

VOLUME: 4/1-2

OCAK - NİSAN 2016

ISSN 0094 - 0143

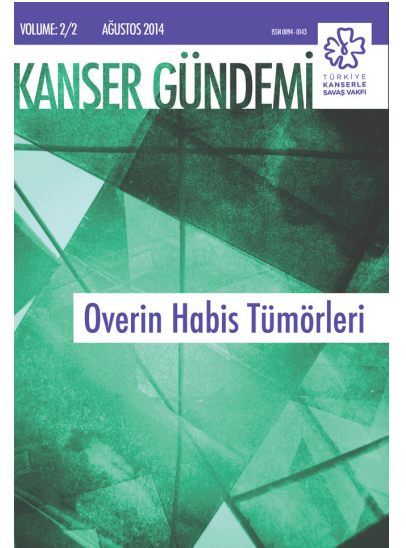
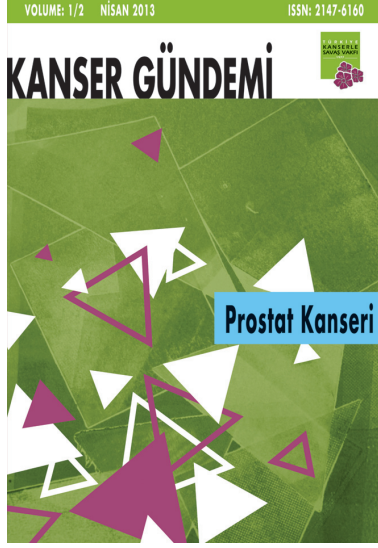


TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

Çocukluk Çağı
Kanserleri

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 4/1-2, Ocak-Nisan 2016

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına

Kapak Tasarım
Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım
Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi
Nisan 2016

•

Basım Yeri
Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı
Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul
Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18
www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Cengiz Canpolat

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Ertuğrul Eryılmaz

*Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Cengiz Canpolat

*Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Gürses Şahin

*T.C. SB. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkolojisi Kliniği*

Dr. İnci Yaman Bajin

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. M. Tezer Kutluk

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. F. Betül Çakır

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Arzu Akçay

*Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Erdener Özer

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Safiye Aktaş

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Yavuz Anacak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Betül Sevinir

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı*

Dr. Metin Demirkaya

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı*

Dr. Serap Aksoylar

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Leyla Ağaoğlu

Acıbadem International ve Fulya Hastaneleri., Pediatrik Hematoloji / Onkoloji

Dr. Zeynep Karakaş

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Serap Karaman

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Selime Aydoğdu

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Funda Çorapcıoğlu

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Deniz Tuğcu

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Ömer Devecioğlu

Özel Şişli Memorial Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü

Dr. Mehmet Kantar

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Gülsan Yavuz

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Ahmet Demir

Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi

Dr. Emre Çeçen

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Nur Olgun

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Bahar Genç

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü

Dr. M. Alp Özkan

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Bengü Demirağ

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

Dr. Elif Güler

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Aykan Özgüven

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Emine Türkkan

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü

Dr. Dilek İnce

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Dr. Bilgehan Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Dr. Nurdan Taçyıldız

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Handan Dinçaslan

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Rejin Kebudi

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Nalan Yazıcı

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Onkoloji-Hematoloji Bölümü

Dr. Neriman Sarı

*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği*

Dr. İnci Ergürhan İlhan

*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği*

Dr. Mustafa Büyükavcı

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Faruk Güçlü Pınarlı

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Hilmi Apak

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Ferhan Akıcı

*İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. İbrahim Bayram

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Can Acıpayam

*Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Murat Elli

*İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. İnci Ayan

Acıbadem Maslak Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Dr. Fatih Erbey

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Gülyüz Öztürk

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ahmet Çelik

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Selim Aksöyek

Özel Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü

Dr. Sema Vural

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü

Dr. Nazmiye Yüksek

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Dr. M. Asım Yörük

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

Dr. Kudret Çağlar

Yenikent Sağlık Merkezi, Lefkoşa, Kıbrıs

Dr. Elvan Çağlar Çıtak

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Didem Atay

Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji KIT Ünitesi

Dr. Kamer Mutafoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi, Palyatif Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Dr. Fatma Demir Yenigülbüz

Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Dr. Ceyhan Bozkurt

İstanbul Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi

Dr. Haldun Öniz

Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği

Kuzey Genel Sekreterliği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve

Kemik İliği Transplantasyonu Kliniği

Dr. Sema Yılmaz

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Burcu Tufan Taş

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Hemşire Yeşim Ören

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Vaka Yönetici Hemşiresi

Hemşire İlknur Yayla

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Hemşirelik Hizmeti Müdürü

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi sayıları, tematik ve sistemlere özgül olmakla beraber; şimdiye kadar hep erişkin tümörlerini irdelemekle, çocuk yaş grubunu ve pediatrik tümörlerle uğraşan değerli meslektaşlarımızı ihmal ettiğimizi düşündük. Bu nedenle elinizdeki sayımızı, pediatrik tümörlere ayırdık.

Pediatrik yaş grubu tümörleri, nöroblastoma, medulloblastoma, hepatoblastoma, rabdomyosarkoma, Wilms tümörü gibi spesifik tümörleri ve çocuk yaş grubunda travmayı takiben en önemli ölüm nedeni olmasıyla, bu kontenjanı fazlasıyla haketmektedir. Bu denli geniş bir konuyu bir dergi sayısına sığdırmanın güçlüğü ortadadır. Nitekim, bu sayımız, farkedileceği gibi, dergi hacmini zorlamış; ancak konunun genişliği gözönünde bulundurularak, kapsam kısıtlamasına gidilmeden, 2016 yılının 1 ve 2. sayısı olarak basılmıştır.

Bu sayı vesilesiyle bir kez daha, başta Bedii Gorbon hocamız olmak üzere Vakfımızın kurucularını, dergimizin kurucusu Metin Aran hocayı, yine yakın yıllarda kaybettiğimiz, Vakıf'a çok emeği geçmiş Ali Haydar Taşpınar, Mehmet Sakaoğlu ve Kadri Kahraman hocalarımızı rahmetle anıyoruz.

TKSV, genç araştırmacıları teşvik amacıyla her yıl Ulusal Onkoloji Kongre'lerinde en başarılı 3 bildiriye ödül, ayrıca onkoloji alanında çalışan bilim insanlarımıza Bilim Ödülü vermektedir. Söz konusu ödüllerin koşulları ve başvuru formlarına www.kanservakfi.com bağlantısından ulaşabilirsiniz. Ayrıca, onkoloji dalında çalışan genç araştırmacılara verdiğimiz burslar da sürmektedir.

2016 yılı ilk sayımızın onkoloji camiasına ve tüm meslektaşlarımıza yararlı olması dileğiyle, saygılar sunuyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji yan dal uzmanlığına başlamamın üzerinden henüz çok uzun bir süre geçmemiş olmasına rağmen hematolojik ve onkolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde çok büyük ilerlemeler kaydedildi. Çocukluk çağı kanserinin neredeyse ölümcül bir hastalık olduğu dönemler artık yerini birçok çocukluk çağı kanserinin iyileştirilebildiği bir döneme bıraktı. Son yıllarda onkolojinin temel bilimi, moleküler biyolojisi ve genetiği ile ilgili bildiklerimiz o kadar arttı ki mesleğe yeni başlayan genç meslektaşlarımızın bizden daha kısa sürede kanseri daha üstün bir başarı ile tedavi edeceklerine inancımız tam. Tüm bu gelişmeler yalnız onkolojideki ilerlemeler sayesinde değil aynı zamanda paralel olarak radyoloji, radyasyon onkolojisi, cerrahi ve destek tedavisindeki gelişmeler sayesinde de gerçekleşti. Kısa sayılabilecek meslek yaşamımızda bu gelişmelere tanık olmak hepimiz için bir ayrıcalık ve onur kaynağıdır.

Pediyatrik Onkolojide multidisipliner yaklaşımın önemini bir kez daha vurgularken Kanser Gündemi Dergisi'nin bu sayısında Pediyatrik Onkolojik ve Hematolojik-Onkolojik hastalıkları bu bakış açısıyla irdelemeyi amaç edindik. Umarız amacımıza ulaşmışızdır. Bize bu olanağı sağlayan ilgili kişilere çok teşekkür eder sayıda emeği geçen tüm bilim insanlarına huzurunuzda şükranlarımı sunarım.

Prof. Dr. Cengiz CANPOLAT

Sayı Editörü

İÇİNDEKİLER

KANSER İMMÜNOLOJİSİ VE METABOLİZMASI	15
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Eryılmaz, Prof. Dr. Cengiz Canpolat <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i> Doç. Dr. Gürses Şahin <i>T.C. SB. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkolojisi Kliniği</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	21
Uzm. Dr. İnci Yaman Bajin, Prof. Dr. M. Tezer Kutluk <i>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLERİNİN VE LÖSEMİLERİNİN GENETİK ÖZELLİKLERİ	26
Doç. Dr. F. Betül Çakır <i>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i> Doç. Dr. Arzu Akçay <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ: HİSTOLOJİK VE MOLEKÜLER PATOLOJİK ÖZELLİKLER	32
Prof. Dr. Erdener Özer <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı</i> Doç. Dr. Safiye Aktaş <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ	48
Prof. Dr. Yavuz Anacak <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i> Prof. Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu <i>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
KEMOTERAPİ VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER	55
Prof. Dr. Betül Sevinir, Doç. Dr. Metin Demirkaya <i>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı</i>	
AKUT MYELOSİTER LÖSEMİ	60
Prof. Dr. Serap Aksoylar <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİ	66
Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu <i>Acıbadem International ve Fulya Hastaneleri, Pediatrik Hematoloji / Onkoloji</i>	

MYELODİSPLASTİK SENDROM	72
Prof. Dr. Zeynep Karakaş, Doç. Dr. Serap Karaman, Uzm. Dr. Selime Aydoğdu <i>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
HODGKİN LENFOMA	78
Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu <i>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ	84
Doç. Dr. Deniz Tuğcu <i>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Ömer Devecioğlu <i>Özel Şişli Memorial Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü</i>	
ASTROSİTOM	95
Prof. Dr. Mehmet Kantar <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
MEDULLOBLASTOM	103
Prof. Dr. Gülsan Yavuz <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
KRANIOFARINGIOM	111
Doç. Dr. Ahmet Demir <i>Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi</i>	
KOROID PLEKSUS KARSINOMU	114
Doç. Dr. Ahmet Demir <i>Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi</i>	
MENENJİOM	117
Doç. Dr. Ahmet Demir <i>Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi</i>	
NÖROBLASTOM	120
Doç. Dr. Emre Çeçen <i>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Nur Olgun <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ	126
Uzm. Dr. Bahar Genç <i>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü</i>	
Prof. Dr. M. Alp Özkan <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	

ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER TÜMÖRLERİ	135
Uzm. Dr. Bengü Demirağ <i>İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği</i> Prof. Dr. Elif Güler <i>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ	141
Ydr. Doç. Dr. Aykan Özgüven <i>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i> Uzm. Dr. Emine Türkkân <i>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ	147
Doç. Dr. Dilek İnce <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı</i> Prof. Dr. Bilgehan Yalçın <i>Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı</i>	
RETİNOBLASTOM	154
Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız, Doç. Dr. Handan Dinçaslan, Uzm. Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı</i>	
RABDOMİYOSARKOM	163
Prof. Dr. Rejin Kebudi <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
RABDOMYOSARKOM DIŞI YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	172
Doç. Dr. Nalan Yazıcı <i>Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Onkoloji-Hematoloji Bölümü</i>	
KEMİK TÜMÖRLERİ	178
Doç. Dr. Neriman Sarı, Prof. Dr. İnci Ergürhan İlhan <i>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği</i>	
ENDOKRİN TÜMÖRLERİ	184
Doç. Dr. Mustafa Büyükcavcı <i>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUK VE ADOLESAN TİROİD KANSERLERİ	188
Prof. Dr. Faruk Güçlü Pınarlı <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
HİPOFİZ ADENOMLARI	194
Prof. Dr. Faruk Güçlü Pınarlı <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	

NAZOFARİNGS KANSERİ	197
Prof. Dr. Hilmi Apak <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Ferhan Akıcı <i>İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
MALİGN CİLT TUMÖRLERİ	202
Doç. Dr. İbrahim Bayram <i>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Doç. Dr. Can Acıpayam <i>Sütcü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ADRENOKORTİKAL TUMÖRLERİ	207
Prof. Dr. Murat Elli <i>İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Prof. Dr. İnci Ayan <i>Acıbadem Maslak Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü</i>	
ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	211
Doç. Dr. Fatih Erbey, Prof. Dr. Gülyüz Öztürk <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
KANSERLİ ÇOCUKLARDA CERRAHİ GİRİŞİMLER TEMEL İLKE VE KAVRAMLAR	218
Prof. Dr. Ahmet Çelik <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Selim Aksöyek <i>Özel Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü</i>	
ONKOLOJİK ACİLLER	225
Uzm. Dr. Sema Vural <i>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü</i>	
Ydr. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek <i>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE TEDAVİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ	235
Uzm. Dr. M. Asım Yörük <i>Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği</i>	
Doç. Dr. Kudret Çağlar <i>Yenikent Sağlık Merkezi, Lefkoşa, Kıbrıs</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDEN SAĞ KALANLARDA GÖRÜLEN İKİNCİL KANSERLER	243
Prof. Dr. Elvan Çağlar Çıtak <i>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Didem Atay <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji KIT Ünitesi</i>	

PEDİATRİK PALYATİF BAKIMIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE KANSERDE FİZİKSEL SEMPTOM KONTROLÜ	251
Prof. Dr. Kamer Mutafoğlu <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Palyatif Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi</i> <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Fatma Demir Yenigülbüz <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı</i>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE DESTEK BAKIM	256
Doç. Dr. Ceyhan Bozkurt <i>İstanbul Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi</i>	
Uzm. Dr. Haldun Öñiz <i>Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Kliniği</i>	
KANSER VE ETİK	267
Doç. Dr. Sema Yılmaz, Uzm. Dr. Burcu Tufan Taş <i>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı</i>	
PEDİATRİK ONKOLOJİDE EN SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLAR VE HEMŞİRELİK BAKIMI	272
Hemşire Yeşim Ören <i>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Vaka Yönetici Hemşiresi</i>	
Uzman Hemşire İlknur Yayla <i>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Hemşirelik Hizmeti Müdürü</i>	
Yazım Kuralları	278
T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları	279



KANSER İMMÜNOLOJİSİ VE METABOLİZMASI

Dr. Ertuğrul Eryılmaz⁽¹⁾, Dr. Cengiz Canpolat⁽¹⁾, Dr. Gürses Şahin⁽²⁾

(1) Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) T.C. SB. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkolojisi Kliniği

Özet:

Kanser immunolojisinin ve metabolizmasının anlaşılması için son yıllarda çok farklı alanlarda ortaya konulan gelişmeler, konuyla yakından ilgili onkolog, immunolojik bilimler ve diğer temel bilimler saha çalışanlarını oldukça heyecanladırıcı yeni bulguları ortaya çıkarmaya devam etmektedir. Konu hakkında yeni anlaşılan immunolojik kanıtlar bu konudaki derin gelişmelerin önemli basamaklarını oluşturmaktadır. Kanserın önlenmesi, tedavisi veya en azından kontrol altında tutulması konusunda önemli tedavi yeniliklerini sunan bu çalışmaların, kemoterapi protokollerine katılımı, kemik iliği nakli ünitelerinde kullanımı de ve yeni gelişmekte olan kanser aşuları aşuları son on yılın katkıları olarak pratiğe de yansımaktadır. Kanser tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olmak üzere Kanser biyolojisini ve immunolojisini daha iyi anlamamız önemli bir boyuttur. İmmunolojinin anlaşılması ile gelişen Antijen, antikor preparatlarının tanı ve tedavide kullanımları heyecan vericidir. Kanser hücrelerinin büyüme ve proliferasyonu sırasında gereksinimlerini karşılamak için hücre metabolizmasının yeniden düzenlenmesi, Warburg etkisi olarak bilinir. Bu metabolik ihtiyacın karşılanmasında kullanılan primer mekanizmaların anlaşılmasında önemli olan bu etki ile beraber mitokondrial metabolizma bozuklukları ile karsinogenez ilişkisini gösteren kanser metabolizmasını anlatan yeni gelişmeler konunun dikkat çeken diğer öğeleri arasında yer almaktadır.

Summary:

New developments in several disciplines in the last few years have given new insights to oncologists, immunologists and other related sciences about the cancer immunology, metabolism which are exciting. New evidences in cancer immunology helps prevention, treatment and/or at least control of the disease by using new licenced treatment modalities in chemotherapy and in transplantation. New developments in cancer vaccine had brought a decade of new study results in the subject. Understanding cancer biology and cancer immunology is a new dimension in this area which in turn will help using new antibody, new antigen sources as exciting new methods for diagnosis, follow-up and treatment. Cancerous cells must rearrange cellular metabolism to satisfy the high demands of cell growth and proliferation. Warburg effect is one of the primer mechanism used by cancer cells to provide these metabolic needs. In recent years, there have been a number of new discoveries connecting known aberrations in cancer metabolism with carcinogenesis. These discoveries will help us understand cancer biology better and develop new strategies in cancer treatment.

Kanser immunolojisi

Peter Gorer 1937 de MHC yi (Major Histocompatibility Complex), Temel Doku Uygunluğu bileşeni olarak tanımladığında^(1,2), kanser immünitesinin, otoimmüniteden ayrımının açık ve ilk olarak olarak vurgulandığı bu bilimsel gelişme, kanser immunolojisi kavramının ayrı bir antite olarak anlaşılmasına katkı da bulunmuş, bunu izleyen yıllarda son yirmi yılda görece büyük adımlar atılması ile Moleküler Biyoloji, Viroloji, Genetik, Biyokimya ve İmmünoloji Bilimlerinde Kanser in moleküler yapısının anlaşılmasında birbiriyle bağlantılabilen önemli gelişmeler bildirilmiştir⁽³⁻⁸⁾.

Kanser hücrelerinin tamamında olmamakla beraber çoğunda gen ekspresyonunda epigenetik değişiklikler meydana gelmekte ve çoğun on veya daha fazla sayıda mutasyon gerçekleşmesi sonrasında malign potansiyele ulaşılmaktadır. Bununla beraber, daha fonksiyonel nitelikli Erb B, Erb A, N-Ras, K-Ras, Myc, Abl, P53, Bcl-2, NF1, WT1 gibi bir çok kanserle ilişkili gen de tanımlanmıştır. Bu genetik değişiklikler enzim aktivitesi, reseptör oluşumu, supressör etki gibi doğrudan proliferatif sonuçları doğurmaktadırlar⁽⁹⁾.

Kronik Myeloid lösemide kromozomal translokasyonun ispatı⁽³⁾, gen düzeyinde somatik mutasyonların kanser hücrelerine ait rejeksiyon antijenlerinin oluşumuna etkisi^(4,5) genetik değişikliklerin kanser hücrelerinde yarattığı immunolojik değişikliklere diğer örnekler olarak gösterilebilirler.

Kanser oluşumunda ilk evre Protoonkogen- onkogen dönüşümüyle desteklenen irreversible olan Tumor initiation = Tumor farklılaşması devresidir⁽¹⁰⁾.

Bu evrenin toplu olarak ve premalign lezyonlara dönüşümü, kimyasal veya dönüştürücü durumun etkisi altındadır ve kanser gelişiminin ikinci evresi olarak, tumor promosyonu ismi ile anılırlar^(11, 12).

Premalign lezyonların neoplazm veya Kasinoma in-situ dönüşümü, invazyon evresidir. Bu evre ilk kanser hücrelerinin görüldüğü aşamadır⁽¹³⁾.

Kanser progresyonu olarak adlandırılan son evre ise 1cm2 çapında olan ve on milyar hücre içeren bir lezyondur. Bu aşamaya gelmek için 30 jenerasyonun geçtiğini, en son metastaz aşamasında sadece 10 jenerasyonun daha geçeceğini, bu sayıyı oldukça yükselterek bütün vücudu saracağını kabaca söyleyebiliriz⁽¹³⁾.

Kanser in gelişiminde etkili oldukları tespit edilen ve kanser hücrelerinin ürettiği sitokinlerce kanser oluşum mekanizmasına dönük tespitler her geçen gün artmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾. (Tablo 1) Sitokinlerin kanseri besleyici, koruyucu ortam denilebilecek stroma gelişmesine olan bu katkısı, kanser dokusuna T lenfositlerin ulaşmasına ve

diğer bağışıklık sisteminin kanser baskılayıcı etkilerine de bir bariyer oluşturur⁽¹⁴⁾. Bunun yanında IFNa, IFNb, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, GMC-SF, TNF gibi diğer sitokinler de kansere immun cevabı kompleks bir mekanizma halinde etkileşerek sürdürür⁽⁹⁾.

VEGF (Vascular Angiogenic Growth Factor)	Proangiogenik /yeni damar yapımı
TGF-β (Transforming Growth Factor-Beta)	Tümör Stroması geliştirici
IL-6 (İnterlökin 6)	STAT 3 aktiveleştirici (signal transducer and activator of transcription) kronik inflamasyonun kansere progresyonunda görevlidir.
SDF 1 (Stroma Derived Factor)	Hipoksi ile indüklenen Proangiogenik etki

Tablo 1: Kanser dokusunun gelişimine ve stromanın oluşumuna katkıda bulunan sitokinlerden bazıları

Kanser hücrelerinin organizma içinde bir yabancı gibi algılanması, enfeksiyöz bir ajana verilen immun cevaptan farklıdır. Söz konusu durumda nonenfeksiyöz bir hücre sitostatik, sitolitik saldırıya uğramaktadır. Bu spesifik olmayan saldırı NK (Natural Killer) hücreleri, Aktive makrofajlar, nötrofiller ile başlar ve daha spesifik olarak CTLs (Sitolitik T Lenfositler) in major mekanizmadan sorumlu olduğu bir bağışıklık mekanizması işletilerek tümör hücreleri öldürülür. T lenfositlerinin CD4 + T helper (Th) alt grubu kanser hücrelerine MHC II ye ait bir reaksiyon örneği verirken, CD8+ Sitotoksik T (Tc) alt grubu ise MHC I e ait bir reaksiyon vermektedir⁽¹⁵⁾.

Normal dokuda ve/veya sadece kanser dokusunda üretilen bazı proteinler ve hormonların yükselmesi, hücre yüzeyine ait antijenlerin farklılıklarının akım sitometrisi ile tespiti, tümör markeri olarak kullanılan immunolojik antijenlere örnek gösterilebilirler⁽¹⁵⁾. (Tablo 2).

Karsinogen Embriyonik Antijen	Kolon, Meme, Akciğer, over Adenokarsinomları
Ca 19-9	Kolon, Pankreatik ve Meme Kanseri
Ca 125	Over Kanseri
Prostat Spesifik Antijen	Prostat Kanseri
Alfa Fetoprotein	Hepatokarsinoma, Gonadal germ hücre tümörü
CALLA (CD10) (Akut Lenfoblastik Lösemi/Antijeni)	Akut Lenfoblastik Lösemi
Monoklonal İmmunoglobulin	Myelom
CD25	Hairy Cell Lösemi, Yetişkin T hücreli Lösemi/lenfoma
CD30	Hodgkin Lenfoması

Tablo 2 : Tümör Markerleri

Pratikte kullanılan çeşitli kanser markerleri aslında antijen özelliğindeki tümör immunolojisi öğeleridir. Bu durum, çeşitli kanser tanısı ve takibinde pratikte kullanılmaktadır. Ancak birçoğu spesifik değildirler.

Tedavi olarak geliştirilen ve lisanslı kullanımı artan yeni yeni antikorların son yıllarda giderek artan sayıda var olan kemoterapi protokollerine ekleniyor olması kanser immunolojisinde gelinen noktanın bir başka başarılı örneğini oluşturmaktadır (Tablo 3)^(16, 17).

Antikor	Antijen	Kanser	Lisans
Herceptin, Trastuzimab	HER2/ Neu reseptör	Meme Kanseri	Var
Rituxan	CD20	Non Hodgkin B Hücreli Lenfoma	Var
Erbix, Cetuximab	EGFR	Metastatik Kolorektal Kanser	Var
Campath	CD52	KLL	Var
Zevalin Radioimmün Antikor (İndium 91 ile konjuge)	CD20	Refrakter B Hücreli Lenfoma	Etkin
Bexaar, Tositumomab Radioimmün Antikor (Iodine 131 ile konjuge)	CD20	Refrakter B Hücreli Lenfoma	Etkin
Mylotarg (Calicheaycin toxin) Gemtuzumab, Ozogamicin	CD33	AML	Var
Huj 591	PSA	Prostat Kanser	Klinik Çalışma aşamasında
Bevacizumab	VEGF	Kolorektal Kanser (Metastatik)	Var

Tablo 3: Kanser tedavisinde kullanıma girmiş bazı Antikorlar hastalığa spesifik olmamakla beraber, akıllı,güdümlü tümör hücrelerini doğrudan hedef alan bir tedavi yöntemini kullanabilmeye imkan sağlamaktadır.

Kanser aşılırları ve transplantasyon immunolojisinde son yıllarda artan pratik sonuçlar ve teorik çalışmalar oldukça umut verici bir seviyeye ulaşmıştır.

Kanser metabolizması

Kanser kontrolsüz klonal hücre artımına neden olan genetik heterojen bir hastalıktır. Kanser hücrelerinin klonal büyüme ve proliferasyon gereksinimlerini karşılamak için hücre metabolizmasında yeniden düzenleme yapmak zorundadır. Kanser hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu sağlayan çok sayıda değişik metabolik mekanizmalar mevcuttur. Bu metabolik yollar arasında enerji metabolizması kanser patogeneğinde önemli rol oynayan unsurlardan birisidir. Burada enerji metabolizmasının hipoksi ,onkogenler , karbohidrat protein ve lipid ve mitokondrial metabolizma ile etkileşimleri sonucunda kanser gelişimi üzerindeki etkileri genel olarak incelenecektir.

Kanser hücrelerinde enerji metabolizması ile ilgili olarak glukoz kullanımının arttığı ilk kez Otto Warburg tarafından 1920 yılında tanımlanmıştır. Kanser hücreleri oksijenli ortamda anerobik glikoliz yaparlar. Bu duruma aerobik glikoliz denir. Warburg etkisinin gelişiminde 1- ilk aşamada yetersiz solunum ve hipoksi karsinogenezi başlatır 2- yetersiz oksijenizasyon ve enerji glikoliz ile kompanze edilir 3-kanser oksijenli ortamda bile anaerobik glikolize devam eder 4- Bu durum geri dönüşümsüz olur^(18, 19). Warburg etkisini başlatan en önemli faktör bir transkripsiyon faktörü olan HIF-1 α (hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa) proteinidir. Bu faktörün temel görevi hipoksi durumunda mTOR ile birlikte hücrenin

metabolik adaptasyonun sağlamasıdır. HIF-1 α glukoz metabolizması ile birlikte aminoasit, nükleotid metabolizması ve pH düzenlenmesinde fonksiyon görür. VEGF(vasküler endotelial büyüme faktörü) salınımı ile anjiyogenezi kontrol eder. Ayrıca DNA metilasyon ve histon asetilizasyon statusunu etkileyerek epigenetik değişikliklerle hücre farklılaşmasını engeller. Myc ,p53, mtor gibi diğer faktörlerle birlikte çalışarak kanser hücrelerinin metabolik adaptasyonunu sağlar⁽¹⁸⁻²¹⁾.

HIF-1 α yukarıda sözü edilen Warburg etkilerinin tüm aşamalarında katkısı vardır. HIF-1 α oksijensiz ortamda ise PDH (prolin hidroksilaz) aktivitesinin azalmasına bağlı olarak yıkılmaz. Tümörün ilk aşamasından itibaren aktivitesi artarak Warburg etkisinin tetiklenmesine neden olur^(21, 22). HIF-1 α sitoplazmada bulunan glikoliz yolağındaki hız kısıtlayıcı enzimlerin kontrolsüz çalışmasına sağlayarak glikolizdeki anormal artışa neden olur. Kanser hücreleri oksijenin varlığından bağımsız olarak piruvatın büyük çoğunluğunu laktata dönüştürür. Kanserli bir hücredeki glikoliz yolunda görülen diğer mekanizma bozukluğu piruvat kinaz (PK) basamağındadır. Normal dokularda glikolizin son basamağında fosfoenol piruvatın (PEP) piruvata dönüşümünü sağlayan PK (piruvat kinaz) dominant izoformu M1PK bulunur. Kanser hücrelerinde ise aktivitesi M1'e göre düşük M2PK izoformu bulunur. Myc onkogeni LDHA ve HKII gibi anahtar glukolitik enzimleri ekspresyonun artırarak benzer etki gösterir^(20, 22-24).

Warburg etkisi ile gelişen bu aerobik glukolitik mekanizmanın çok önemli metabolik sonuçları vardır. İlk aşamada glukozdan mitokondrial solunum ile elde edilecek toplam 36 ek ATP yerine hücre ancak 2 ATP kazanabilir. Bu hücre için çok önemli enerji kaybıdır. Bu durum değişik mekanizmalarla giderilir. Bu mekanizmalar arasında hücre yüzey glukoz reseptör sayısı HIF-1 α yoluyla artırılır. Glukoz taşıyıcılarından GLUT1, 2, 3 (glukoz transporter) aktivasyonları söz konusudur. Böylece vaskularizasyon sorunu olan kanser hücrelerine kandan glukoz girişi normal hücreye göre 5-10 kat daha fazla olur. Bu yöntemle tümör hücrelerine diğer somatik hücrelere göre çok yüksek ölçüde glukoz girişi sağlanmış olur. Kanser tanı ve evrelendirilmesinde kullanılan PET görüntülenme yöntemi kanser hücrelerinin aerobik glikoliz nedeniyle yüksek oranda glukoz kullanması esasına göre çalışır^(18-20, 25).

Glikozun mitokondri dışı aerobik solunumda kullanılması glukozdan enerji eldesini kısıtlar. Ancak bu inhibisyonun kanser hücreleri için çok önemli yararları da vardır. Bu inhibisyon glukoz yıkım ürünlerinin pentoz fosfat gibi yan yolların aktive olmasıyla nükleotit , serin amino asiti , membran için kullanılan lipid sentezi

gibi hücre için gerekli yapı taşlarının yapımında kullanılır. Bu etki ile aerop glikoliz tümör hücreleri için anabolizan etki gösterir^(19, 25).

Anerobik glikoliz yolunda privat dehydrogenaz ile asetil koenzim A ya çevrilemeyen privat laktik dehydrogenaz (LDH) ile laktata çevrilerek hücre dışına atılır. Hipoksi ve Warburg etkisi tümör hücrelerinde LDH yüksekliği görülür. Hücre dışına atılan laktat endotel hücreleri tarafından alınır. Endotel hücreleri yüksek laktat düzeyinde ve hipoksi ile birlikte HIF-1 α yolağı ile anjiogenesisi başlatır. Dolaşımda bulunan laktat ise karaciğerde kori döngüsü ile 6 ATP ve 2NADH harcanarak glukozu çevrilerek tekrar dolaşıma salınır. Karaciğer enerji kaynaklarını bu metabolik kompanzasyon yoluyla hızla kaybeder⁽²⁴⁾. Kanser hastalarında bu metabolik değişiklikler temel alınarak beyin tümörlerinde manyetik rezonans görüntüleme de kanser bölgesinin kolin kreatinin N-asetyl aspartat laktat düzeyleri incelenerek metastaz ödem ayırımı yapılabilmektedir^(26, 27).

Kanserli kişilerde beslenme problemleri, glukozun tümör dokusu tarafından aşırı harcanması, glikoliz yolağı'nın bozulması, ektopek insülin ve/veya somatomedin gibi insulin benzeri hormonların sekresyonu hipoglisemiye neden olabilir. Bunlara ek olarak; protein yıkımı sonucu artan glukoneogenez, kronik açlık, yatak istirahati, sepsis ve malnütrisyon nedeniyle endojen insulin salınımı azalır. Artan TNF- α 'nın da katkısı ile glukoz intoleransı gelişip nadir de olsa hiperglisemi tablosu görülebilir. Ancak hipoglisemik veya hiperglisemik şartlarda tümör hücreleri yukarıda sözü edilen mekanizmalar sonucunda kan şekeri düzeylerinden en az düzeyde etkilenir. Sonuç olarak kanser hücresi metabolizma paraziti gibi normal hücrelerin enerjisini harcayarak onlara zarar verir. Özellikle, glukoneogenez aktivitesindeki aşırı artış nedeniyle enerji kullanımı yaklaşık %50 oranında artar bu da hastada 0,5–1 kg/ ay kilo kaybı ile sonuçlanır^(20, 28).

Dokularda yetersiz enerji kaynağı ve sitokin salınımı nedeniyle dokularda protein yıkımı ve lipoliz gelişir. Protein yıkım ürünleri hücrelerde glukoneogenez ve tümör hücresi tarafından yapı taşları olarak kullanılır. Glukozun glikoliz ve TCA'da(trikarboksilik asit- sitrat döngüsü) verimli bir şekilde metabolize edemeyen kanser hücresi yağ asitlerini ve glutamini enerji kaynağı olarak kullanır. Protein yıkımı olarak ortaya çıkan glutamin mitokondride glutaminaz aktivitesiyle glutamata, glutamat ise glutamat dehidrogenaz ile α -ketoglutarata dönüşürerek TCA siklusuna katılır. Tümör hücresi için glutamin şekerden tatlıdır. Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopik analiz ile yapılan bir çalışmada glioblastoma kanser hücrelerinde TCA için karbon kaynağının glutamin olduğu tespit edilmiştir. Özellikle mi-

tokondrial glutaminoliz myc oncogen bağımlıdır. Ortamdan glutaminin çekilmesi tümör hücrelerinin apoptosisi ile sonuçlanır^(20, 24, 29-32).

Kanserde lipid metabolizmasında önemli değişiklikler olur. Bu değişiklikler arasında mitokondrial yağ asit oksidasyonu için serbest yağ asit ve gliserol döngüsü artar, serbest yağ asit oksidasyonu artar, lipoliz artar, lipogenez ise azalır. TNF- α glukoneogenez, lipolizi ve proteolizi aktive ederken glikojenez, lipogenez ve protein sentezini inhibe eder. Makrofajlardan salınan TNF- α 'nın lipoprotein lipaz inhibisyonu yaptığı ve böylece yağ depolanmasını önlediği gösterilmiştir. Yağ mobilizasyonunun artışı kanserde, yağ asidi metabolizmasında hiperaktiviteye neden olur. Açığa çıkan gliseroller, glukoneogenezde kullanılırken FFA'lar ise ATP eldesi için mitokondride okside edilir^(28, 29, 33-35).

Kanser hücrelerinde bu metabolik etkilerin en önemli nedenlerinden birisi anormal hızda büyüme ve çoğalma gösteren kanser hücresinin yetersiz perfüzyona bağlı hipoksi gelişmesidir. Hücre içi hipoksi ve asidoz gözlenir. Kanser hücresi bu anormal durumu bile kendisi için vaskularizasyon için indukleyici bir avantaj olarak kullanır. Hipoksi durumunda alfa ketoglutarat suksinat reaksiyonunu ve bir oksijen duyarlı enzim olan PDH fonksiyonunu bozarak hipoksi induced faktörün hidroksillenerek ubiquitinasyon yolağı ile yıkımını engeller. HIF-1 α stabilitesinin artımı metabolik etkilerin en önemli mekanizmalarından birisidir. Özellikle onkogenlerin örnek olarak ras, myc oncogenlerinin HIF1 a ile birlikte hareket ettiği glikolitik enzimler üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir^(18, 21).

Tümör hücrelerinde enerji metabolizma bozuklukları mitokondri yapı ve fonksiyonu ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda kanser hücrelerine normal mitokondri transferinde karsinogenezin baskılandığı, normal hücrelere kanser mitokondri transfer edildiğinde ise karsinogenezin tetiklendiği görülmüştür. Özellikle kanser hücre tüm genom incelenmesi sonucu özellikle glial tümörlerde olmak üzere karsinogenezisden mitokondrial proteinlerin sorumlu olduğu görülmüştür. Literaturede krebs siklus tüm enzimlerinin ve kompleks I ve kompleks III gibi elektron transfer zincir protein zincir ilişkili proteinlerinin bozukluklarının değişik kanser türlerinin karsinogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(35, 36). Krebs siklus enzimlerinden ortaya çıkan metabolitler HIF1a transkripsiyon faktör yıkımını sağlayan hücrel mekanizmaları bozarak karsinogenezisde rol oynarlar. Kanser hücrelerinde mitokondrial yapı ve enzimlerinde fonksiyon bozukluğu füzyon ve fizyon mekanizmalarında değişiklikler bildirilmiştir. Bu metabolik de-

ğişiklikler genel olarak kanser hücrelerinde azalmış mitokondrial aktivite neden olur^(20, 35, 36).

Sonuç olarak kanser genetik bir hastalıktır ve bu hastalığın metabolik ve immün sonuçları vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanserin gelişmesinde metabolik bozuklukların ve kanser immünesinin anlaşılmasının önemi daha iyi anlaşılmıştır. Kanser metabolizma bozuklukları tam olarak bilinmemekte, kanser immuno-

lojisinde sitokinlerin karmaşık hiyerarşisi çözülemekte, onkogen ve tümör supressör genlerin bu değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle kanser immünojenisi ve metabolizması konusunda yeni çalışmalar kanser gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *J. Pathol Bacteriol.* 1937; 44: 691-697
2. Gorer PA. Some recent work on tumour immunity. *Adv Cancer Res.* 1956; 4:149-186
3. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining *Nature* 1973; 243:290-293
4. Monach PA, Menedith SC, Siegel CT, Schreiber H. A unique tumour antigen produced by a single amino acid substitution. *Immunity.* 1995; 2:45-59
5. Wölfel T, Hauer M, Scheider J. et al. A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytotoxic T lymphocytes in a human melanoma. *Science.* 1995; 269: 1281-1284
6. Pekarek LA, Starr BA, Toledano AY, Schreiber H. Inhibition of tumor growth by elimination of granulocytes. *J Exp. Med.* 1995; 181:435-440
7. Fridlender ZG, Sun J, Kim S et al Polarization of tumor-associated neutrophil type by TGF Beta: N1 versus N2 tan. *Cancer Cell.* 2009; 1:183-194
8. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Et al IL-6 and stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell.* 2009; 15:103-113
9. Sunil Kumar Mohatny, K sai Leela. Text book of Immunology 2nd Ed Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2014. Tumor Immunology Chapter14: Pages 200-213
10. Shubik P. Current Status of Chemical Carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1972; 69:1052-1055
11. Berenblum I, Shubik P. A new, quantitative, approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *Br J Cancer.* 1947; 1:383-391
12. Berenblum I. A re-evaluation of the concept of co-carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res.* 1969; 11:21-30
13. Franklin WA, Gazdar AF, Haney J et al Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field carcinogenesis. *J. Clin Invest* 1997; 100: 2133-2137
14. William E. Paul Fundamental Immunology. 7th Ed Lippincott Williams & Wilkins 2013. Chapter 47 Cancer Immunology: Pages 1200-1235
15. Abul K. Abbas, Andrew H. Litchman, Shiv Pillai Basic Immunology. 4th Ed Elsevier 2014. Chapter 10 Immune Responses against Tumors and Transplants: Pages 189-207
16. David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt. Immunology 7th ed Mosby Elsevier. 2006. Immunity to Cancers : pages 401-423
17. Peter Wood. Understanding Immunology 2nd Ed University of Manchester / Pearson Prentice Hall. 2006. Manipulating the immune system: transplantation and tumours: Pages 274-293
18. Heiden MGV, Antley LC, Thompson CB Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation *Science.* 2009; 22; 324: 1029-1033.
19. Seyfried TN, Flores RE, Poff AM et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis* 2014; 35:515-527
20. R Erdamar H, Kazancı FH, Gök S. Kanserde biyokimyasal değişiklikler. *J Clin Anal Med* 2015; 5 supp3: 430-8
21. Masson N and Ratcliffe PJ Hypoxia signaling pathways in cancer metabolism: the importance of co-selecting interconnected physiological pathways *Cancer & Metabolism* 2014; 2:3
22. Marxsen JH, Stengel P, Doege K, Heikkinen P, Jokilehto T, Wagner T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction

- of HIF- α -prolyl-4-hydroxylases. *Biochem J* 2004; 381(Pt 3):761-7.
23. Geschwind JF, Georgiades CS, Ko YH, Pedersen PL. Recently elucidated energy catabolism pathways provide opportunities for novel treatments in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(3):449-57.
 24. Anso E Mullen AR, Felsher DW, Matés JW et al. Metabolic changes in cancer cells upon suppression of MYC. *Cancer & Metabolism* 2013; 1:7
 25. Cantor JR, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: One Hallmark, Many Faces. *Cancer Discov* 2012; 2(10): 1–18.
 26. Airley RE, Mobasheri A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics. *Chemotherapy* 2007; 53(4):233-56.
 27. Artzi M, Bokstein F, Blumenthal DT, Aizenstein O, Liberman G, Corn BW, et al. Differentiation between vasogenic-edema versus tumor-infiltrative area in patients with glioblastoma during bevacizumab therapy: A longitudinal MRI study. *Eur J Radiol* 2014; 83(7):1250-6.
 28. Leone A, Gennaro ED, Bruzzese et al. Cancer and metabolism. In: Zappia V, Panico S, Russo GL (eds) *Advances in Nutrition and Cancer 1st edn*, Springer-Verlag, Berlin, 358-360
 29. Yin C, Qie S, Sang N. Carbon source metabolism and its regulation in cancer cells. *Crit Rev in Eukaryot Gene Expr* 2012; 22(1):17-35.
 30. Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci* 2010; 35(8): 427-33.
 31. Cancer metabolism: Is glutamine sweeter than glucose? Weiqin Lu, Helene Pelicano, and Peng Huang, *Cancer Cell*. 2010 September 14; 18(3): 199–200.
 32. Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci* 2010; 35(8): 427-33.
 33. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer*. 2013 April ; 13(4): 227–232
 34. Tisdale MJ. Wasting in cancer. *Journal Nutr* 1999; 129(1S Suppl): 243s-6s.
 35. Boland ML, Chourasia AH, Macleod KF. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Frontiers in Oncology* 2013; 38; 292: 1-27,
 36. Gaude E, Fezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer & Metabolism* 2014; 2:10



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. İnci Yaman Bajin, Dr. M. Tezer Kutluk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağı kanserleri tüm dünyada nadir görülür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada 15 yaş altında kanser görülme insidansı yılda 180 000 kadarken, yine 15 yaş altında kanser nedeni ile senede 90000 çocuk kaybedilmektedir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındakazalardan sonra ikinci en sık ölüm sebebidir. Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızları son yıllarda gelişmiş ülkelerde %80' lere ulaşmış iken, ülkemizde bu oran %70' ler civarında, orta ve düşük gelir düzeyli ülkelerde ise % 10-50 arasındadır. Önemümüzdeki yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızlarını daha ileri düzeylere çıkartabilmek için çok uluslu, çok merkezli multidisipliner çalışmalar yapılması özel bir önem arz etmektedir.

Summary:

Cancer is very rare in childhood. According to World Health Organization statistics under the age of 15, cancer incidence is 180 000 cases/per year and also under 15 years of age approximately 90000 children die because of cancer every year. In high income countries, it is the second most common cause of childhood deaths after accidents. Recently survival rates among childhood cancers in high income countries reached 80% while it is around 70% in our country and varies between 10-50% in low and middle income countries. To raise the survival rates among childhood cancers for the next years, it is important to work on multi-national, multi-centered, multidisciplinary projects.

Kanser, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü 2015 verilerine göre 2012 yılında tüm dünyada 14 milyon kişi kanser tanısı almış ve 8.2 milyon kişi kanser nedeni ile kaybedilmiştir⁽¹⁾. Ayrıca önemümüzdeki 20 yılda yeni vakaların sayısının % 70 oranında artarak, 22 milyona ulaşması beklenmektedir⁽¹⁾. İnsanların % 39,6'sı hayatlarının bir döneminde kanser ile karşılaşmaktadır¹. Bu nedenle kanser dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu direk ya da dolaylı olarak etkileyen önemli bir sağlık sorunudur.

Çocukluk çağında ise kanser nadir görülür, tüm kanserlerin yalnızca % 0.5'i 15 yaş altında saptanır^(2,3). Tüm dünyada 15 yaş altında kanser görülme insidansı yılda 180000 kadardır ancak 15 yaş altında kanser nedeni ile

senede 90000 çocuk kaybedilmektedir⁽⁴⁻⁷⁾. Kanser, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedeni iken, gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm sebebidir⁽⁸⁾. Ülkemiz geliştikçe kanserin çocuk ölüm sebepleri arasında daha üst sıralara yükselmesi beklenmektedir⁽²⁾. Çocuklarda beklenen yaşam süresinin daha uzun olması ve erişkin kanserleri ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı kanserlerinin tedavi başarı oranlarının daha yüksek olması nedeni ile çocukluk çağı kanserleri erken tanı ve tedavi konusunda özel bir ilgiyi hak etmektedir.

Çocukluk çağı kanserleri uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında ince-

lenir. Bu sınıflama 1996'da yapılmış olup, 2005'te 3. kez revize edilmiştir^(9, 10). (Tablo 1)

1. Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar
2. Lenfomalar ve retikuloendotelial neoplaziler
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
5. Retinoblastoma
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri
11. Diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanom
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler

Tablo 1. Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması (ICCC-3, 2005)⁽⁹⁾

Avrupa'da 1988-1997 yılları arasında 30 ülke, 78 merkezden toplam 160000,15 yaş altı çocuk kanser hastasını inceleyen ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System) projesi verilerine göre, yaşlara göre dağılımlar farklılık gösterse de 15 yaş altı kanserlerin büyük çoğunluğunu lösemiler (%34), santral sinir sistemi tümörleri (%23) ve lenfomaların (%12) oluşturduğu görülmektedir^(11, 12). (Tablo 2)

Yaşlara göre dağılıma bakıldığında ise ilk bir yaşta nöroblastom, retinoblastom ve nefroblastomların vakaların yaklaşık yarısını oluşturduğu, 1-4 yaş arasında lösemilerin ön plana çıkarak, vakaların yaklaşık yarısını kapsadığı, 5-14 yaş arasında ise lösemi, lenfoma ve SSS tümörlerinin vakaların 3/4'ünü oluşturduğu görülmektedir^(11, 12).

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise her yaşta erkeklerde kızlara oranla kanser görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Erkek/kız oranı ortalama 1,2'dir^(11, 12).

	Vaka sayısı	1 milyon çocukta görülme oranı
Toplam	53,717	138.5
1. Lösemi	17,065	44.0
2. Lenfoma ve retikuloendotelial neoplaziler	6384	15.2
3. SSS ve spinal tümörler	11,829	29.9
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	3890	11.2
5. Retinoblastom	1393	4.1
6. Böbrek tümörleri	3134	8.8
7. Karaciğer tümörleri	521	1.5
8. Malign kemik tümörleri	2448	5.5
9. Yumuşak doku sarkomları	3571	9.1
10. Germ hücreli tümörler	1763	4.5
11. Malign epitelyal tümörler	1821	4.1
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	224	0.6

Tablo 2. ACCIS projesi kapsamında Avrupa'da 15 yaş altı çocukluklarda ICCC sınıflamasına göre kanservaka sayılarının dağılımı ve 1 milyon çocukta görülme oranları^(11, 12).

Dünyada bölgelere ve ülkelere göre kanser görülme oranları farklılık göstermektedir. Bu farklılık ülkelerin

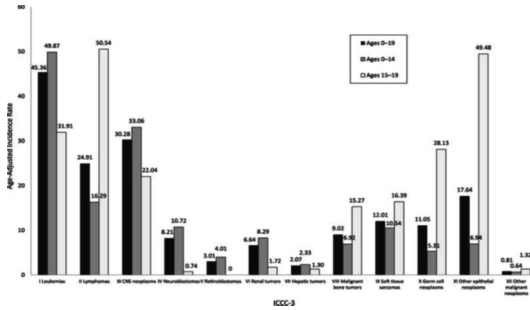
coğrafi konumları, etnik kökenleri, sosyoekonomik durumları, insanların sağlık hizmetine erişim imkanları ve ülkenin kanser kayıt sisteminin güvenilirliği gibi durumlardan etkilenmektedir⁽¹³⁾. (Tablo 3)

	Vaka Sayısı	1 milyon çocukta görülme oranı
Toplam	53,717	138.5
İngiliz Adaları	11,837	131.1
İrlanda	434	132.9
Birleşik Krallık	11,403	131.0
Doğu	7718	140.9
Belarus	3200	155.0
Estonya	429	137.1
Bulgaristan	2475	130.8
Slovakya	1614	135.8
Kuzey	4283	160.1
Danimarka	1403	160.4
Finlandiya	1608	173.2
İzlanda	84	133.0
Norveç	1188	147.5
Güney	5534	148.5
İtalya	2311	167.4
Malta	78	143.5
Slovenya	485	133.5
İspanya	2328	141.7
Türkiye	332	115.6
Batı	24,345	135.9
Fransa	4621	137.5
Almanya	16,624	134.7
Hollanda	2665	140.3
İsviçre	435	145.2

Tablo 3. ACCIS verilerine göre Avrupa'da ülkelere ve bölgelere göre 15 yaş altı çocukluk çağı kanserleri vaka sayıları ve 1 milyon çocukta görülme oranları⁽¹²⁾.

Amerika Birleşik Devletleri'ne bakıldığında National Cancer Institute (NCI)- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 2001-2009 yılları arasında çocukluk çağı kanser görülme insidansı milyonda 171.01 olarak bulunmuştur^(14, 15). Yaşlara ve cinslere göre dağılım ise ACCIS verileri ile benzerdir. (Şekil 1)

Ülkemizde 2005 yılından itibaren Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, çocukluk çağı kanser kayıtlarını birlikte tutmaya başlamıştır. Bu verilere göre 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağında en sık sırası ile lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörleri görülmektedir^(16, 17). (Tablo 4)



Şekil 1. SEER verilerine göre ABD'de 2001-2009 yılları arasında 0-19 yaş arası vakaların kanser tiplerine ve yaş gruplarına göre dağılımı^(14, 15).

Tümör tipi	n	%
I Lösemi	3795	31,7
II Lenfoma ve retikuloendotelial neoplaziler	2043	17,0
III Santral sinir sistemi ve spinal tümörler	1606	13,4
IV Sempatik sinir sistemi tümörleri	895	7,5
V Retinoblastom	372	3,1
VI Böbrek tümörleri	652	5,4
VII Karaciğer tümörleri	173	1,4
VIII Malign kemik tümörleri	717	6,0
IX Yumuşak doku sarkomları	772	6,4
X Germ hücreli tümörler, trofoblastik & diğer gonadal neoplaziler	562	4,7
XI Karsinomlar ve diğer malign epitelial neoplaziler	333	2,8
XII Diğer sınıflandırılmayan malign neoplaziler	66	0,6
Toplam	11986	100,0

Tablo 4 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı

Tümör tipi	Yaş grubu											
	0-4		5-9		10-14		15-19		20+		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I Lösemi	1721	45,3	1085	28,6	789	20,8	198	5,2	2	0,1	3795	100,0
II Lenfoma ve retikuloendotelial neoplaziler	463	22,7	754	36,9	655	32,1	167	8,2	4	0,2	2043	100,0
III SSS ve spinal tümörler	550	34,2	571	35,6	381	23,7	100	6,2	4	0,2	1606	100,0
IV Sempatik sinir sistemi tümörleri	704	78,7	133	14,9	45	5,0	13	1,5	0	0,0	895	100,0
V Retinoblastom	332	89,2	35	9,4	3	0,8	2	0,5	0	0,0	372	100,0
VI Böbrek tümörleri	467	71,6	143	21,9	32	4,9	8	1,2	2	0,3	652	100,0
VII Karaciğer tümörleri	109	63,0	28	16,2	26	15,0	10	5,8	0	0,0	173	100,0
VIII Malign kemik tümörleri	64	8,9	169	23,6	362	50,5	121	16,9	1	0,1	717	100,0
IX Yumuşak doku sarkomları	324	42,0	193	25,0	172	22,3	82	10,6	1	0,1	772	100,0
X Germ hücreli tümörler, Trofoblastik ve Gonad neoplazileri	283	50,4	91	16,2	149	26,5	39	6,9	0	0,0	562	100,0
XI Karsinomlar ve diğer malign epitelial tümörler	38	11,4	66	19,8	180	54,1	48	14,4	1	0,3	333	100,0
XII Diğer sınıflandırılmayan malign neoplaziler	34	51,5	9	13,6	17	25,8	6	9,1	0	0,0	66	100,0
Toplam	5089	42,5	3277	27,3	2811	23,5	794	6,6	15	0,1	11986	100,0

Tablo 5. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) & Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Kanser Kayıtları, 2002-2008 yılları arası ülkemizde yaş gruplarına göre tümör tiplerinin dağılımı⁽¹⁶⁾.

NCI verilerine göre Amerika'da 2010 yılında kanserli hasta bakımı için harcanılan paranın 125 milyar dolar olduğu ve 2020 itibarı ile bunun 156 milyar dolara yükselmesinin beklendiği belirtilmektedir(18). Kanserın getirdiği maddi ve manevi yük çok büyüktür bu nedenle korunma çok önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada kanser ölümlerinin 1/3 'ünün sebebi diyet ve davranışsal risk faktörleridir. Bunlar az sebze meyve tüketimi, fiziksel aktivite yetersizliği, alkol, sigara kullanımı ve obezitedir. Sigara içmek en önemli risk faktörü olup, tek başına tüm kanser ölümlerinin %20'sinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca düşük ve orta gelirli ülkelerde HBV, HCV ve HPV gibi viral enfeksiyonlar da kanser ölümlerinin önemli sebeplerindendir⁽⁴⁾.

Çocukluk çağı kanserlerinde genetik risk faktörlerinin yeri de önemlidir. Çocukluk çağı kanserlerinin genetik risk faktörleri arasında ailevi neoplastik sendromlar, kalıtsal immünyetmezlik ve kemik iliği yetmezlik sendromları, kromozomal anormallikler ve sınıflandırılmayan bazı genetik sendromlar sayılabilir⁽³⁾. Bunun dışında etnik köken de kanser görülme sıklığını etkilemektedir. Örneğin siyah ırkta sempatik sinir sistemi tümörleri, Ewing sakomu ve ALL daha az görülürken, sarı ırkta ise böbrek tümörleri nadirdir^(4, 13). (Tablo 6, 7, 8, 9)

Sendrom	Kalıtım	Lokus	Gen	Çocukluk çağı kanseri
Ailesel retinoblastom	OD	13q14	RB1	Retinoblastom, osteosarkom
Ailesel Wilms tümörü	OD	17q12-21	FWT1	Wilms tümörü
Ailesel Wilms tümörü 2	OD	19q13	FWT2	Wilms tumour
Li-Fraumeni sendromu	OD	17p13	TP53	Adrenokortikal karsinom,
	OD	22q12	CHK2	Yumuşak doku sarkomu,
	OD	22q11	SNF5	Osteosarkom, SSS tümörleri
Hereditör nonpolipozis kolon kanseri	OD	2p22-21	MSH2	Gliom
	OD	3p21	MLH1	
	OD	7p22	PMS2	
Familiyal adenomatöz polipozis	OD	5q21	APC	Medulloblastom, hepatoblastom
Gorlin sendromu	OD	9q31	PTCH	Medulloblastom, basal hücreli karsinom
Nörofibromatozis tip 1	OD	17q11	NF1	Astrositom, JMML, ALL, rabdomyosarkom, MPNST
Nörofibromatozis tip 2	OD	22q12	NF2	Meningiom
Multipl cafe au lait lekeleri	OD	2p22	MSH2	ALL, NHL, gliom
		3p21	MLH1	
Multipl endokrin neoplazi tip 2				
Multipl endokrin neoplazi tip 2B	OD	10q11	RET	Medullar tiroid karsinom

Tablo 6. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili familiyal neoplastik sendromlar⁽³⁾.

Sendrom	Kalıtım	Lokus	Gen	Çocukluk çağı kanserleri
Ataxia telangiectasia	OR	11q22	ATM	Lenfoma, lösemi
Wiskott-Aldrich sendromu	X-linked	Xp11	WAS	NHL
Bloom sendromu	OR	15q26	BLM	NHL, Wilms tümörü, osteosarkom
Yaygın değişken immünyetmezlik	değişken	değişken	değişken	Lenfoma
X-linked agamaglobulinemi	X-linked	Xq21-22	BTK	Lenfoma
IgA eksikliği	OD	6p21	IGAD1	Lenfoma
Ağır kombine immünyetmezlik	X-linked	Xq13	IL2RG	Lenfoma
Duncan hastalığı	X-linked	Xq25	değişken	Lenfoma
Nijmegen breakage sendromu	OR	8q21	NBS1	NHL
Fanconi anemisi	OR	16q24	FANCA	AML, hepatom
		değişken	En az 5 diğer	
Diamond-Blackfan anemisi	değişken	değişken	değişken	AML, osteosarkom
Shwachman-Diamond sendromu	OR	7q11	SBDS	Myelodisplazi

Tablo 7. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili kalıtsal immünyetmezlikler ve kemik iliği yetmezlik sendromları⁽³⁾.

Sendrom	Kalıtım	Lokus	Gen	Çocukluk çağı kanserleri
Kseroderma pigmentozum	OR	19q13	ERCC2	Deri karsinomları, melanom
Rothmund-Thomson sendromu	OR	8q24	RECQL4	Osteosarkom
WAGR sendromu	Sporadik	11p13	WT1	Wilms tümörü
Denys-Drash sendromu	Sporadik	11p13	WT1	Wilms tümörü
Beckwith-Wiedemann sendromu	Sporadik	11p15	Complex	Wilms tümörü, hepatoblastom, neuroblastom, pankreatoblastom
Costello sendromu	OD	11p15'a	?	Rabdomiyosarkom, mesane karsinomu
Simpson-Golabi-Behmel sendromu	X-linked	Xq26	GPC3	Wilms tümörü
Perlman sendromu	?	11p	?	Wilms tümörü
Sotos sendromu	Sporadik	5q35	NSD1	Değişken
Tüberoskleroz	OD	9q34	TSC1	Subependimal dev hücreli astrositom
		16p13	TSC2	
Tirozinemi	OR	15q23-25	FAH	Hepatoselüler karsinom

Tablo 8. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili sınıflandırılama-genetik sendromlar⁽³⁾.

Sendrom	Çocukluk çağı kanserleri
Down sendromu (Trizomi 21)	Lösemi, germ hücreli tümörler
Trizomi 18	Wilms tümörü
Turner sendromu (45,X; diğer nadir formları)	Nöroblastom, Wilms tümörü
Klinefelter sendromu (47,XXY; diğer nadir formları)	Germ hücreli tümörler

Tablo 9. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili sayısal kromozomal anormallikler⁽³⁾.

Genetik faktörler dışında çevresel risk faktörlerinde önemli büyüktür. İyonize radyasyona maruziyet, HIV, EBV, malarya gibi enfeksiyonlar, immüsupresan tedavi

alıyor olmak, hamilelikte annenin dietilstilbetrol tedavisi kullanmış olması kansere sebep olduğu bilinen çevresel faktörler iken bunlar dışında annenin alkol ve sigara kullanımı, tekrarlayan gebelik düşükleri olması, annenin ilk gebeliği olması, anne yaşının 35'in üzerinde olması gibi bazı tümörlere yatkınlık oluşturduğu düşünülen anneyi ilgilendiren çevresel faktörler de olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁾.

Kanserin multifaktöriyel olduğu ve tüm bu sebeplerin dışında %75-90 oranında da sebebinin gösterilemediği bilinmektedir⁽⁴⁾. Bu nedenle korunmak için en azından bilinen sebeplerin eradike edilmeye çalışılması tüm dünyada kanser yükünün belirli bir ölçüde azaltılmasına yardım etmiş olacaktır.

Risk faktörlerinin azaltılması ve daha etkin tedavi seçenekleri geliştirilmesi gibi nedenlerden dolayı çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızları her geçen gün yükselmekte ve 5 yıllık sağ kalım oranları artmaktadır. (Tablo 10)

	ACCIS (1988-1997)	SEER (1985-1999)
Toplam	72	75
1. Lösemi	73	74
2. Lenfoma ve retikuloendotelial neoplaziler	84	83
3. SSS ve spinal tümörler	64	66
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	59	66
5. Retinoblastom	93	95
6. Böbrek tümörleri	84	90
7. Karaciğer tümörleri	57	56
8. Malign kemik tümörleri	61	68
9. Yumuşak doku sarkomları	65	73
10. Germ hücreli tümörler	84	87
11. Malign epitelyal tümörler	89	89
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	74	-

Tablo 10. 15 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları^(12, 14).

Avrupa'da 23 ülkeden 83 merkezin katılımı ile tüm yaşlarda yaşam hızlarını inceleyen EURO CARE projesi verilerine göre, Avrupa'da rölatif ölüm riski 2000-2002 arasında, 1995-1999 arasına kıyasla % 8 oranında azalmış ve 5 yıllık sağ kalım oranı oranı %78-83 civarına ulaşmıştır⁽¹⁹⁾. Ancak bu oran, düşük ve orta gelir düzeyli ülkelerde halen %10-50 arasında değişmektedir⁽²⁰⁾. Ülkemizde ise bu değer % 70'lere yaklaşmış olup, orta ve üst gelir kategorisindeki ülkelerle uyumlu bir düzeye erişmiştir⁽¹⁶⁾. Önümüzdeki yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızlarını daha ileri düzeylere çıkartabilmek için bilgi ve kaynak paylaşımını artıracak çok merkezli, çok uluslu, multidisipliner çalışmalar yapılması özel bir önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO World Cancer Report 2014
2. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı Sempozyum Dizisi, 2006 (49), Mayıs, 11-15
3. Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004, 23: 6429-44.
4. WHO Children and Cancer. <http://www.who.int/ceh/capacity/cancer.pdf>
5. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B and Young JL (eds). International incidence of childhood cancer, IARC Scientific Publications No. 87, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988.
6. Parkin DM, Stiller CA, E Draper G.J and Bieber C.A. The international incidence of childhood cancer. *Int. J. Cancer* 1998, 42:511-520.
7. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S and Stiller CA (eds). International Incidence of Childhood Cancer, IARC Scientific Publications No. 144, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998.
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System
9. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005; 103:1457-67.
10. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, et al. The International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical Report No.29. Lyon, France, 1997, IARC.
11. Peter Kaatsch, Epidemiology of childhood cancer, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 36, Issue 4, June 2010, Pages 277-285
12. ACCIS-Childhood cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm
13. Stiller CA, Parkin MD, Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer *Brihih Medico/ BulUtin* 1996; 32 (No. 4)
14. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. NIH publication number 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.
15. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer Incidence Rates and Trends Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics*. 2014; 134(4):e945-e955
16. Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 10067)
17. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer*. (Abstract) 2004, 43:452.
18. National Cancer Institute- Cancer Statistics
19. R Capocaccia, G Gatta, C Magnani, C Stiller, JW Coebergh Childhood cancer survival in Europe 1978–1992: the EUROCARE study *Eur J Cancer*, 37 (2001), pp. 671–816
20. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye'deki Durum. *Türkiye Klinikleri J Peditr Sci* 2009; 5(4):1-8



ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLERİNİN VE LÖSEMİLERİNİN GENETİK ÖZELLİKLERİ

Dr. F. Betül Çakır⁽¹⁾, Dr. Arzu Akçay⁽²⁾

(1) Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağı kanserleri; çok farklı hücre yapıları ve klinik prezentasyonları ile geniş bir yelpaze gösterir. Son yıllarda yapılan yeni kuşak dizilim analizleriyle, kanser biyolojisinin sorularına cevap şansı doğmuştur. Tümör çeşitliliği, epigenetik ve çok yeni bir tanımlama olan hücresel toleranstan bahsedilecektir.

Summary:

Childhood cancer is a heterogenous group of disorders originating from very different cell types and showing a wide variety of presentations. With recent sequential analytical methods, many questions about cancer biology can be answered. This article will deal with tumor variety, epegenetics and cell tolerance.

Çocukluk çağı kanserleri, fetal hayattaki her üç gelişim yaprağından da, -mesoderm, -endoderm, -ektoderm-, kaynaklanabilir. Retinoblastom (RB) ve nöroblastom (NBL) ektoderm orijinlidir; rabdomyosarkom (RSM) ve osteosarkom (OS) mesoderm; hepatoblastom endoderm orijinli tümörlerdir. Hamilelik sırasında yaşanan genetik mutasyonların veya kalıtsal yatkınlığın çocukluk çağı tümör oluşumundaki rolü iyi anlaşılmış olsa da, somatik ve daha sonra oluşan mutasyonların rolüne yönelik çalışmalar halen devam etmektedir⁽¹⁻³⁾. Son yıllarda, tümörün özelliği olan bazı belirteçlere bağlanmak suretiyle tedavi olarak kullanıma girmiş ajanlar mevcuttur^(1,4). Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonu bulunan hastalarda kullanılan krizotinib bu tip belirteçlere örnektir⁽⁴⁾. (Tablo 1).

Çocukluk çağı solid tümörlerindeki bu tümör çeşitliliğinden yola çıkarak yeni gelişmelerden sırasıyla bahsedeceğiz.

TÜMÖR ÇEŞİTLİLİĞİ

1-Hücresel Çeşitlilik

Pediyatrik solid tümörler, histolojik özellik olarak birbirinden farklı yapıdadırlar. RB’de tespit edilen sinir hücre-

resi gelişimiyle, RMS’deki kas hücresi gelişimi farklıdır ve tanıda bu hücre özelliklerinden yararlanılır. RB oluşumu, RB1 inaktivasyonu ile başlar ancak aynı zamanda RB1 proteini gözün rod hücrelerindeki fotoreseptör gelişimini sağlamaktadır⁽⁵⁾. Ata hücrenin mutasyondan etkilenmesiyle, vücutta bulunan hücreler bu etkiye farklı şekillerde cevap verirler. Bazı hücreler tümör oluşumuyla sonlanırken, bazı hücreler ölümle sonlanır^(1,6).

2-Klinik Çeşitlilik

Tümörün görülme yaşı bazı tümörler için çok farklıdır. RB’nin 5 yaşın üzerinde görülmesi çok nadir bir durumdur. Şu ana kadarki deneyimlerimiz, bu tümörün fetal hayatta başladığını⁽⁷⁾, olguların büyük bir kısmının hayatın ilk aylarında saptandığını göstermiş; ancak bazı RB olgularının neden daha geç yaşlarda çıktığı sorusuna bir cevap getirememiştir. Önceki yıllarda, Rb1 geninin baskılanmasıyla beraber doğumdan sonra ikincil veya üçüncül genetik lezyonların tetiklenmesiyle tümörün oluştuğu düşünülürken; yeni çalışmalar, RB oluşumunda, hücrenin mikro çevresinin bu duruma uygun olması gerektiğini göstermiştir⁽⁸⁾. Öte yandan, epigenom oluşu-

mu gibi hücre içi başka etmenler de buna yol açmış olabilir. RB'a karşılık, OS ise en sık, ergen ve genç yetişkinlerde görülmekte olup, sorumlu hücrenin osteoblastlar olduğu iddia edilmiş; ancak osteojenik fenotip gösteren başka bir hücre topluluğunun da somatik mutasyonlar sonucu tümör oluşturmuş olabileceği de öne sürülmüştür. OS'de tümörün başlangıcı; TP53 yolağının inaktive olduğu mekanizma ile -tüm gen dizilimi mutasyonu- ile açıklanır ve OS'a özeldir. Bu mutasyon, ilave olarak, sadece bir grup prostat kanseri tipi dışında başka hiçbir tümör tipinde rastlanmaz⁽⁹⁾. Diğer tümörler; TP53 inaktivasyonu neticesinde DNA onarım bozukluğunun neden olduğu translokasyonlar veya diğer kromozom bozukluklarıyla meydana gelirken, çoğu OS'da; DNA bozukluğu TP53 inaktivasyonu öncesinde gelişmiş olmakta, daha sonra da TP53 mutant hale gelmektedir.

Hedef	Kanser Tipi	İmmünohistokimya (%)	Mutasyon (%)
ALK	Nöroblastom	23.5-77	10.4
	Rabdomiyosarkom	53-alveolar 23-embryonel	16 (delesyon)
	Ewing Sarkom	69	16
BRAF	Glioblastom	82	-
	Düşük dereceli gliom	-	15 (V600E)
	Glioblastom	29	-
cMET	Rabdomiyosarkom	35	-
	Ewing Sarkom	86	9
	Gliom	80	17(delesyon)
EGFR	Nöroblastom	95	nadir
	Osteosarkom	59	-
	Wilms	38	-
ERBB2	Rabdomiyosarkom	47	13
	Medulloblastom	57.5	-
	Rabdomiyosarkom	33	-
MGMT	Wilms	39.1	-
	Osteosarkom	18.8	-
	Glioblastom	11	-
PDGFRA	PonsGliomu	36	5
	Glioblastom	18	14
	Nöroblastom	100	-
PDGFRB	Ependimom	29.2	-
	Rabdomiyosarkom	-	-
	Rabdomiyosarkom	>40	-
PIK3CA	Gliom	78.9	0
	Ewing Sarkom	79	0
	Astrositom	31	-
PTEN	Nöroblastom	72.5	-
	Nöroblastom	92	nadir
	Osteosarkom	-	20
SPARC	Nöroblastom	100	39
	Osteosarkom	96.3	-

Tablo 1. Çocukluk çağı tümörlerindeki immünohistokimya veya mutasyon sıklığı

3- Genetik Çeşitlilik

OS ve RB, gen haritasının iki ucunda yer alırlar. RB'de, her bir tümörde ortalama 14.5 yapısal değişiklik, genomun 10%'unda kopya sayı değişikliği ve ortalama

3.5 tek nükleotid değişikliği taşımaktayken, OS'de her bir tümörde 266 yapısal değişiklik, genomun 50%'inde kopya sayı değişikliği ve ortalama 46 tek nükleotid değişikliği görülmektedir. İlave olarak OS'de, RB'de nadir görülen translokasyonlar sonucu oluşan füzyon proteinleri görülmektedir. RB, genel olarak istikrarlı bir genom yapısı gösterirken, OS, dengesiz bir yapı gösterir. "Kromotripsis" gibi ani olaylar, DNA onarım kusuru olmaksızın, hücre düzeyinde anlık problemlerle, tümörün ilerlemesine neden olabilir^(1, 9). Yapısal değişiklik ve kopya sayısı değişiklikleri fazla olan tümörlerin daha agresif gittiği bilinmekte, somatik kromozom bozukluklarının ve anöploidi varlığının ise katkısı bilinmemektedir. Halen NBL, OS, RMS, Ewing sarkomu (ES), AKK, RB veya melanom prognozunun somatik mutasyonla bir ilişkisi saptanamamıştır^(1, 8, 9). "Kromotripsis" ve "katagis" olarak adlandırılan ve erişkin tümör oluşumunda önemli yeri olan iki olayın da pediatrik tümörlerde rollerinin olduğu gösterilmiştir^(1, 8, 9). Kromotripsis, kromozom ayrılması sırasındaki problem nedeniyle kromozomların mikro çekirdek haline gelmesiyle oluşan bir durumdur. Çekirdek DNA replikasyonu ile mikro düzeydeki replikasyon uyumsuz ve hücre o sırada mitoz bölünmeye giderse, mikro çekirdekteki kromozom parçalanır^(1, 10). Parçalanmış kromozomun yeniden bir araya gelmesiyle kromotripsis denilen yapısal değişiklikler ve kopya sayısı değişiklikleri ortaya çıkar. Bazı pediatrik tümörlerde kromotripsis olayı, kanseri başlatabilir. RB'de, RB1 genini inaktive eden kromotripsis kanseri başlatabilir⁽⁸⁾. Katagis olayının, OS'de 50% ve AKK'da 31% oranında görüldüğü ve hepsinde aynı zamanda TP53 mutasyonu tespit edildiği bildirilmiş, diğer pediatrik tümörlerin hiçbirisinde (ES, RB ve Alveolar RMS) katagis saptanamamıştır. Katagisle bağlantılı mutasyonların tümör başlatma veya tümörü ilerletme potansiyeli olduğu da henüz bilinmemektedir⁽¹⁾.

4- Tümör genomunun yeniden programlanması

Progresyon nedeni bilinen genetik mekanizmalarla açıklanamayan RB olgularında, epigenetik engellerin bulunması sayesinde tümör oluşumunun baskılandığı gösterilmiş; bu da hücre düzeyinde, bazı epigenom durumu uygun olan hücrelerde mutasyonun tümör oluşumunu başlattığı gerçeğini düşündürmüştür.

EPİGENETİK

RB hücresinde yapılan DNA metilasyon, gen ekspresyonu ve histon modifikasyonu testleri, epigenetik mekanizmalar sonucunda, birçok onkogen ve baskılayıcı tümör gen ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir. Bu alandaki başka bir gelişme de, epigenetik olaylardaki

tekrarlayan mutasyonların, tümör progresyonunda önemli olduğunun saptanmasıdır. RB'de, RB1 genini saymazsak, tekrarlayarak mutasyon geçiren BCOR epigenetik düzenleyicisi bunlardan bir tanesidir. Fetal hayatta BCOR'un, gen sessizleşmesini ve dolayısıyla doku dengesini sağladığı düşünülmektedir. BCOR düzenleyicisi olmadığında, H3K4 ve H3K36 metilasyonunun mezenşim kök hücrelerinde arttığı gösterilmiştir^(1, 11). Halen BCOR'un, 21 çeşit solid tümörde 0.5-40% oranında mutasyon gösterdiği bulunmuştur. ATRX mutasyonlarının, TP53'ten sonra en sık görülen mutasyonlar olduğu ortaya çıkmıştır. NBL'de%22, AKK'da%18, ve OS'de ise 29% oranında somatik ATRX mutasyonu tespit edilmiştir^(1, 10). NBL'de, MYCN amplifikasyonunun bulunduğu hiçbir tümörde olmadığı saptanmış; bu yeni mutasyonun bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür^(1, 10, 12). ATRX mutasyonu bulunduran çoğu tümör yapısında, telomer varlığıyla orantılı olarak, hücrelerde uzun telomer yapılarının bulunduğu tespit edilmiş, bu bulgunun da ATRX'in, telomerde bulunan histon H3.3 miktarı artışıyla ilişkili olduğu buluşuyla açıklanmıştır^(1, 12).

HÜCRESEL TOLERANS (SELÜLER PLİANSİ)

Bu tanımlama çok yeni olup, yaşlanmaya veya mikro hücresel düzeydeki harabiyete bağlı hücresel dejenerasyon ve buna bağlı dengeyi kapsamaktadır; birtakım özellikleri mevcuttur. Bu modelde, protoonkogen ve tümör baskılayıcı genlerin etkisinin hücreye özgü olduğu ve onkojenik bir lezyonun bir hücreyi kansere dönüştürürken, başka bir gelişim evresindeki hücreye etki etmemesi gibi bulgular mevcuttur. Başka bir özellik de, bir hücrenin belli bir kadere yönelen buna yönelik transkripsiyonel ilişkileri harekete geçirmesi ve geri planda kalan gen düzeninin başka bir stresle karşılaşmaya kadar sessizleşmesidir. Epigenetik görüntü, onkojenik lezyonlara bağlı olarak değişebilir; sessizleşen gen düzeni yapısı yerine kanserle ilişkili somatik mutasyonlar gelebilir. Epigenetik özellikler, hücrenin kanserleşmesi konusunda ipucu veren kısım olabilir. Yeterli sayıda hücrenin kanserleşmesi tümör hücre orijini başlatmada önemli olabilir. En basit açıklamayla, hücresel tolerans, hücrenin kanserleşmeye veya dejenerasyonla ölüme gitmesi kararının kendi içdinamiklerine bağlı olması şeklinde açıklanabilir⁽¹⁾. Bir hücrenin "hücresel toleransı" ne kadar yüksekse, bu oranda genom yapısı değişime açık ve hasara karşı onarım gücü yüksektir; iç yapısını kanserleşmeden aynı oranda koruyabilir. Öte yandan, onkojenik hasar protoonkogen ve baskılayıcı tümör genlerini de etkileyebileceğinden, bu hücre grubu, kanserleşmeye daha fazla bile eğilim gösterebilir. "Hücresel toleransı" düşük hücrelerin ise, başka bir yapıya geçişleri zor olduğundan, onkojenik hasardan da daha fazla etkilenmeleri beklenebilir. "Toleranslı" genler, hücreler-

de hayat boyu olması gereken ve hücrenin kaderini belirleyen genlerdir; sessizleşebilen genlerse, geride bırakılan hücre yapılarıdır. Tümör yapısının genetik analizi ve bulguların tek tek hastalara sağlayacağı yararın etkisi bilinmemektedir. Her bir hastanın tümör tipindeki mutasyona ve hastalığın ilerlemesine yönelik kullanacağı ilaç farklı olacağından, güvenilir sonuçlar için yeterli istatistiksel detay anlaşılamayabilecektir. Bu nedenle prospektif çok merkezli klinik çalışmalar yapılmalıdır. Halen, 12% (46/380) hastada ilaç kullanılabilecek mutasyon tespit edilmiştir⁽¹⁾. Bir tümörde bir ilacın kullanılabileceği bir mutasyonun ve aynı zamanda tümör oluşumunda görevli yolağın engellenmesine yönelik kullanılabilecek ilaçların varlığında bile, bu ilaçların tümöre karşı etkin olup olmadığı halen bilinmemektedir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNİN GENETİK ÖZELLİKLERİ

Lösemi gelişimi "çok faktörlü, çok genli ve çok aşamalı" bir süreçtir. Lökomogeneze katkısı olan faktörler; çevresel etkenler, birincil veya ikincil bağışıklık sistemi bozulukları, onkoviral enfeksiyonlar, bazı kalıtsal sendromlar ve kromozomal bozukluklardır^(13, 14). Lösemiler %5-10 olguda ailevi özellik göstermektedir. Onkogeneze temel olan Knudson'un "iki vuruş hipotezi" lökomogeneze için de geçerlidir. İn utero dönemde genlerde oluşan birinci sınıf mutasyonlar ile pre-lösemik kök hücre oluşmakta; postnatal dönemde gelişen ikinci sınıf mutasyonlar ile de lösemik kök hücreye dönüşüm gerçekleşmektedir. Daha sonra lösemi gelişen çocukların yeni doğan döneminde alınan tarama kan örneklerinde de aynı füzyon geninin varlığının gösterilmesi ile bu hipotezler ispatlanmıştır⁽¹⁵⁾. Lösemi gelişimine eğilimi artıran bazı genetik durumlar:

- **Kişisel genetik faktörler:** DNA tamir genlerindeki bozukluklar ve bazı p450 izoenzimleri.
- **Kromozom anomalileri:** Fankoni aplastik anemisi, Down sendromu, Bloom sendromu.
- **Çeşitli genetik sendrom ve hastalıklar:** Konjenital agamaglobülinemi, Poland sendromu, Ataksi telenjektazi, Klinefelter sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, nörofibromatozis⁽¹⁶⁾.
- Li-Fraumeni (P53gen mutasyonları varlığı)
- Lösemili çocuğun ikiz kardeşi olma (İlk 5 yılda risk %20)
- Lösemili çocuğun kardeşi olma (Topluma göre risk 4 kat fazladır).

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) prognostik önemi olan genetik faktörler:

Kanser hücrelerindeki mutasyonlar tamir mekanizmalarındaki ve apoptozdaki bozukluk nedeniyle ortadan kal-

dırılmaz. Bu nedenle lösemik hücrelerde sıkça mutasyonlar görülür⁽¹⁷⁾. Standart sitogenetik analiz ile çocuklarda %83-91 oranında anlamlı sonuç elde edilir⁽¹⁸⁾. Kan örneği yerine kemik iliği örneği tercih edilmelidir⁽¹⁹⁾.

1. Sayısal kromozom bozuklukları:

DNA indeksi >1.16 ise hiperdiploidi, <1 ise hipodiploidi denir.

a- Kromozom sayısı >50 olanlar (Yüksek hiperdiploidi): B-ALL tanılı çocuk hastaların %25-30'unda görülür. 51-67 kromozoma sahiptirler. Apoptozda artış ve kemoterapi ajanlarına yüksek hassasiyet nedeniyle bu gruptaki çocukların sağ kalım iyidir.

b- Kromozom sayısı 47-50 olanlar: %10-15 oranında görülür, prognozda kötüdür.

c- Psödodiploid ALL: Kromozom sayısı 46'dır, ancak yapısal değişiklik saptanabilir. Olguların %40'ı bu gruptadır. Yoğun kemoterapi ile prognoz iyi olabilir.

d- Diploid ALL: Olguların %10'unda görülür, prognoz orta düzeydedir.

e- Hipodiploid ALL: %8'lik gruptur, prognoz oldukça kötüdür.

2. Yapısal kromozom bozuklukları:

Çocukluk çağı ALL'lerin %75'inde kromozomal translokasyonlar saptanır (Tablo 2):

a- TEL-AML1 füzyon geni t(12;21) (p13q22)/ETV6-RUNX1: Geniş bir sitogenetik alt gruptur. Pre-B ALL tanılı çocukların yaklaşık %25'inde FISH/RT-PCR ile tespit edilir⁽²⁰⁾. TEL ve AML1 füzyonu sonrasında oluşan protein, transkripsiyonu baskıladığı için prognoz oldukça iyidir.

b- BCR-ABL füzyon geni t(9;22)(q34q11.2)/BCR-ABL: Erişkin ALL hastalarında en sık anormali olan Philadelphia kromozomu (Ph) %11-29 oranında görülürken, çocuklarda nadirdir (%1-3). Çocuk ve erişkin hastalarda standart kemoterapi ile prognoz oldukça kötüdür^(21, 22). Füzyon sonrası oluşan tirozinkinaz hücreyi apoptoza dirençli hale getirir. Olguların çoğu yaşı büyük, başvuru lökosit sayısı yüksek ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan hastalardır.

c- E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23p13.3)/TCF3: Çocukluk çağı ALL olgularının %1-6'sında görülür. Çoğu pre-B ALL'dir ve psödodiploid karyotipe sahiptir. HOX geninin düzenlediği gen ekspresyonunun bozulması ile lösemi gelişir⁽¹⁷⁾. Eskiden sağ kalımın kötü olduğu bu grupta, şimdilerde daha etkili tedaviler ile sağ kalımın iyileştiği belirtilmektedir. Çocuklarda MSS relapsı için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

d- MLL yeniden düzenlenmesi (11q23): İnfant ALL'lerin üçte ikisinde görülürken; büyük çocuklarda

sadece %1-2'sinde ve sekonder AML'li olguların %85'inde saptanır⁽²³⁾. En sık (hastaların %50'sinde) t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1(AF4), ardından t(11;19), daha az sıklıkla t(9;11), t(10;11) ve diğerleri görülür. Prenatal dönemde belirebilen translokasyon ile lösemi gelişimi arasındaki süre kısadır. MLL translokasyonu özellikle t(4;11) taşıyan ALL'li olgular, genellikle prob ile uyumludur ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

e- B hücreli ALL translokasyonları (MYC geni bozuklukları - 8q24 geni): B hücreli ALL'li (ALL-L3) olguların %80'inde t(8;14)(q24q32), kalanlarda ise t(2;8)(p12q24) veya t(8;22)(q24q11) translokasyonu vardır. Bu translokasyonlar MYC ekspresyonunun regülasyonunu bozar ve yoğun tedaviye ihtiyaç duyulur.

f- NOTCH1 mutasyonu: T hücreli ALL'li olguların %50'den fazlasında normal T hücre gelişimini regüle eden, transmembran reseptörünü kodlayan gende mutasyon saptanır. NOTCH reseptörleri aktifleşince, intraselüler NOTCH1 translokasyonu ile sonuçlanan proteolitik kaskad devreye girer. ABERAN NOTCH sinyalinin MYC ekspresyonu ve RAS aktivasyonuna neden olduğuna inanılmaktadır.

Akut miyeloid lösemide (AML) prognostik önemi olan genetik faktörler:

AML genotipik ve fenotipik olarak heterojen bir hastalık olup bu hastalıkta yüzden fazla sitogenetik aberasyon ve çeşitli genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır.

1- AML'de görülen kromozomal bozukluklar:

a- t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNT1): AML1-ETO füzyon gelişimi ile sonuçlanır. AML'li olguların %5-15'inde, özellikle de AML-M2'de görülür. Prognoz iyidir (Tablo 2)⁽²⁴⁾.

b- inv(16)(p13.1q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22): AML'li olguların %15 inde görülür. Kimerik protein (CBFB-MYH11) oluşumu ile sonuçlanır. Sağ kalım iyidir. MSS tutulumu sıktır.

c- t(15;17)(q22;q12) pozitif AML-M3: AML-M3'lü olguların %95'inde pozitifdir. Oluşan PML-RA-RA füzyon geni retinoik asit tarafından sağlanan transaktivasyonu inhibe eder ve promiyelosit evresinde matürasyon durur. Tedavide kullanılan ATRA, oluşan füzyon genine bağlanarak matürasyon blokajını kaldırır. Bu hasta grubunda prognoz oldukça iyidir.

d- t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 pozitif AML: AML M2, M4 ve MDS'de sıktır.

f- inv(3)(q21;q26.2), t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 pozitif AML: AML M2, M4, MDS'de sıktır.

g- t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 pozitif megakaryoblastik AML

h- MLL (mixed lineage leukemia)(11q23) gen yapılanması pozitif AML: Bir yaş altı infantlarda ve sekonder lösemilerde sıktır. t(4;11)'in kötü prognostik özellik gösterdiği kabul edilmekle birlikte; t(11;19), t(9;11) ve t(10;11) ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır⁽²³⁾.

ı- 7/del(7)(q22-q36), -5/del(5)(q11-q35),+8: Tüm alt gruplarda ve MDS'de saptanabilirler.

2- AML'de görülen gen mutasyonları:

a- RAS gen ailesi mutasyonları: %25-44 sıklıkta saptanır ve kötü prognozla ilişkilidir⁽²⁵⁾.

b- Reseptör tirozin kinaz aktive edici mutasyonlar: FLT3 geninde %30-35, c-KIT geninde ise %5 oranında aktive edici mutasyonlar görülür. FLT3 mutasyonları kötü prognozla birlikte.

c- AML1, CEBPA, GATA1 mutasyonları:

d- NPM1 gen mutasyonu

Hastalık	Hedef Ürün	Sıklık
B-ALL		
t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1	%5-8
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	%3-5
t(9;22)(q34;q31)	BCR-ABL	%5-8
11q23 aberasyonları	MLL füzyon genleri	%5-6
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML	%25-30
	TOTAL	%40-50
T-ALL		
TAL1 delesyonu	SIL-TAL	%10-25
AML		
t(8;21)(q22;q22)	AML-ETO	%10-15
t(15;17)(q23;q21)	PML-RARA	%8-10
inv16(p13;q22)	CBFB-MYH11	%5-8
11q23 aberasyonları	MLL füzyon genleri	%15-20
	TOTAL	%35-40

Tablo 2. Çocukluk çağı lösemilerinde sıklıkla görülen kromozomal anomaliler

Kronik myeloid lösemide (KML) kromozomal bozukluk:

Erişkin tip KML'li olgularda t(9;22)(p34;q11) translokasyonu (Ph kromozomu) bulunur. BCR-ABL füzyon geni oluşur. Kopup ayrılma bölgelerine göre - major bcr (M-bcr), minör (m-bcr) ve mikro (μ-bcr) - p210, p190 ve p230 füzyon proteinleri kodlanır. p210 hücre içindeki RAS aktivasyonu, PI3-K aktivasyonu ile intraselüler sinyal yollarını aktive eder. p230 nadiren ekspres olur, p190 ise ALL'li olgularda görülür.

Jüvenil Miyelomonositik lösemide (JMML) genetik:

Nörofibromatozis tip1 (NF-1), Noonan sendromu ve trizomi 8 mozaizmi olan olgularda JMML gelişimi açısından yüksek riske sahiptir. Sitogenetik incelemesinde %60 oranda normal karyotip, %25-30 oranda monozomi

7, %5 oranında 7q- saptanmaktadır. Olguların %75'inde RAS yolağını aktive eden NF1, NRas, KRas, PTPN11, ve CBL mutasyonları görülmektedir⁽²⁵⁾.

ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİ

Hodgkin Hastalığı'nda genetik: Yapılan sitogenetik çalışmalarda spesifik bir kromozom anomalisine rastlanmamıştır. Kromozom kaybı veya kazancı şeklinde bozukluklar saptanabilmekle beraber; en önemli t(14;18)'dir⁽²⁶⁾. Oluşan bcl-2 proteininin aşırı ekspresyonu kemoterapiye direnç yaratır.

Hodgkin dışı lenfomalarda(NHL) genetik: Ataksi-telenjeftazi, Wiscot-Aldrich sendromu, Cheidiak-Higashi, ciddi kombine immün yetmezlik, ve X'e bağlı gamaglobülinemi gibi immün yetmezliklerde NHL gelişme riski 100 ila 10.000 kat fazladır. Sitogenetik incelemelerde Burkitt lenfomada t(8;14), prekürsör T lenfoblastik lenfomada t(1;14) (p32;q11), büyük hücreli lenfomalarda t(2;5)(p23;q35), foliküler ve diffüzNHL'da t(14;18)(q24;q32) saptanabilir⁽¹⁷⁾. (Tablo 3).

Hastalık	Translokasyon	Genler
Akut Lenfoblastik Lösemi		
B-ALL	t(1;19)	E2A-PBX1
	t(4;11)	MLL-AF4
	t(9;22)	BCR-ABL
	t(12;21)	TEL-AML
	t(17;19)	HLF-E2A
	t(8;14)	MYC-IgH
T-ALL	TAL1 delesyonu	TAL
	t(1;14)	TAL1-TCRD
	t(10;14)	HOX11-TCRA
	t(11;14)	11p13-TCRD
Akut Miyeloid Lösemi		
M2	t(8;21)	AML1-ETO
M2 ya da M4	t(6;9)	DEK-CAN
M3	t(15;17)	PML-RARA
M4	inv16	CBFB-MYH11
Lenfomalar		
Foliküler ve diffüz NHL	t(14;18)	BCL2-IgH
"Mantlecell" lenfoma	t(11;14)	BCL1-IgH
Burkittlenfoma	t(8;14)	MYC-IgH
Anaplastiklenfoma	t(2;5)	ALK-NPH
B hücreli lenfoma/lösemi	Ig gen yeniden düzenlenmesi	
T hücreli lenfoma/lösemi	THR gen yeniden düzenlenmesi	

Tablo 3. Lösemi ve lenfomalarda minimal rezidüel hastalık takibinde kullanılan yaygın markırlar

SONUÇ

Genetik alanında yaşanan ilerlemeler sayesinde, çocukluk çağı lösemilerinde; hastaların risk grubunun belirlenmesi, risk-spesifik tedavi planlarının yapılması, mevcut genetik değişikliklerin "minimal rezidüel hastalık" takibinde kullanılabilmesi ve hedefli tedavilerin geliştirilmesi konusunda büyük adımlar atılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chen X, Pappo A, Dyer MA: Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy, *Oncogene*, 2015, 34:5207-15
2. Shannon K: Genetic predispositions and childhood cancer, *Environ Health Perspect*, 1998, 106: 801-806
3. Bernstein ML: Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology, *Cancer*, 2011, 117:2268-74
4. La Madrid AM, Campbell N, Smith S, et al: Targeting ALK: a promising strategy for the treatment of non-small cell lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and neuroblastoma, *Target Oncol*, 2012, 7:199-210
5. Zhang J, Gray J, Wu L, et al: Rb regulates proliferation and rod photoreceptor development in the mouse retina, *Nat Genet*, 2004, 36:351-60
6. Cepko CL, Austin CP, Yang X, et al: Cell fate determination in the vertebrate retina, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:589-95
7. Macpherson D, Dyer MA: Retinoblastoma: from the two-hit hypothesis to targeted chemotherapy, *Cancer Res*, 2007, 67:7547-50
8. Mc Evoy J, Nagahawatte P, Finkelstein D, et al: RB1 gene inactivation by chromothripsis in human retinoblastoma, *Onco target*, 2014, 5:438-50
9. Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al: Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma, *Cell Rep*, 2014, 7:104-112
10. Cheung NK, Zhang J, Lu C, et al: Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma, *JAMA*, 2012, 307:1062-71
11. Fan Z, Yamaza T, Lee JS, et al: BCOR regulates mesenchymal stem cell function by epigenetic mechanisms, *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1002-9
12. Hanna JH, Saha K, Jaenisch R: Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues, *Cell*, 2010, 143: 508-25
13. Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assesment, and prevention, *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(8):496-509
14. Brennan P. Gene-environment interaction and etiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis*, 2002, 23:381-7
15. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:13950-54
16. Çetingül N: Lökomoenezis: patogenezi, In Anak S, Aydoğan G, Çetin M, (Eds), *Pedatrik Hematoloji*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011, 557-64
17. Aydın M, Özbek U: Lökomoenezis: moleküler özellikler, In Anak S, Aydoğan G, Çetin M, (Eds), *Pedatrik Hematoloji*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011, 565-75
18. Harrison CJ, Moorman AV, Barber KE, et al: Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study, *Br J Haematol*, 2005; 129(4):520-30
19. Mrózek K, Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia, *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(5):991-1010
20. Rubnitz JE, Wichlan D, Devidas M, et al. Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13): 2186-91
21. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib combined chemotherapy, *Haematologica*, 2008, 93 (2):287-90
22. Soykan LY: Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, klinik, In Anak S, Aydoğan G, Çetin M, (Eds), *Pedatrik Hematoloji*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011, 597-609
23. Chessells JM, Harrison CJ, Kempinski H, et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party, *Leukemia*, 2002, 16(5):776-84
24. Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, et al. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: Results from an international retrospective study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group, *J Clin Oncol*, 2015, 33(36): 4247-58
25. Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica*, 2014, 99(11):1653-62
26. Yoshida M, Ichikawa A, Miyoshi H, et al. High frequency of t(14;18) in Hodgkin's lymphoma associated with follicular lymphoma, *Pathol Int*, 2012, 62(8): 518-24



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ: HİSTOLOJİK VE MOLEKÜLER PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Dr. Erdener Özer⁽¹⁾, Dr. Safiye Aktaş⁽²⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Özet:

Çocukları erişkinlerin minyatürleri olarak kabul etmediğimiz takdirde, kanserlerin çocuklarda erişkinlere göre çok farklı patolojiler ve moleküler genetik özellikler gösterdiğini anlamamız mümkün olacaktır. Çocukluk çağı kanserleri arasında hangilerinin daha sık görüldüğü ve bunların makroskopik ve mikroskopik bulguları pediatrik patoloğlar için ayırıcı tanıya giden yolda önem taşımaktadır. Bununla beraber bu çağa ait kanserlerde moleküler değişiklikler kimi zaman histolojik tanı ve tedavi stratejilerine ışık tutmaktadır. Burada çocukluk çağı kanserlerinin göreceli olarak daha sık görülenleri, patolojik ve aynı zamanda moleküler özellikleri ile tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler; Çocukluk çağı, genetik, kanser, patoloji, pediatrik

Summary:

When we do not accept that children are miniature adults, we can realize that cancers exhibit divergent pathological and molecular genetic changes in children. To understand which cancers are more often and the macroscopic and microscopic findings of these tumors will guide the pediatric pathologists on the road of differential diagnosis. Besides molecular changes sometimes enlight histological diagnosis as well as treatment strategies of cancers of these ages. Here the pathological and molecular features of relatively more common childhood cancers are discussed.

Key words; Cancer, childhood, genetic, pathology, pediatric

BEYİN VE SPİNAL KANAL TÜMÖRLERİ

I. Giriş

Ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %13 kadarını santral sinir sistemi (SSS) tümörleri oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu özelliği ile SSS ve spinal kanal tümörleri, lösemi ve lenfomalardan sonra çocuklarda en sık görülen kanser grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu önemli tümörler Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflamasına göre değerlendirilmekte ve astrositik tümörlerin bir kısmı yanı sıra, nöronal/glionöronal, embriyonal ve ependimal tümörler çocukluk çağında daha sık görülmektedir. Ayrıca daha ender görülmekle beraber koroid pleksus tümörleri www.kanservakfi.com

ve germ hücreli tümörler de bu çağın SSS kanserleri arasında yer alır⁽²⁾.

Bu bölümde; astrositik tümörler arasında yer alan pilositik astrositom (PA) ile embriyonal tümör grubunun en önemli üyesi olan medulloblastomun (MB) patolojik özellikleri daha detaylı olarak incelenecek, çocukluk çağında görülen diğer tümörler ise daha dar kapsamda tartışılacaktır. Bu tümörler arasında diffüz astrositom, pleomorfik ksantoastrositom (PXA), subependimal dev hücreli tümör (SAGE) ve gliomatosis serebri astrositik tümörler kategorisinde yer alır. Gangliogliom, displastik nöroepitelyal tümör (DNET) ve desmoplastik infantil

gangliogliom (DİG) ise çocukluk çağına özgü sayılabilecek glionöronal tümörlerdir. Embriyonal tümörler arasında yer alan atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) infant döneminde göreceli olarak sık görülmektedir.

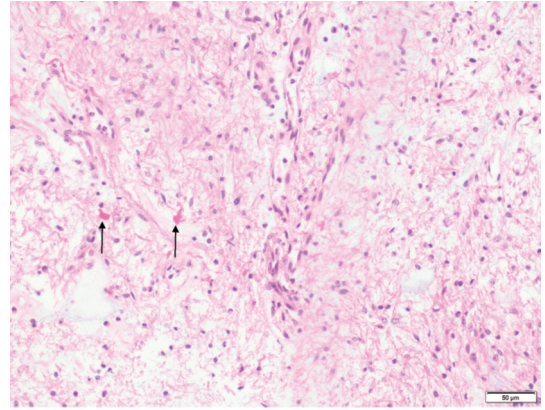
II. Pilositik Astrositom

PA, MB ile birlikte çocukluk çağına en sık karşımıza çıkan SSS tümörleridir. Olguların üçte ikisi serebellumda yerleşir. Supratentoriyal yerleşim gösteren olgularda hipotalamik yerleşim dikkat çekicidir. İnfantlarda ve çocuklarda, ayrıca özellikle nörofibromatosis tip I'de sık görülen optik gliomların çoğunluğunu PAlar oluşturur^(2, 3). Klasik radyolojik görüntüsü kistik mural nodül şeklindedir. DSÖ sınıflamasına göre "Derece I" tümörlerdir.

II.a. Patoloji

PAlar yumuşak kıvamda ve iyi sınırlı kitlelerdir. Tümör dokusunun çevresinde radyolojiye de yansıyan kist formasyonu sıktır. PAlar kompakt ve süngerimsi alanlardan oluşan bifazik tümörlerdir. Kompakt alanlarda izlenen hücreler, genellikle bipolar saçımsı ("piloid") uzantıları ve elonge nükleusu olan hücrelerdir. Bu daha selüler alanlarda parlak eosinofilik, tirbuşon benzeri hyalin yapılar olan Rosenthal fibrillerin varlığı dikkat çekicidir (Şekil 1). Rosenthal fibrilleri pilositik astrositoma özgü olmasa da görülmesi tanısal anlam taşır. Diğer süngerimsi gevşek alanlarda ise multipolar özellikte protoplazmik astrositler, ayrıca mikrokistler ve eosinofilik granüler cisimler bulunur. PAlar oldukça selüler olabilecekleri gibi sıklıkla kalsifikasyon içerirler. Damarsal değişiklikler sıktır, glomeruloid vasküler proliferasyonlar ve vasküler hyalinizasyon görülür. İnfarkt benzeri nekroz, nükleer atipi, kalsifikasyon, hemosiderin depozitler ve lenfositik infiltrat dejeneratif değişiklikler olarak kabul edilir. Buna karşın bu tümörde ender olarak hiperselülerite, mitotik aktivite (her büyük büyüme alanında en az 1 mitoz) ve palizatlanmış nekroz ile karakterize malign transformasyon olabileceği akılda tutulmalıdır. Leptomeningeal yayılım ise bir malignite işareti olarak düşünülmemelidir. Genellikle infiltratif patern göstermelerine karşın serebellar yerleşimde bazen diffüz büyüme ve oligodendriogliomlara benzer patern görülebilir⁽²⁻⁴⁾.

PAların immunohistokimyasal boyamasında piloid astrositik hücreler kuvvetli, protoplazmik astrositomer ise zayıf GFAP pozitivitesi gösterirler. Eosinofilik granüller PAS boyasında olumlu boyanırlar. Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksi genelde düşük ve ortalama %1 civarındadır⁽⁵⁾.



Şekil 1. Pilositik astrositomun histolojik görüntüsü. Rosenthal fibrilleri izlenmektedir (ok). H-E boyama, x200.

Histolojik ayırıcı tanısında yer alan pilomiksoid astrositomlarda, farklı olarak bifazik morfolojik patern ve Rosenthal fibrilleri bulunmaz^(4, 5). Diffüz astrositomlarda ise radyolojik inceleme ayırıcı tanı açısından önemlidir. Ek incelemeler açısından yaygın nörofilaman immunpozitivitesi yanı sıra p53 ve IDH-1 pozitivitesi diffüz astrositomer lehine sonuçtur. Gangliogliom ve gliosis histolojik ayırıcı tanıda düşünülecek diğer lezyonlar arasında yer alır.

II.b. Moleküler Özellikler

PAlarda TP53 geni mutasyonları çok nadir görülür. Bu özelliği ile diffüz astrositomlardan ayrılırlar. Sporadik olgularda NF1 genini kapsayan 17. Kromozomun q kolunda kayıp vardır. BRAF-KIAA1549 füzyon geninin varlığının saptanmasının tanısal ve prognostik önemi vardır⁽⁶⁾.

III. Medulloblastom

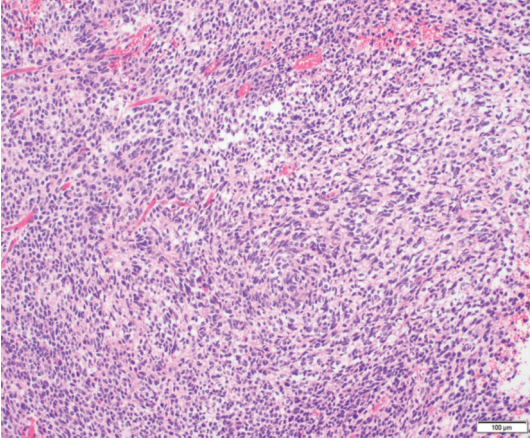
Embriyonal SSS tümörleri arasında yer alan MB en sık rastlanılan tümörler arasında yer alır. DSÖ sınıflamasına göre "Derece IV" olarak kabul edilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ile yayılım %30 olguda görüldüğünden operasyon sırasında alınan BOS sıvısının sitolojik incelenmesinin klinik anlamı vardır. Kemik, kemik iliği, lenf nodu ve uzak organ metastazı yapabilir^(2, 7, 8).

Serebellum sıklıkla görüldüğü bir lokalizasyondur. Olguların %80'i inferior vermiş yerleşimlidir. Bu nedenle tipik olarak ventrikül basısı sonucu hidrosefaliye neden olur. Nöroradyolojik incelemede genellikle infratentorial arka fossada ekspansil solid kitle karşımıza çıkar. Bazen kistik odaklar ve odaksal nekroz görülebilir^(7, 8).

III. a. Patoloji

Makroskopik olarak yumuşak, gri beyaz renkli ya da desmoplazi nedeniyle lastik kıvamında olabilir. Kanama

ve nekroz bulunabilir. Mikroskopik olarak klasik tip, oldukça selüler görünümde, hiperkromatik yer yer elonge nükleuslu, dar sitoplazmalı primitif özellikte hücrelerden oluşur (Şekil 2). Değişik oranda görülen Homer-Wright yalancı rozetleri immatür nöronal farklılaşmayı ortaya koyan bir bulgudur. Mitotik ve karyorektik figürler, koagülatif nekroz görülebilir. Nörojenik farklılaşma nodüler odaklar halinde bulunabilir. Bu hiposelüler odaklar nöropilik bir zeminde, küçük matür nükleuslar ve perinükleer berrak halo ile karakterize nörositik hücrelerden oluşur.



Şekil 2. Medulloblastomun histolojik görüntüsü. Primitif hücrelerden oluşan tümör dokusu görülmektedir. H-E boyama, x100.

Klasik MBun; desmoplastik/nodüler, ekstensif nodüleriteli ve büyük hücreli/anaplastik olmak üzere varyantları olabileceği gibi, ender olarak olgular myojenik ve melanositik diferansiyasyon gösterebilir. Bu özelliklerin baskın olarak tümörde bulunması klasik MBu varyantlarından ayıran bir durumdur. Desmoplastik/nodüler varyant 3 yaş altında görüldüğünde özellikle Gorlin sendromu aklı gelmelidir. Ekstensif nodüleriteli varyant daha sıklıkla ilk 3 yaşta görülür ve iyi prognozu işaret eder. Büyük hücreli varyant ise veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü iri tümör hücrelerinden oluşur. Nükleer pleomorfizm, artmış mitoz ve apoptoz ile karakterize anaplazinin sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle büyük hücreli/anaplastik varyant olarak isimlendirilir ve kötü prognostik subgruptur^(2, 7, 8).

MBda tümör hücreleri immunohistokimyasal olarak başta sinaptofizin olmak üzere, MAP2 ve CD56 ile olumlu boyanır. Nörojenik diferansiyasyon ile ilişkili olarak sinaptofizin kadar olmasa da Neu-N ve nörofilaman protein antikorları pozitifdir. Nörojenik belirtiler ile kuvvetli boyanma özelliği özellikle nodüler alanlarda belirgindir. Bu nodüller gümüşleme boyası ile boyandı-

ğında retiküler çatısının azaldığı görülür. Nörojenik belirtiler dışında kimi zaman tümör hücreleri ve reaktif astrositler GFAP ile pozitif boyanabilir. Nöral kök hücre özelliği ile ilişkili olan nestin antikoruna da bir başka olumlu boyanabilecek belirteçtir⁽²⁾.

Histolojik ve klinik ayırıcı tanıda öncelikle ependimom, özellikle de anaplastik ependimom yer alır. MBda yalancı rozetlerin ependimomlardaki rozetler ile karışması söz konusu olsa da ependimomda rozet yapan tümör hücrelerinin GFAP pozitif oluşu önemli bir ayırıcıdır. Ayrıca gerçek ependimal rozetlerde EMA antikoruna immunohistokimyasal olarak luminal boyanma gösterir⁽²⁾.

ATRT özellikle 3 yaşından küçük çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka aklı gelmelidir. Bu tümöre özgü rabdoid hücrelerin gözden kaçtığı durumda, primitif tümör hücreleri MBu anımsatır. Ancak immunohistokimyasal olarak epitelyal, düz kas hücresi ve nöronal belirtilerinin pozitif olması yanısıra karakteristik nükleer INI-1 boyanma kaybı ayırıcı tanı açısından anlamlıdır⁽²⁾.

III. b. Moleküler Özellikler

MBlar güncel DSÖ sınıflamasında yer almamakla beraber, son yıllarda moleküler özelliklere göre 4 alt grupta toplanmaktadır⁽⁷⁾. Bu alt grupta serebellumun gelişiminde rolü olan WNT ve SHH ("sonic hedge hog") sinyal yollarındaki değişiklikler yanısıra Myc amplifikasyonu ve izokromozom 17q ile ilişkilidir. Aynı zamanda prognoz ve histolojik tiplendirme ile de korelasyon göstermektedir. İzokromozom 17q varlığı kötü prognozu düşündürür. Bununla beraber Myc amplifikasyonunun izokromozom 17q varlığına eşlik ettiği durum en kötü prognozlu olgular için anlam taşır. Bu iki alt grup büyük hücreli/anaplastik varyant ile daha küçük yaşta olguları daha sık temsil etmektedir. Kalan iki alt grup WNT ve SHH yollarında mutasyon ile karakterizedir. WNT alt grubu prognoz açısından en olumlu olanıdır. Büyük çocuklarda ve klasik MBda daha sıktır, nükleer β -catenin immunohistokimyası pozitifdir. SHH alt grubunda ise prognoz WNT grubu kadar olmasa da olumludur, daha küçük yaşlarda görülür. Myc amplifikasyonunun varlığı, nodüler/desmoplastik varyantta sık oluşu diğer özellikleridir⁽⁹⁾.

RETİNOBLASTOM

I. Giriş

Retinoblastom (RB) sıklıkla bebeklik ve süt çocuğu döneminde görülen çocukluk çağına özgü intraoküler tümördür. Ortalama görülme yaşı 18 aydır. İlk kez 1926 yılında Verhoeff tarafından multipotent retinal kök hü-

relerden köken alması ile ilişkili olarak “retinoblastom” tanımı kullanılmıştır. Olguların yaklaşık dörtte biri bilateraldir ve bilateral görülme oranı yaşla azalır. İntrakranyal yayılım ve sistemik metastaz potansiyeli nedeniyle mortalitesi gelişmiş ülkelerde bile yüksektir⁽²⁾.

II. Patoloji

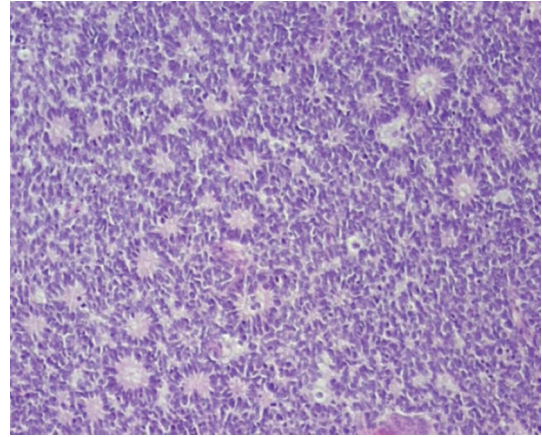
Makroskopik incelemede tümör, göz küresi içerisinde sedefi beyaz renkte, parlak ve frajil bir kitle olarak gözlenir (Şekil 3). Nekrotik ve kanamalı alanlar göze çarpar. Tümör ekzofitik ya da endofitik büyüme paterni gösterebilir. Makroskopik incelemede öncelikle gözün anatomik oryantasyonu yapılmalı ve ölçümleri not edilmelidir. Tümör ekimi yapmamak için öncelikle prognostik önemi olan optik sinir cerrahi sınırı örneklenmelidir. Tümörün boyutları ve makroskopik özellikleri dikkate alınarak, tümörün infiltratif ve invaziv niteliğini ortaya koyan örnekleme yapılmalıdır. Tümörün anatomik kompartmanlara yayılımının patoloji raporunda yer alması evrelendirme açısından önem taşır^(2, 10).



Şekil 3. Retinoblastomun makroskopik görüntüsü. Göz küresinde beyaz renkli frajil tümöral lezyon izlenmektedir.

Tümör hücreleri andiferansiye nöroektodermal hücreler karakterinde olduğundan mikroskopik olarak hiperkromatik, ince kromatin yapılı, nükleolü olmayan yuvarlak nükleuslu blastik primitif hücrelerdir. Mitoz ve karyoreksis görülür. Kalsifikasyon sıktır. Beslenme ihtiyacına bağlı damarlar çevresinde yalancı rozetler yapabileceği gibi retinal diferansiyasyon ile ilişkili olarak Flexner-Wintersteiner rozetleri ve fotoreseptör diferansiyasyonunu gösteren flöretler (fleurettes) oluşturabilir (Şekil 4). Nöroektodermal diferansiyasyonu ilgilendiren Homer-Wright rozetleri de görülebilir. Flexner-Wintersteiner rozetleri diğer rozetlerden farklı olarak santralinde tübül içeren gerçek rozetlerdir ve daha erken yaşlarda görülür. Mikroskopik bulgularda nekroz oranı ve mikroskopik olarak optik sir cerrahi sınırın tutulup tutulma-

dığı, göz küresinin histolojik katmanlarına invazyonun olup olmadığı belirtilmelidir. İmmunohistokimyasal incelemede tümör hücreleri nöroendokrin belirteçler ile olumlu boyanır⁽²⁾. Histolojik ayırıcı tanısına genelde gerek duyulmayan ender çocukluk çağı yuvarlak hücreli tümörlerinden biridir.



Şekil 4. Retinoblastomun histolojik görüntüsü. Çok sayıda rozet yapısı görülmektedir. H-E boyama, x100.

III. Moleküler Özellikler

RBda görülen mutasyonlar 13. kromozomun q kolu (13q14) lokalize bir tümör baskılayıcı gen olan RB1 geni ile ilişkilidir⁽¹¹⁾. Bu gen hücre çoğalması ve farklılaşması sırasında fosforilasyon ve defosforilasyon aşamasını düzenler. RB1 geninin mutasyonu durumunda her iki allelinde kayıp ya da inaktivasyon söz konusudur. Bu nedenle allelik açıdan heterozigosite bulunduğundan otozomal resesif bir kalıttımdan bahsedilebilir. Ancak klinik geçiş için durum farklıdır ve otozomal dominant penetrasyon vardır.

RBlar üçte bir olguda ailesel olabileceği gibi daha sıklıkla sporadik görülür. Sporadik RBların dörtte üçünde her iki allelin somatik mutasyonu söz konusudur. Ancak sporadik olguların kalanında ve ailesel olguların tümünde kalıtsal (hereditör) durumdan bahsedilir. Çünkü allelin birinde germ hattını ilgilendiren (germinal) bir mutasyon, diğer allelde ise somatik mutasyon vardır. Kalıtsal RBlar daha erken yaşta görülür, bilateral görüme ve osteosarkom başta olmak üzere sekonder kanser gelişme sıklığı daha fazladır⁽²⁾.

BÖBREK TÜMÖRLERİ

I. Giriş

Ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %5.5 kadarını böbrek tümörleri oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu oranı %7 gibi değerlere taşıyan yurtdışı seriler vardır. Çocukluk ça-

ğı böbrek kanserlerinin %85'i Wilms tümörü (WT) (nefroblastom) olarak bildirilmektedir. Daha ender olarak mezoblastik nefrom, berrak hücreli sarkom ve rabdoid tümör yaklaşık %10'luk bir dilimi temsil eder^(2, 12, 13). Bunlar arasında mezoblastik nefrom iyi risk, berrak hücreli sarkom ve rabdoid tümör ise kötü risk grubunda değerlendirilir. Nefroblastom farklı risk kategorilerinde bulunabilir.

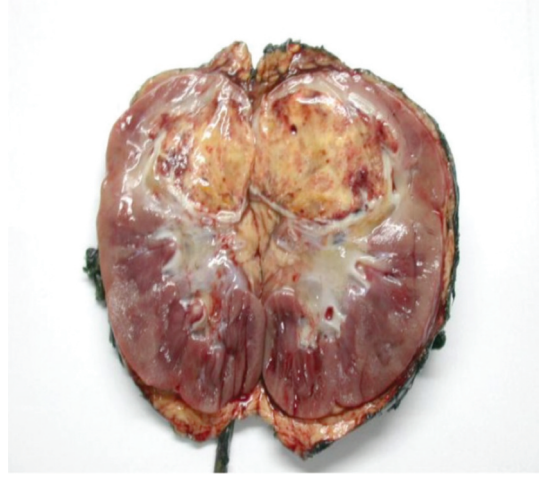
Ülkemizde pediatrik ya da erişkin kanserler arasında ulusal tedavi protokolü olan iki kanserden biri nefroblastom, diğeri ise nöroblastomdur. Çocukluk çağı böbrek tümörlerine klinik yaklaşımda; Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı "Ulusal Wilms Tümörü Protokolü" ile Avrupa'da daha yaygın kullanılan "SİOP Wilms Tümörü Protokolü" şeklinde multidisipliner hazırlanmış birbirinden farklı iki protokol vardır. Bu protokoller arasındaki temel fark, SİOP Protokolü'nde tümörün histolojik tanısı beklenmeden, hastanın neoadjuvan kemoterapi alması ve tedavi bitiminde yapılan nefrektomiye ait spesimenin histopatolojik değerlendirilmesi sonrası risk gruplarının belirlenmesidir.

WT çocukluk çağının en sık görülen genitoüriner sistem kanseri, aynı zamanda dördüncü malign solid tümördür. En sık 1-3 yaşlarda görülmekle beraber olguların büyük çoğunluğu 10 yaştan altındadır⁽²⁾. Bu bölümde; daha sık görülmesi nedeniyle WT'nün patolojik özellikleri daha detaylı olarak incelenecek, çocukluk çağında görülen diğer renal tümörler ise daha dar kapsamda nefroblastomun ayırıcı tanısında tartışılacaktır.

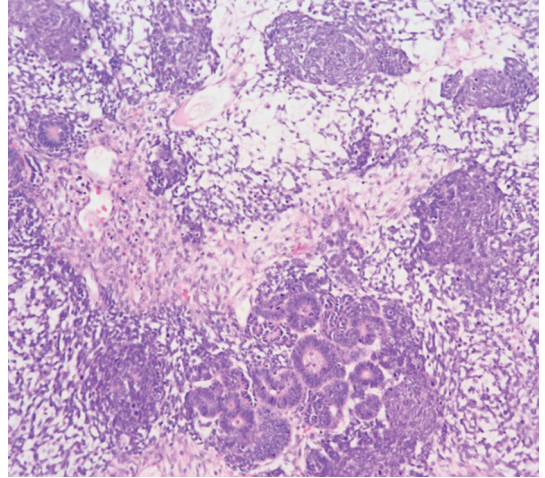
II. Patoloji

WT makroskopik olarak farklı özellikler göstermelerine karşın, genel olarak böbreğin bir kutbuna yerleşmiş iyi sınırlı soliter bir nodül olarak karşımıza çıkar (Şekil 5). Kimi zaman ise multisentrik yerleşimli ve %5 olguda bilateral olabilir^(12, 13). At nalı böbrek anomalisinde de görülebilir. Tümörün iyi sınırlı olması çevresinde oluşan psödokapsülden kaynaklanır. Tümörün kesit yüzünde kanamalı ve nekrotik alanlar yanı sıra, solid görünümde gri beyaz renkli, histolojik özelliklere göre değişen balık eti ya da lastik kıvamda alanlar görülür. Kanamaya sekonder yalancı kistik görünüm de görülebilir.

WT blastemal, epitelyal ve stromal komponentten oluşan trifazik özelliğe ile kendine has mikroskopik özelliği olan bir tümördür (Şekil 6). Bu komponentler değişik oranlarda tümör dokusunda bulunmakla beraber, her üç komponenti de bir tümörde demonstre etmek için kimi zaman çok sayıda örnek almak gerekir. Bu nedenle örneklemeye bağlı monofazik ya da difazik tümör dokusu ile karşılaşmak mümkündür.



Şekil 5. Wilms tümörünün makroskopik görüntüsü. Üst polde tümör dokusu izlenmektedir.



Şekil 6. Wilms tümörünün trifazik histolojik görüntüsü. H-E boyama, x100.

Epitelyal komponent temelde glomerül ve tübül benzeri alanlardan, stromal komponent ise iğsi hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. Epitelyal komponent ayrıca müsinöz, skuamöz ve silyalı epitel ile döşeli kistik alanlardan oluşabileceği gibi stromal komponentte de benzer olarak heterolog dokular (iskelet kası, yağ dokusu, kıkırdak, kemik ve nöroglial dokular) bulunabilir. Bu durumda teratoid WTden bahsedilir. Blastemal komponent ise hiperkromatik yuvarlak nükleuslu primitif hücrelerden oluşur. Değişik paternler gösterebilirler ve en sık diffüz ya da serpentin patern dikkati çeker. Blastemal komponent neoadjuvan kemoterapiye en duyarlı komponenttir. Bu nedenle tedavi sonrası nefrektomi spesimenlerinde varlığını koruması yüksek risk olarak değerlendirilir^(2, 12, 13).

Nefrektomi materyallerinin patolojik incelemesinde Tablo 1'deki risk sınıflamasının göz önünde tutulmasında yarar vardır. Bu tabloda tümörün neoadjuvan kemoterapi görüp görmemesi ile ilgili olarak iki farklı kategori vardır. Her iki kategoride düşük risk açısından ortak olan tümörler kistik parsiyel diferansiye nefroblastom (KPDF) ile mezoblastik nefromdur. KPDF kistik özelliği ve kist duvarında blastemal komponent izlenmesi ile dikkati çeker ve ikinci özelliği ile kistik nefromada morfolojik olarak ayrılır. Mezoblastik nefrom ise daha sıklıkla yaşamının ilk 3 ayında görülmesi, hilusa yakın lokalizasyonu ve sinüsü tutması yanısıra işçi hücrelerden oluşan morfolojisi ile tanınır. Bu tümörler dışında her iki kategoride de ortak olarak yüksek risk grubunda yer alan renal tümörler berrak hücreli sarkom ve rabdoid tümördür⁽¹²⁾.

A- Tedavi (Neoadjuvan Kemorepi) Görmüş Olgular

I- Düşük Riskli Tümörler

- Mesoblastik nefroma
- Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma
- Komplet nekrotik nefroblastoma

II- Orta Riskli Tümörler

- Nefroblastoma- epitelyal tip
- Nefroblastoma- stromal tip
- Nefroblastoma- mikst tip
- Nefroblastoma- regresif tip
- Nefroblastoma- fokal anaplazi

III- Yüksek Riskli Tümörler

- Nefroblastoma- blastemal tip
- Nefroblastoma- diffüz anaplazi
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdoid tümör

B- Primer Nefrektomi Olguları

(Tedavi Görmemiş Olgular)

I- Düşük Riskli Tümörler

- Mesoblastik nefroma
- Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma

II- Orta Riskli Tümörler

- Non-anaplastik nefroblastoma ve varyantları
- Nefroblastoma- fokal anaplazi

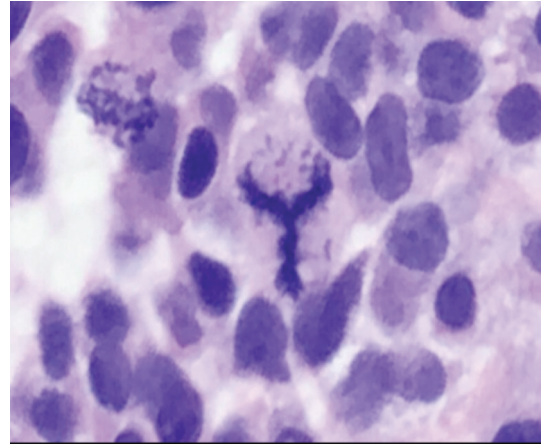
III- Yüksek Riskli Tümörler

- Nefroblastoma- diffüz anaplazi
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdoid tümör

Tablo 1. Çocukluk Çağı Renal Tümörlerinin Sınıflandırılması (SIOP 2001)

Mikroskopik incelemede önemi olan bir başka histolojik parametre de anaplazidir. Anaplazi kriterlerini taşıyan WTleri "iyi histolojili", taşımayanlar ise "kötü histolojili" olarak kabul edilir. Anaplazi kriterleri üç tanedir ve üçünün de tümörde görülmesi gerekir. Bu kriterler atipik (multipolar) mitoz, nükleomegali ve belirgin hiperkromazidir (Şekil 7). Nükleomegali denince bir tümör hücresinin çevre tümör hücresinden en az 3 kat fazla boyuta ulaşması akla gelmelidir⁽¹⁴⁾. Bu üç kriter ara-

sında özellikle atipik mitozun kemoterapiye bağlı morfolojik bir değişiklik olamayacağı akılda tutulmalıdır.

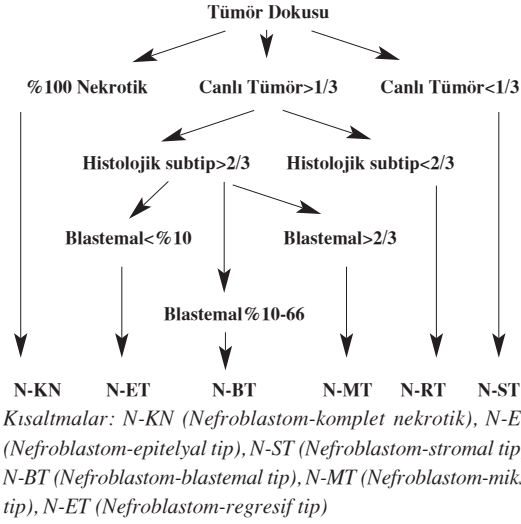


Şekil 7. Anaplastik Wilms tümörü. H-E boyama, x400.

WTlerinin histolojik değerlendirilmesinde ayrıca anaplazinin fokal ya da diffüz olmasına karar verilmelidir^(13, 14). Fokal anaplazi anaplazi kriterlerinin her üçünün de tümör içerisinde tek bir odak halinde görülmesi ile karakterizedir. Anaplazinin görüldüğü diğer tüm durumlarda diffüz anaplazi kavramı geçerlidir. İğne biyopsilerinde bir alanda anaplazi görülsün bile olgu diffüz anaplastik kabul edilir. Fokal anaplazi hem tedavi gören hem de görmeyen olgularda orta risk grubunu, diffüz anaplazi ise yüksek risk grubunu temsil eder.

Tedavi gören WT olgularının patolojik açıdan değerlendirilmesinde önem verilmesi gereken bir parametre de tedavi sonrası histolojik komponentlerin varlığı ve oranlarıdır (Tablo 2). Neoadjuvan kemoterapi sonrası optimal örneklenen tümör dokusu %100 oranında nekrotik ise nefroblastom için komplet tip söz konusudur ve düşük riskli gruba dahildir. Canlı tümör dokusu 1/3'ten fazla ve blastemal komponent 2/3'ten fazla ise tümör nefroblastom blastemal tiptir ve yüksek riskli grupta kabul edilir. Aksi durumda canlı tümör dokusunun ve blastemal komponentin oranlarına göre nefroblastom epitelyal, stromal, mikst ve regresif tip olarak orta risk grubunda yer alır⁽¹²⁾.

Patolog WTne ait nefrektomi materyallerini değerlendirirken ayrıca tümörün evresini de belirlemelidir (Tablo 3). Cerrahi sonrası tedavinin belirlenmesine ışık tutacak bu inceleme için deneyim ve protokole uygun optimal makroskopik örnekleme şarttır.



Tablo 2. Tedavi gören nefroblastomlarda mikroskopik inceleme algoritması

Çocukluk Çağı Renal Tümörlerinin Evrelendirilmesi (SIOP)
Evre I:
i. Tümör renal kapsülü aşmamış
ii. Cerrahi sınırda (i) tümör yok
iii. İntrarenal damarlarda tümör infiltrasyonu olabilir
Evre II:
i. Tümör perirenal yağ dokusuna geçmiştir
ii. Renal sinus ve ekstrarenal damarlarda tümör infiltrasyonu var
iii. Tümör komşu organlara ya da vena kavaya infiltrasyon
iv. Cerrahi sınırlarda (i, ii, iii) tümör yok
Evre III:
i. Cerrahi sınırlarda tümör var
ii. Abdominopelvik lenf nodları tutulmuş
iii. Tümör rüptürü var
iv. Peritoneal yayılım var
v. Tedavi öncesi wedge biopsi yapılmış
vi. Lenf nodları ya da cerrahi sınırda nekrotik tümör dokusu var
Evre IV: Hematojen ya da abdominopelvik bölge dışı lenf nodlarına yayılım var
Evre V: Bilateral renal tümör. Her iki taraf da aynı ayrı evrelendirilmelidir.

Tablo 3. Wilms Tümöründe Patolojik Evrelendirme

III. Moleküler Özellikler

WTnün etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konmasa da çevresel faktörlerin etkisi düşünülmemektedir. Nefroblastomlu olguların %10'unda konjenital anomali ya da sendromlar ile birlikte görülme eğilimi vardır. Beckwith-Wiedemann sendromu vardır. Beckwith-Wiedemann sendromunda 11. kromozomun p kolundaki 11p15 lokusunda genetik anomali olduğu gösterilmiştir. Bu lokusta bulunan WT2 bölgesinde iki "imprinting" merkez vardır. Bunlardan biri olan IC1 için metilasyon kazanımı söz konusu olduğunda spesifik olarak nefroblastom gelişme riski artmaktadır. Ayrıca 11p15'te heterozigote kaybı (LOH), çok düşük risk nefroblastom grubunda relaps riski ile ilişkili olduğundan prognostik öneme sahiptir⁽²⁾.

Moleküler genetik açıdan önemli bir başka gen de 11p13 lokusunda yer alan WT1 genidir. Germ hattı WT1 mutasyonlarının özellikle WAGR sendromunda nefroblastom gelişme riskini arttırdığı ifade edilmektedir. Benzer şekilde 16.kromozomun q kolunda yer alan WT3 genindeki heterozigote kaybının ve X kromozomunda yer alan WTX (FAM123B) mutasyonlarının nefroblastom genetiğinde önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tek başına olmasa da beta katenini kodlayan CTNNB1 genindeki mutasyonların, WT1 ve WTX mutasyon eşliğinde nefroblastom gelişime sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Son olarak 1p ve 16q heterozigote kayıplarının iyi histolojili nefroblastomlarda kötü prognoz ile ilişkili bir bağımsız faktör olduğu ortaya konmuştur. Üstelik tek iki mutasyonun birlikte görülmesi tedavi etkinliğini azaltmakta ve özellikle düşük evreli nefroblastomda bu etkisizliği gidermek için doksorubisin ile tedavinin güçlendirilmesi önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

KEMİK TÜMÖRLERİ

I. Giriş

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG)'nun verilerine göre ülkemizdeki çocukluk çağı kanserlerinin %6 kadarını kemik tümörleri oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bunlar içerisinde en başta gelenleri osteosarkom (OS) ile Ewing sarkomudur (ES). Çocukluk çağı kemik tümörlerin patolojik incelemesinde mutlaka klinik ve radyolojik korelasyon şarttır. Tümörün tuttuğu kemik, kemiğin anatomik bölgesi (epifiz, diafiz, metafiz) klinikopatolojik açıdan önem taşır. Bu bölümde çocukluk çağına özgü olarak OSların ve ESün patolojisi ve moleküler özellikleri tartışılacaktır.

II. Osteosarkom

Çocukluk çağı OSları genellikle klasik (konvansiyonel) tipte, intramedüller yerleşimli ve yüksek dereceli tümörlerdir. Ergenlik çağında ve erkek çocuklarda göreceli olarak daha sıktır. Genellikle sporadik ve primer olgulardır. Hereditör olgular yanı sıra, fibröz displazi ve enkondrom zemininde gelişen olgulara da rastlanabilmektedir. Uzun kemiklerin metafizleri en sık tuttuğu bölgelerdir. Olguların beşte biri metastatik özellikte ve özellikle akciğer metastazı ile gelir⁽²⁾.

II. a. Patoloji

Klasik tip OSlar intramedüller alanda başlayarak kortekse uzanan, çoğu durumda korteksi aşmış yumuşak dokuya taşıyan tümöral lezyonlardır (Şekil 8). İçerdiği kemik miktarına göre, rengi, kıvamı ve görünüşü değişir. Sarı beyaz kemik alanları yanı sıra, kıvrımdak içeriğine bağlı gri alanlar, kanama ve nekroz, kimi zaman da ya-

lancı kistik alanlar görülebilir. Kıvamı sert ya da yumuşak olabilir^(2, 16).



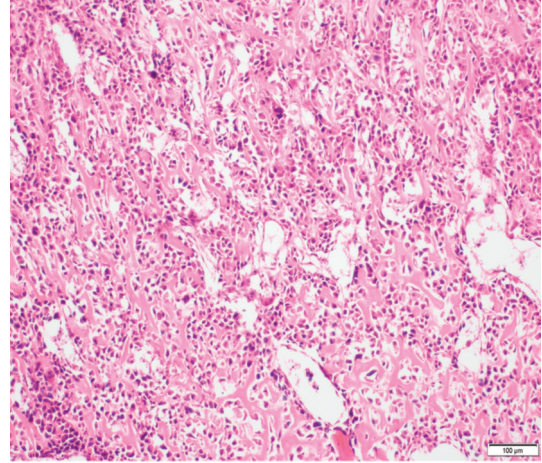
Şekil 8. Osteosarkomun makroskopik görüntüsü. İntramedüller tümör dokusu izlenmektedir.

Osteosarkomun diğer histolojik tipleri arasında tenosiyektazik tip makroskopik olarak konvansiyonel tipten ayrılır. Bu tip de medüller yerleşimlidir. Ancak tipik olarak içi kanla dolu yalancı kistik alanlardan oluştuğundan makroskopik olarak anevrizmal kemik kistini anımsatır. Çocukluk çağında görülebilecek bir başka tip küçük hücreli OSDur.

Klasik tip OS; osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik alt tiplere ayrılrsa da klinik açıdan prognostik önemi yoktur. Zaten en sıklıkla bu üç alt tipi içeren mikst tip görülür. Tanısal yaklaşım iğne ("trucut") biyopsi şeklinde olduğundan ve kemik rezeksiyon materyalleri kemoterapi sonrası değerlendirildiğinden genel olarak histolojik alt tipi belirlemek zordur^(2, 17). Klasik olarak tümör dokusu iğsi özellikte sarkomatöz bir stroma içerisinde osteoblastlardan oluşur. Bu hücreler kimi alanlarda ürettikleri osteoid madde ile iç içe yer alırlar (Şekil 9). Tümörlerde osteoid varlıkları değişik miktarda olduğundan, iğne biyopsilerde görülmemesi histolojik tanıyı ekarte etmez. Bu nedenle klinik ve radyolojik bulgular ışığında sarkomatöz morfoloji histolojik açıdan tanısal anlam taşır. Tümör dokusunda arada dev hücreler, kollojen, kıvrıkard ve kemik de görülebilir. Tümörün çevre dokuya permeatif yayılım özelliği malign davranışı açısından tipiktir. Vasküler invazyon ve nekroz sık görülür. İmmunohistokimyasal boyamada tanısal değeri olan bir belirteç yoktur⁽¹⁸⁾.

Histopatolojik prognostik faktörler açısından; OSların alt tipleri arasında kanıta dayalı bir farklılık bulunmamakla beraber, zaten mikst özellik ve kemoterapi etkisi nedeniyle histolojik alt tiplendirme genellikle yapılmamaktadır. Buna karşın kemoterapi sonrası görülen nekroz oranı en önemli prognostik belirteçtir ve %90 üzeri nekroz oranı iyi prognoz ile ilişkilidir⁽¹⁹⁾. Bu ne-

denle rezeksiyon materyallerinin patolojik incelenmesinde tümöre ait bir kesit yüzü diliminin tamamı ile haritalanarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bununla beraber nekroz oranına göre kemoterapi etkisinin histolojik derecelendirilmesi de önerilmektedir⁽²⁾.



Şekil 9. Osteosarkomun histolojik görüntüsü. Osteoid ve sarkomatöz tümör hücreleri izlenmektedir. H-E boyama, x100.

II. b. Moleküler Özellikler

OSların çoğu anoploidi ya da hiperploidi gösterirler. Bununla beraber sayısal ve yapısal sitogenetik anomaliler ortaya koyabilirler. Olguların %20'sinde p53 mutasyonu vardır. Her2/neu geninin de prognostik önemi ortaya konmuştur. IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının OSların kondrosarkomlardan ayırıcı tanısında yararlı olduğu düşünülmektedir⁽²⁾. Literatürle OSların prognozu ile ilişkilendirilen çeşitli moleküler genetik verileri bulunmaktadır.

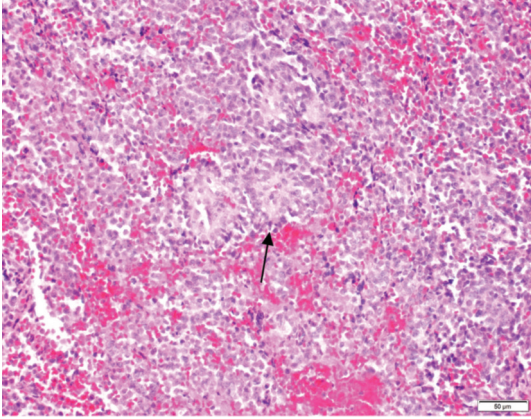
III. Ewing Sarkomu

Çocukluk çağı kemik kanserleri içerisinde göreceli olarak sık yer alan bir başka kanser de benzer moleküler patogeneze sahip olduğu düşünülen ES/PNET ailesidir. Ewing sarkomu bu ailenin bir üyesi olup, PNET'e göre daha az nöral diferansiyasyonu olan ve daha primitif tümörlerdir. Bunun dışında tüm özellikler aynıdır. Öncelikle uzun kemiklerin diafizer bölgesini tutar. Pelvis, kosta, mandibula, vertebra ve klavikula diğer tutulum yerleridir⁽²⁾. Göğüs duvarı yerleşimi olduğunda Askin tümörü olarak isimlendirilir.

III. a. Patoloji

ES makroskopik olarak yoğunlukla kemik dışında büyük bir tümör kitlesi şeklinde karşımıza çıkar. Kemik tutulumu intramedüller özellikte ve beyaz renkli düzensiz bir görünüm arz eder. Kemik iliği hücrelerinin yerini

tümör dokusu olur. Subperiosteal büyüme sonrası kortekse ilerler ve kitlesel etki ile periostu kaldırır. Yeni kemik yapımı uyarıldığından periosteal reaksiyona bağlı tipik radyolojik görünüm ortaya çıkar. Nekroz ve kanama görülür. Kıvamı yumuşak ve akışkan olduğundan osteomyeliti anımsatır^(2, 20). Mikroskopik olarak diffüz dağılım gösteren, tabakalar ve yuvalanmalar tarzında pattern oluşturan yuvarlak, primitif görünümlü hücrelerden oluşur (Şekil 10). Hücreler küçük boyutta olmalarına karşın eritrositler ile karşılaştırıldığında yaklaşık iki katı büyüklükte dirler. Eosinofilik görünümde ancak dar ve sınırları seçilemeyen sitoplazmaları vardır. Nükleusları ince kromatin yapılı ve iri olmayan nükleoller vardır. Fibröz ince bandlarla lobüllere ayrılmış bir görünümde olabilecekleri gibi nekroz alanları içerisinde perivasküler yerleşimli hayalet hücrelerinin oluşturduğu filigri patterni de gösterebilirler. Son durumda atipik ES'nden söz edilir. Ayrıca iğsi hücrelerden oluşan ya da sklerotik özellikte, adamantinom benzeri sıra dışı morfolojiler oluşturabilirler^(2, 20).



Şekil 10. PNET olgusuna ait histolojik görüntü. Rozet yapısı oluşturan tümör hücreleri (ok). H-E boyama, x200

Tümör hücreleri bazen nöronal diferansiyasyon ile ilişkili olarak Homer-Wright rozetleri oluşturabilirler. Bu rozetlerin tümör dokusunun %20'sinden fazla bir alanı kapladığı durumda PNET tanısının daha doğru olacağı ifade edilmektedir⁽²⁾. Nöronal farklılaşmanın tümörde bir başka gösterimi immunohistokimyasal belirteçlerin varlığıdır. Tümör hücreleri bazen de damarlar çevresinde yalancı rozet oluşturma eğilimindedir. Sitoplazmalarında diastaz muamelesi ile silinmeyen PAS pozitif glikojen varlığı tanısal açıdan değerlidir.

İmmunohistokimyasal boyamada en güvenilir belirteç olarak CD99 (mic2) antikorunu kullanılır. Sitoplazmik membranöz boyanma tipiktir. Bu antikor başka tümörlerde de örneğin lenfoblastik lenfoma ve osteosarkomda pozitif olabilir. Nöronal diferansiyasyon ile ilgili olarak

NSE antikorunu kullanılır. Ayrıca Leu7 ve düşük moleküler ağırlıklı keratin pozitivitesi olabilir. Moleküler genetik değişiklikler ile ilişkili olarak c-kit ve Fli1 pozitifliği görülür. Fli1 %85 oranında pozitif olmasına karşın, başka tümörlerde de örneğin yine lenfoblastik lenfomada da pozitifdir^(2, 20).

III. b. Moleküler Özellikler

ES/PNET ailesinin moleküler olarak olguların %95'inde t(11;22)(q24;q12) (EWSR1-FLI1) resiprokal translokasyonu gösterirler. EWSR1-FLI1 proteinini c-myc için aktivatör görevi yapar. Bu parakrin ve otokrin etkinin gösterilmesi tedavi konusunda çalışmaların başlamasına yol açmıştır. Olguların %4'ünde ise t(21;22)(q22;q12) (EWSR1-ERG) translokasyonu vardır⁽²¹⁾.

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

I. Giriş

Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomları erişkinlere göre çok farklı morfolojik spektrum gösterirler. Çocukluk çağının fibröz ya da fibroblastik tümörleri bir kenara konduğunda 15 yaş altı çocuklarda malign spektrumun karakteristik örneği rabdomyosarkomdur (RMS)^(22, 23). Klinik onkolojik bakış açısı ile pediatrik patologların, çocukluk çağı sarkomları ile karşılaştığında öncelikle RMS olasılığını ekarte etmesi önemlidir. Bu bağlamda burada öncelikle RMS lar ele alınacaktır.

II. Rabdomyosarkom

RMSlar embriyolojik dönemdeki iskelet kasının özelliklerini taşıyan konjenital tümörlerdir. Olguların çoğu baş boyun ve genitoüriner yerleşimlidir. DSÖ sınıflamasında embriyonal, alveolar, pleomorfik, iğsi hücreli/skleroan, epitelioid alt tipleri yer almaktadır. Embriyonal RMS olguların yaklaşık yarısını oluşturur. Genellikle ekstremitayı tutan ve daha ileri yaşlarda görülen alveolar RMS ise %30 olguda görülür. Embriyonal RMS bir alt tipi olan botiroid RMS ile iğsi hücreli RMS en iyi prognoza sahipti^(2, 22, 23). Alveolar RMS ise en kötü prognozluudur. Tümör heterojenitesi ve kemoterapi etkisi nedeniyle özellikle iğne biyopsilerde alt tiplendirme zor olabilir.

II. a. Patoloji

Embriyonal RMS et kıvamında, soluk pembe beyaz renkli kitleler şeklinde karşımıza çıkar (Şekil 11). Botiroid tip ismini makroskopik olarak üzüm salkımına benzemesinden alır. Vajen, nazofarinks, mesane gibi lümenli organlarda kitlesel lezyon oluşturur. Alveolar RMS gri beyaz renkli, elastik ve ekspansil büyüyen kitleler

yapar. İğsi hücreli RMSun skleroza formu ise lastik kıvamında kitle oluşturmaları ile dikkat çeker^(2, 24, 25).

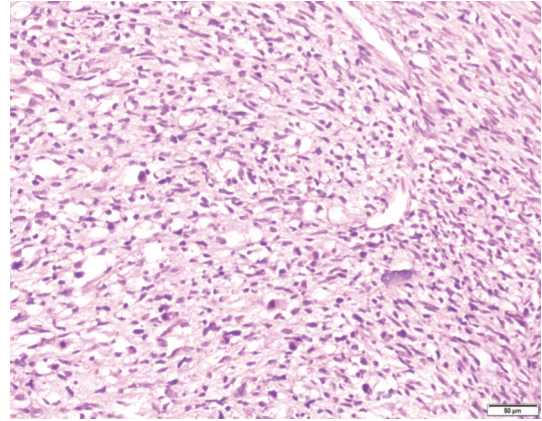


Şekil 11. Rabdomyosarkomun makroskopik görüntüsü. Miksod görünümde tümöral lezyon izlenmektedir.

Mikroskopik incelemede embriyonal RMS genellikle miksoid bir stromada iğsi ye da yuvarlak biçimli nükleusu olan primitif hücrelerden oluşur (Şekil 12). Arada değişik şekillerde rabdomyoblastlar görülebilir. Kimi zaman enine çizgilenmeler ve multivakuoller görülür. Atipik ve hiperkromatik karakterde tümör hücreleri görüldüğünde anaplastik alt tip söz konusudur ve pleomorfik RMS ile karışır^(24, 25). Anaplastinin yaygın olması kötü prognostik faktördür⁽²⁾. Botiroid alt tipin belirgin histolojik özelliği intakt mukoza epiteli altında kompakt şekilde embriyonal RMS hücrelerinden oluşan kanbiyum tabakasının bulunmasıdır⁽²⁴⁾. Desmin, myogenin ve MyoD1 başlıca immunohistokimyasal belirteçlerdir.

Alveolar RMS birbirinden uzaklaşmış tümör hücrelerini ayıran fibrovasküler septalardan oluşması nedeniyle tümör dokusunun alveollerini andırması söz konusudur. Arada rabdomyoblastlar ve multinükleer tümör dev hücreleri görülebilir. Bu görünümünden çok farklı solid alt tipi de vardır^(24, 25). Immunohistokimyasal olarak desmin %100'e yakın olguda pozitifdir. Embriyonal tipin farklı olarak myogenin daha kuvvetli pozitifdir ve kötü prognostik belirteçtir⁽²⁾.

İğsi hücreli RMS özellikle paratestiküler bölgede görülür. İğsi tümör hücrelerinin tümör dokusunun %80'inden fazla alanında bulunması halinde bu alt tiplendirme geçerlidir. Kimi zaman kollajen az miktarda olduğunda fibröz bir tümörü anımsatabilir. Ancak skleroza formunda belirgin kollajenize alanlar ve tümör hücrelerinde myojenik differansiasyon ile ilişkili sitoplazmik eosinofili vardır. Immunohistokimyasal olarak özellikle MyoD1 pozitivitesi dikkat çekicidir^(2, 4).



Şekil 12. Rabdomyosarkomun histolojik görüntüsü. Miksoid bir stroma içerisinde iğsi hücreler izlenmektedir. H-E boyama, x200

II.b. Moleküler Özellikler

Embriyonal RMSun, alveolar tip gibi özgün bir moleküler genetik özelliği yoktur. Alveolar RMS olgularının %75'inde t(2;13)(p36;q14) (PAX7;FKHR) füzyonunun görülmesi dikkat çekicidir. Bu füzyon gençlerde ve ekstremitelerde daha siktir⁽²⁶⁾.

ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARI

I. Giriş

18 yaş altı çocuklarda %46 Hodgkin lenfoma (HL), %25 Burkitt lenfoma, %8 T lenfoblastik lenfoma, %6,5 anaplastik büyük hücreli lenfoma, %4 diffüz büyük B hücreli lenfoma, %3 B lenfoblastik lenfoma gözlenmektedir. Follüküler lenfoma %0,5 gözlenir⁽²⁷⁻²⁹⁾. Nadir olarak mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma, nodal marjinal zon lenfoma, primer kutanöz lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması ve subkutan pannikül benzeri T hücreli lenfoma gözlenebilir. Nadir pediatrik lenfomalarda sağkalım çok iyidir. HLlar ortalama 7,5 yaşta gözlenir. Erkek çocuklarda 3 kat fazladır. Ann Arbor sınıflamasına göre evrelenip iyi ve kötü gruplara ayrılır. Sıklık sırası ile nodüler skleroza (%44), ve mikst sellüler (%35), lenfosit predominant (%12,5) ve lenfositlen fakir (%5) türleri gözlenir⁽²⁷⁻²⁹⁾.

II. Patoloji

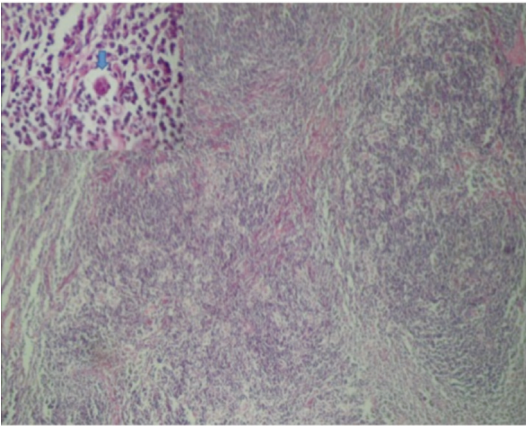
Diffüz lenfomalarda lenf düğümü büyümüş, normal renk ve dokusunu kaybetmiştir. Genelde solid sert gri beyaz renkli diffüz görünüm olur. Nodüler skleroza HLda nodüller ve arada skleroza makroskopik incelemede seçilir. Follüküler lenfomada ise follüküller yapılanma vardır. Kesit yüzünden imprint yapıp Giemsa boyama yararlıdır. Taze dokudan tek hücre süspansiyonu yapıp akım sitometrik inceleme yapılabilir. Bir kesit yüzünün tamamı incelenmelidir⁽²⁾.

Mikroskopik incelemede diffüz bir lenfoid infiltrasyon varsa ve bu infiltrasyonu oluşturan hücreler küçük orta büyüklükte blastik hücreler ise, immunohistokimyasal boyamada CD20, CD79a pozitif, CD3 ve TdT negatif ise, yıldızlı gökyüzü görünümü var ve imprint Giemsa boyamalarda vakuol gözlenirse olgu Burkitt lenfomadır. CD10, Bcl6 pozitif olup, Bcl2 değişkendir. Ki67 proliferasyon indeksi %90-100 oranında çok yüksektir⁽²⁸⁾.

CD3 pozitif TdT pozitif, CD20 ve CD79a negatifse, vakuol ve yıldızlı gökyüzü yoksa, uniform blastlar görünüyorsa prekürsör T lenfoblastik lenfomadır. CD79a, TdT, Bcl2 pozitif, CD3 negatif ise prekürsör B lenfoblastik lenfomadır. CD20, CD10, Bcl6 değişkendir. Ki67 proliferasyon indeksi %30-100 yüksektir⁽²⁷⁾.

Anaplastik büyük hücreler ise CD30 ve CD15 pozitif, CD3 ve PAX5 negatif ise anaplastik büyük hücreli lenfomadır. Çocukluk çağında bu tümörlerin ALK negatif olabileceği unutulmamalıdır. CD20, CD79a pozitif, CD3, TdT, CD30 negatif ise diffüz büyük B hücreli lenfoma düşünülür. Ki 67 proliferasyon indeksi %30-100 yüksektir. CD10, Bcl6, Bcl2 immun boyanması değişkendir⁽²⁸⁾.

CD30 pozitif, PAX5 pozitif Reed Sternberg hücreler, zeminde CD20 pozitif lenfositler olan olgularda HL düşünülür (Şekil 13). Histolojik alt tiplere için klasik ve lenfosit predominant ayrımı yapılır. Klasik formda en sık görülen tipler mikst selüler ve nodüler sklerozan HL'dir. Epstein Barr virüs (EBV) ilişkisi %50 den fazla saptanır. Reed Sternberg hücrelerinin EBER ya da LMP-1 pozitif saptanması EBV ilişkisini gösterir. En sık mikst selüler HL EBV pozitifliği gösterir^(2, 29).



Şekil 13. Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma, iç resim Reed Sternberg hücresi (kalın ok). H-E boyama, x100.

Lenfoma düşünülen olgularda nodüler ya da folliküler bir infiltrasyon varsa, CD10 pozitif ise folliküler len-

foma düşünülür. Bu tümörler ilginç olarak çocukluk çağında Bcl2 negatiftir. Lenfosit predominant HL ve marginal zon lenfoma da nodüler patern gösterir.

III. Moleküler Özellikler

Hodgkin lenfomada değişken moleküler sitogenetik özellikler vardır. % 20 olguda immunglobulin gen reanjanmanları vardır. Myc translokasyonu Burkitt lenfomada saptanır. Myc geni immunglobulin ağır ya da hafif zincirlerinden birinin genine transloke t(8;22), t(2;8), t(8;14) şeklinde olur. Ekspresyonu böylece aktivitesi artar. T lenfoblastik lenfomada kromozom 14q11.2, 7p 14-15 ve 7q35 teki T hücre reseptörünün değişik bölge-lerinin Myc, Tal1, Hox11 gibi genlerle translokasyonları saptanabilir⁽²⁷⁻²⁹⁾.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

I. Giriş

Sempatik sinir sistemi paraganglionları ve adrenal medullayı içerir. Paraganglioma ve feokromositoma çocukluk çağında nadirdir. En sık nöroblastom (NB) görülür⁽²⁾.

II. Nöroblastom

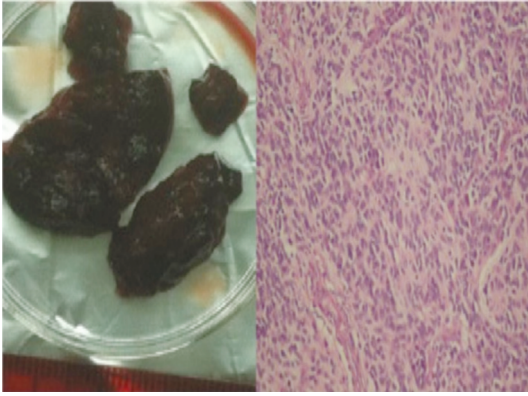
Klinik davranış yönünden heterojen bir tümördür. Olguların % 90'ı 5 yaş altında görülmektedir. Multipotansiyelli göç eden nöral krest hücrelerinden gelişir. Sempatik sinir sisteminden köken alır. Adrenal medulla ve paraspinal ganglionlarda gözlenir. Düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılır. Tedaviye hiç yanıt veremeyen çok yüksek risk grubu hastalar da vardır. Yaş, evre, iyi/ kötü histopatoloji, tümör dokusunda MycN amplifikasyonu, kromozom 1p, 11q da heterozigote kaybı risk sınıflamasında öneme sahiptir. Hastaların %50si tanı anında metastatiktir^(2, 30-32).

II. a. Patoloji

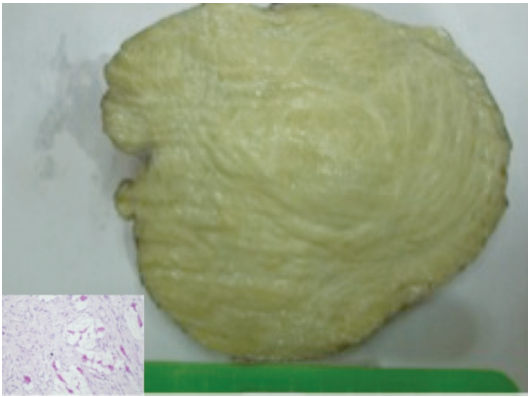
Tanısal yaklaşımda iğne ("tru-cut") biyopsi ve ameliyat materyali en sık karşılaşılan örneklerdir. Ameliyat materyali büyük, yumuşak, gri renkli, kanama alanları, nekroz yer yer kalsifikasyon alanları, kistik dejenerasyon alanları içeren bir makroskopik görünüm vardır. Açık gri ve daha sert görünüm genelde Schwannian stromanın yoğun olduğu alanlardır. Blastik alanlar daha fresh pembe renkli gözlenir. Laparoskopik cerrahide parçalı dokular incelenmektedir. Beraberinde kavuniçi renkli adrenal bez gözlenebilir. Nadiren deri nodül eksizeyonu ya da biyopsisi, karaciğer tru-cut biyopsi örneği incelenir. Kemik iliği biyopsisi evreleme için sık incelenir. Moleküler incelemeler için taze tümör doku örneği ayrılır. Bu örnek RPMI içine konur ve soğuk zincirle ilgili laboratuvara ulaştırılır⁽²⁾.

Mikroskopik incelemede modifiye Shimada sınıflaması uygulanır. Shimada ve ark. 1984 de yaş ilişkili ve

tümör morfolojisine dayanan nöroblastik tümör sınıflaması geliştirmişlerdir. 1999 ve 2003te revize edilmiştir ve Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması adını almıştır (INPC). Nöroblastik tümörler çevreleyen Schwannian stroma miktarına göre NB (stromadan fakir) (Şekil 14), ganglionöroblastom-intermikst (stromadan zengin), ganglionöroblastom- nodüler (stromadan zengin/stroma baskın alanlar ile stromadan fakir alanlar karışık) ve ganglionörom (stroma baskın) (Şekil 15) olarak sınıflandırılır. İntermikst ganglionöroblastom ve ganglionörom her zaman iyi histoloji grubundadır. Nöroblastom ve nodüler ganglionöroblastom (nodüler alandaki nöroblastik alanların özelliğine göre değerlendirilir) örnekleri için nöral diferansiyasyon derecelendirilir. Blastik alanda tümörün Mitotik/karyorektik indeksi (MKİ) belirlenir. 5000 hücre sayılır. %2'nin altı düşük, %2-4 arası orta, %4'ün üstü yüksek olarak değerlendirilir. Hastanın yaşı da göz önüne alınarak iyi ya da kötü histoloji kararı verilir. Tablo 4'te sınıflama kriterleri izlenmektedir^(2, 31).



Şekil 14. Adrenal kökenli nöroblastom (makroskopik ve mikroskopik görünüm). Mikroskopi; H-E boyama, x200.



Şekil 15. Mediasten yerleşimli ganglionörom (makroskopik ve mikroskopik görünüm). Alt resim; H-E boyama, x200.

Shimada Sınıfı	Yaş	Diferansiyasyon	MKİ
Kötü	<18ay	Andiferansiyasyon	Herhangi
İyi	<18ay	Diferansiyasyon/az diferansiyasyon	Düşük/Orta
Kötü	<18ay	Herhangi	Yüksek
Kötü	18 ay-5 yıl	Az diferansiyasyon/andiferansiyasyon	Herhangi
İyi	18 ay-5 yıl	Diferansiyasyon	Düşük
Kötü	18 ay-5 yıl	Diferansiyasyon	Orta/Yüksek
Kötü	>5 yaş	Herhangi	Herhangi

Tablo 4. Nöroblastomda Modifiye Shimada Patoloji Sınıflaması

Tümörün tamamının çıkıp çıkmadığı konusunda cerrahi sınır belirlenir. Laparoskopik rezeksiyonlarda doku parçalar halinde çıkarıldığı için bu mümkün olmaz. Lenf düğümlerinde metataz olup olmadığı belirtilir. Ayırıcı tanıda lenfoma, WT, ES, MB, RMS gibi diğer küçük yuvarlak hücreli mavi tümörler yer alır. İmmunhistokimya yardımcıdır. NB kromogranin, sinaptofizin, NSE pozitifdir⁽²⁾.

II.b. Moleküler Özellikler: Tümörün biyolojik ve moleküler özellikleri klinik davranışı belirleyicidir. Bu bağlamda aşağıdaki moleküler değişikliklerden bahsedilir^(2, 31-34).

MYCN amplifikasyonu: %25 olguda gözlenir. Kötü prognostik belirteç olduğu 1984 te tanımlanmıştır. Risk sınıflamasında belirteçdir. 2.ci kromozomun kısa kolunun distalinde lokalizedir (2p24). Hücre başına 10 kattan fazla amplifikasyon eşik değer olarak alınır. FISH, CISH ve Real time PCR ile saptanabilir. İleri evre hastalık, hızlı tümör büyümesi, kötü prognoz ilişkilidir. MYCN hücre transformasyonunu, proliferasyonu, hücre siklus ilerlemesini uyarır. İnvazyon ve metastazla ilişkilidir. Diferansiyasyonu önler, anjiyogenezi artırır, kök hücre özelliklerini ön plana çıkarır⁽²⁰⁾.

DNA ploidi: NBların %55'i triploid ya da triploide yakındır. (58-80 kromozom içerir) Normal hücre diploid olup 46 kromozom içerir. %45 oranında diploide yakın (35-57 kromozom) ya da tetraploide yakındır (81-103 kromozom). DNA indeksi tümördeki kromozom sayısının beklenen değere oranıdır. 1.26-1.76 arası triploide yakın olup daha iyi klinik gidiş gösterirler. Akım sitometri ile normal hücrelerle (periferik kan mononükleer hücreler) karşılaştırmalı olarak DNA ploidi kiti (hücre siklus kiti) ile çalışılır.

Kromozom 1p36 delesyonu: %30 olguda görülür. İleri evre hastalık ile, MYCN amplifikasyonu ve diğer kötü prognostik belirteçlerle ilişkilidir. 1p36.31 e lokalize CHD5 (Kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 5) delete olan tümör süpresör gen olarak düşünülmektedir. CHD5 p19(ARF) ve p16 yolağı ile p53 düzeyini artırarak apoptoz, senesens ve proliferasyon düzenlenmesine katılan bir tümör süpresör genidir.

Kromozom 11q23 delesyonu: %40 olguda görülür. Delesyon sonucu FOXR1 gen füzyon gen oluşarak onkogenik aktivasyonu ortaya çıkar. MYCN amplifikasyonu ile ters orantılıdır. Ama yine de kötü prognoz ilişkili bağımsız prognostik belirteçtir.

Kromozom 17q25 kazancı: %75 olguda gözlenir. Bu bölgede antiapoptotik survivin ve PPMID genleri vardır. Kötü prognoz ilişkilidir.

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonları: % 6-10 görülür. 2p23.2-p23.1 bölgesinde germline mutasyon varlığı ailesel NB ile ilişkilidir. Akciğer kanseri ve lenfomada gözlenen translokasyon sonucu oluşan füzyon protein ile aynı genetik anomali değildir. NBda ALK kopya sayı artışı ya da amplifikasyon görülür. ALK geninde oluşan mutasyon ile kinaz otofosforile olur ve proliferatif sinyal yolağı aktif kalır.

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

I. Giriş

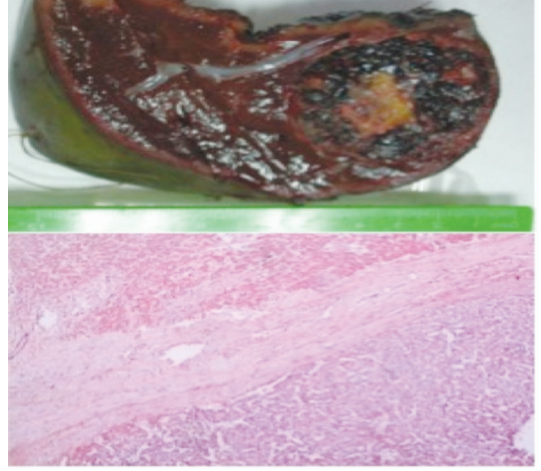
Hepatoblastom (HB) en sıktır ve 5 yaş altı görülür, hepatosellüler karsinom (HCC) ileri yaşta görülebilir. Daha ileri yaş çocuklarda hepatoblastom ile hepatosellüler karsinom arası görünümde transizyonel karaciğer tümörü olarak adlandırılan tümörler gözlenebilir⁽³⁴⁻³⁶⁾.

II. Hepatoblastom

Büyük çoğunlukla infantlarda gözlenir. Hemihipertrofi, glikojen depo hastalıkları, Wilms tümör, ailesel kolonik polipozis ile birlikte görülebilir. Serum alfa fetoprotein yüksektir. Siroz birlikteliği yoktur⁽³⁶⁾.

II. a. Patoloji

Makroskopik olarak solid iyi sınırlı tek lezyon olarak gözlenir. Gri beyaz renkli yer yer kanama alanları içerebilir, düzensiz heterojen bir görünüm vardır. Mikrokistik görünüm olabilir (Şekil 16). Mikroskopik olarak pür epitelyal ya da mikst olabilir. Epitelyal olanlarda fetal, embriyonel, anaplastik küçük hücreli, kolanjioblastik mikroskopik türleri vardır. Fetüs karaciğerinin mikroskopik görüntüsüne benzer iki sıralı ama düzensiz laminalar fetal tipte, immatür solid görünüm, rozetler papiller yapılar embriyonel tipte, tübüler yapılar kolanjioblastik tipte gözlenmektedir. Ekstramedüller hematopoez dikkat çeker. Mikroskobik cerrahi sınır değerlendirmesi evreleme için önemlidir. Epitelyal komponente andiferansiye ya da kemik ve kıkırdak diferansiyasyonu gösteren mezenşimal komponent eşlik ederse mikst HB olarak adlandırılır. İmmunhistokimyasal olarak vimentin, keratin, EMA, CD99, CD56, CEA (poliklonal), AFP, HCG, alfa 1 antitripsin, HepPar1, tranferin reseptör ve delta-like protein pozitifler^(2, 32).



Şekil 16. Hepatoblastom (makroskopik ve mikroskopik görünüm). Mikroskopi; H-E boyama, x100.

Ayrırcı tanıda mezenkimal komponent baskınsa teratom, Wilms tümör yer alır. Daha ileri yaşta HCCdan ayırmak gerekir. HCClar metabolik hastalık zemininde gelişir. Embriyonel tür, diğer çocukluk çağı blastik tümörlerin karaciğer metastazından ayrılmalıdır⁽³²⁾.

II. b. Moleküler Özellikler

Olguların % 80'inde beta-katenin (CTNNB1) somatik mutasyonu vardır. Bunun sonucu CTNNB1 nükleer anormal lokalizasyon gösterir ve bu immunhistokimya ile belirlenebilir. Trizomi 2, 8, 20 görülebilir. Kromozom 1q rearanjmanı gözlenebilir. Epitelyal ve mezenkimal komponentler benzer genetik anormallik göstermektedir. Tanımlanan moleküler özelliklerden henüz ayrırcı tanı ya da tedavi kararı belirleyici bir parametre tanımlanmamıştır⁽³²⁾.

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

I. Giriş

Tüm popülasyonda %95ini matür kistik teratomlar oluşturur ancak hasta yaşı küçüldükçe malign olma olasılığı fazladır. Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri (GHT) primordial germ hücresinden köken alır. Nadir olup over ve testislerde, sakrokoksigeal bölgede, mediastende ve orta hatta intrakranial olarak gözlenmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %2,5'ini oluştururlar^(37, 38). Ekstragonadal olanlar 3 yaş altında fazladır. Gonadal olanlar pubertede daha sıktır⁽³⁷⁾.

Yenidoğanda testiküler teratomlar fazladır. Spermatozitik seminom hariç çocukluk çağında in situ evresi göstermezler. Seminom ve disgerminomlar ploripotansiyel transkripsiyon faktörlerini eksprese ederler. Teratomlar immatür germ hücrelerinden aberan somatik diferansiyasyonlar gösterirler. Yolk sak tümör ve korio-

karsinom anormal ekstraembriyonik diferansiyasyon sonucu oluşurlar. Çocukluk çağında nadiren gonadal disgeneziler ile birlikte seks cord stromal tümörler ve gonadoblastom gözlenebilir⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Rezektabil tümörlerde eksizyon materyali, neoadjuvan tedavi gerektirecek çok büyük ve invaziv tümörlerde “tru-cut” biyopsi materyali ve kemoterapi sonrası ameliyat materyali ile karşılaştırılır. Sakrokoksigeal tümörlerde koksisin çıkarıldığı konfirme edilmelidir. Cerrahi sınır, tam eksizyon olup olması kemoterapi karar ve süresi için önemlidir. Takipte kan AFP ve beta-HCG düzeylerinin düşüşü ve düşük kalması önemlidir⁽³⁹⁾.

II. Disgerminom

Makroskopik olarak büyük boyutlu ve kapsüllü tümörlerdir. Bilateral olabilir. Kesit yüzeyi gri beyaz yumuşak olup yarıklar içerebilir. Kanama nekroz az görülür. Mikroskopik olarak iyi sınırlı lenfosit içeren fibröz doku ile çevrili adacıklardan oluşur. Bu adacıkları uniform yuvarlak sitoplazmaları granüler hücreler oluşturur. Koriokarsinomla birlikte olabilir. Fokal yolk sak diferansiyasyon gösterebilir^(2, 37).

III. Yolk Sak Tümör (Endodermal Sinus Tümörü)

Makroskopik olarak ortalama 15 cm büyük, dış yüzü lobüle, düzgün parlak tümörlerdir. Kesit yüzü belirgin hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon içerdiği için heterojen gözlenir. Benign kistik teratom ile birlikte görülebilir (Şekil 17). Mikroskopik incelemede gevşek bir ağ yapısı içinde küboidal hücrelerle döşeli mikrokistik yapılar gözlenir. Ortasında damar içeren psödopapiller yapılar vardır. Tümör hücrelerinin sitoplazmalarında hyalin globüller saptanır. İmmunhistokimyasal olarak tümör hücreleri pankeratin, SALL4, Glipikan3 pozitif, keratin 7 ve EMA, OCT4 negatiftir^(2, 37).



Şekil 17. Yolk sak tümörü

IV. Embriyonal Karsinom

Makroskopik olarak ortalama 17 cm büyüklükte tümörlerdir. Dış yüzü parlak düzgün olup kesit yüzü kanamalı düzensiz gri beyaz renkli nodüler yapılar içerir. Mikroskopik incelemede solid kümeler, adalar halinde papiller yapılar oluşturan küçük hücreler arasında dağınık sinsityotrofoblastik hücreler vardır. İmmunhistokimyasal olarak pan-keratin, CD30, OCT4 ve SALL4 pozitifler^(2, 37).

V. İmmatür (Malign) Teratom

Makroskopik açıdan heterojen özellikler gösterir. Solid olup çok küçük kistik yapılar içerebilir. Kistik komponent baskın olabilir. Matür kistik teratom ile ayırıcı tanısı önemli olur. Mikroskopik değerlendirmede her üç germ yaprağından köken alan embriyonel ve matür dokular içerir. Nöroektodermal komponent baskın görülür. Mikroskopik derecelendirilmesi önerilmektedir⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Derece I: Matür doku fazladır. Arada gevşek mezenkimal doku, immatür kıkırdak vardır. Mitoz seyrek. Matür solid teratomdan ayırmak için çok fazla kesit incelemek gerekir.

Derece II: Matür doku daha azdır. 3 büyük büyütmeye alanını geçmeyen miktarda mitozu sık nöroepitelial doku içerir.

Derece III: Matür doku yok denecek kadar azdır. Hücrel bir stromada çok fazla nöroepitelial elemanlar görülür.

VI. Moleküler Özellikler

Ekstragonadal GHT lerde KIT/KITLG artmış ekspresyonu gözlenir. Infant gonadal/ sakrokoksigeal GHTlerde apoptoz azalması, BAK1 polimorfizmi söz konusudur. Yolk sac tümörlerinde tümör süpresör genlerde hipermetilasyon söz konusudur. Kromozom 1p kaybı, 3p kazanç görülebilir⁽³⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Yeşilipek A, Kutluk T. Çocukluk çağı kanser kayıtları (TPOG ve TPhD adına). http://tphd.org.tr/files/9_Pediatric_Konusma_Metinleri/Cocukluk_Cagi_Kanser_Kayitlari%23Mehmet_Akif_Yesilipek.pdf
2. Orhan D (Ed). *Pediatric Tümör Patolojisi*. İzmir, O'Tıp Kitapevi, 2015.
3. Perry A, Brat DJ. *Practical Surgical Pathology: A Diagnostic Approach*. Philadelphia, Elsevier, 2010.
4. Tihan T, Ersen A, Qaddoumi I, Sughayer MA, Tolunay S, Al-Hussaini M, Phillips J, Gupta N, Goldhoff P, Baneerjee A. Pathologic characteristics of pediatric intracranial pilocytic astrocytomas and their impact on outcome in 3 countries: a multi-institutional study. *Am J Surg Pathol* 2012;36: 43-55.
5. Rodriguez FJ, Lim KS, Bowers D, Eberhart CG. Pathological and molecular advances in pediatric low-grade astrocytoma. *Annu Rev Pathol* 2013;24: 361-379.
6. Nageswara Rao AA, Packer RJ. Impact of molecular biology studies on the understanding of brain tumors in childhood. *Curr Oncol Rep* 2012;14 : 206-212.
7. Perry A. Medulloblastomas with favorable versus unfavorable histology: how many small blue cell tumor types are there in the brain? *Adv Anat Pathol* 2002;9: 345-350.
8. Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1998;14: 256-262.
9. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012;123:465-472.
10. Albert D, Syed N. Protocol for the examination of specimens from patients with retinoblastoma: a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125: 1183-1188.
11. Kandalam M, Mitra M, Subramanian K, Biswas J. Molecular pathology of retinoblastoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17: 217-223.
12. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J. SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38: 79-82.
13. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8: 320-338.
14. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JF. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;32: 317-323.
15. Kim MS, Yoon SK, Bollig F, Kitagaki J, Hur W, Whye NJ, Wu YP, Rivera MN, Park JY, Kim HS, Malik K, Bell DW, Englert C, Perantoni AO, Lee SB. A novel Wilms tumor 1 (WT1) target gene negatively regulates the WNT signaling pathway. *J Biol Chem*. 2010;285:14585-14593.
16. Rubin BP, Antonescu CR, Gannon FH, Hunt JL, Inwards CY, Klein MJ, Kneisl JS, Montag AG, Peabody TD, Reith JD, Rosenberg AE, Krausz T. Protocol for examination of specimens from patients with tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134: e1-e7.
17. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Merten F (eds). *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Geneva, WHO Press, 2013.
18. Inwards CY, Unni KK. Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9: 545-569.
19. Coffin CM, Lowichik A, Zhou H. Treatment effects in pediatric soft tissue and bone tumors. *Am J Clin Pathol*. 2005;123: 75-90.
20. Dickman PS. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: case review. *Pathol Case Rev* 2000;5:60-70
21. Sanati S, Lu DW, Schmidt E, Perry A, Dehner LP, Pfeifer JD. Cytologic diagnosis of Ewing sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor with paired prospective molecular genetic analysis. *Cancer* 2007;111: 192-199.
22. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Weiss SW, Goldblum JR (eds). St. Louis, Mosby, 2008.
23. Coffin CM, Dehner LP. Pathologic evaluation of pediatric soft tissue tumors. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(suppl 1): S38-S52.
24. Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, Hojo H, Triche TJ, Parham DM, Crist WM. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1: 550-561.

25. Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, Teot LA, Moore J, Hayes J, Meyer W, Qualman SJ. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *Am J Surg Pathol* 2006;30: 962-968.
26. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG, Davicioni E, Anderson MJ. Molecular classification of rhabdomyosarcoma--genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *Am J Pathol* 2009;174:550-564.
27. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis and treatment. *Eur J Haematol* 2015, doi: 10.1111/ejh.12722.
28. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, Burkhardt B, Sandlund JT, Williams D, Pillon M, Horibe K, Auperin A, Le Deley MC, Zimmerman M, Perkins SL, Raphael M, Lamant L, Klapper W, Mussolin L, Poiré HA, Macintyre E, Damm-Welk C, Rosolen A, Patte C. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2963-2974.
29. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, Kluge R, Körholz D. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33: 2975-2985.
30. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2012;21: 2-14.
31. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Delattre O. Recent insights into the biology of neuroblastoma. *Int J Cancer* 2014;135:2249-2261.
32. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2015;66: 49-63.
33. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a014415.
34. Honeyman JN, La Quaglia MP. Malignant liver tumors. *Semin Pediatr Surg* 2012;21: 245-254.
35. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014;26: 19-28.
36. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008;13: 812-820.
37. Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE. Recent advances in understanding the etiology and pathogenesis of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36: 263-270.
38. Sudour-Bonnange H, Orbach D, Kalfa N, Fasola S, Patte C. Germ cell tumors in atypical locations: experience of the TGM 95 SFCE trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36: 646-648.
39. Boublikova L, Buchler T, Sary J, Abrahamova J, Trka J. Molecular biology of testicular germ cell tumors: unique features awaiting clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 366-385.



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Yavuz Anacak⁽¹⁾, Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu⁽²⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

(2) İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Radyoterapi çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Lokal kontrolün sağlanması ve sağ kalımın uzamasında oldukça etkili olan radyoterapi büyüme-gelişme dönemindeki doku ve organlarda kalıcı etkiler yaratması nedeniyle endikasyonları giderek sınırlanmakta, tedavi sahaları küçülmekte ve radyasyon dozları giderek düşürülmektedir. Radyoterapi teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde tümörlerin etrafındaki sağlam dokuları koruyarak tedaviyi vermek mümkün olmaktadır, bu da ileriki yıllarda tedavi başarısını düşürmeden daha az yan etki ile çocukluk çağı kanserlerinin kontrol edilmesini sağlayacaktır. Radyoterapinin günümüzde olduğu gibi yakın gelecekte de radyoterapi çocukluk çağı kanserlerinin tedavisindeki en önemli yöntemlerden birisi olması beklenmelidir.

Summary:

Radiotherapy is frequently used in the treatment of pediatric malignancies. Radiotherapy contributes to local control and improves survival in many patients, however it also causes long-term toxicity developing tissue and organs; thus there are ongoing efforts to limit its use in pediatric cancers and reducing the volume and dose of the radiation. Thanks to impressive developments of radiotherapy technology, today it is possible to protect neighboring healthy tissue and organs around the tumor without impairing dose delivery to the tumor. This will be translated in reduced late effects whilst keeping the high rates of local control. It is expected that radiotherapy will continue to be one of the major treatment modalities in the management of pediatric cancers in the near future.

Giriş

Çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin % 2-4'ünü oluşturur; yıllık insidans milyonda 120'dir. Türkiye'de her yıl yaklaşık 2500 yeni pediatrik kanser olgusu tanıılmaktadır⁽¹⁾. Çocuklarda kazalardan sonra en sık ikinci ölüm nedeni kanserlerdir; 1950-2004 arasında çocuklarda kanser insidansı %20 artarken ölüm oranı %61 azalmıştır^(2,3). Hem genetik eğilim (ailevi kanserler) hem de anne karnında ve doğumdan sonra kanserojenlere maruziyet çocukluk çağı kanserlerinin etyolojisinde yer almaktadır. Bazı virüs enfeksiyonlarının da kanser gelişimini tetiklediği bilinmektedir.

www.kanservakfi.com

Çocuklarda görülen kanserler tipleri, dağılımları ve prognoz açısından erişkin kanserlerinden farklılıklar gösterirler. Çocukluk çağı kanserlerin çoğu ilk 5 yaşta görülür ve yine çoğu embriyonal kaynaklıdır. Çocukluk çağı kanserlerin %30'unu lösemiler, %70'ini de solid tümörler oluşturur. 15 yaş altında en sık görülen kanserler; lösemiler, santral sinir sistemi tümörleri ve lenfomalardır⁽²⁻⁴⁾. Tablo-1'de 15 yaş altında ve adolesanda görülen kanserlerin sıklık sırasına göre dağılımı görülmektedir.

15 yaş altı	15-19 yaş arası
• Lösemiler	• Hodgkin lenfoma
• SSS tümörleri	• SSS tümörleri
• Nöroblastom	• Hodgkin dışı lenfomalar
• Wilms tümörü	• Tiroid kanserleri
• Lenfomalar	• Lösemiler
• Rabdomyosarkom	
• Kemik sarkomları	

Tablo-1. Çocukluk çağında görülen kanserlerin sıklık sırasına göre dağılımı

Çocuklarda radyoterapi teknikleri

Çocuk hastalara radyoterapi uygulamalarında özellikle çocukların büyüme-gelişmeleri gözönünde bulundurularak; radyoterapi dozu ve geç yan etki profili iyi bilinmelidir. Radyoterapi zamanlaması ve dozuna karar vermek için güncel pediatrik protokoller izlenmeli, kemoterapi ve radyoterapi etkileşimi iyi bilinmelidir, örneğin doksorubisin ile eş zamanlı ışın uygulanması ciddi kardiyolojik toksisiteye neden olmaktadır.

5-6 yaşından küçük çocukların tedavi odasında kendi başlarına sabit olarak durması çoğunlukla mümkün değildir. Bu hastaların radyoterapisinde çoğu zaman anestezi gerekmektedir. Her tedavi gününde anestezi alması gereken bu çocuklarda sıklıkla tercih edilen kısa süreli sedasyondur. Anesteziyoloji departmanları ile iyi bir kollaborasyon pediatrik radyoterapi uygulamalarının vazgeçilmez koşuludur.

Çocuklardaki radyoterapi sahalarının düzenlenmesi erişkinlerden farklıdır. Ekstremité ışınlamalarında büyüme-gelişme geriliğini önlemek için büyüme plakları mümkünse saha dışında tutulur. Beyin ışınlamalarında lens, hipokampus ve hipofiz gibi kritik dokular korunmaya çalışılır. Radyoterapi tekniği için önerilen standart üç-boyutlu planlamalardır, ancak doz homojenizasyonu ve sağlam doku korumak için zorunlu kalındığı durumlarda yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) yapılabilir. Stereotaksik beden radyoterapisi ve stereotaksik radyocerrahi gibi teknikler özellikle çocukluk çağı beyin tümörleri ile sarkom metastazlarında uygulanabilmektedir⁽⁵⁾.

Proton ışınları foton ışınlarına kıyasla fiziksel bir üstünlüğe sahiptir; enerjilerini belli bir mesafede bırakıp ileri saçılmadıkları için (bragg-peak), beyin tümörleri, radomyosarkom gibi tümörlerde radyoterapinin yan etkilerini azaltmak üzere tercih edilmektedir⁽⁶⁾. Henüz Türkiye’de proton tedavi merkezi bulunmamaktadır.

Sağlam dokuların korunmasında eksternal radyoterapiden daha başarılı bir yöntem olan brakiterapi, radyoaktif kaynakların doku içine veya doku yerleştirilmesiyle uygulanmaktadır. Cerrahlar ile iyi bir işbirliği ve deneyim gerektiren brakiterapi uygulamaları özellikle

çocukluk çağıının yumuşak doku sarkomlarında endikasyon varsa ve merkezin teknik olanakları uygunsa uygulanabilir.

Çocuklarda radyoterapinin geç etkileri

Tümörlerin içerisinde ve etrafında çok sayıda sağlıklı hücre, doku ve organ bulunmaktadır. Radyasyonun tümör hücrelerini yok ederken çevre normal dokuda oluşturacağı hasarın da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Özellikle çocukluk çağıında hızlı büyüme periyodu sırasında mitotik aktivite nedeniyle normal dokuların radyasyona hassasiyeti erişkinlere kıyasla daha fazladır. Büyümekte olan doku ve organların etkilenmesiyle çeşitli organların büyüme ve gelişmesinde yavaşlama, hatta duraklama, anatomik deformiteler, organ yetmezlikleri pediatrik radyoterapinin istenmeyen etkilerinin başında gelmektedir. Geç etkiler tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir ve çoğunlukla kalıcıdır. Kanserden kurtulmuş çocukların önünde 50-60 yıllık bir yaşam olduğu göz önünde tutulduğunda çocukluk çağı kanserlerinin radyoterapisinde amaç kür sağlamanın yanı sıra yan etkileri en aza indirecek yöntemlerin geliştirilmesi olmalıdır. Radyoterapinin yan etkilerinin görülme sıklığı ve şiddeti değişik faktörlere bağlıdır. Bu faktörler Tablo-2’de görülmektedir.

Tedaviye Bağlı Faktörler	Hastaya Ait Faktörler	Tümöre Bağlı Faktörler
• Radyoterapinin dozu ve fraksiyon büyüklüğü • Tedavi volümü • Tedavi süresi • Kullanılan RT cihazı • Diğer tedavi yöntemleri ile birlikteliği (cerrahi, kemoterapi, radyoduyarlastırıcılar, steroidler)	• Çocuğun yaşı ve gelişme evresi • Doku duyarlılığı ve tamir kapasitesi • Eşlik eden hastalıkların varlığı • Oluşan hasan telafi edici mekanizmalar (Örn. Işınlanmamış böbrek varlığı)	• Direkt doku etkileri (invazyonun boyutu) • Organ fonksiyon bozukluğuna veya kimyasal sekresyonlara bağlı sistemik etkiler • İndirekt mekanik etki (Örn. Basiya bağlı hidro-nefroz)

Tablo-2: Radyoterapinin toksisitesini etkileyen faktörler⁽⁷⁾.

Başlıca Çocukluk Çağı Kanserlerinde Radyoterapinin yeri (Tablo 3)

Lösemiler

Lösemiler çocukluk çağıında en sık rastlanan malignitedir; tüm malignitelerin yaklaşık %30’unu oluşturur. 1-3/100.000 çocukta görülür, ülkemizde her yıl 2500 civarında çocuk, lösemi tanısı almaktadır⁽¹⁾. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olmak üzere çocuklarda iki tip görülür. Kronik lösemiler ise erişkinlerde görülür. Solid tümör olmayıp hematolojik malignite olduğundan genellikle hematoloji kliniklerinde tedavi edilir.

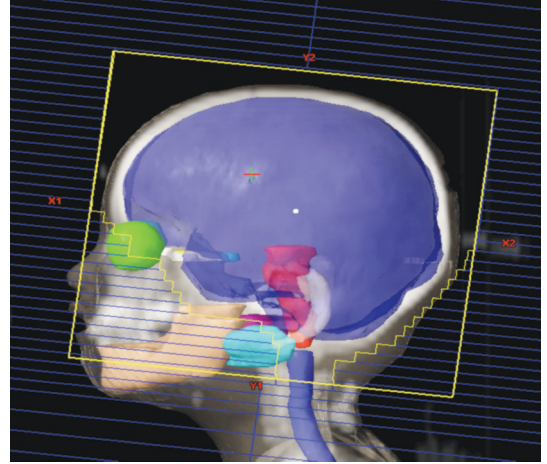
Kanser	Yıllık insidans /1.000.000	En sık yaş (yaş aralığı)	Radyoterapi ana tedavinin parçası mı?	Diğer ana tedavi modaliteleri
SSS tümörleri	16.5-32.5	0-7 (0-15)	Evet	Cerrahi +/- Kemoterapi
Retinoblastom	2.1-5.6	0-2 (0-4)	Evet / alternatif tedavi	Cerrahi + Kemoterapi
Lösemiler	29.4-50.4	3-4 (1-8)	Özel endikasyonlar (TBI, SSS/testis tutulumu ve profilaksi)	Kemoterapi
Lenfomalar	13.5-37.7	14-15 (9-15)	Evet	Kemoterapi
Wilms tümörü	5.1-9.2	3-4 (0-7)	Evet	Cerrahi + Kemoterapi
Nöroblastom	6.1-15.8	0-2 (0-4)	Evet	Cerrahi + Kemoterapi
Yumuşak doku sarkomları	6.3-11.0	1-5 (0-15)	Evet	Cerrahi + Kemoterapi
Kemik sarkomları	3.3-8.6	13-1 (11-15)	Osteosarkom: Hayır (inatçı hastalıkta araştırılıyor); Ewing: Evet (Cerrahi uygulanamayanlarda)	Cerrahi + Kemoterapi
Baş-boyun kanserleri	2.4-5.7	13-15 (10-15)	Evet	Kemoterapi

Tablo-3. Çocukluk çağı kanserlerinde radyoterapinin yeri⁽²⁴⁾.

Kemik iliğindeki kök hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve kemik iliğini infiltre etmesiyle karakterizedir. Etiyolojik faktör olarak özellikle anne karnında radyasyona maruz kalınması, genetik faktörler (Downsend. Li-Fraumenivb), kalıtsal bağışıklık sendromları (Ataxiatelanjektazi, Bloomsend. Vb), kimyasal ajanlar (klorambusil, pestisidler vb) ve bazı virüs enfeksiyonları suçlanan faktörlerdir⁽³⁾.

Lösemilerde tedavi için verilen yoğun kemoterapi şemalarına rağmen kan-beyin bariyeri ve kan-testis bariyerine bağlı olarak tam ilaç geçişi olamayabilir. Bu nedenle yüksek riskli olgularda profilaktik kranyal ışınlama (12-18 Gy) birçok tedavi protokolünde standarttır. Şekil 1'de 3-boyutlu total kranyum ışınlama alanı yer almaktadır. Başlangıçta RT almayan veya profilaktik radyoterapiye rağmen santral sinir sistemi yinelemesi görülen hastalarda tedavi amacıyla kranyospinal ışınlama (kranyal 24 Gy, spinal 12-18 Gy) uygulanmaktadır. Testis tutulumunda testiküler radyoterapi (18-24 Gy) yapılmaktadır⁽³⁾.

Günümüzde uygulanan profilaktik radyoterapi dozu düşük olduğu için eski serilerdeki kadar yan etki görülmemekle birlikte; lökoensefalopati (Mtx ile birlikte), nöroendokrin disfonksiyonlar (büyüme hormonu eksikliği vb), kognitif yetersizlik, karsinogenezis (%1-2) geç yan etki olarak görülebilmektedir. Testis radyoterapisine bağlı infertilite kaçınılmazdır; adolesan çağdan itibaren testosteron replasmanı gerekebilir.



Şekil 1. Tüm kranyum 3-boyutlu ışınlama alanı. Kranyospinal radyoterapi ve kranyal profilaktik radyoterapi uygulamalarının kullanılmaktadır

HodgkinLenfoma

Lenfoma, temel olarak lenfositlerden gelişen bir malignitedir ve lenf nodları, dalak, waldeyer halkası gibi lenfoid dokunun olduğu yerlerde gelişir. Hodgkin ve Non- Hodgkin (Hodgkin dışı) olmak üzere başlıca iki ayrı grupta ele alınır. Bu ayrımın nedeni iki hastalığın gerek seyir gerekse tedavi bakımından farklılık göstermesidir. Biyopsi materyalinde farklı antijenik boyanma ile ayrılırlar. Non-Hodgkin lenfoma, kemik, gastrointestinal sistem, tükürük bezleri gibi aslında lenfoid doku olmayan ama lenfoid dolaşımın olduğu organlardan da gelişebilir ve aynı anda farklı lenfatik bölgelerden başlayabilir. Hodgkin ise temel olarak lenfoid dokuları tutar ve genellikle komşu lenf bezi bölgelerinde yerleşir. Yine kemik iliği tutulma olasılığı Non-Hodgkin lenfomada daha yüksektir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Hodgkin lenfomayı nodüler lenfosit baskın tip ve klasik Hodgkin olmak üzere iki ayrı gruba ayırmıştır. Klasik Hodgkin alt tipleri ise lenfosit baskın, lenfosit yoksun, nodüler sklerozan, mikstselüler tip olarak belirlenmiştir. Daha çok klasik Hodgkin lenfoma (%95) görülürken nodüler-lenfosit baskın Hodgkin daha az sıklıkta (%5) görülmektedir.

Çocukluk çağı Hodgkin lenfomalarında radyoterapinin saha ve dozları giderek sınırlandırılmaktadır. Günümüzde radyoterapi daima kemoterapi ile birlikte kullanılarak en az doz ve en küçük sahalardan tedavi planlanmaktadır⁽⁸⁾. Radyoterapi planlamasında tanı anındaki tutulum bölgeleri ve risk faktörleri iyi değerlendirilmelidir. PET/BT ile evrelendirme ve kemoterapi yanıt değerlendirilmesi yapılarak radyoterapi saha ve dozlarının buna göre şekillenmesi son zamanlardaki pediatrik Hodgkin tedavi pro-

tokollerinde daha çok kabul görmektedir. Genellikle düşük risk grubunda (evre I-IIA) 20 Gy, yüksek risk grubunda tutulmuş nodal bölgeye 25-30 Gy, kalıntı varsa veya başlangıçta bulky olan bölgeler varsa 30-36 Gy uygulanması önerilmekle birlikte, erken evre (IA-IIA) hastalarda kemoterapiye tam yanıtın PET/BT ile kanıtlanması durumunda radyoterapiden vazgeçilebilir^(9, 10).

Wilms Tümörü

Çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturan Wilms tümörü nefroblastoma olarak da bilinir ve çocuklarda en sık görülen abdominal bölge kanseridir. Hastaların %75'i 5 yaşından küçüktür. Wilms tümörünün bazı konjenital hastalıklarla birlikte görülebildiği bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %10-15'inde aniridi, hemihipertrofi ve çeşitli ürogenital malformasyonlar bulunmaktadır. Tüm hastaların %4-8'inde her iki böbrek de tutulmaktadır, bu durum evre-5 olarak evrelendirilmektedir.

Wilms tümöründe tedavi yaklaşımı Amerika'da 1969'da başlayan National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) ve Avrupa'da 1991'de başlayan International Society of Pediatric Oncology (SIOP) çalışmaları ile şekillenmiştir. Daha ilk SIOP çalışmasından sonra iki ekol radyoterapiyi farklı şekilde kullanmaya başlamıştır. SIOP-1 çalışmasında preoperatif radyoterapinin etkinliğinin gösterilmesi sonucunda takip eden SIOP çalışmalarında kemoterapi ile birlikte radyoterapi preoperatif olarak kullanılmıştır. Preoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanması cerrahi eksizyonu kolaylaştırmakta ve evreyi düşürmektedir, ancak tanı anındaki tümör yayılımını dolayısıyla da patolojik evreyi belirlemeyi güçleştirmektedir. Amerika'da ise NWTSG çalışmalarında tedavi her zaman cerrahi ile başlamakta, böylelikle tümörün tedavi öncesindeki biyolojisi elde edilmekte ve hastaya patolojik evrelendirme yapılarak postoperatif tedavi buna göre şekillendirilmektedir^(11, 12).

NWTSG 1-2 çalışmaları böbreğe sınırlı ve tam eksizyon yapılan evre-1 hastalarda radyoterapiye gerek olmadığını göstermiştir. NWTSG-3 çalışmasıyla evre-2 hastalarda da radyoterapisiz tedavinin mümkün olduğu gösterilmiş, radyoterapi uygulanan evre-3 hastalarda da dozun 10 Gy'e dek düşürülebileceği gösterilmiştir. Avrupa'da ise SIOP çalışmalarında preoperatif kemoterapinin radyoterapiden daha etkin olduğunun gösterilmesiyle preoperatif radyoterapi uygulaması terkedilmiş, radyoterapi cerrahi sonrasına kaydırılmıştır.

Güncel radyoterapi yaklaşımında düşük risk grubunda radyoterapinin yeri yoktur. Orta riskli evre-3 hastalarda 10 Gy flank ışınlama ve yüksek riskli kalıntısı olan hastalarda 20 Gy flank ışınlama uygulanmaktadır. Cer-

rahi sırasında tümörün yırtılarak tüm peritona yayıldığı durumlarda tüm batin radyoterapisi gerekir. Akciğer metastazlarına radyoterapi etkisi tam olarak kanıtlanmamış olsa da sıklıkla uygulanmaktadır.

Nöroblastom

Nöroblastom primitif sempatetik ganglion hücrelerinden gelişir. Lösemi ve SSS tümörlerinden sonra çocuklarda en sık görülen kanser (%8-10) olan nöroblastom infantil dönemin de en sık malignitesidir, ortanca tanı yaşı 1.5 olup hastaların %90'ı 5 yaşın altındadır. Nöroblastom sempatetik sinir sistemi ganglionlarının bulunduğu her yerde gelişebilir, en sık yerleştiği yerler adrenal bezler abdominal ganglionlardır. Benign lokal lezyonlardan (ganglionörom), spontan regresyona uğrayan metastatik hastalığa veya çok hızlı yayılan dissemine hastalığa dek değişik klinik gidişleri olabilen bir tümördür. Tanı anında tümörün nasıl davranacağını tahmin etmek oldukça güçtür.

Nöroblastom radyasyona oldukça duyarlı bir tümördür ve düşük radyasyon dozları ile tedavi edilebilir, ancak kemoterapiye de iyi yanıt vermesi nedeniyle radyoterapi düşük risk hastalıkta ve çoğu orta risk hastada terk edilmiştir. Orta risk hastalıkta radyoterapikemoterapi sonrası canlı kalıntı tümör varlığında kullanılmaktadır. Yüksek risk hastalıkta ise adjuvant radyoterapi tedavi şemasının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Türkiye'de nöroblastom tanısı olan çocukların büyük çoğunluğu Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) nöroblastom protokolleri ile tedavi edilmektedir. Güncel TPOG-NB-2009 protokolünde orta ve yüksek risk grubunda preoperatif kemoterapiyi takiben uygulanan cerrahide saptanan canlı tümör varlığında veya MIBG sintigrafisi pozitifliğinde primer tümör bölgesine 25-36 Gy radyoterapi uygulanmaktadır⁽¹³⁾.

Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Küçük çocukların hastalığıdır, hastaların üçte ikisi 6 yaşından küçüktür. Vücudun her yerinde ortaya çıkabilir, en sık görüldüğü yerler orbita, baş-boyun bölgesi, pelvik bölge ve ekstremitelerdir. Diğer yumuşak doku sarkomlarının aksine sıklıkla lenf nodlarına metastaz yapabilir. Uzak metastaz potansiyeli de yüksek olan rabdomyosarkomda tanı anında hastaların %15'inde kemik ve akciğer metastazları bulunmaktadır.

Rabdomyosarkomun histolojik olarak klinik davranışı birbirinden tamamen farklı iki subtipi bulunmaktadır. Embryonel rabdomyosarkom daha çok baş-boyun ve ürogenital bölgede yerleşir, prognozu daha iyi kabul

edilir. Alveolar rabdomyosarkom ise daha büyük çocuklarda ortaya çıkar, ekstermite ve retroperitoneal bölgeyi sever, prognozu daha kötüdür. Bu iki subtipin de histolojik özelliklerini göstermeyen indifferansiye rabdomyosarkom ise oldukça kötü prognozludur.

Rabdomyosarkom tedavisi Amerika'da International Rhabdomyosarcoma Group (IRS) çalışmaları ve Avrupa'da SIOP çalışmaları ile şekillenmiştir. IRS çalışmalarında radyoterapi tedavi şemasının vazgeçilmez bir komponenti olarak yer alırken SIOP çalışmalarında radyoterapi kullanımını en aza indirmek temel amaçlardan birisidir. IRS çalışmalarında elde edilen sonuçların SIOP'a göre daha başarılı olduğu görülmüş ve bugün için rabdomyosarkomun radyoterapi olmadan tedavi olamayacağı genel olarak kabul görmüştür. Lenf nodu metastaz riski yüksek olmasına rağmen kemoterapi mikroskopik metastazları kontrol etmektedir, dolayısıyla elektif nodal ışınlama endikasyonu yoktur. Rabdomyosarkomun yerleşim yeri prognozla direkt ilişkilidir ve radyoterapi yaklaşımını da belirlemektedir. IRS protokollerine göre primer tümör tanı anındaki yerleşim ve boyutları dikkate alınarak yeterli bir sınırla (2 cm) ışınlanmalıdır. Paramenjenjal tümörlerin meninkslere yayılım riski vardır ve komşu meninks alanları tedavi sahasına alınmalıdır. İntrakranyal uzanımı olan tümörlerde radyoterapi kemoterapi ile birlikte başlamalıdır, diğer yerleşimlerde radyoterapi risk durumuna göre 13-20. Haftaya dek ertelenmektedir. Rabdomyosarkom diğer kemik ve yumuşak doku sarkomlarına göre radyoterapiye daha duyarlı bir tümör olmakla birlikte, IRS protokollerinde mikroskopik kalıntı için radyasyon dozu 36-41.4 Gy ve makroskopik tümör dozu 45-50 Gy'dir⁽¹⁴⁾. Bu dozlar yerleşim yerine de bağlı olarak çocukların büyüme ve gelişmesini bozmak için yeterlidir, sağlam doku ve organ dozların dozlarını minimuma indirmek için rabdomyosarkom tedavisinde brakiterapi ve proton tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri

SSS tümörleri çocukluk çağının en sık görülen solid kanserleridir. Erişkinlerde daha sık görülen yüksek dereceli gliomların aksine çocuklarda medulloblastom, ependimom, düşük dereceli gliomlar, germ hücreli tümörler en sık görülen SSS tümörünü oluştururlar. SSS tümörleri yerleşim yeri ve histolojiye bağlı olarak değişik klinik bulgularla ortaya çıkmaktadırlar. Ataksi gibi posterior fossa semptomları medulloblastom ve ependimom gibi tümörlerin önemli bulgusuysen, görme bozuklukları optik gliom ve kranyofarenjiomda ilk ortaya çıkan semptomlardır. Kognitif bozukluklar, kişilik değişiklikleri, okul başarısızlığı gibi semptomları olan çocukların ayırıcı tanısında beyin tümörleri de akla gelmelidir.

SSS tümörü ön tanısı olan çocukların tümünde öncelikli tedavi cerrahidir, ancak yerleşim yeri nedeniyle optik gliom, beyin sapı diffüz gliomu gibi tümörlerde çoğunlukla biyopsi dahi uygulanamaz ve radyolojik tanıya dayanarak tedavi planlanır. Cerrahi eksizyonun yapılabildiği hastalarda da mikroskopik kalıntıları önlemek imkansızdır.

Çocukluk çağı SSS tümörlerinin çoğunda radyoterapi tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur. Radyoterapi dozu, şeması ve zamanlaması tümör histolojisine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Radyoterapinin büyüyen çocuk üzerinde ciddi nörolojik kalıcı etkileri dikkate alınarak radyoterapi sahaları ve dozları kabul edilebilir sınırlarda tutulur. Küçük çocuklarda kemoterapinin desteği ile radyoterapi mümkün olan en ileri dönemde planlanmalıdır. Düşük dereceli gliomlarda tümörün büyüme hızı da dikkate alınarak radyoterapi 8 yaş sonrasına dek ertelenebilir, ancak yüksek dereceli agresif tümörlerin kontrol dışına çıkmadan radyoterapiye alınması gereklidir. Proton tedavisi sağlam beyin dokusunu daha fazla koruyan fiziksel özellikleri nedeniyle beyin tümörlerinin tedavisinde önümüzdeki yıllarda daha sık kullanılacaktır⁽¹⁸⁾.

En sık görülen çocukluk çağı beyin tümörü olan medulloblastom radyoterapinin en etkin olduğu tümörlerin başında gelmektedir. Spinal yayılım riskinin yüksek olduğu bu hastalar cerrahi eksizyon sonrasında tüm kranyum ve spinal kanalı içerecek şekilde kranyospinal radyoterapi ile tedavi edilir. Kranyospinal radyoterapi ile posterior fossadaki primer tümör ile birlikte BOS'da dolaşan mikroskopik hücrelerin yok edilmesi amaçlanır. Aynı anda hem tüm kranyumun hem de tüm spinal kanalın radyoterapi sahasına dahil edilmesi nedeniyle geniş radyoterapi hacimlerinin kullanılması, anatomik ve geometrik çeşitlilik nedeniyle komşu sahaların ortaya çıkan teknik güçlükler, küçük çocukların bu geniş sahaların tedavisi sırasında stabilizasyonunun sağlanmasında karşılaşılan sorunlar ve pek çok hastada anestezi gereksinimi, geniş bir kemik iliği alanı ve tüm nörolojik dokunun radyasyon alması nedeniyle oluşabilecek akut ve geç yan etkiler nedeniyle kranyospinal radyoterapi tüm radyoterapi uygulamalarının en karmaşık ve deneyim gerektiren tekniğidir. Özellikle vertebralarda radyasyona maruz kalması sonrasında büyüme ve gelişmede bozulma sonucu ortaya çıkan boy kısalıkları ve şekil bozuklukları kranyospinal radyoterapinin kemoterapi ile birlikte kullanılması ve radyoterapi dozunun azaltılmasına neden olmuştur. Bu sayede spinal kanal dozu 36 Gy'den 23.4 Gy'e düşürülmüştür, daha da düşürülmesi (18 Gy) için araştırmalar devam etmektedir⁽¹⁹⁾. Kranyal sahalar da ek doz hacimleri sınırlandırılarak kalıcı nörolojik etkilerin azaltılması amaçlanmıştır.

Çocukluk çağıının SSS tümörlerinde güncel yaklaşım daha önce de belirttiğimiz gibi düşük dereceli tümörlerde tedaviyi olabildiğince geciktirmek, yüksek dereceli saldırgan tümörlerde ise kemoterapi ile kombine ederek radyasyon dozlarını düşürmek ve geç yan etkileri azaltmaktır.

Retinoblastom

Retinoblastom çocukluk çağlarının en sık görülen göz tümörüdür. Çoğunlukla küçük çocuklarda lökokori (beyaz refle) bulgusuyla ortaya çıkar. Çoğunlukla tek göz tutulmasına rağmen genetik yatkınlığı olan hastalarda bilateral orbital tutulum da görülmektedir. Göz içine sınırlı erken tümörleri lokal tedaviler ile eradike etmek mümkündür ancak orbita dışına taşan tümörlerde çoğunlukla enükleasyondan başka çare kalmaz. Retinoblastom radyasyona hassas bir tümördür ve küçük tümörler tek başına radyoterapi ile tedavi edilebilir. Ancak retinoblastomun radyoterapi tekniği oldukça karmaşıktır⁽²⁰⁾. Radyoaktif kaynakların bir metal plağa yerleştirilerek tümörün olduğu bölgedeki skleraya geçici olarak yerleştirilmesi yoluyla uygulanan brakiterapi yöntemi oldukça etkin olmasına rağmen ne yazık ki ülkemizde rutin olarak uygulanmamaktadır. Eksternal radyoterapi hem erken evre tümörlerde hem de ileri evre tümörlerde kullanılabilir, ancak özellikle orbital kemiklerin radyoterapisinin çocuk büyüdüğünde fasyal asimetriye neden olacağı ve radyoterapi alanında osteosarkom gelişme riski olduğu akılda tutulmalı ve radyoterapi planlaması buna göre yapılmalıdır.

Ewing sarkomu

Ewing sarkomu radyoterapinin etkisinin kısıtlı olduğu osteosarkomun aksine radyasyona oldukça duyarlı

bir tümördür. Lokal tedavide radyoterapinin etkinliği cerrahi ile kıyaslanabilir, ancak her iki yöntemi karşılaştıran randomize bir çalışma yapılmamıştır. Güncel yaklaşımda tüm hastalara neoadjuvant kemoterapi sonrası cerrahi veya radyoterapi uygulanmaktadır. Ekstremitelerde yerleşen, cerrahi ile total eksizyonun sağlanabileceği tümörlerde radyoterapinin geç yan etkileri dikate alınarak cerrahi tercih edilmektedir; radyoterapi ise pelvis, vertebra ve kranyofasyal kemikler gibi cerrahinin kalıcı morbidite ve şekil bozukluğuna neden olacağı, total eksizyonun sağlanamayacağı tümörlerde öncelikli olarak kullanılmaktadır. Ewing sarkomunun kemiklerde büyüme plaklarının da bulunduğu metafizer bölgeleri sevmesi büyüme ve gelişme bozukluğuna neden olmadan radyoterapi uygulamayı güçleştirmektedir. Ewing sakomu tanısı olan tüm hastalar deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve lokal tedavi seçenekleri birlikte kararlaştırılmalıdır⁽²¹⁻²³⁾.

Sonuç

Radyoterapi çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde çok önemli bir tedavi yöntemidir, ve pek çok çocukluk çağı kanserinde ana tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır (Tablo-3). Büyüme ve gelişme çağındaki çocukta oluşturduğu kalıcı yan etkileri nedeniyle radyoterapi dozlarının azaltılması ve radyoterapi hacimlerinin küçültülmesi pediatrik onkoloji araştırmalarının en önde gelen konularından birisini oluşturmaktadır. Gelişen teknolojinin sağladığı olanakları kullanarak sağlam dokuların aldığı radyasyon dozlarını azaltmak mümkündür, ancak teknolojinin doğru kullanımının yanı sıra pediatrik radyoterapi uygulamalarının başarısı deneyimli uzmanlardan oluşan iyi bir ekip çalışmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları, <http://www.turkpediatrikanserkayit.org>
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2011, National Cancer Institute, Bethesda MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2011/>, based on November 2013 SEER data submission.
3. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. *Pediatric Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011 (5. Baskı)
4. Gunderson LL, Tepper JE (ed). *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier&Saunders, Philadelphia, 2011 (3. Baskı)
5. Lu JJ, Brady LW (ed). *Decision Making in Radiation Oncology*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2011 (1. Baskı)
6. Khan MF, Gerby MJ (ed). *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011 (3. Baskı)
7. Ağaoğlu FY, 'Çocukluk çağıında uygulanan radyoterapinin büyüme-gelişme ve gonadal fonksiyonlar üzerine olan etkisi' *Türk Onkoloji Dergisi* 19 (4), 159-166, 2004.
8. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 2010; 363: 653-662.
9. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. *Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radia-*

- tion oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(4):854-862.
10. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25:49-58.
 11. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 2006 May 20; 24(15):2352-8.
 12. Dome JS, Graf N, Geller JJ, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20; 33(27):2999-3007.
 13. TPOG-NB-2009 Nöroblastom tedavi protokolü. http://www.tpog.org.tr/pdf/15_09_2009.pdf
 14. Terezakis SAI, Wharam MD. Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Jan; 25(1):27-35.
 15. Schoot RA, Slater O, Ronckers CM, et al. Adverse events of local treatment in long-term head and neck rhabdomyosarcoma survivors after external beam radiotherapy or AMORE treatment. *Eur J Cancer*. 2015 Jul; 51(11):1424-34.
 16. Weber DC, Ares C, Albertini F, et al. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Dec 23. doi: 10.1002/pbc.25864. [Epub ahead of print]
 17. Schoot RA, Saeed P, Freling NJ, et al. Amsterdam Head and Neck Working Group on Childhood Tumors. Local Resection and Brachytherapy for Primary Orbital Rhabdomyosarcoma: Outcome and Failure Pattern Analysis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015 Sep 21. [Epub ahead of print]
 18. Eaton BR, Yock T. The use of proton therapy in the treatment of benign or low-grade pediatric brain tumors. *Cancer J*. 2014 Nov-Dec; 20(6):403-8.
 19. Packer RJ1, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 1999 Jul; 17(7):2127-36.
 20. Hiçsönmez A, Güney Y, Dizman A, et al. Challenges and differences in external radiation therapy for retinoblastoma: from standard techniques to new developments. *Tumori*. 2015 Aug 28; 0. [Epub ahead of print]
 21. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20; 33(27):3036-46.
 22. Bedetti B, Wiebe K, Ranft A, et al. Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep; 22(9):2853-9.
 23. Bölling T, Braun-Munzinger G, Burdach S, et al. Development of curative therapies for Ewing sarcomas by interdisciplinary cooperative groups in Europe. *Klin Padiatr*. 2015 May; 227(3):108-15.
 24. Salminen E, Anacak Y, Laskar S, et al. Twinning partnerships through International Atomic Energy Agency (IAEA) to improve radiotherapy in common paediatric cancers in low- and mid-income countries. *Radiother Oncol*. 2009 Nov; 93(2):368-71.



KEMOTERAPİ VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Dr. Betül Sevinir, Dr. Metin Demirkaya

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Özet:

Kanser hücreleri kontrolsüz hücre çoğalması ve apoptozun inhibisyonu ile normal hücrelerden farklıdır. Kemoterapi kanser hücrelerinin gelişimini yavaşlatma veya yok etmeyi amaçlayan ilaç tedavileridir. Hücre siklusuna spesifik veya non-spesifik olarak etki eder. Kemoterapi ilaçları farmakolojik özelliklerine göre alkileyici ilaçlar, antimetabolitler, antitümör antibiyotikler, vinka alkaloidleri ve bitkisel kökenli ilaçlar ve diğer ilaçlar (steroidler, L-asparaginaz) olarak sınıflandırılabilir. Monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler; Kanser, kemoterapi, hedeflenmiş tedaviler

Summary:

Cancer cells differ from normal cells with uncontrolled cell proliferation and inhibition of apoptosis. Chemotherapy are drug therapies that aim to kill or slow the growth of tumor cell. The effects of anti-cancer drugs on cell cycle can be specific or nonspecific. Conventional chemotherapeutic drugs may be classified as alkylating agents, antimetabolites, antitumor antibiotics, vinca alkaloids and plant-based drugs and other drugs (steroids, L-asparaginase) according to the pharmacological properties. Targeted therapies such as monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors are widely used in recent years.

Key words; Cancer, chemotherapy, molecular targeted therapy

Antikanser kemoterapi kanser hücrelerinin gelişimini yavaşlatma veya yok etmeyi amaçlayan ilaç tedavileridir. Tedavi cevabı kanser hücrelerinin yapısına ve uygulanan tedavinin dozu ve çeşitliliğine göre değişmektedir. Kanser hücrelerinin normal hücrelere benzer bir hücre siklusu bulunmaktadır. Hücre siklusu hücrenin farklı yaşam dönemlerini içerir ve kemoterapi ajanları bu dönemlere spesifik veya non spesifik olarak etki eder⁽¹⁻³⁾.

Hücre siklusu beş farklı dönemden meydana gelir: G0 fazı, dinlenme dönemi; G1 fazı, hücre bölünmesi için gerekli olan RNA ve proteinlerin üretildiği dönem; S fazı, DNA sentez dönemi; G2 fazı, DNA replikasyon

dönemi; M fazı, mitotik bölünmenin gerçekleştiği dönemdir.

Bölünmeyecek hücreler G0 fazındadırlar. Büyüme faktörleri bu fazdaki hücreleri uyarak hücre siklusuna girmeye zorlar. Hücre siklusuna giren hücreleri ise tümör baskılayıcı genler G1 fazında bloke eder. Onkogenler ise bu fazda patolojik olarak bu düzenlemeyi bozar ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar.

Kanser hücrelerinin normal hücrelerden farkı proliferasyonu engelleyen ve apoptozu indükleyen mekanizmaların çalışmamasıdır. Bununla birlikte kanser hücreleri ve normal hücrelerin benzer hücre yapısı nedeniyle

kemoterapi ilaçları normal hücreleri de etkiler ve hastalardaki yan etkilerin gelişmesine neden olur.

Antimetabolitler S fazına, vinka alkaloidleri M fazına özgüdür. Alkilleyici ajanlar ve antitümör antibiyotikler hücre siklusundan bağımsız tüm fazlarda etkilidir.

Kemoterapi ilaçları farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (tablo 1)⁽¹⁾.

1. ALKİLEYİCİ İLAÇLAR a. Klasik Alkilleyiciler Nitrojen Mustard Grubu Mekloretilamin Oksazafosforinler: Siklofosfamid, İfosfamid Melfalan Nitrozüre grubu Lomustin (CCNU) Karmustin (BCNU) Busulfan b. Nonklasikalkilleyiciler Platin grubu Sisplatin Karboplatin Oksaliplatin Metilleyiciler Dakarbazin Temozolamid Prokarbazin	3. ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER Doksorubisin Daunorubisin İdarubisin Mitoksantron Bleomisin Daktinomisin 4. BİTKİ KÖKENLİ İLAÇLAR Vinka Alkaloidleri Vinkristin Vinblastin Vinorelbin Epipodofilotoksinsinler Etoposid Teniposid Taksanlar Paklitaksel Dositaksel Kamptotesinler Topotekan İrinotekan 5. DİĞER Steroidler L-Asparaginaz ATRA Retinoik asit
2. ANTİMETABOLİTLER Folik asit analogları Metotreksat Pürin analogları Merkaptopürin Tioguanin Deoksiadenozin analogları Fludarabin Kladribin Klofarabin Pirimidinanalogları Sitarabin Gemsitabin Flourourasil	

Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması

1. Alkilleyici ilaçlar: Hücreye etkisi DNA'ya alkil grubunun bağlanması ile gerçekleşir ve yapı bozularak hücre apoptoza gider. Klasik ve klasik olmayan alkilleyiciler olarak iki gruptur. Klasik olmayan grupta DNA'ya platin grubu ve metil grubunun bağlanması ile etki gösteren ilaçlar yer alır. Siklofosfamid, ifosfamid ve dakarbazin farmakolojik olarak ön ilaçtır ve karaciğerde metabolize edilerek aktif metabolitlerine dönüşürler. Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri nedeniyle uzun dönemde ortaya çıkabilen yan etkileri vardır.

2. Antimetabolitler: Hücrede DNA ve RNA sentezinde rol alan metabolitlerin benzerleridirler ve bu metabolitlerle bağlanma noktalarında yarışır veya birlikte bağlanarak etkilerini inhibe ederler. Döneme özgü ilaç-

lardır ve çoğunlukla proliferasyon hızı yüksek olan lenfoma ve lösemi gibi kanserlerin tedavisinde kullanılır.

3. Antitümör antibiyotikler: Doksorubisin, daunorubisin ve idarubisin antrasiklin grubunda yer alır ve DNA'ya inter şelasyon yoluyla bağlanarak etki eder. Ayrıca üç boyutlu şeklini sağlayan topoizomerez enzimini inhibe ederler. Daktinomisin DNA çift sarmalı içinde guanin-sitozinbaz çiftleri arasında yerleşerek interşelasyon yapar ve DNA kırıklarına neden olur. Radyasyon etkisini artırır. Bleomisin serbest radikal oluşumunu sağlayarak DNA zincirinde kırılmalara yol açar.

4. Vinkaalkaloidleri ve bitkisel kökenli ilaçlar: Bu gruptaki ilaçlar vincarosea bitkisinin dimerik alkaloidleri olan vinkristin ve vinblastin, yarı sentetik türevleri vindesin ve vinorelbin; podofilum bitkisinden elde edilen podofilotoksin ve yarı sentetik türevleri etoposid ve teniposid; taksus türü bitkilerden elde edilen taksanlar paklitaksel ve dosetakseldir. Primer etkilerini mitozun metafaz döneminde mikrotubul fonksiyonunu bozarak gösterirler. Hücre bölünmesi metafazda durur ve hücre ölümü gerçekleşir. Bununla birlikte epipodofilotoksinsinler esas etkisini topoizomerez enzimi üzerinden yapar.

5. Diğer kemoterapi ilaçları: Steroidler glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak apoptoza indükler. L-asparaginaz bir bakteriyel enzimdir ve hücrenin yaşamı için gerekli ortamdaki asparagini tüketerek etki gösterir. Retinoik asit çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Teratojeniktir⁽¹⁻³⁾.

Kemoterapide çoğunlukla birkaç ilaç birlikte kullanılmakta ve kombinasyon kemoterapisi olarak adlandırılmaktadır. Kemoterapinin, cerrahi ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanımındaki zamanlaması değişkendir. Cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler öncesi tümör hacmini azaltmak veya metastazların erken tedavi edilmesi amacıyla ilk tedavi olarak kemoterapi başlanması neoadjuvan tedavidir. Cerrahi veya radyoterapisonrası başlanan kemoterapi adjuvan tedavi olarak isimlendirilir. Lokal kemoterapiler, intratekal, intraarteryel veya intrakaviter tedaviler gibi yalnız tümör bölgesine veya tek bir bölgeye uygulanan tedavilerdir. Kemoterapi radyoterapinin etkisini güçlendirmek amacıyla eşzamanlı uygulanabilir ve konkomitan kemoradyoterapi olarak adlandırılır. Yüksek doz tedavi ise konvansiyonel tedavilere dirençli veya nüks hastalıklarda ilaçların çok yüksek dozlarda kullanılmasıdır. Bu hasta grubunda kemik iliği tamamen etkilenip fonksiyonlarını yerine getiremeyeceği için bu tedavi sonrası kök hücre veya kemik iliği nakli uygulanmaktadır.

Yan etkiler

Kemoterapi uygulamalarından sonra görülen yan etkiler erken ve geç olarak iki grupta incelenebilir. Erken yan etkiler kemik iliği baskılanması, bulantı ve kusma, saç dökülmesi, mukozit, allerjik reaksiyonlar, hepatik ve renal fonksiyon bozukluklarıdır. Geç yan etkiler ise hipotiroidi ve infertilite gibi endokrin yan etkiler, kardiyomiyopati, solunum sistemi yan etkileri, kronik böbrek yetmezliği ve sekonder kanserlerdir⁽⁴⁻⁶⁾.

Kemik iliği baskılanması

Kemoterapi uygulamasından sonra görülen en yaygın yan etki nötropeni, anemi ve trombositopenidir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Nötropeniyi engellemek amacıyla granülosit-koloni stimülan faktörler (G-CSF) kullanılmaktadır. İlk kemoterapi küründen hemen sonra başlanan tedavi primer profilaksidir. İlk kürden sonra nötropenik ateş gelişen hastalarda sonraki kemoterapi kürlerinden sonra başlanan G-CSF uygulaması sekonder profilaksidir. G-CSF uygulaması kemoterapi bitiminden en az 24 saat sonra başlanır.

Anemi birçok kemoterapi ilacının yan etkilerinden biridir. Kemoterapi sonrası hemoglobin (Hb) seviyeleri kademeli olarak azalır. Bu nedenle hastalar düzenli kan sayımları yapılarak izlenir. Anemiyi önlemek için eritropoetin uygulanabilir ancak pahalıdır ve yaygın kullanımı yoktur.

İlaçların kemik iliğine etkisine göre Hb düzeyi değişkenlik gösterir ve kan transfüzyonu gerektirmeyip kendiliğinden yükselebilir. Hb seviyesi 7 gr/dl'nin altına düşüğünde standart tedavi eritrosit transfüzyonudur.

Trombositopeni kemoterapi sonrası kısa süreli görülebildiği gibi aylarca devam edebilir. Trombosit sayısı kademeli azalıp kendiliğinden yükselebilir. Derin trombositopenik veya kanaması olan hastalarda trombosit desteği yapılır.

Bulantı ve Kusma

Kemoterapi uygulamalarından sonra kemoreseptör triger zonun etkilenmesi nedeniyle bulantı ve kusma sık görülen bir yan etkidir. İlaçların emetojenik potansiyeline göre şiddeti ve süresi değişkendir. Erken, gecikmiş ve beklentisel kusma olarak üç grupta incelenebilir. Bulantı ve kusmanın önlenmesi amacıyla kemoterapi öncesi ve sırasında düzenli olarak antiemetik tedavilerin uygulanması önerilmektedir. Bu tedaviler 5 HT-3 antagonistleri, steroidler, antihistaminikler, nörokinin 1 reseptör antagonisti olan aprepitant ve benzodiyazepinlerden oluşur.

Mukozit

Pek çok ilaç mukozite yol açar. Yüksek doz metotreksat sonrasında ağız ve intestinal bölgede mukozitsik görülür. Eş zamanlı veya tek başına bu bölgelere uygulanan radyoterapi mukozit gelişimini kolaylaştırır. Mukozitin önlenmesi amacıyla hastaların düzenli ağız bakımı yapması önerilir.

Endokrin yan etkiler

Verilen ilaçların grubu ve dozu, radyoterapi bölgesi ve dozu ile ilişkili olarak %20-50 oranında en sık görülen geç yan etkilerdir. Kemoterapi ve kraniyospinal radyoterapi sonrası vertebral kolonun etkilenmesi ve büyüme hormonu eksikliğine bağlı olarak büyüme geriliği ve obezite görülebilir. Hipotiroidi baş boyun radyoterapisi uygulanan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Puberte bozuklukları diğer endokrin yan etkilerdendir. İnfertilite problemleri pelvik bölge radyoterapisi uygulanan hastalarda over ve testislerin etkilenmesi sonucu görülebilir. Bu nedenle radyoterapi öncesi oofereksi ve orşiopeksi düşünülmelidir. Alkileyici ajanların kullanımı ile erkeklerde daha fazla olmak üzere infertilite gelişebilmektedir. Gonadal toksik etkiler kümülatif ilaç dozu ile artış göstermektedir. Bu ajanların kullanımı gereken adolesan ve genç erişkin hastalarda sperm, yumurta, over ve testis dokusu saklanması önerilmektedir.

Kardiyak yan etkiler

Özellikle antrasiklin grubu kemoterapi ajanlarının kardiyomiyopatiye neden oldukları iyi bilinmektedir. Geçmiş yıllarda Adriamisin'in 400 mg/m² üzerindeki dozu risk faktörü olarak bildirilmiş ancak günümüzde ileri kardiyak görüntüleme yöntemleri 250 mg/m² üzerindeki dozlarda kardiyak etkilenmenin başladığını göstermiştir. Ek olarak mediasten radyoterapisi toksisiteyi artırmaktadır. Kardiyotoksisiteyi önlemek için kümülatif dozun azaltılması, toksisitenin daha az olduğu lipozomal antrasiklin kullanımı ve antasiklinlere dektrozakson gibi toksisiteyi azaltıcı ajanların ilavesi düşünülmelidir.

Solunumsal yan etkiler

Mediasten radyoterapisi akciğer etkilenmesine neden olabilir ve radyasyon pnömonisi ve fibroze kadar giden bir tablo ile solunum sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle özellikle uygulanan doza dikkat edilmelidir. Kemoterapi ilaçlarından bleomisin solunum sistemine yan etkileri en iyi bilinen ilaçtır. Restriktif akciğer hastalığına yol açar. Doz ile ilişkilidir ve 300 ünite üzerindeki dozlarda toksisite görülebilir. Ayrıca siklofosamid ve kortikosteroidlerin pulmoner yan etkileri vardır.

Sekonder kanserler

Radyoterapi uygulama alanlarında yıllar sonra yumuşak doku kanserleri, tiroid kanserleri görülebilir. Epipodofilotoksinlerin sonraki yıllarda sekonder lösemi geliştirme riski vardır. Çoğunlukla uygulanan dozla ilişkilidir.

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Hedefe yönelik tedaviler kanser hücrelerine moleküler düzeyde etki ederek hücre büyümesi, hücre siklusu, apoptoz ve anjiyenez üzerine etkilidir. Sadece kanser hücrelerine yönelik bu tedaviler ile normal hücrelere de etki ederek belirgin yan etki oluşturan klasik kemoterapilere göre, yan etkiler belirgin azalmıştır⁽⁷⁻¹²⁾.

Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar iki ağır iki hafif zincirin bir araya gelmesi ile oluşur. Her bir zincirin ucunda antijenlerin bağlandığı değişken aminoasit bölgesi vardır. Antikorların sabit bölgesi (Fc) antijenlerin hangi mekanizma ile yok edileceğini belirler (tablo 2)⁽⁷⁾.

Monoklonal Antikorlar		
Ajan	Etkilediği bölge	Endikasyon
Ritüksimab	CD20/ Kimerik IgG1	B hücreli lenfoma
Brentuximab	CD30/ Kimerik	Hodgkinlenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Ofatumumab	CD20/ Humanize IgG1	Kronik Lenfositik Lösemi
Bevacizumab	VEGFR/ İnsan IgG1	Kolorektal kanser, meme ve akciğer kanseri
Transtuzumab	HER2/ Humanize IgG1	Meme kanseri
Gentuzumabozogamisin	CD33/ Humanize IgG4	AML
Alentuzumab	CD52/ Humanize IgG1	KML
Cetuximab	EGFR/ Kimerik IgG1	Kolorektal kanser
TirozinKinaz İnhibitörleri		
Ajan	Etkilediği bölge	Endikasyon
İmatinib	BCR-ABL, PDGFR, C-KIT	KML, ALL, MDS, GIST
Nilotinib	BCR-ABL, PDGFR	KML
Crizotinib	Alk	Akciğer kanseri
Dasatinib	BCR-ABL, PDGFR, C-KIT, SRC family	KML, ALL
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, C-KIT, FLT3, RET	Renal hücreli karsinom, GIST
Sorafenib	Raf, VEGFR, PDGFR, c-kit	Renal hücreli karsinom, Hepatosellülerkarsinom
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-kit	Renal hücreli karsinom
Erlotinib, Gefitinib	EGFR	Akciğer kanseri, Pankreas kanseri
Everolimus	mTOR	Renal hücreli karsinom, Subependimal dev hücreli astrositom (Tuberoskleroz), Pankreatiknöroendokrin tümör
Temsirolimus	mTOR	Renal hücreli karsinom

Tablo 2. Monoklonal Antikorlar ve TirozinKinaz İnhibitörleri

Ritüksimab: B lenfositlerce eksprese edilen CD20 antijenini hedefleyen monoklonal antikordur. CD20'ye

bağlanma sonrası B hücre aktivasyonu, farklılaşması ve hücre siklusunun G1'den S fazına geçmesi etkilenir. CD20 eksprese eden Hodgkin dışı lenfoma, post transplant lenfoproliferatif hastalıklar, lösemiler, multipl myelom gibi malign hastalıklar yanında immün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, sistemik lupus eritematozus gibi birçok otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır.

Brentuksimab: Anti CD30 monoklonal antikorudur. CD30 aktive olmuş B ve T hücrelerinde ve NK hücrelerinde bulunur. İmmün hücreler dışında ekspresyonu gösterilememiştir. Bu nedenle iyi bir antikor hedefidir. CD30 Reed-Sternberg hücreleri üzerinde ve anaplastik büyük hücreli lenfomalarda bulunmaktadır. Bu nedenle Hodgkin ve anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavilerinde kullanılmaktadır.

TirozinKinaz inhibitörleri

TirozinKinazlar ATP'den tirozin bölgesine fosfat grubu transfer eden enzimlerdir. Böylece sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. TirozinKinazlar tümör büyümesi, invazyon, anjiyenez ve apoptoza direnç sağlayan hücre içi ileti yolları üzerinde etkilidir. Klasik kemoterapiden farklı yan etki profiline sahiptir. Reseptör ve sitoplazmik tirozinKinaz inhibitörleri olarak iki gruba ayrılır^(13, 14). Reseptör tirozinKinazlar hücre zarında yerleşim gösterir. Bu reseptörler arasında insülin reseptörü, büyüme faktör reseptörleri (EGFR, VEGFR, PDGFR, FGFR) yer alır. Sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu bir tirozinKinaz bölgesi içerir. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini gerçekleştirirler. Fizyolojik koşullarda sinyal iletimi geri dönüşlüdür ve bu iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz reseptör tirozinKinaz aktivitesi söz konusudur. Ligandın reseptöre bağlanması sonucunda RAS-RAF-MAP kinaz ve PI3-AKT gibi bazı sinyal yolları aktive olur ve transkripsiyon faktörleri ve DNA sentezi aktivitesinde değişikliğe neden olur. Sitoplazmik protein kinazlar arasında Src, Abl ve JAK proteinleri yer almaktadır. İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplazmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleri veya sitokinler ile hücrenin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplazmadaki veya nükleustaki hedeflerine yönelirler. Birçok kanserde tirozinKinazlar ya da bunların ilişkili olduğu sinyal ileti yollarındaki bazı moleküller mutasyon, gen amplifikasyonu ya da kromozom translokasyonu gibi mekanizmalarla sürekli aktif hale geçerler ve hücre proliferasyonu sürekli olarak tetiklerler. Bu iletim

transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiyogenez gibi malign fenotipe özgü hücrenel olayları hızlandırır. Kronik myeloid lösemide bulunan BCR-ABL füzyon gen proteini anormal tirozinkinaz aktivitesine örnektir. Kromozom 22 üzerindeki BCR geni kromozom 9 üzerindeki ABL proteini (tirozinkinaz) geni ile füzyon oluşturur. Bu translokasyon ile oluşan BCR-ABL füzyon gen proteinin üretimi RAS aktivitesine neden olur.

Tirozinkinaz inhibitörleri intrasellüler tirozinkinaz bölgesindeki ATP bağlanma bölgesine bağlanmak için ATP ile yarışarak otofosforilasyonu önleyerek etki eder (tablo 2)⁽⁷⁾.

İmatinib: Birden fazla tirozinkinaz üzerine etkili tirozinkinaz inhibitörüdür. BCR-ABL füzyon proteinin tirozinkinaz aktivitesini inhibe eder. C-kit ve PDGFR tirozinkinazları üzerine etkilidir. Gastrointestinal stromal tümörlerde c-kit de olan bir mutasyon liganttan bağımsız olarak reseptör aktivasyonuna neden olur. İmatinib-c-kit pozitif hastalarda tedavide kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Adamson PC, Bagatell R, Balis FM, Blaney SM. *General principles of chemotherapy. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6.th edition. Pizzo PA, Poplack DG. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2011. 279-355.*
2. Beker B. *Kemoterapi. In: Pediatrik Onkoloji. 1. baskı. Özkan A. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009. Sayfa: 279-292.*
3. Evans S, Savage P. *Sitotoksik kemoterapi kullanımında pratik konular. In: Pratik Klinik Onkoloji. 1. baskı. Hanna L, Crosby T, Macbeth F. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2012. Sayfa 1-10.*
4. Demirkaya M, Sevinir B, Demiral M, Özdemir R. *Kanserli Çocuklarda Kemoterapi ile İlişkili Gecikmiş Bulantı ve Kusma. Güncel Pediatri 2011; 9: 1-6*
5. Sevinir B. *Mukozit. In: Pediatrik Onkoloji. 1. baskı. Özkan A. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009. Sayfa: 1283-1300.*
6. İlhan Ergürhan İ. *Çocukluk çağı kanserleri ve tedavisinin yan etkileri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2009; 5: 162-9*
7. Smith MA. *Molecularly targeted therapies and biotherapeutics. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6.th edition. Pizzo PA, Poplack DG. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2011. 356-385.*
8. Doğan AL, Güç D. *Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 34-42.*
9. Blume-Jensen P, Hunter T. *Oncogenic kinase signaling. Nature 2001; 411: 355-65.*
10. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, González Barón M. *Classification of anticancer drugs--a new system based on therapeutic targets. Cancer Treat Rev. 2003; 29: 515-23.*
11. Jones R, Leonard R. *Kanserde biyolojik tedaviler. In: Pratik Klinik Onkoloji. 1. baskı. Hanna L, Crosby T, Macbeth F. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2012. Sayfa 11-20.*
12. Saijo N. *Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. Cancer Treat Rev. 2012; 38: 63-7.*
13. Agulnik M. *New developments in mammalian target of rapamycin inhibitors for the treatment of sarcoma. Cancer 2012; 118: 1486-97.*
14. Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebowitz D. *Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. J Hematol Oncol 2009; 2: 45.*



AKUT MYELOSİTER LÖSEMİ

Dr. Serap Aksoylar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Akut myelositer lösemi (AML) çocukluk çağı lösemilerinin %20'sini oluşturur. Son yıllarda gerek destek tedavideki gelişmeler, gerekse yoğun tedaviler ile yaşam oranları %70'lere ulaşmakla birlikte halen önemli bir sorundur. Son yıllarda hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile risk sınıflaması değişmektedir. Güncel yaklaşım; tanıda morfoloji yanında immunfenotipik, sitogenetik, moleküler genetik özelliklerin tanımlanarak riske dayalı tedavi uygulamalarıdır.

Summary:

Acute myeloblastic leukemia accounts for approximately 20% of acute leukemias in children. Despite major improvements in outcome over the past decades, acute myeloid leukemia (AML) remains a life-threatening malignancy in children, with current survival rates of ~70%. The days the microscope represented the main tool in the diagnosis and classification of Acute Myeloblastic Leukemia seem to be very far. This review summarizes the current diagnosis of this malignancy, where the morphological, cytochemical, immunophenotyping, cytogenetic and molecular characterization represents the basement of a risk group related therapy.

Giriş

Akut myelositer lösemi, myeloid öncül hücrelerinin maturasyon duraklaması ve aşırı çoğalması ile karşımıza çıkan, biyolojik ve klinik olarak heterojen özellik gösteren bir hematolojik kanserdir. Akut lösemiler en sık görülen çocukluk çağı kanserleridir. Her yıl tanı alan lösemilerin %15-20'sini akut myelositer lösemi (AML) alt grubu oluşturur. Son yıllarda gerek destek tedavi koşullarındaki düzelme, gerekse de yoğun tedaviler ve kök hücre nakli ile özellikle gelişmiş ülkelerde uzun süreli yaşam oranları %60-70'lere ulaşmakla birlikte AML halen kanseden ölümler arasında ilk sıradadır ⁽¹⁾.

Epidemiyoloji

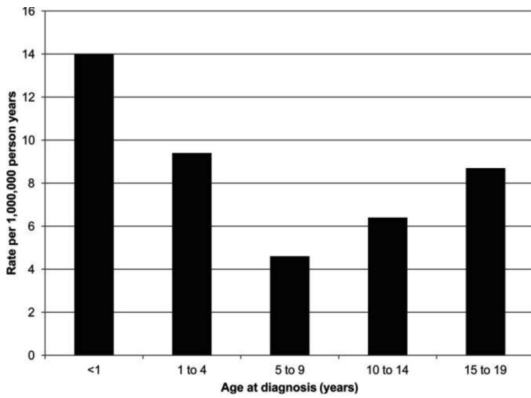
AML sıklığı 1 yaş altında en yüksek iken (1,5/100,000/yıl) 1-4 ve 5-9 yaş arası düşmekte, adolesan www.kanservakfi.com

dönemde tekrar bir artış göstererek adolesan lösemilerinin %50'sini oluşturmaktadır. Erişkin yaşlarda en sık görülen lösemi AML'dir ve sıklığı 65 yaşında 16,2/100,000/yıl'a kadar ulaşmaktadır. Şekil 1'de AML sıklığının yaşla ilişkisi gösterilmektedir ⁽¹⁾.

Etyoloji ve Patogenez

AML gelişme nedeni bilinmemektedir ve genellikle de novo görülür. Erişkin yaş grubunda ve özellikle yaşlılarda AML genellikle myelodisplastik sendrom-MDS'i izler. Ancak çocuklarda MDS veya juvenile myelomonositik lösemi (JMML) gibi myeloproliferatif hastalıkları izleyerek ortaya çıkması oldukça nadirdir. Fankoni anemisi ve Bloom Sendromu gibi DNA tamir defekti olan doğumsal hastalıklarda AML gelişme riski yüksektir ^(2, 3). Son yıllarda TP53, RUNX1, GATA2 ve

CEBPA gibi bazı genlerdeki germ-line mutasyonların AML'e ailevi yatkınlık yarattığı gösterilmiştir⁽⁴⁾.



Şekil 1. Yaşa göre AML insidansı, U.S. SEER 1992-2004⁽¹⁾.

Down Sendromu'nda GATA1 genindeki somatik mutasyon sonucu infant döneminde geçici myeloproliferatif sendromu takiben akut megakaryoblastik lösemi ortaya çıkar. Down Sendromunda ortaya çıkan lösemiler kemoterapiye çok duyarlıdır ve prognozları iyidir⁽⁵⁾.

Ayrıca radyoterapi ve özellikle alkileyici ajanlar ve epipodofilotoksin gruplarını içeren kemoterapi sonrası sekonder kanser olarak da AML karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumda lösemik hücreler tipik olarak monozomi 7 veya MLL gen rearrangements (yeniden düzenlenmelerini) taşır. Tablo 1'de AML sıklığını artıran sebepler özetlenmiştir⁽⁶⁾.

Genetik hastalıklar

Down sendromu (x15), Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, Nörofibromatozis, Ataksi-Telenjektazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, Trombositopeni-radius eksikliği (TAR) sendromu, Ailevi trombositopeni

Çevresel faktörler

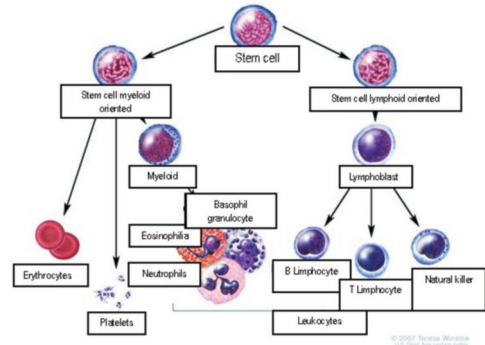
Maternal ilaç/sigara/alkol kullanımı, maternal topoizomeras II içeren yiyecek alımı, radyasyon, iyonizan ışınlar*, sitotoksik kemoterapi (alkileyiciler ve epipodofilotoksinler)*, petrol ürünleri, pestisidler, benzen*, ağır metaller

Sevke AML nedenleri

Myelodisplastik sendromlar ve myeloproliferatif sendromlar, İyonizan radyasyon tedavisi ve bazı kemoterapötik ajanlar: Nitrogen mustard, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Chlorambucil, Melphalan, Etoposide

Tablo 1. AML sıklığının arttığı durumlar

AML gelişiminde, myeloid kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşma yolu sırasında oluşan değişiklikler rol oynar. AML'de oluşan moleküler değişiklik ve malign transformasyon bu yolun farklı basamaklarında olabilir. Şekil 2 normal hematopoezi ve farklılaşma yolunu göstermektedir⁽⁷⁾.



Şekil 2. Normal hematopoez⁽⁶⁾.

Klinik Bulgular

AML'nin klinik bulguları da ALL'de olduğu gibi artan lösemi hücrelerine bağlıdır. Hasta, ateş, halsizlik, kas-eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi lösemi hücrelerinin organ infiltrasyonuna bağlı bulgular, ya da kanama, enfeksiyon gibi sitopeni bulguları ile başvuru olabilir.

AML'e bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan, ancak acil yaklaşım ve tedavi gerektiren durumlar; yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve lökostaz olarak sayılabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma özellikle promyelositik lösemi (M3) alt tipinde görülmekte, hafif veya çok ağır olabilmektedir. Lökostaz ise özellikle beyaz küre sayısı >100,000/mm3 olan hastalarda iri myeloblastların küçük damarları tıkanması ile en sık akciğer ve SSS'de ortaya çıkar.

Daha az sıklıkla olmakla birlikte, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu varsa baş ağrısı, letarji, mental değişiklik ve kranial sinir paralizileri olabilmektedir. Diğer ekstraparalitik tutulum yerleri cilt, gingiva hipertrofisi (monoblastik alt tiplerde), lenfadenopati olabilir. Myeloblastların kemik iliği dışında diğer doku ve organlarda tümör oluşturmaya myeloid sarkom (granulositik sarkom) adı verilmektedir. Myeloid sarkom en sık gözde (kloroma) görülmekle birlikte, SSS, kemik, yumuşak doku, böbrek ve testis gibi her türlü yerleşim gösterebilmekte, az gelişmiş ülkelerde sıklığı artmakta ve tanıda Hodgkin-dışı lenfoma ile karışabilmektedir^(8, 9). AML'de sık görülen semptom ve bulgular tablo 2'de özetlenmiştir⁽⁶⁾.

Laboratuvar tanı

Anamnez ve fizik inceleme ile AML düşünülen olgularda aşağıdaki incelemeler yapılır⁽¹⁰⁾:

Bulgu	Sıklık (%)
Ateş	30
Kanama	33
Kemik ve eklem ağrısı	18
Splenomegali	16-18
Hepatomegali	19-21
Kloroma	2-16
MSS tutulumu	6-25
Lökosit sayısı < 25.000/mm ³	54-60
Lökosit sayısı > 100.000/mm ³	13-18
Hemoglobin < 9 gr/dL	56
Trombosit sayısı < 100.000/mm ³	70-72
Koagülopati	13-17

Tablo 2. AML'de sıklıkla görülen semptom ve laboratuvar bulguları.

• Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitler, kan şekeri, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, albumin ve total protein. Tam kan sayımında sıklıkla anemi ve trombositopeni ile birlikte azalmış, normal, veya artmış beyaz küre sayısı izlenirken, periferik yaymada lösemik myeloblastlar görülebilir. LDH tümör yükünü gösterirken, artmış fosfor, potasyum ve ürik asit tümör lizis sendromunu işaret eder. Özellikle promyelositik lösemide DIC tanısı için koagülasyon testlerine bakılmalıdır.

• SSS tutulumunu araştırmak için lomber ponksiyon (LP): Beyin omurilik sıvısı (BOS) alınarak, hücre sayımı yapılmalı, protein, şeker içeriğine bakılmalı ve sitolojik incelenmeli. Travmatik olmayan BOS'da > 5 × 10⁶/L beyaz kan hücresi ve yaymada blast görülmesi ile SSS tutulumu tanısı koyulur.

• Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi: Alınan örnekte kesin tanı için gerekli olan; morfolojik inceleme ve immunfenotipleme, risk gruplaması için karyotip analizi, fluorescence in situ hybridization (FISH) ve spesifik moleküler testler yapılır.

• Ekstrameduller tutulum bulgusu olan çocuklarda o bölgenin uygun radyolojik incelemesi yapılır.

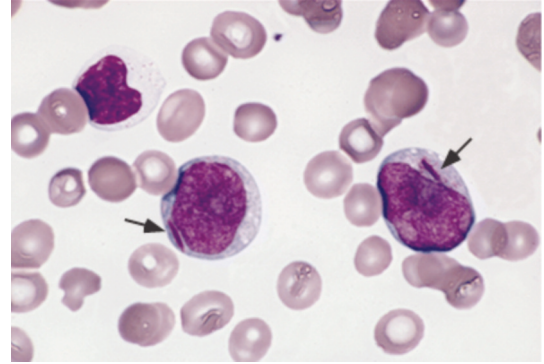
• Ailevi akut lösemi ve MDS olgularını saptamak için iyi bir aile öyküsü alınmalı, fizik incelemede spesifik bulgulara dikkat edilmelidir⁽⁸⁾.

AML, morfoloji, immunfenotipi, altta yatan germline ve somatikgenetik değişiklikleri ile klinik davranışı heterojen olan bir hastalıktır. AML'de standart tanısal yaklaşım; morfoloji, sitokimya, immunfenotipleme, periferik kan veya kemik iliğinden elde edilen lösemi hücrelerinin sitogenetik ve moleküler özelliklerinin belirlenmesini içerir.

AML'de kesin tanı kriteri, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde blast sayısının % 30'un (FAB sınıflama-

sına göre) veya %20'nin (WHO sınıflamasına göre) üstüne çıkmasıdır. Bu nedenle tanı için kemik iliği aspirasyonu / biyopsisi kesinlikle gereklidir. Standart boyalı preparatta mikroskopide tüm alanları kaplayan blastik hücreler ve normal hücrelerin yokluğu tipik görüntüdür⁽⁷⁾.

Morfoloji: Myeloblastlar büyük nükleuslu, belirgin nükleolus içeren, sitoplasmada auer cisimciği veya granül içeren hücrelerdir (şekil 3). Kemik iliğinde blast sayısının yüksek olması lösemi tanısını koydururken AML, ALL ayrımı için önce morfoloji ve ardından sitokimyasal boyalar kullanılır. Periodik-asid shift (PAS) boyasını daha çok lenfoblastlar alırken, myeloid kökenli hücreler myeloperoksidaz (MPO) ve sudan black, monoblastik hücreler nonspesifik esteraz boyalarını alır.



Şekil 3. AML'de auer cisimciği taşıyan myeloblastlar⁽¹⁰⁾.

AML'nin morfolojik sınıflaması hücrelerin diferansiyasyon özelliklerine göre 1976'da tanımlanan 'French-American-British' (FAB) sınıflaması ile yapılır. Minimal diferansiyasyondan (FAB M0) en matür özellikteki akut megakaryoblastik lösemiye (FAB M7) uzanan 8 farklı alt grup vardır (tablo 3). FAB sınıflamasının günümüzde önemi azalmakla birlikte bazı klinik bulgular, genetik değişiklikler ve kısmen prognozla ilişkisi nedeniyle farklı biyolojik AML tiplerini (yeterli olmasa da) belirlemede kullanılmaktadır.

FAB Sınıflaması	İsim	Sıklık
M0	Minimal diferansiyasyon AML	% 2-6
M1	Az diferansiyasyon (maturasyonun olmadığı) AML	% 12-21
M2	Maturasyonun olduğu AML	% 27-30
M3	Promyelositik lösemi	% 5-17
M4	Myelomonositik lösemi	% 16-25
M4eo	Eosinofilik M4 varyantı	
M5	Monositik lösemi	% 13-22
M6	Eritrolösemi	% 1-5
M7	Megakaryositik lösemi	% 4-8

Tablo 3. FAB kriterlerine göre morfolojik AML sınıflaması

İmmunfenotipleme: Blastların hücre yüzeyinde veya sitoplazmalarında taşıdıkları 'lineage' spesifik proteinleri flow sitometri (daha nadir immunhistokimya) ile be-

lirlenmesi öncelikle ALL ve AML'i ayırmada, daha sonra özellikle FAB M0 ve M7'nin belirlenmesinde ve uzun süreçte minimal rezidüel hastalık araştırılmasında kullanılmaktadır. Myeloid hücreler MPO, lizozom, CD11b, CD34, CD33, CD45, CD64, CD65, ve CD 117 taşırlar⁽⁸⁾.

Genetik inceleme

AML genetik bir hastalıktır. Günümüzdeki teknoloji ile AML olgularının yaklaşık %80-90'ında lösemik hücrelerdeki genetik anormallik saptanabilmektedir. Genetik değişiklikler bazen hastalığın ve alt grupların kesin tanısını koydururken, çoğu kez altta yatan AML'nin biyolojisi konusunda fikir vermekte ve çok önemli prognoz göstergesi olmaktadır. Örneğin t(15;17)'nin gösterilmesi kesin akut promyelositik lösemi, inv(16)'nın varlığı M4 eosinofili tanısı koydurmaktadır. Genetik değişiklikler; translokasyon, sayısal değişiklikler (monozomi, trizomi vs), yada mutasyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. AML'de genetik değişikliklerin araştırılmasında sitogenetik (karyotipleme ve FISH gibi) ve moleküler yöntemler birlikte kullanılır^(4, 7, 8, 10, 11).

Sitogenetik ve FISH analizi: Pediatrik AML olgularının %75'inde sitogenetik anomali saptanmaktadır⁽¹¹⁾. Bunların çoğu konvansiyonel sitogenetikle saptanabilmesine karşın FISH ile mutlaka pediatrik AML'lerin %50'sinde saptanabilen t(8;21), inv(16) (ikisi birlikte 'core binding factor' [CBF]-AML olarak tanımlanır), t(15;17)/PML-RARA, ve 11q23 (MLL rearranged) anormallikleri araştırılmalıdır (tablo 4). Sitogenetik anormallikler yaşla korelasyon gösterir. Örneğin 1 yaş altı tanı alan AML'lerin %50'sinde MLL rearrangement varken, CBF-AML daha büyük çocuklarda karşımıza çıkar⁽⁸⁾.

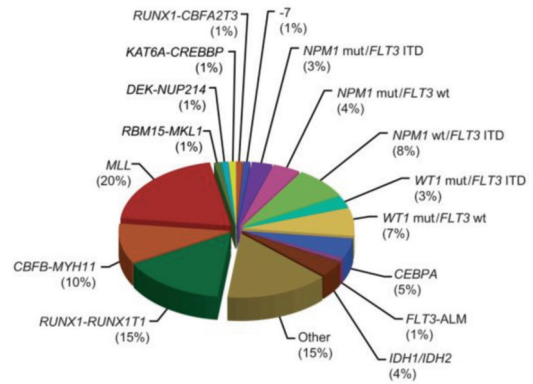
FAB	Kromozomal bozukluklar	Etkilenen gen	Yorum
M1/M2	t(8;21)	ETO-AML 1	Auer çubukları
M3	t(15;17) t(11;17)	PML-RARA	Koagulopatili promyelositik lösemi, ATRA* yanıtızlığı
M4 veya M5	t(9;11)	AF9-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokasit sayısı
M5	t(11q;23)	MLL	Sütçocuğu; yüksek lokasit sayısı
M5	t(1b;11)	AF10-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokasit sayısı
M5	t(11;17)	AF17-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokasit sayısı
M6		Glikoforin (+)	
M7	t(1;22)		Down sendromlu sütçocukları

Tablo 4. AML'de sık görülen sitogenetik değişiklikler ve klinik özellikleri

Moleküler analiz: %20-25 olguda sitogenetik normaldir. Bu olguların yaklaşık %70'inde konvansiyonel karyotiplemede görülemeyen mutasyonlar (NPM1, bi-allelik CEBPA mutasyonları) ve kriptik translokasyonlar saptanır⁽⁴⁾. Ayrıca, pediatrik AML'de prognozda ve tedavide önemli çok sayıda genetik mutasyon vardır ve

bu nedenle sitogenetik inceleme yanında mutlaka moleküler analizler de yapılmalıdır. Tanıda rutin olarak PCR ile NPM1, CEBPA, FLT3/ITD araştırılmalı, mümkünse-KIT, WT1 mutasyonları da bakılmalıdır. FLT3/ITD mutasyonları daha büyük çocuklarda daha sık olmakla birlikte AML'li çocukların %16,5'unda saptanmıştır ve kötü prognozla ilişkilidir⁽⁷⁾.

Çocukluk çağı AML'sindeki genetik değişiklikler ve sıklıkları şekil 4'de gösterilmiştir. Bu dağılım erişkinden farklı olup, çocukluk yaş grupları arasında da farklılık göstermektedir^(11, 12).



Şekil 4. Çocukluk çağı AML olgularında saptanan genetik değişiklikler⁽¹²⁾.

WHO (World Health Organization) sınıflaması: Hem erişkin hem de çocuk AML için 2002 yılında sadece morfoloji değil, sitogenetik bulguları da kapsayan WHO sınıflaması yapıldı, 2008 yılında yeniden düzenlendi. AML kesin tanı kriteri olarak, kemik iliğinde blast oranının alt sınırı %20 olarak belirlendi (tablo 5). Bu sınıflamada de-novo (primer başlangıçlı) AML, ilaçlara bağlı sekunder veya MDS'e sonrası gelişen AML ayrı sınıflandı.

AML-tekrarlayan genetik değişiklik içeren	• AML - t(8;21) (q22;q22) / AML1 (CBFA) - ETO • AML - eosinofili • - inv(16) (p13;q22) • - t(16;16) (p13;q22) / CBFB - MYH11 • APL M3 (FAB) - t(15;17) (q22;q12) / PML-RARA veya yarıtanları
AML-multi-lineage displazi içeren	De-novo/myelodisplastik sendroma sekonder gelişen
Sekonder AML	• Alkilleiyici ilaçlar • Topoizomerez 2 inhibitörleri
Kuşkulu AML	• Andiferansiyel AML • Bilincar AML • Bifenotipik AML
Sınıflanamayan AML	• AML M0/M7 (FAB) • Bazofilik AML • Akut promyelosit birlikte myelofibrozis • Granulositik sarkom

Tablo 5. AML'de WHO sınıflaması

Prognostik faktörler ve Risk Sınıflaması

AML'de en önemli prognoz göstergeleri 1) Genetik değişiklikler 2) Tedaviye alınan yanıttır. Dünyadaki farklı AML tedavi grupları da bu iki kriteri kullanarak risk sınıflaması yapar⁽¹²⁾.

• İyi genetik bulgular: Olguların %20-30'unda bulunur. Uzun süreli yaşam oranları %70-80'lere ulaşır.

• t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

• inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

• Mutant NPM1 -FLT3-ITD olmadan(normal karyotip)

• Mutant CEBPA (normal karyotip)

• Akut promyelositik lösemi (APL) -t(15;17)/PML-RARA (Özel protokolle tedavi edilirse)

• Kötü genetik bulgular: Olguların %15'inde vardır. Uzun süreli yaşam oranları %50 hatta %20'nin altındadır.

• t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

• Monozomi 5 veyadel(5q)

• Monozomi 7

• Komplekskaryotip

• FLT3-ITD mutasyonu

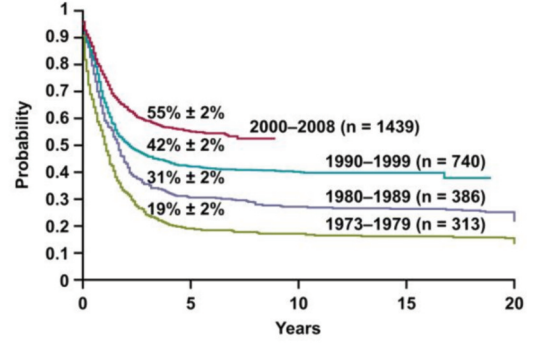
• Ara (İntermediate)risk grubu: İyi ya da kötü genetik bulgu yoktur. Bu gruptaki en önemli prognostik belirteç tedaviye yanıtıdır.

11q23 lokusundaki MLL genini içine alan translokasyonlar %15-20 oranında ve daha çok 2 yaş altında görülür. Prognoza etkisi hangi kromozomla translokasyon yaptığına bağlıdır. t(1;11) 'de prognoz çok iyi, t(6;11)'de ve t(10;11)'de kötüdür. Akut megakaryoblastik lösemi (AMKL, FABM7) Down sendrom olmayan hastada varsa prognoz çok kötü iken Down sendromunda iyidir⁽⁴⁾.

Tedavi yanıtı, indüksiyon tedavisi sonrası remisyon durumu ve minimal rezidüel hastalık (MRD) varlığına göre değerlendirilir.

Tedavi ve Prognoz

Son 40 yıl içerisinde pediatrik AML'de uzun süreli yaşam oranları %20'lerden 2000'li yıllarda %55'e ulaşmıştır (Şekil 5)⁽¹²⁾. Günümüzde ise iyileşme oranları %70'lere dayanmıştır⁽⁴⁾. Bu gelişmede yoğun kemoterapi yaklaşımları, seçilmiş olgularda hemetopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), destek bakım koşullarındaki iyileşme, iyi risk sınıflaması ve tedaviye yanıtın MRD ile takip edilmesi sayılabilir.



Şekil 5. Pediatrik AML'de yıllara göre yaşam oranları (overall survival) (www.seer.cancer.gov/popdata)⁽¹²⁾.

Tüm hastaların iyi planlanmış klinik çalışmalar içinde tedavi edilmesinin, tedavinin kalite ve güvenliğini arttırdığı bilinmektedir. AML tedavisi riske bağlı olarak planlanır. Tedavide amaç; olabilecek en az yan etki ile lösemik klonun tamamen ortadan kaldırılması ve tam iyileşme sağlanmasıdır. Hasta tanı alır almaz 1 ya da 2 kür yoğun indüksiyon kemoterapisi ile hastalığın remisyonu amaçlanır. Standart indüksiyon tedavisi 3 gün antrasiklin ve 7-10 gün sitarabin içerir. Bununla hastalarda %85 remisyon sağlanır. Bu arada hiperlökositoz ve APL'deki kanama diatezi gibi acil durumlar tedavi edilir. Remisyonun güçlendirilmesi ve MRD azaltılması için indüksiyon sonrası, 2-5 kür daha postremisyon konsolidasyon tedavisi gereklidir. Bu aşamada SSS'e geçiş de olan yüksek doz sitarabin tedavisini de içeren ilaç kombinasyonu seçilir. Ayrıca SSS'e yönelik intratekal tedavi rutin uygulanır. İdame tedavi zorunlu değildir. Yoğunlaştırılmış tedavilerin iyileşme oranlarını arttırdığı bilinmekle beraber, yaşam kalitesini uzun vadede (oluşturduğu geç sekellerle) düşürebilmektedir. Özellikle kardiyotoksite geç yan etkiler arasında önemli bir yer bulur^(8, 10).

Yüksek riskli AML grubunda ilk remisyonunda konsolidasyon tedavisinde HKHT geçtiğimiz yıllarda kullanıldı. Ancak son yıllarda ilk remisyonunda HKHT'nun faydası tartışmalıdır ve günümüzde sadece spesifik çok yüksek risk grubundaki küçük bir grupta önerilmektedir. MRD izlemi bu konuda bizi yönlendirici olabilir. Allojenik HKHT FLT3/ITD varsa ilk remisyonunda, relaps sonrası 2. remisyonunda, sekonder AML'de ve MDS ile birlikte olan AML'de tartışmasız önerilmektedir⁽¹³⁾.

Relaps AML

Yaklaşık %30 hasta relaps olmaktadır. Bu hastaların prognozu kötüdür, ancak 1/3'ü iyileşir. İyi genetik özellikleri olanlarda tedavi şansı daha fazladır. Tedavi sonrası ilk 1 yılda ya da HKHT sonrası relaps olanlarda prognoz en kötüdür. İkinci remisyon sağlanabilirse ve

HKHT yapılırsa sonuçlar daha iyidir. Bu hastalar erken faz klinik araştırmalara yönlendirilebilir.

Geç Yan Etkiler

Tedavideki gelişmeler ile iyileşen hasta sayısının artması, yaşam kalitesine dikkat çekmektedir. Geç yan etkiler kemoterapi ve HKHT'a bağlıdır. Antrasiklinlere bağlı geç kardiyotoksite, SSS etkilenmesi, büyüme geriliği, endokrin bozukluklar içinde puberta gecikmesi, infertilite, katarakt, ikincil kanser riskinde artış ilk planda sayılabilir. Antrasiklin kümülatif dozunun >300 mg/m² olması ile kardiyotoksite riski çok artar (%5-7). İkincil kanser olarak en sık solid tümörler gözlenir (prevalans %1,7). Bu olguların uzun dönem izlemi önemlidir (www.survivorshipguidelines.org)⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013; 60(5):728-733.
2. Seif A.E. Pediatric leukemia predisposition syndromes: Clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet*. 2011; 204:227-244.
3. Tonnesen H., Huber S., Kuhl J.S., et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: Gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*. 2003; 101:3872-3874.
4. De Rooij JDE, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. Ustun C, ed. *Journal of Clinical Medicine*. 2015; 4(1):127-149.
5. Zwaan M.C., Reinhardt D., Hitzler J., Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr. Clin. North Am*. 2008; 55:53-70.
6. S. Anak, E. Uysalol. Akut myeloid lösemi (AML). *Çocuk Dergisi* 2012; 12(4):153-158.
7. Buga Corbu V, Glück A, Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7(2):291-295
8. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid

Pediyatrik AML'de gelecek

Gelişen teknoloji çok sayıda geni aynı anda araştırma (çoklu gen sekanslama) olanağı tanımaktadır. Bu durum yeni biyolojik markerların belirlenmesi, yeni risk gruplarının oluşturulması ve hedeflenmiş tedavi olanağı sağlayabilir.

FLT3/ITD mutasyonu gibi bazı genetik değişiklikler tedavi hedefi olabilir. FLT3 inhibitörleri ile ilgiliklinik çalışmalar sürmektedir.

AML hücreleri büyük oranda yüzeyinde CD33 ekspres eder. İmmünoterapi amaçlı Anti-CD33-ilaç konjugatı (gemtuzumab ozogamisın-GO) CD33 taşıyan blastları hedef alarak kemoterapi ile birlikte kullanılması denlenmektedir⁽¹⁰⁾.

leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120:3187.

9. Cavdar AO, Babacan E, Gözdaşoğlu S, et al. High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia (AMML) (www.survivorshipguidelines.org.), hematological, ultrastructural and therapeutical findings of thirty-three OOGS. *Acta Haematol*. 1989; 81(2):80-5.
10. Tarlock K, Cooper TM. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. Park JR (Ed). *www.uptodate.com*. Updated: Dec 22, 2015.
11. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004; 118.
12. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood Acute Myeloid Leukemia. *British journal of haematology*. 2012; 159(3):259-276.
13. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 116(13):2205-2214.



AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Dr. Leyla Ağaoğlu

Acıbadem International ve Fulya Hastaneleri, Pediatrik Hematoloji / Onkoloji

Özet:

Çocuklarda görülen neoplastik hastalıkların %30-40' ını oluşturan akut lösemi heterojen bir hastalık grubudur ve en sık görülen tip, lenfoblastların sınırsız çoğalmasıyla ortaya çıkan, akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Bu hastalık morfolojik, immunolojik, sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerine göre sınıflanmakta, bu alt gruplar prognostik büyük önem taşımaktadır. Hastanın yaşı, ilk gelişteki lökosit sayısı, tedaviye verdiği erken yanıt gibi faktörler de prognozu etkilemekte ve hastaya uygun tedavi protokolü seçilirken bütün bu özelliklerin dikkate alınması gerekmektedir. Böylece tedavinin başarı şansı artmaktadır. Son yıllarda tedaviye yanıtın "minimal rezidüel hastalık" (MRD) tayiniyle takip edilmesi bu şansı daha da arttırmış, deneyimli merkezlerde en iyi prognostik faktörlere sahip hastaların uzun süreli sağ kalım oranları %90' ı aşmıştır.

Summary:

Acute leukemias represent a clonal expansion and arrest at a specific stage of normal myeloid or lymphoid hematopoiesis and constitute 30-40% of all childhood malignancies. They are a heterogenous group of diseases, acute lymphoblastic leukemia (ALL) being the most common type. ALL can be classified based on morphologic characteristics, cytochemical features, immunologic, cytogenetic and molecular genetic characteristics. ALL subgroups have prognostic significance. Together with these subgroups, age of the patient at diagnosis, initial white blood cell count and early response to treatment are all very important prognostic factors which determine the risk group of the patient and the appropriate treatment protocol. In recent years, very sensitive methods are utilized for the detection of minimal residual disease (MRD). Application of these techniques contributed to the improvement of long term disease free survival in children with ALL.

Akut lösemi çocukluk çağlarında en sık görülen neoplastik hastalıktır ve çocuklarda görülen neoplazmaların % 30-40' ını oluşturur. Normal kemik iliğinde eritroid, miyeloid ve megakaryositer serilerin ana, ara ve olgun hücreleri, periferik kanda da yine bu serilerin olgun şekilleri bulunur. Akut lösemide ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar, kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır

www.kanservakfi.com

klınik tablonun oluşmasına yol açarlar. Hastalık bu şekilde anormal çoğalmış blastların ait olduğu hücre serisinin ismini taşır, örneğin çoğalan blastlar lenfoid seriyeye ait lenfoblastlar ise hastalık Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ismini alır. Gerçekten de çocukluk çağında en sık görülen lösemi türü ALL' dir ve bu çağdaki akut lösemilerin %80-85' ini oluşturur. Böylece ALL çocuklarda en sık görülen malign hastalık olarak karşımıza çıkar.

Çocuklarda ALL görülme sıklığı batı ülkelerinde yılda ortalama 3.45:100 000 olarak bildirilmektedir. Beyaz çocuklar için bu oran biraz daha yüksek, zenciler için daha düşüktür. En fazla 3-4 yaşları arasında ve erkek çocuklarda kız çocuklardan biraz daha fazla görülür. Bazı çocuklarda lösemi görülme sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir. Tek yumurta ikiz eşlerinde ve kardeşlerinde, ataksi-telanjeiktazi, Down sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi gibi kromozom bozuklukları olan bazı doğumsal anomali sendromlarında, Wiskott-Aldrich sendromu gibi bazı konjenital immün yetersizliklerde ve radyasyon ya da kimyasal karsinogenlerin etkisinde kalmış çocuklarda lösemi olasılığı daha fazladır.

Günümüzde lösemilerin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber multifaktöriyel olduğu, hasta ile içinde bulunduğu çevresel etmenler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İyonize edici ışınlar, kimyasal karsinogenler ve enfeksiyöz ajanlar, özellikle viruslar akut lösemi gelişiminden sorumlu tutulan çevre faktörleridir.

Radyasyonun etiyolojideki rolü tanı ve tedavi amacıyla ışın alan ya da atom bombasının etkisinde kalan bireyleri inceleyen çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur. Gebeliğin özellikle ilk üç ayında tanı amacıyla annenin röntgen ışınları almasının doğacak çocukta lösemi görülme sıklığını artırdığını, Hodgkin lenfoması nedeniyle radyoterapi uygulanmış ve şifa bulmuş kişilerde daha sonraları akut lösemnin ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmalar vardır. Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombasından 6-7 yıl sonra sağ kalmış çocuklarda çok fazla sayıda akut lenfoblastik lösemi, erişkinlerde de akut miyeloid lösemi saptanmıştır.

Kimyasal karsinogenlerden benzenin erişkin lösemilerinin etiyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Fabrika artıkları ile çevre kirlenmesi ve erken yaşta çalışmaya başlama çocukları da kimyasal karsinogenlerle karşı karşıya bırakabilir.

Bugün çevresel etmenler arasında en çok viral enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Viruslar deney hayvanlarında akut lösemi yapabilir, hatta bazı hayvanlarda lösemnin ortaya çıkması için virus varlığı gerekir. İnsan lösemi hücrelerinde de viral enfeksiyonların biyokimyasal işaretleri gösterilmiştir. Epstein-Barr virusu (EBV) çocuklarda Burkitt lenfoması ve L3 tipi akut lenfoblastik lösemiden, insan T hücresi lenfotropik virusları I, II (HTLV I, II) erişkin T hücreli lösemisinden sorumlu tutulmaktadır. Virus etkisiyle oluşan mütasyon sonucu normal bir gen (protoonkogen) kanser yapıcı özellik kazanabilir (onkogen) veya tümör baskılayıcı genin (anti-onkogen) etkisi ortadan kalkarak neoplastik hastalık gelişebilir. Çocukluk çağı solid tümörlerinde ve akut lenfoblastik lösemide sıklıkla mütasyonu görülen tümör baskılayıcı bir gen p53'dür. Akut ve kronik lösemi ge-

lişimine yol açan bazı mütasyonlarda da BCR-ABL proteini gibi apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) engelleyen füzyon genleri ortaya çıkabilir. Lösemi vakalarının büyük çoğunluğunda kalıtsal genetik predispozisyon değil, somatik genetik değişiklikler görülür.

Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemnin prognozu diğer akut lösemilerden çok daha iyidir ve prognozu iyi olan ALL'yi, prognozu iyi olmayan lenfoblastik dışı gruptan ayırmak için blastların morfolojik özelliklerinin yanı sıra bazı histokimyasal boyalardan yararlanır. Çeşitli büyüklükte olabilen lenfoblastların çekirdeği yuvarlak, bazen çentikli, çekirdekçik sayıları çok az, sitoplazmaları dardır. Periyodik asit Schiff (PAS) boyası ile pozitif; peroksidaz, Sudan siyahı ve spesifik olmayan esteraz ile negatif sonuç verirler. Ancak akut lenfoblastik lösemi tek tip bir hastalık değildir, morfolojik ve immünolojik yöntemlerle çeşitli alt gruplara ayrılır⁽¹⁾.

Morfolojik, immünolojik ve sitogenetik özellikler

Bugün akut lenfoblastik lösemnin morfolojik ayırımında en sıklıkla kullanılan ve lenfoblastları morfolojik özelliklerine göre L1, L2, L3 alt gruplarına ayıran sınıflama, Fransa, Amerika ve Büyük Britanya'nın ilk harflerini taşıyan FAB sınıflamasıdır:

L1 tipi ALL'de görülen lenfoblastlar küçük, muntazam çekirdekli, kromatin yapısı yoğun, çekirdekçigi hiç yok veya tek ve küçük, sitoplazması çok dar hücrelerdir. En çok görülen ve prognozu en iyi olan alt gruptur.

L2 tipi akut lenfoblastik lösemide hücreler daha büyük ve birbirinden farklı çaplarda, kromatin yapısı daha ince, çekirdek düzensiz, çoğu zaman çentikli, çekirdekçigi büyük, sitoplazması daha geniş lenfoblastlardır. Çocukluk çağı ALL'inde ikinci sıklıkta görülen ve prognozu L1'den biraz daha kötü olan bir alt gruptur.

L3 tipi ALL'de ise hücreler büyük, çekirdekçik belirgindir. Özellikle koyu bazofilik ve bol vaküollü sitoplazması ile diğer tiplerden ayrılan lenfoblastlar görülür. Burkitt tipi lösemi olarak da bilinen L3 tipi de az rastlanan ve prognozu eski yıllarda çok kötü bilinen bir alt gruptur, bugünün tedavi protokolleriyle ise prognoz L2 ALL'den çok farklı değildir.

ALL'de prognoz ve tedavi açısından immünolojik sınıflama da en az morfolojik sınıflama kadar önem taşır. Lösemi hücrelerinin yüzey antijenlerinin incelenmesiyle yapılan bu sınıflamaya göre ALL olgun B hücreli, T hücreli ve B-prekürsör ALL olmak üzere üç büyük alt gruba ayrılır.

Çocukluk çağında olgun B hücreli ALL, vakaların % 1-3'ünü oluşturur. Bu tip lösemide hücreler yüzey immünglobülinleri taşır ve prognozunu iyi olabilmesi için kısa süreli fakat çok yoğun B-ALL protokolleriyle tedavi edilmesi gerekir. Morfolojik sınıflamadaki L3 grubu B hücreli bir lösemidir.

T hücreli ALL, vakaların % 15-20'sini oluşturur. Lenfoblastlar koyun eritositleriyle E rozet oluşturmalarını sağlayan reseptörleri taşırlar ve insan timus lösemi antijeni ile serolojik olarak saptanabilirler. T lenfoblastlar morfolojik olarak L1 ve L2 alt grubundandır.

Çocuklarda en sık olarak B-prekürsör ALL görülür. Bu alt grupta T ve olgun B hücrelerinin özellikleri bulunmamasına karşın büyük bir kısmında olağan akut lösemi antijeni (CALLA) mevcuttur. Böylece CALLA (+) ALL çocukluk çağı lösemileri arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan alt gruptur. Bu gruba "common ALL" de denmektedir. Hücreler morfolojik olarak L1 veya L2 özelliği gösterebilir. Bazı olgularda ise hem T, hem de B hücre özellikleri veya bazı ALL vakalarında miyeloid belirleyiciler (marker) bulunabilir. Çeşitli çalışmalarla miyeloid belirleyici taşıyan ALL sıklığı % 7-25 bulunmuştur.

ALL'nin sınıflandırmasında önemli bir işaretleyici de terminal dezoksiniükleotidil transferazdır. T hücreli ve T dışı hücreli ALL vakalarının blastlarında bu enzimin aktivitesi artmıştır, B hücreli ALL'de ise bu artış görülmez. Lenfoblastın sitoplazmasında bulunan kortikosteroid bağlayıcı protein de prognoz açısından büyük önem taşır. Bu bağlayıcı proteinin fazla miktarda bulunduğu vakalarda prognoz daha iyidir. T hücreli ALL'de genellikle kortikosteroid bağlayıcı protein çok az miktardadır.

Akut lösemide blastların immunfenotipik özelliklerinin belirlenmesi için monoklonal antikorların kullanımı bir çıkış açmıştır. Kullanılan monoklonal antikor paneli, laboratuvarlar arasında değişmekle birlikte, genellikle T-hücre antijenleri için birkaç antikor (CD3, 5 ve/veya 7) ve erken-B serisi antijenlerine karşı antikorları (CD10, 19, 20 ve 22) içerir.

ALL'de morfoloji ve immünfenotipin yanı sıra prognozu belirleyen çok önemli bir faktör de lenfoblastlardaki sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerdir. Bu nedenle bugün akut lösemilerde MICM sınıflaması (M=morfoloji; I=immünoloji; C=sitogenetik; M=moleküler genetik) uygulanır. Hem sayısal, hem de yapısal kromozom değişiklikleri prognostik önem taşır. Hiperdiploidi görülen hastalarda prognoz daha iyi, hipodiploidi, psödodiploidi ve tetraploidide daha kötü, "near" haploidde çok kötüdür. TEL ve AMLI genlerinin füzonunu sağlayan t (12;21) (p12;q22) translokasyonu iyi prognoz, t (8;14), t (4;11), t (1;19) ve t (9;22) = (Ph+ ALL) translokasyonları çok kötü prognoz işaretidir.

Klinik bulgular

ALL'nin ortaya çıkışı oldukça sinsi veya aksine anı olabilir. Nadiren hiçbir belirti vermeyen çocukta hastalık rutin kan incelemesinde saptanabileceği gibi, hasta ağır

kanama diyatezi, enfeksiyon ya da solunum güçlüğü bulguları ile de gelebilir. Bununla beraber vakaların büyük bir çoğunluğunda halsizlik ve kolay yorulma yakınmaları, ateş ve enfeksiyon belirtileri, uzun kemik ve eklem ağrıları mevcuttur. Eklem ağrıları bazı hastaların akut romatizmal ateş tedavisine alınmasına neden olabilir. ALL'de kanamalar, iştahsızlık, karın ağrısı ve MSS belirtileri de görülebilir. Fizik muayenede genellikle solukluk, hepatosplenomegali, peteşi ve ekimozlar, yaygın lenfadenopati saptanır.

Laboratuvar bulguları

ALL tanısı ilk konulduğu zaman yapılan laboratuvar incelemeleri çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositoz, trombositopeni ve periferik yaymada blastların varlığını ortaya koyar. Vakaların yaklaşık % 10'unda ise periferik kan bulguları tamamen normaldir. Bazı vakalarda lökopeni mevcuttur. Periferik kanda blast görülmeyen bu gibi vakalar "alösemik lösemi" olarak isimlendirilmiştir. Periferik kan bulguları farklılıklar göstermesine karşın ALL'de hiç değişmeyen laboratuvar bulgusu, kemik iliğinde normalin üzerinde (> % 5) blast saptanmasıdır. Çoğu kez kemik iliği hiperselülerdir, % 80-100 oranlarında lenfoblast görülmesine karşın diğer kemik iliği hücrelerine hemen hiç rastlanmaz. Kemik iliğinin normaldeki heterojen görünümünün aksine monotipi gösteren tek tip hücreli bir tablo ortaya çıkar.

ALL'de lenfoblastların parçalanmasıyla açığa çıkan pürinlerin yıkılması sonucu kanda ürik asit düzeyi genellikle yüksektir. Kandaki ürik asit böbrek tübülüslerine oturarak akut böbrek yetersizliği ile sonuçlanan ürik asit nefropatisine yol açabilir. Ayrıca yine lenfo-blastlardan açığa çıkan fosfatlar kalsiyumu bağlayarak kanda kalsiyum düzeyinin düşmesine neden olabilir. Lösemili çocuklarda hipokalsemiye bağlı konvülsiyon görülebilir.

ALL'de radyolojik incelemeler vakaların % 8-10'unda mediastende kitle, %50'sinde kemiklerde rarefaksiyon ve medüller kanalda genişleme, metafizlerde transvers çizgiler, patolojik kırıklar gibi bulgular verir.

Ekstramedüller lösemi: ALL kemik iliğinden kaynaklanan bir neoplastik hastalık olmakla birlikte kemik iliği dışı bölgeleri de tutar. Bu ekstramedüller bölgeler arasında tedavi ve prognoz açısından en önemli yeri MSS ve testisler oluşturur. Bu organlar lenfoblastların sığınak bölgeleridir⁽²⁾.

MSS lösemisi, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklar ile T hücreli ve ilk gelişteki lökosit sayısı yüksek olan hastalarda görülür. Lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların kan-beyin omurilik sıvısı engelini aşamamaları, tanı ilk konulduğu zaman leptomeninkslerde bulunan blastların yavaş yavaş çoğalarak klinik belirti vermeleriyle sonuçlanır. MSS'de lösemik odaklar önce

yüzeysel araknoid venlerin duvarlarında ortaya çıkar, buradan beyin omurilik sıvısına (BOS) ve beyin parankim dokusuna yayılır. Lösemik hücreler MSS'den kemik iliğine atlayarak hastalığın nüksetmesine neden olurlar. MSS lösemisi belirtileri genellikle kafaiçi basınç artışına bağlıdır. Kusma, baş ağrısı, papilla ödemi, letarji, konvülsiyon, ense sertliği, diplopi, strabismus, tek taraflı yüz felci ve hemiparezi gibi bulgular ile tüberküloz menenjitini taklit edebilir. Hipotalamus infiltrasyonu ile aşırı ağırlık artışı, davranış kusurları, hirsutismus, diabetes insipidus; serebellum infiltrasyonu ile ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi görülebilir. Tanı BOS'ta basınç, protein, hücre artışı, şeker azalışı ve özellikle artan hücrelerin lenfoblast olduklarının gösterilmesiyle konur.

Testisler de MSS gibi lösemi hücrelerinin, kemoterapötiklerin etkilerinden saklandıkları bir bölgedir. Burada da kan-gonad engelinin bulunduğu düşünülmektedir. ALL vakalarının % 5-40'ında testiküler lösemi tek veya çift taraflı ağrısız testis büyümesi şeklinde ortaya çıkar ve özellikle uzun süre tedavi görmüş vakalarda nüks nedeni olur. MSS ve testisler dışında overler, böbrekler, sindirim sistemi ve akciğerlerde de ekstrapredüller lösemi görülebilir.

Ayrıcı tanı

Genellikle ALL tanısı koymada güçlüklerle karşılaşılır. Ancak bazı hastalıklar klinik ve laboratuvar bulguları ile ALL'yi taklit edebilir.

Enfeksiyöz mononükleoz, ALL ile en çok karışan hastalıktır. Ancak enfeksiyöz mononükleoz'da görülen atipik lenfositlerin (Downey hücreleri) morfolojik özellikleri ile, ayrıca heterofil antikorların, Epstein-Barr virüsü antijenlerine karşı antikorların bulunması ve normal kemik iliği morfolojisi ile bu hastalık lösemiden kesinlikle ayrılır.

Akut enfeksiyöz lenfositozda lökositoz görülür. Ancak küçük, olgun lenfositlerde artış vardır, klinik gidiş selimdir ve kemik iliği morfolojisi normaldir.

Boğmacada da yüksek lökosit sayısı olgun lenfositlerin artışına bağlıdır. Anemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali bulunmayışına karşın tipik öksürük ile ayırıcı tanıda güçlük yaratmaz.

İmmün trombositopenik purpurada ani başlayan peteşi ve ekimozlar ALL'yi düşündürür. Bazı vakalarda ağır kanama nedeniyle anemi de görülür. Ancak hastaların genel durumu iyidir, hepatosplenomegali bulunmaz. Bu vakalarda kemik iliği aspirasyonu yapılsa megakaryoblastlar ve megakaryositlerdeki artış dışında kemik iliğinin tamamen normal olduğunu görülür.

Aplastik anemi de lösemi gibi solukluk, kanama ve enfeksiyon belirtileri ile ortaya çıkar. Ancak lenfadenopati ve hepatosplenomegali olağan değildir. Kemik iliğinin boş veya hiposelüler görünümü ve lenfoblastların bulunmayışı kesin tanıyı koydurur.

Bazı ALL vakaları, başlangıçta akut romatizmal ateş ve juvenil romatoid artrit taklit eden eklem ağrıları ile ortaya çıkar. Bu hastalıklara özgü laboratuvar verilerinin yanı sıra periferik kan bulguları ve gerekirse kemik iliği aspirasyonu ile kesin ayırım yapılabilir.

Çocukluk çağıının sık görülen solid tümörlerinden nöroblastom hücreleri lenfoblastlara çok benzer, ancak bunlar "rozet" oluşumu gösterirler. Ayrıca genellikle abdominal kitle bulunması, radyolojik bulgular ve katekolaminlerin kanda ve idrarda yükselişi ile nöroblastom tanısına varılır. Rabdomiyosarkom ve retinoblastom da kemik iliğine metastaz yaparak akut lösemiye taklit edebilir.

Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde amaç lösemik blastların oluşumunu durdurmak ve yok etmek, aynı zamanda normal kemik iliği hücrelerinin çoğalıp görev yapmalarını sağlamaktır.

Tedavi, 1) kemoterapi dışı tıbbi destek tedavisi, 2) kemoterapi ve 3) psikoterapi olarak üç bölümde ele alınabilir:

Kemoterapi dışı tıbbi destek tedavisi: Trombositopeni nedeniyle ortaya çıkan kanamalara karşı trombosit transfüzyonları uygulanır. Bu sayede eski yıllarda kanamalar lösemili hastaların ilk sıradaki ölüm nedeni iken bugün nadiren böyle bir duruma yol açmaktadır.

Granülositopeni nedeniyle görülen enfeksiyonlar ise halen lösemili hastaların en önde gelen ölüm nedenidir. Bu enfeksiyonların tedavisinde, etkenin psödomonas gibi gram (-) veya S. aureus gibi gram (+) olabileceği bildirildiğinden, alınan kültürlerin sonuçları beklenilmeksizin, empirik olarak, her iki gruba da etkili uygun antibiyotikler (üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikosid, 4. kuşak sefalosporin + aminoglikosid, karbapenem, vankomisin, vb) başlanır. Ayrıca nötropeni ve ateşli hastada (febril nötropeni) ağır mantar enfeksiyonları gelişebileceğinden sistemik antifungal ilaçlar uygulanır. Klasik anfoterisin B etkili bir antifungal olmakla birlikte çocuklarda başta nefrotoksisite olmak üzere ciddi yan etkileri görülebilir. Bu nedenle anfoterisin B'nin liposomal formu tercih edilebilir ve bu form klasik doz olan 1mg/Kg/gün yerine gereğinde 7mg/Kg/gün doza kadar çıkılarak aylarca verilebilir. Son yıllarda vorikonazol ve kaspofungin, farklı gruplarda, yan etkileri az, etkinlikleri yüksek yeni antifungaller olarak kullanıma girmişlerdir. Febril nötropeni hastaya gereğinde lökosit sayısını yükseltmek için "Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör = G-CSF" verilebilir ve lökosit transfüzyonları yapılabilir. Ayrıca etkenin grubuna göre lösemili

hastanın immun sistemi intravenöz IgG veya IgM ile desteklenebilir. Pneumocystis carinii'nin etken olduğu interstisyel pnömoni vakaları yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol ile tedavi edilir; bu mantar türünü önlemek amacıyla da hastalara tanıyla birlikte başlanarak tedavi bitiminden altı ay sonraya kadar düşük dozda aynı ilaçla profilaksi uygulanır.

Metabolik komplikasyonlar lösemide diğer bir ölüm nedeni olabilir fakat gerekli önlemlerin alınmasıyla eski önemini yitirmiştir. Tümör parçalanma sendromu ya da ürik asit nefropatisi, özellikle yüksek lökosit sayısı ve organomegaliyle dikkat çeken tümör yükü fazla hastalarda sık görüldüğünden, kemoterapiye başlamadan önce bütün hastalara 3000ml/m² parenteral sıvı verilerek yeterli idrar akımı sağlanır, ürik asit alkali ortamda daha zor çıktığı için bu sıvıya bikarbonat eklenerek idrar alkali duruma getirilir ve pürinlerin ürik asite çevrilmesini sağlayan ksantin oksidaz enzimini bloke etmek amacıyla allopurinol verilir. Allopurinole alternatif olarak çok daha etkili yeni bir ilaç, rekombinant ürat oksidaz (rasburikaz) da kullanılabilir. Bütün bu önlemler yetersiz kalırsa hastaya periton diyalizi, gerektiğinde de hemodiyaliz uygulanır.

Kemoterapi: Amaç öncelikle klinik ve hematolojik remisyon sağlamak, sonra da sistemik kemoterapi ve MSS profilaksisi ile remisyonu sürdürmektir. ALL'de remisyon, lösemiye ait bütün fizik bulgu ve belirtilerin kaybolması, periferik kan bulgularının normale dönmesi, kemik iliğinde blast sayısının % 5 veya daha az olması ve normal hücrelerin tekrar ortaya çıkması şeklinde tanımlanır⁽³⁾.

Kemoterapi, prognozu iyi olan vakalarda ilaçların toksik etkileri en az görülecek şekilde, prognozu kötü olan vakalarda ise yaşam süresini uzatabilmek için en yoğun biçimde uygulanır. İlaçların kombine olarak verilmesi tek ilaçtan daha etkilidir. İlaç kombinasyonları hazırlanırken bölünmekte olan hücre ile istirahat durumundaki hücreyi öldürebilen ilaçların birarada verilmesine ve bunların birbirlerinin toksik etkilerini artırıcı olmalarına dikkat edilir⁽⁴⁾.

ALL tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötikler bir vinka alkaloidi olan vinkristin, folik asit antagonisti metotreksat, pürin antagonisti 6-merkaptopürin, bir enzim olan L-asparaginaz, steroid hormonlarından prednizolon ve deksametazon, alkilleyici ajanlardan siklofosfamid, bir antibiyotik olan daunorubisin ve pirimidin antagonisti sitozin arabinosid'dir. Kemoterapide istenilen sonuca ulaşabilmek için bu ilaçların etki şekli, doz ve yan etkilerinin çok iyi bilinmeleri gerekir. Bugün çocukluk çağı ALL'sinin başarıyla tedavi edilmesini sağlayan birçok protokol mevcuttur ve bunlar bütün dünyada özellikle iki büyük grubun çalışmalarına dayanı-

larak hazırlanmıştır: Amerika'da Çocuk Onkolojisi Grubu (Children's Oncology Group = COG) ve Avrupa'da Berlin-Münster-Frankfurt (BFM) Grubu. Bütün modern ALL kemoterapi protokollerinde 1) remisyon indüksiyonu, 2) MSS profilaksisi ve konsolidasyon, 3) idame tedavisi olmak üzere üç ana dönem vardır.

ALL tanısı konduktan sonra remisyon indüksiyonunda vinkristin, prednizolon/deksametazon, L-asparaginaz ($\pm$ antrasiklin) kombinasyonu ve intratekal kemoterapi uygulanarak hastaların %95'inde remisyon sağlanır.

Remisyon elde edildikten sonra konsolidasyon döneminde MSS profilaksisi için metotreksat intratekal olarak verilir; yüksek riskli vakalarda metotreksat, prednizolon, sitozin arabinosid ile üçlü intratekal tedavi ve/veya 1800 Rad kraniyal ışınlama da uygulanabilir. Eski yıllarda radyasyon dozu daha yüksek tutulmuşsa da büyük dozlar lökoensefalopati gibi beyin dokusunda hasar yapan ciddi bir komplikasyona yol açtığı için azaltılmıştır. Son yıllarda ise özellikle az ve standart riskli hastalarda kraniyal ışınlama terk edilmiş olup, yalnızca intratekal ilaç verilerek profilaksi uygulanmaktadır⁽⁵⁾.

Kemoterapide MSS profilaksisi ve konsolidasyon dönemini genellikle reindüksiyon ve rekonsolidasyon tedavileri izler ve bu dönemlerden sonra idame tedavisine geçilir. Prognozun kötü olduğu vakalarda ise ara idame döneminden sonra reindüksiyon ve rekonsolidasyon tedavileri tekrarlanabilir veya daha yüksek doz ya da daha farklı kemoterapötikler kullanılabilir. Çocukluk çağı ALL'sinde toplam kemoterapi süresi de kullanılan protokole göre fark gösterir, örneğin COG protokollerinde kız çocukların tedavisi yaklaşık iki, erkek çocukların üç yıl devam eder.

Lösemide kemik iliğinin remisyon durumu genellikle morfolojik bulgulara göre belirlenir. Blast yüzdesi 5 ve altında olan kemik iliğine M1 (remisyon), blast yüzdesi 25 ve altında olana M2, blast yüzdesi 25 üzerinde olana da M3 denir. Son yıllarda ise bazı merkezlerde remisyon durumu çok hassas moleküler genetik yöntemlerle, minimal rezidüel hastalık (MRD) düzeyi saptanarak, belirlenmektedir. Bu şekilde remisyon daha iyi tanımlandığı için tedavinin başarı şansı artabilmektedir⁽⁶⁾. Gerçekten de bugün hem COG, hem de BFM Grubu ALL tedavisinde MRD düzeyini temel alan kemoterapi protokolleri kullanmaya başlamıştır.

Psikoterapi: Lösemi tanısının hasta ve yakınlarında oluşturduğu psikolojik sorunların çözülmesi, hekim düşen en güç ve belki de en önemli görevdir. Lösemili çocuğun bakımından sorumlu tüm kişiler bu sorunları iyi bilerek hasta ve ailesine yaklaşmak zorundadırlar. Deneyimli bir psikolog lösemi tedavisi ile uğraşan ekipte yer almalıdır.

Prognoz

Akut lenfoblastik lösemide çeşitli faktörler prognozu etkiler (tablo 1). Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre hastanın prognoz ve risk grubunun belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. COG ve BFM Grubu tedavi protokollerinde risk grupları ufak farklar taşımakla birlikte değerlendirilen prognostik faktörler temelde eşdeğerdir (tablo 2). Her iki grupta da kemoterapiye erken cevap büyük prognostik önem taşır⁽⁸⁾. Erken cevap tedavinin 7. gününde, COG protokollerinde kemik iliği aspirasyonu ile, BFM Grubunda ise periferik kanda değerlendirilir ve erken cevabı hızlı olan hastalar iyi (düşük risk), yavaş olan hastalar kötü (yüksek risk) prognostik grupta yer alır^(9, 10). Son yıllarda ise, yukarıda belirtildiği gibi, her iki grup da tedaviye cevabı MRD ile takip etmektedir.

Bugün uygun tedavi protokolleriyle düşük risk grubundaki ALL'li çocukların %90'ı, standart risk grubundakilerin %80'i, yüksek risk grubundakilerin de %70-75'i 5 yıl tam remisyonda kalabilmekte ve 5 yıldan sonra nüks hastaların çok küçük bir kısmında görüldüğünden bunların % 85-90'ı tam şifa bulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 538-90.
2. Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. Semin Oncol 1985; 12:131-48.
3. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000;14:783-5.
4. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006;354: 166-78.
5. Pui CH. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2003; 21:179-81.
6. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in

Faktör	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş (yıl)	3-7	<1, >10
İrk	Beyaz	Zenci
Cins	Kız	Erkek
Lökosit sayısı	<10.000/mm ³	>50.000/mm ³
Trombosit sayısı	>100.000/mm ³	<100.000/mm ³
Hemogloblin	<7 g/dl	>10 g/dl
Adenopati	(-)	(+)
MSS lösemisi	(-)	(+)
Mediastinal kitle	(-)	(+)
Lenfoblast tipi	L1	L2, L3
Major kromozom anomalisi	(-)	(+)
Kromozom sayısı	Hiperdiploid	Hipodiploid
Translokasyonlar	TEL-AML1, Trizomi 4, 10, 17	Ph ⁺ , MLL yeniden düzenlenmesi
İmmünolojik özellik	Pre-B ve T dışı hücreli	T ve B hücreli
Remisyon indüksiyonuna yanıt	14 günde kemik iliğinde blast ≤ %5	14. günde kemik iliğinde blast ≥ %25

Tablo 1: ALL' de prognozu etkileyen faktörler

Risk Grubu	Özellik
Düşük risk	Yaş >1yıl-<10 yıl, lökosit <50 000/mm ³ , TEL-AML veya trizomi 4,10,17 (+)
Standart risk	Yaş >1yıl-<10yıl, lökosit <50 000/mm ³ , TEL-AML veya trizomi 4,10,17 (-)
Yüksek risk	Yaş ≥10yıl, lökosit ≥50 000/mm ³ , MSS veya testis tutulumu, MLL translokasyonu
Çok yüksek risk	Ph+ ALL, hipodiploidi ≤45 kromozom, Remisyon indüksiyonu tedavisine cevapsızlık

Tablo 2: B-prekürsör ALL' de kullanılan bir risk grubu sınıflaması

- childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000; 96:2691-6.
7. Izraeli S, Waldman D. Minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: current status and challenges. Acta Haematol 2004;112:34-9.
8. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998; 338:1663-71.
9. Schrappe M, Reiter A, Riehm H. Cytoreduction and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996; 14: 2403-6.
10. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. Cancer 1997; 80: 1717-26.



MYELODİSPLASTİK SENDROM

Dr. Zeynep Karakaş, Dr. Serap Karaman, Dr. Selime Aydoğdu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Myelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik kök hücredeki farklılaşma bozuklukları, artmış apoptoz ve etkisiz eritropoez sonucu değişik derecelerde sitopenilerle karakterize klonal ve heterojen bir grup hastalıktır. Normal ya da hiposellüler ilikte bir ya da daha fazla seride displazi mevcut olup, bu tabloya periferik kanda sitopeniler eşlik eder. Klonalite olmasına rağmen blastik hücrelerin farklılaşma ve apoptoz özelliği tamamen kaybolmadığından, kemik iliğindeki blast oranı yüksek değildir. Lösemiye dönüşme potansiyelinin olması nedeniyle bu hastaların tanısı, klinik izlemi ve tedavisi önem taşır. Lösemi gelişen vakalarda tedaviye yanıt iyi olmayıp, prognoz kötüdür. Çocuklarda MDS'nin hem primer hem de sekonder formları görülür. Genotoksik tedavi sonrası ya da kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarının izleminde MDS gelişebilir. MDS'nin patobiyolojisi henüz net anlaşılamadığından, pediatri pratiğinde de MDS ile ilgili az şey bilindiğinden, tanı ve tedavi stratejilerinde hala sıkıntılar yaşanmaktadır.

Summary:

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal and heterogeneous group of disease characterized by hematopoietic stem cell differentiation disorders and varying degree of cytopenia due to increased apoptosis and ineffective erythropoiesis. There can be dysplasia in one or more cell lines in normal or hypocellular bone marrow and cytopenia in peripheral circulation. Despite clonality, the blast ratio in bone marrow is not high, as the differentiation and apoptosis feature of blastic cells are not totally disappeared. The diagnosis, clinical course and treatment of these patients are very important due to high potential of leukemic transformation. The cases with leukemic differentiation have bad prognosis and are resistant to therapy. In children, the primary and secondary forms of MDS can be seen. MDS might be developed after genotoxic therapy or in cases with congenital bone marrow failure syndromes. The diagnosis and treatment of MDS in children is still controversial as the exact pathophysiology is not clearly understood and information about childhood MDS in clinical practice is limited.

Giriş ve epidemiyoloji

Myelodisplastik sendrom (MDS), erişkinlerde sık görülen bir hematolojik malignite olup, tanı yaşı median 70 yıldır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde ise çok daha düşük sıklıkta görülür ve malin hematolojik hastalıkların %5'inden azını oluşturur. Çocuklarda yaş arttıkça, görü-

rülme sıklığı da artar ve median tanı yaşı 6.8 yıldır⁽¹⁾. Çocukluk çağında MDS'nin gerçek insidansını anlamak zor olsa da, Avrupa ve Kanada'da yapılan geniş kapsamlı araştırmalarda, tahmini insidans, milyonda 1.8-4 /yıl olup, her iki cinste de eşit sıklıkta görülür^(2,3). İngiltere'de oran daha düşük olup milyonda 0,8 /yıldır⁽⁴⁾.

Myelodisplastik sendrom, altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan, kemoterapi ya da radyoterapi almamış bir çocukta gelişirse primer ya da de novo MDS; altta yatan kolaylaştırıcı bir hastalığı olan, kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda geliştiğinde ise sekonder MDS olarak tanımlanır. Sekonder MDS ile Fankoni anemisi, Schwachman-Diamond Sendromu, ağır konjenital nötropeni, diskeratozis konjenita ve MonoMAC sendromu gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ile arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur⁽⁵⁻¹⁰⁾. MDS ya da AML gelişen Fanconi aplastik anemili hastalarda sıklıkla monozomi 7 ya da 1q duplikasyonu görülür. Edinsel aplastik anemide uzun süreli G-CSF ve siklosporin kullanımı da, MDS riskini artırır. İlişkili diğer genetik hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), monozomi 7, Down Sendromu, nörofibromatozis, Bloom sendromu ve Li-Fraumeni sendromu sayılabilir^(3, 10). Sık olmasa da, edinsel aplastik aneminin takibinde de MDS gelişebilir ve immunsupresif tedaviden sonra MDS ve AML görülme sıklığının da azaldığı bilinmektedir^(11, 12).

Klinik

Çocukluk çağı MDS'li olguların yaklaşık % 20'si, rutin laboratuvar tetkiklerinin değerlendirmesi sırasında rastlantısal olarak, ya da kemik iliği yetmezliği sendromları açısından tetkik edilirken tanı alır. Bisitopeninin derecesine bağlı olarak halsizlik, ateş, enfeksiyon, kanama gibi semptomlar gözlenir. Erişkinlerin aksine, çocuklarda sıklıkla çoklu dizide sitopeniler, çok nadiren de izole anemi veya makrositik ya da makrositik olmayan anemi ile birlikte nötropeni ve/ya da trombositopeni görülür. İzole 5 q (-) veya del (5 q) sendromu, erişkinlerde sık iken çocuklarda neredeyse hiç gözlenmez⁽¹³⁾. Refrakter sitopeni, pediatrik MDS'nin sık görülen alt tipi olup, olguların % 50'sini oluşturur. Geri kalanlar erişkin tip olan RAEB (Artmış blastlı refrakter anemi) ve RAEB-T'li (Transforme olan artmış blastlı refrakter anemi) olgulardan ayırt edilemez⁽¹⁴⁾.

Genetik

Pediatrik MDS'de karyotip anormallikleri %30-50 oranında gözlenir. Erişkinlerde 5. kromozom ile ilgili anomaliler daha sıkken, çocuklarda monozomi 7 en sık görülen sitogenetik bozukluktur ve hastaların % 30'unda gözlenir⁽¹⁵⁾. Daha az sıklıkla trizomi 8, trizomi 21 ve 20. kromozomun parsiyel kaybına rastlanır. Erişkinde, DNA metilasyonunu düzenleyen gen mutasyonları (DNMT3A, IDH1/IDH2, TET2), histon fonksiyonunu düzenleyen gen mutasyonları (EZH2 ve ASXL1) ve Splicing faktör gen mutasyonları (U2AF35, ZRSR2, SRSF2

veSF3B), saptanır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Ancak bu mutasyonlar çocukluk çağında çok nadir olup, PTPN 11 ve NRAS mutasyonları ile birliktelik görülür. Bu genetik ve epigenetik değişikliklerin hangi yolla MDS'ye neden oldukları bilinmemektedir ve bu konu araştırmaya açıktır. Çok nadir olmasına rağmen, MDS ve AML'nin nonsendromik ailevi tipleri tanımlanmış ve bundan da sorumlu 2 gen saptanmıştır. Bunlardan biri, ailevi trombosit bozukluklarında saptanan RUNX1/AML 1 geni, diğeri AML'de gösterilen CEBPA'dır^(19, 20). Yakın zamanda 4 farklı ailede GATA 2 mutasyonu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

MonoMAC sendromu, monositopeni, B ve NK hücrelerinde azalma ile karakterize, mikobakterial enfeksiyonlar, human papilloma virus ve diğer fırsatçı virüs ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlıkla birlikte, MDS/AML'nin gelişebileceği bir immün yetmezlik tablosudur⁽⁹⁾. Emberger sendromunda GATA 2 mutasyonu, lenfödem ve MDS/AML ile ilişkili bulunmuştur⁽²²⁾.

Tanı

Daha önce sağlıklı olduğu bilinen çocuk ya da adolesanda, 3 ay süre ile sebat eden trombositopeni, nötropeni ve/veya anemi varlığında, MDS akla gelmelidir. Muayenede Fankoni anemisi, Schwachman-Diamond sendromu ve diskeratozis konjenita açısından fiziksel bir anomali olup olmadığına dikkat edilmeli, sigillerin varlığında MonoMAC sendromu akla gelmelidir. Normal B12 ve folat seviyelerine rağmen gözlenen makrositik anemi, displastik granüllü nötrofiller ya da nötrofil çekirdeğindeki anormal segmentasyon, MDS tanısı için önemli bir ipucu olup, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinden faydalanılır. Tanı, büyük ölçüde morfolojiye dayandığından, eğer kemik iliği hiposellüler ise, yorum farklılıkları olabilir.

Çocukluk çağı MDS'sinde morfolojik değişikliklerin spektrumu, erişkin MDS ile benzer iken; sıklık, klinik gidiş ve bazı spesifik anormallikler farklılık gösterir. Tablo 1'de erişkin ve pediatrik MDS arasındaki farklar özetlenmiştir.

Tanısı ve sınıflandırmada blast sayısı, önemli bir parametredir. Hem erişkin, hem çocukta, yüksek riskli MDS, RAEB (artmış blastlı refrakter anemi) tanımına göre, kemik iliğindeki blast yüzdesi en az %5 (<%20) olmalı veya periferik kanda ≥ 2 (<%20) olmalıdır⁽²³⁾. WHO, blast sayısına göre RAEB'i 2 alt kategoriye ayırmıştır (RAEB 1 ve 2). Buna göre kemik iliğindeki eşik blast değeri %10, periferikdeki eşik blast değeri %5'dir. Erişkinlerde bu ayrımın önemli prognostik ve terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Çocukluk çağında prognostik önemi hala net olmasa da, bu sınıflama da, ço-

cukluk çağı için de uygulanabilir gözükmektedir. Periferik kan ve kemik iliği, displastik değişiklikler açısından değerlendirildiğinde, çekirdeği hipoböle veya multinukleer özellik gösteren, sıklıkla boyutu daha küçük olan megakaryositler ve mikro megakaryositler, myeloid ve eritroid seride megaloblastik matürasyon, eritroid öncüllerde hücreler arası köprüleşme, multinukleasyon, nötrofillerde hiposegmente ve hipogranüle displastik nötrofiller saptanır. Erişkinde en sık görülen tip, aneminin eşlik ettiği eritroid displazidir. Pediatrik MDS'de ise genellikle myeloid ve megakaryositler seri de etkilenir. 2001 WHO sınıflamasına sitopenili ve çoklu dizide displazili olgular, çoklu dizide displazili refrakter sitopeni (RCMD) olarak dahil edilmiş olup, blast artışı olmasa bile, tek dizide displazili vakalara göre kötü prognozla ilişkilendirilmiştir⁽²⁵⁾. Budurum, pediatrik MDS için henüz net değilse de, pediatrik sınıflamaya da RCC (Refrakter sitopeni) ve RCMD (Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni) ilave edilmiştir⁽²³⁾. (Tablo 2).

	Erişkin MDS	Çocuk MDS
İnsidans	3-5/105, > 70 yaş, >20/105	1.8-4/106
Median yaş (Yıl)	70	7
Prezentasyon	İzole, transfüzyona bağımlı anemi ile birlikte nötropeni (+)/nötropeni (-) ve/veya trombositopeni	İki seride sitopeni en sık, refrakter trombositopeni > nötropeni ve /ya da anemi
Etiyoloji	Primer en sık	Sekonder/tedavi ilişkili en sık
Morfolojik alt tip	RARS ve 5 q- en sık	RCC en sık, RARS/5 q- nadir
Kemik iliği sellülaritesi	Hipersellüler/Normosellüler; hiposellüler nadir	Değişken, hiposellüler en sık
Sitogenetik	5/5q->7/7q-, 3 q, 20 q anomalisi	Monozomi 7/7q->trizomi 8
Genetik	DNMT3a, ASXL1, TET2, SF3B1, U2AF35, metilasyon değişiklikleri	FANC ailesi, SBDS, DKC, TERT, TERC, ELANE, HAX1, WAS, GATA-2
Fiziksel bulgular	(-)	İskelet, deri, genitouriner, kardiyovasküler ve gastrointestinal anomaliler (Kalıtsal kemik iliği yetm. sendromları ile birlikte)
Tedavi seçenekleri	Destek transfüzyon tedavisi (Eritrosit, trombosit) Lenalidomide, del (5q)'li olgularda Azacitidine, decitabine HSCT	İzlem Destek transfüzyon tedavisi HSCT ? Lenalidomide ? Hipometilleyici ajanlar ? IST

HSCT : hematopoietik kök hücre nakli; IST, immunsupresif tedavi, RARS, Ring sideroblastlı refrakter anemi; RCC, refrakter sitopeni; ?, bilinmeyen etki

Tablo 1: Erişkin ve pediatrik MDS'nin özellikleri

Diğer non hematolojik sistemik durumlar, displazi yaparak RCC'yi taklit edebileceği için tanıda sekonder displazi sebepleri dışlanmalıdır. Bunlar arasında viral enfeksiyonlar (özellikle EBV, CMV, Parvovirüs, HSV ve HIV), ilaçlar (antiepileptikler, antimetabolitler), metabolik hastalıklar (mevalonat kinaz eksikliği), mitokondrial hastalıklar (Pearson Sendromu), romatolojik has-

salıklar (Jüvenil idiyopatik artritis) ve besinsel eksiklikler (B12, E vitamini, folat ve bakır eksikliği) sayılabilir⁽²⁶⁻³⁰⁾.

Pediatrik MDS: 2008WHO sınıflaması*	Blast sayısı (%)	Kemik iliği
Refraktersitopeni	< 2	< 5
Artmış blastlı refrakter anemi (RAEB)	2-19	5-19
Transformasyonlu artmış blastlı refrakter anemi (RAEB-T)**	20-29	20-29
MDS/MPN (Myeloproliferatif neoplazmlar)	Jüvenil miyelomonositik lösemi Kronik miyelomonositik lösemi BCR-ABL negatif kronik miyeloid lösemi (Ph-CML)	
Down sendromu ilişkili miyeloid hastalıklar	Transient (Geçici) anormal miyelopoez (TAM) MDS/AML	

* MDS/MPN ve Down sendromu ilişkili miyeloid hastalıklar MDS sınıflamasından kaldırılmış ve ayrı biyolojik antite olarak düşünülmüştür.

** AML'ye ait karakteristik özellikler taşımayan durumlar

Tablo 2. Pediatrik MDS'nin WHO sınıflaması

Kemik iliği biopsisinde, erişkin ve pediatrik MDS arasında morfolojik farklılıklar bulunur. Erişkinlerde çoğunlukla hipersellüler ilik gözlenirken, çocuk olgularda hiposellülarite saptanır. Sık rastlanan tip refrakter sitopenide, ilik hiposellüler, sitogenetik anomali de gösterilememişse, böyle olguları aplastik anemiden ayırt etmek güç olabilir. Sitogenetik anomali varlığında bile, primer MDS'yi, kemik iliği yetmezliği ile ilişkili sekonder MDS'den ayırmak zor olabilir. Refrakter sitopeninin, PNH ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır⁽³¹⁾. Edinsel aplastik anemide kemik iliğinde büyük oranda yağlanmada artış ile birlikte, eritroid ve miyeloid hücre adaklarının yokluğu, mikro megakaryositler veya displastik granülositler görülebilir. CD 34, CD 61 veya CD 41 ile E- caderin'e karşı antikör tayini, blastların, megakaryositlerin ve immatür eritroid prekürsörlerin saptanmasında yararlı olabilir.

Tedavi

Çocuklarda MDS'nin prognozu kötü olup, değişik tedavi modalitelerine rağmen, günümüzdeki tek küratif tedavi seçeneği, kök hücre nakli (HSCT)'dir. Tanı konar konmaz, mümkün olan en kısa süre içinde hastaların nakil için hazırlanması önerilmektedir⁽³²⁾. Öncesinde kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Erişkin MDS'de uluslararası prognostik skorlama sistemi yararlı olabilir (Tablo 3).

Skor	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Kemik iliği blast (%)	<2	50-99	2-5	<8	5-10	>10	Çok kötü
Sitogenetik Hb	Çok iyi		İyi		Orta	Kötü	
Trombosit ANC	≥100		8-10				
			<50				
Sitogenetik alt grup	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü	Çok kötü		
Sitogenetik anormali	-y, del (11q)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q),	Del (7q), +8, +19, i(17q)	-7, inv(3) /t(3q) /del(3q), -7/del (7q), Kompleks: 3 anormali	Kompleks: >3 anormali		

Total Risk Skoru

≤ 1,5

>1.5-3

>3-4.5

>4.5-6

>6

Risk sınıflaması

Çok düşük

Düşük

Orta

Yüksek

Çok yüksek

Tablo 3. Uluslararası prognostik skorlama sistemi (International Prognostic Scoring System) (IPSS-R)

Fakat çocuklar için yararı sınırlıdır⁽³³⁾. Hastalığın patogenezi, pediatriye özgü alt tipler ve bunların prognoza etkileri daha iyi anlaşıldığında, tedavinin de daha etkili olması beklenir. Örneğin, refrakter sitopeni, stabil seyir gösterir ve lösemik transformasyon riski düşüktür. Orta derecede sitopenisi olan, transfüzyon ihtiyacı ve enfeksiyonu olmayan, monozomi 7 ya da kompleks sitogenetiği bulunmayan olgular, belli aralıklarla kemik iliği ya-

pılarak izlenebilir. Standart destekleyici tedavi, transfüzyon, ateşli nötropeni varlığında geniş spektrumlu antibiyotik, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir.

T hücre ilişkili otoimmün hastalıklar, sitopenili ve hiposellüler kemik iliği olan hastalarda MDS gelişiminde rol alabilir⁽³⁴⁾. Bu nedenle immunsupresif tedavi gündeme gelmiştir. Siklosporin/ve veya antitimositoglobulin içeren immunsupresif tedavi kullanılabilir. Özellikle <60 yaş olan, düşük riskli, hiposellüler ve HLADR15'le ilişkili MDS'de başarılı sonuçlar bildirilmiştir^(35, 36). İmmunsupresif tedavi, refrakter sitopenide de yararlı olabilir. Erişkin MDS'de rastlanan del (5q) için immün modulatorlerden lenalidomid ve hipometile edici ilaçlardan decitabin ve azacitidin kullanılmaktadır. Pediatride hipometile edici ilaçlar, nöroblastom protokollerinde kullanılmış olup, bu alanda da gelecek için umut vaat etmektedir^(37, 38). Literatürde yüksek riskli MDS'li pediatrik hastalarda (RAEB veya RAEB-T) veya JMML'de anormal metilasyon paternlerinin kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir^(39, 40). Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak MDS, çocukluk çağında nadir de görülse, refrakter sitopeni ve displazilerde ayırıcı tanıda düşünülmeli, hastalar konjenital kemik iliği yetmezliği sendromları ve ikincil MDS yapan sebepler açısından ayrıntılı incelenmelidir. Tek küratif tedavi yöntemi kök hücre nakli olmakla birlikte, hasta sitogenetik tetkikle-riyle birlikte değerlendirilmeli, tedavisine izlemine göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19: 1-8.
2. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, et al. A population based study of childhood myelodysplastic syndrome in BritishColumbia, Canada. *Br J Haematol* 1999; 106:1027-32.
3. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995; 9: 1569-72.
4. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003; 121:758-67.
5. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012; 119:3815-19.
6. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 2010; 150:179-88.
7. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 220-31.
8. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 215-31
9. Vinh DC, Patel SY, Uzel G, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papilloma viruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010; 115:1519-29.

10. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet* 2011; 204: 227–44.
11. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012; 61: 10–17.
12. Baumann I, Niemeyer C, Fuhrer M, et al. 378 Morphological differentiation of hypocellular refractory cytopenia of childhood and severe aplastic anemia and clinical outcome. *Leukemia Res* 2011; 35: 151.
13. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. *Semin Hematol* 2008; 45: 60–70.
14. Stary J, Baumann I, Creutzig U, et al. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of down syndrome. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 50: 435–36.
15. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010; 116:3766–69.
16. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478: 64–69.
17. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *NatRevCancer* 2012; 12: 599–612.
18. Przychodzen B, Jerez A, Guinta K, et al. Patterns of missplicing due to somatic U2AF1 mutations in myeloid neoplasms. *Blood* 2013; 122:999–1006.
19. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia—a review. *Br J Haematol* 2008; 140:123–32.
20. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011; 96: 1536–42.
21. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011; 43: 1012–17.
22. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011; 43: 929–31.
23. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2009:104–107.
24. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2006; 91: 1596–1604.
25. Verburch E, Achten R, Louw VJ, et al. A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia* 2007; 21: 668–77.
26. Mueller BU, Tannenbaum S, Pizzo PA. Bone marrow aspirates and biopsies in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 266–71.
27. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 62–65.
28. Bottom KS, Adams DM, Mann KP, et al. Trilineage hematopoietic toxicity associated with valproic acid therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 73–76.
29. Yetgin S, Ozen S, Saatci U, et al. Myelodysplastic features in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Hematol* 1997; 54: 166–69.
30. Huff JD, Keung YK, Thakuri M, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol* 2007; 82: 625–30.
31. Naseem S, Varma N, Trehan A. Primary/de novo paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a child from north India: a case report with review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 274–76.
32. Smith AR, Christiansen EC, et al. Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:705–10.
33. Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E, et al. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004 ;18:2008–14.
34. Olnes MJ, Sloand EM. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. *JAMA* 2011; 305:814–19.

35. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007; 21:1436–41.
36. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is over represented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100:1570–74.
37. George RE, Lahti JM, Adamson PC, et al. Phase I study of decitabine with doxorubicin and cyclophosphamide in children with neuroblastoma and other solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatric Blood Cancer* 2010; 55: 629–38.
38. Furlan I, Batz C, Flotho C, et al. Intriguing response to azacitidine in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and monosomy 7. *Blood* 2009; 113:2867–68.
39. Vidal DO, Paixao VA, Brait M, et al. Aberrant methylation in pediatric myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2007; 31: 175–81.
40. Olk-Batz C, Poetsch AR, Nollke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood* 2011; 117:4871–80.



HODGKİN LENFOMA

Dr. Funda Çorapcıoğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını, lenfomaların %40'ını oluşturmaktadır. Tedavi başarısı en yüksek çocukluk çağı kanserlerinden biridir. Hodgkin lenfoma B lenfosit kökenli bir lenfomadır ve tümör dokusunun %1-10'u malign hücrelerden, geri kalanı inflamatuvar hücre infiltratı ve fibrozisten oluşur. WHO lenfoma sınıflamasına göre HL histopatolojik alt gruplar; Klasik Hodgkin Lenfoma (nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten fakir ve lenfositten zengin alt tipler) ve Nodular Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomadan oluşmaktadır. Klinik prezentasyonda ağrısız supraklavikular veya servikal lenfadenopati tipik bulgulardır. Hastaların 2/3'ünde değişik derecelerde mediastinal tutulum görülür. Hastaların %25-30'unda prognozla ilişkili konstitüsyonel semptomlar (B semptomu) saptanır. HL tedavisinin temel taşları radyoterapi ve alkilatör içeren kemoterapilerdir. Günümüzde risk-adapte yaklaşım temelli kombine tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Çok merkezli çalışmalarında tüm gruplarda olaysız sağ kalım %91-96 iken, erken evrede %86-100, ileri evre hastalıkta %81-94 saptanmıştır.

Summary:

Hodgkin Lymphoma (HL) comprises 6% of childhood cancers, while it's diagnosed in 40% of pediatric lymphoma patients. It is one of the most curable pediatric cancer diseases. Hodgkin Lymphoma originates from B lymphocytes, 1-10% of the tumor tissue contains malignant cells and the rest is formed by inflammatory cell infiltrates and fibrosis. According to WHO classification of lymphoid neoplasms, histopathological subgroups of Hodgkin Lymphoma are classical HL (nodular sclerosis, mixed cellular, lymphocyte-depleted and lymphocyte-rich) and nodular lymphocyte-predominant HL. Painless supraclavicular or cervical lymphadenopathy are typical findings in clinical presentation. Mediastinal involvement of varying severity is seen in two thirds of patients. Prognostic constitutional symptoms (B symptoms) are detected in 25-30 % of patients. Radiotherapy and chemotherapy with alkylating agents make up the cornerstones of HL therapy. Nowadays, risk-adapted approach based combined treatment modalities are applied. Multicenter studies showed event free survival of 91-96% in all groups, while it is 86-100% in early stages and 81-94% in advanced stages.

Tarihçe

Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını, lenfomaların %40'ını oluşturmaktadır. Tedavi başarısı en yüksek çocukluk çağı kanserlerinden biri-
www.kanservakfi.com

dir⁽¹⁾. Hodgkin lenfomaya ait ilk orijinal makale 1832'de Sir Thomas Hodgkin tarafından yayınlanmıştır⁽²⁾. 1902'de Pusey tarafından radyoterapinin (RT) HL tedavisinde dramatik etkisi gösterildi. 1940'da, II. Dünya

Savaşı'nda kullanılan mustard gazının bir yan ürünü olan nitrojen mustardın güçlü lenfositolitik etkisinin saptanmasıyla HL'da kemoterapi (KT) uygulamasının temelleri atıldı. 1964'de kullanılan 4 ilaçlı KT rejimi MOPP (mustargen, onkovin, prokarbazin, prednisolon) HL'da ilk etkin sistemik tedavi oldu. Lökomojenik ve gonadal toksisitesi olan MOPP KT rejiminin yerini, önce refrakter erişkin hastalarda alan ABVD'nin (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kardiyotoksisitesi çocuklarda daha belirgindi. 1980'li yıllardan itibaren çocuk yaş grubunda farklı tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulan HL'da kombine tedavi modaliteleri, günümüzde de fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden faydalanarak minimal toksisite ve optimal yanıtı amaçlayan risk ve yanıt adapte tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir^(1, 3-5).

Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma coğrafik ve etnik farklılıklara dayalı bimodal yaş dağılımı gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde ilk pik adölesan yaş grubundan önce görülür. Epidemiyolojik çalışmalar HL'nın 3 farklı formu olduğunu göstermiştir. 1. Çocukluk çağı formu (≤ 14 y, < 5 y nadir): Düşük sosyoekonomik düzey; geniş aile yapısı ile ilişkilidir. Enfeksiyon ajanlarına erken yaşta ve yoğun maruziyet HL riskini artırır. 2. Genç erişkin formu (15-34 y): Adölesanlarda siktir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek, gelişmiş, endüstriyelize ülkelerde risk artar. Ailedeki kardeş sayısı ile (enfeksiyonlara geç maruziyet HL gelişimi için risk faktörü) risk ters orantılıdır. 3. Erişkin formu (55-74 y). Çocukluk yaş grubunda E/K; 2-3/1 olmakla birlikte, adölesan grupta her iki cinsiyet eşit olarak etkilenmektedir^(1, 3, 4).

Epstein-Barr Virus (EBV)-HL ilişkisi; HL'lı hastaların serumlarında yüksek EBV antikor titreleri ve Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinde EBV genom ve ürünlerinin saptanması hastalığın etyopatogenezinde EBV'nin rol oynadığını göstermiştir. EBV enfekte HRS hücreleri latent tip II paterni (LMP1, LMP2A, EBNA-1 ekspresyonu) ile uyumlu ekspresyon özellikleri gösterir. LMP1 ekspresyonu HL histopatolojik alt tipine göre değişir ve HIV ilişkili lenfositten fakir (LD) HL'da %100, mikst sellüler (MC) HL'da %75, lenfositten zengin (LR) HL'da; %40, nodular sklerozan (NS) tipte; %10, nodular lenfosit predominant (NLPD) HL'da ise nadirdir. Tümör genomunda EBV pozitifliği 10 yaşından küçük ve gelişmekte olan ülkelerin çocuklarında daha siktir. Enfekte HRS hücrelerinde ekspresyonu artmış olan LMP1, TNFR süper ailesi üyelerine benzer özellikte viral bir protein olup çeşitli apoptotik ve büyüme yolakları (özellikle NF- κ B) ile ilişkilidir⁽⁶⁻⁹⁾.

Biyoloji

Hodgkin lenfoma B lenfosit kökenli bir lenfomadır. B hücre serisi kökenli az sayıda klonal tümör hücresi (HRS ve lenfositik & histiositik [L&H] hücreler) ve bunları çevreleyen T lenfosit rozetleri ve polimorf inflamatuvar hücre popülasyonundan oluşur. Malign klonal hücrelerin 3 farklı orijini bulunmaktadır. 1. NLPDHL; L&H hücreleri (popcorn); germinal merkez (GC) veya post-GC B hücre serisi diferansiyasyon kanıtları vardır (LCA, CD20, CD19, CD79a ve J zincir, PAX5, BCL6). CD15 ve CD30(-)'dir. Nodüler büyüme paterni, fibrozis ve EBV pozitifliği nadirdir. 2. Klasik HL (cHL) HRS hücreleri; HRS hücreleri veya mononükleer varyantları (Hodgkin hücreleri); B hücre serisi diferansiyasyon kanıtları yoktur. CD15 ve CD30 koekspresyonu (+)'dir. İnflamatuvar arka plan, T, B lenfosit, histiosit, granülosit, sıklıkla eozinofillerden zengin, NS alt tipte fibrozis ve EBV (+)'liği bulunmaktadır (Tablo 1). 3. Olguların %2'sinde HRS hücreleri sitotoksik T lenfosit immünfenotipinde ve B hücre genotipi veya T hücre reseptör gen yeniden düzenlenmelerine sahiptir. HRS hücrelerinin Ig V ve B hücre differansiasyonu gen düzenlenmeleri yönünden "cripling" mutasyona sahip olmaları apoptozdan kaçmalarını sağlar. HRS hücrelerinin artmış CD30 ve CD40 ekspresyonu NF-B, NOTCH-1, tirozin kinaz, STAT 3,5,6 ve AP-1 yollarının aktivasyonu; HRS hücre proliferasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve sitokin sekresyonu ile sonuçlanır. Adezyon molekülleri HRS hücreleriyle komşu T lenfositlerin etkileşimi ve metastatik kapasiteyi belirler. HL'da sitokin salınımı HL alt tiplerinde farklılık göstermektedir. HRS hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese CD30 (Ki-1 MoAb) molekülü; IL13, IL6 aracılığıyla T hücre aktivitesinde modülatör görevi oynar. Serum soluble CD30 ve CD25 düzeyleri ileri evre hastalık, B semptomu varlığı ve kötü prognozla ilişkilidir^(1, 3-5) (Tablo 2).

Tümör Tipi	LCA (CD45)	CD15 (LeuM1)	CD30 (Ki-1)	CD20	EMA	ALK	Büyüme paterni
Hodgkin Lenfoma (RS hücresi)	-	+	+	-/+	-	-	Nodüler, difüz
Hodgkin Lenfoma (L&H hücresi)	+	-	-	+	+/-	-	Nodüler +/- difüz
T hücreden zengin büyük B hücreli lenfoma	+	-	-	+	+/-	-	Difüz
ALCL, T/null hücre	+	-	+	-	+	+/-	interfoliküler, sinüzoidal

Tablo 1. Neoplastik hücrelerin immünfenotipi ve HL ve NHL'nin patolojik özellikleri.

Hodgkin lenfomada klinik, laboratuvar bulgular	Sorumlu sitokinler
Konstitüsyonel (B) semptomlar	TNF, LT-β, IL-1, IL-6
Polikaryon oluşumu	Interferon-β, IL-4
Skleroz	TGF-β, LIF, PDGF, IL-1, TNF
Akut faz reaksiyonları	IL-1, IL-6, IL-11, LIF
Eozinofili	IL-5, granulosit M-CSF, IL-2, IL-2
Plazmasitoz	IL-6, IL-11
Hafif trombositoz	IL-6, IL-11, LIF
T hücre, Hodgkin ve Reed-Sternberg hücre etkileşimi	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, TNF, LT-β, CD30L, CD40L, B7 ligandları (CD80 ve CD86)
İmmün yetersizlik	TGF-β, IL-10
Otokrin büyüme faktörleri	IL-6, IL-9, TNF, LT-α, CD30L, M-CSF
Alkalen fosfataz artışı	M-CSF
Nötrofil birikimi/aktivasyonu	IL-8, TNF, TGF-β

Tablo 2. Hodgkin lenfomada sitokin üretimi ile ilişkili klinik ve patolojik özellikler.

Patoloji

HL'da tümör dokusunun %1-10'u malign hücrelerden, geri kalanı inflamatuvar hücre infiltratı ve fibrozisten oluşur. WHO lenfoma sınıflamasına göre HL patolojik alt tipleri Tablo 3'de verilmiştir⁽¹⁾.

Klasik Hodgkin Lenfoma
Mikst sellüler
Nodüler sklerozan
Lenfositlen fakir
Lenfositlen zengin
Nodular Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Tablo 3. Hodgkin lenfomada WHO histolojik sınıflaması

Klasik Hodgkin Lenfoma: Nodüler sklerozan alt tip; Çocuklarda HL'nin %40'ını, adolesan yaş grubunda ise %70'ini oluşturur. Neoplastik HRS ve lakuner hücrelerden oluşan nodül, kalın lenf nodu kapsülü ve sklerotik kollagen bandlar görülür. Alt servikal, supraklavikular, mediastinal (supradiyafragmatik) nodal tutulum, sıralı lenf nodu yayılımı ve 1/3 hastada B semptomu varlığı karakteristik bulgulardır. Yoğun kollajen varlığı nedeniyle tedaviye yanıt verse bile radyolojik olarak normale dönmesi yavaş olabilir. Mikst sellüler alt tip; HRS hücre ve varyantları ile lenf nodunun difüz tümör tutulumu, inflamatuvar arka plan mevcuttur. HL'nin %30'unu oluşturur. ≤10 yaşda daha sık görülür. İleri evre hastalık, infradiyafragmatik ve ektranodal tutulum, B semptomu siktir. Lenfositlen fakir alt tip; Çocuklarda nadir, HIV (+) hastalarda sık görülür. Çok sayıda malign RS hücresine karşılık az sayıda lenfosit, difüz fibrozis ve nekroz görülür. HIV (+) hastalarda EBV (+)'liği saptanır. Yaygın hastalık, kemik ve kemik iliği tutulumu ve B semptomu siktir. En kötü prognoza sahip HL alt tipidir. Lenfositlen zengin alt tip; Klasik HRS hücreleri ve küçük B lenfositlerden zengin hücresel arka plan, nodüler, bazen difüz büyüme paterni bulunur. Klinik prezentasyon ve prognoz NLPD HL'ya benzemekle birlikte mediastinal

kitle ve evre III hastalık daha fazladır^(1,4). Nodular Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma: Tümörde nodüler yapı, tümör nodüllerinde L&H (popcorn) hücreleri ile karakterizedir. Malign hücre (L&H-popcorn hücre, yeni terminolojide LP hücresi); GC B hücre fenotipinde (CD20, CD79a, PAX5 +, CD10-, BCL6 +) CD30 ve CD15-, EBV(-)'dir. T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma ve progresif transforme GC ile ayırıcı tanı zorluk yaratabilir^(1,3,4).

Klinik prezentasyon

Ağrısız supraklavikular veya servikal lenfadenopati tipik prezentasyon bulgusudur. Lenf nodları inflamatuvar lenf nodlarından sert ve lastik kıvamındadır, hızlı büyüdüyse hassas olabilirler. Hastaların 2/3'ünde değişik derecelerde mediastinal tutulum saptanır. Primer hastalığın subdiyafragmatik başlaması nadirdir (%3)^(1,3,10,11). Halsizlik, iştahsızlık ve zayıflama gibi nonspesifik sistemik semptomlar görülebilmekle birlikte hastaların %25-30'unda prognozla ilişkili konstitüsyonel semptomlar (B semptomu; açıklanamayan ateş (>38 C0), son 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı ve çamaşır değiştirmesini gerektirecek gece terlemesi) saptanır⁽¹⁾.

Laboratuvar

Hematolojik ve biyokimyasal testlerde bozukluk nonspesifik ve hastalığın yaygınlığıyla ilişkilidir. Nötrofilik lökositoz, lenfopeni, eozinofili, monositoz, anemi (demirin depolardan mobilizasyon bozukluğuna bağlı veya coombs + hemolitik anemi) görülebilir. Otoimmün hastalıklar; nefrotik sendrom, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, ITP HL'ya eşlik edebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum bakır ve ferritin düzeylerinde artış RES aktivitesini gösterir. Artmış C-reaktif proteinin diagnostik ve prognostik değeri tartışmalıdır. Testler non-spesifik olmakla birlikte, tanıda anormalse takipe kıymetlidir^(1,4). İmmünolojik bozukluklar: Tanıda, tedavi sırasında ve sonrasında immün sistemde çeşitli anormallikler görülebilir: Tanıda NK sitotoksitesinde azalma ve supresör lenfosit duyarlılığında artış, tedavi sonrası humoral immünitede geçici bozulma olur. Yoğun inflamatuvar infiltrata ve sitokin salınımına rağmen paradoksal olarak inefektif anti-tümör yanıt ve generalize hücresel immünitede disregülasyonu söz konusudur. Ayırıcı tanı: Boyun ve medias-tende kitle ile prezente olan diğer tümör ve benign süreçlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar lenfoblastik lenfoma, primer mediastinal LBCL, yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler, metastatik LAP (NF karsinomu, yumuşak doku sarkomu), enfeksiyonlar (EBV, atipik mikobakteriler, histoplazmozis, toksoplaz-

mozis, kedi tırmağı), progressif transforme GC ve hiperplazik timustur^(1, 4).

Tanısal çalışmalar Tablo 4’de ve **Evreleme** (Ann-Arbor evrelemesi (1971) ve Costwold modifikasyonları (1989) içeren evreleme sistemi) Tablo 5’de verilmiştir^(1, 4).

Tanısal Değerlendirme	Önemli komponentler	Yorumlar
Tıbbi geçmiş	B semptomları Büyük mediastinal kitle semptomları	Nedeni açıklanamayan ağızdan ölçülen ateşin >38 C olması, tanı öncesindeki 6 ay içinde >%10 tartı kaybı, çamşır değişimini gerektirecek kadar şiddetli gece terlemeleri. Superior Vena Kava Sendromu: Dispne, yüzde ödem, öksürük, ortopne ve baş ağrısı. Trakeal veya bronşial kompresyon: Öksürük, dispne ve ortopne
Fizik muayene	Lenf nodları Tonsiller Akciğer oskültasyonu Abdomen	Yerleşim ve boyut Simetri, boyut ve nodularite Stridor ve hışıltı Hepatomegali ve splenomegali
Laboratuvar testleri	Tam kan sayımı Biyokimyasal profil ESR, CRP, serum ferritin	Anemi, lökositoz ve lenfopeni Artmış LDH ve düşük albumin. Doz ayarlamaları ve toleransı belirlemek amacıyla kemoterapi başlamadan önce renal ve hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi. Artmış ALP kemik tutulumu ile ilişkilidir. Yüksek inflamasyon belirteçleri tedaviye yanıtı takip amacıyla kullanılabilir.
Tanısal görüntüleme, anatomik	Akciğer filmi Boyun ve toraks BT Abdomen ve pelvisin BT veya MR görüntülemesi	Mediasten kitle çapının toraks çapına oranı Pulmoner tutulumu değerlendirilmek amacıyla lenf nodlarının yerleşim ve boyutu Lenf nodlarının yerleşim ve boyutu, hepatosplenik tutulum
Tanısal görüntüleme, fonksiyonel	FDG-PET Galyum-67 sintigrafisi Teknisyum-99 kemik sintigrafisi	Tutulu lenf nodları ve organların metabolik aktivitesi. Yüksek sensitivite fakat düşük spesifite Tutulu lenf nodları ve organların metabolik aktivitesi. Düşük sensitivite, artık yerine PET kullanılmakta Kemik lezyonlarındaki metabolik aktivite. Yerine PET kullanılmakta
Biyopsi	Kemik iliği Lenf nodu	B semptomları olan veya ileri evre (Evre III ve IV) hastalarda Histolojik doğrulama

Tablo 4. Hodgkin lenfomalı çocuklarda tanısal değerlendirme

Evre	Tanım
I	Tek lenf nodu bölgesi (I) veya tek ekstralenfatik organ veya bölge (IE) tutulumu
II	Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu (II) veya ekstralenfatik organ veya bölgenin tutulumu ve ona eşlik eden, yine diafragmanın aynı tarafında, tek veya daha fazla lenf nodu (IIE) tutulumu
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III); dalak tutulumu (IIIS), ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya ikisinin beraber tutulumu (IIIES) eşlik edebilir
IV	Tek veya daha fazla ekstralenfatik organ veya dokunun difüz veya yaygın tutulumu; ilişkili lenf nodu tutulumu olabilir
A:	Genel semptom yok
B:	Ateş (380C'nin üzerinde), gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ayda >%10)
X	"bulky" hastalık (mediastenin 1/3'den veya >10 cm çapından büyük nodal kitle
E:	Tek ektranodal tutulum, nodal alanın komşuluğunda veya proksimalinde

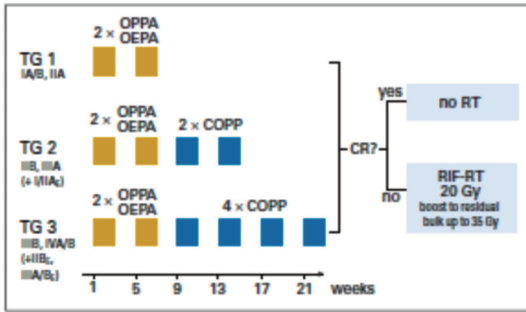
Tablo 5. Hodgkin lenfomada Ann Arbor evrelemesi (Costwold modifikasyonu)

Tedavi

HL tedavisinin temel taşları RT ve alkilatör temelli KT olmuştur. 1990'lı yılların başlarından itibaren RT ve KT'nin yan etkilerinden kaçınmayı hedeflerken tedavi başarısından taviz vermemeyi de göz önünde bulunduran risk-adapte tedaviler gündeme gelmiştir. Kombine tedavi modaliteleri içinde RT 20-25 Gy dozlarında ve tutulu alan (IF) şeklinde uygulanırken, kombinasyon KT rejimlerinde MOPP, COPP, OPPA, CVPP, ChIVPP gibi alkilatör içeren veya özellikle sekonder AML ve gonadal toksisiteden kaçınmak amaçlı; ABVD, OEPA, VAMP, VBVP gibi alkilatör içermeyen protokoller ve bunların hibrid kombinasyonları kullanıldı. Radyoterapi uygulamasından vazgeçilebilecek ve KT kür sayısı azaltılabilecek olan "favorable" klinik prezentasyonlu hasta grubunun yanı sıra RT ve KT uygulamalarında azaltıma gidilemeyecek "unfavorable" hasta grubunun özellikleri geniş hasta serilerinde ve çok merkezli çalışmalarda ortaya kondu. Yaş (<10y), MC ve LD histolojik alt tip, evre (IIB, IIIB, IV), "bulky" hastalık ve B semptomu varlığı, erkek cinsiyet, BK >11.500/mm³, Hb ≤11 g/dl, ESR >50 mm/s, tutulu nod bölgesi sayısı ≥3, ektranodal tutulum varlığı, serum albumin düşüklüğü ve KT'ye erken yanıt olmaması "unfavorable" klinik prezentasyon olarak kabul edildi. "Favorable" klinik prezentasyonlu hasta grubunda; özellikle erken evre (Evre IA, IIA) ve KT ile erken tam yanıt (CR) sağlananlarda RT verilmeksizin 2-4 kür KT ile başarılı olaysız sağ kalım (EFS) ve genel sağ kalım (OS) oranları elde edildi. Klinik lokalize hastalık (Evre I-IIIa) olup "unfavorable" özelliklere sahip ve erken KT yanıtı CR olmayan, orta risk kabul edilebilecek olan grupta RT'nin tedaviden çıkarılmasının EFS'yi düşürdüğü, ancak RT dozlarının IF 20 Gy'e düşürülmesinin remisyon konsolidasyon başarısını etkilemediği ve 4 kür KT ile de EFS'nin düşmediği görüldü. "Unfavorable" klinik özelliklere sahip özellikle evre IIIB ve IV hasta grubunda ise 6-8 kür KT ve IFRT standart tedavi yaklaşımı olarak kalmakla birlikte KT süre ve kümülatif dozlarını azaltmayı hedefleyen doz yoğun tedaviler gündeme geldi. Şekil 1'de GPOH-HD95 protokolünün tedavi grupları verilmektedir.

GPOH-HD95, CCG 5942 ve Stanford, St. Jude ve Dana Farber Cancer Institute'unün çok merkezli çalışmalarında tüm gruplarda EFS %91-96 iken, erken evrede %86-100, ileri evre hastalıkta %81-94 saptandı^(1, 3, 4, 10-15). COG, EuroNET ve Stanford, St. Jude ve Dana Farber Cancer Institute Konsorsiyum'un halen yürümekte olan çalışmalarında risk stratifikasyonlarının sınırlarının daha iyi belirlendiği ve özellikle fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin interim yanıt değerlendirmesini esas alarak tedaviyi yönlendirdikleri ve yüksek riskli hastalarda

doz yoğun KT rejimlerinin kullanıldığı görülmektedir. HL'da çoğu relaps tanıdan sonraki ilk 3 yılda görülür. Relaps sonrası uygulanacak tedavi ve prognoz büyük oranda primer tedavinin tipine ve relaps zamanına bağlıdır. Relapsta kötü prognostik faktörler (yüksek riskli hastalar); tanıda ileri evre veya primer refrakter/progresif (tedavi kesiminden <3 ay) hastalık (alkilatör içeren tedaviye yanıtız), primer tedavi sırasında veya bitiminden bir yıl içinde relaps (erken relaps; 3-12 ay), multiple relaps, reindüksiyon tedavisine kötü yanıt, otolog kök hücre nakli (AHSCT) öncesi CR sağlanamamış olması, AHSCT sırasında mediastinal kitle varlığı, relapsda B semptomu ve ektranodal hastalık varlığıdır^(1, 16, 17). Relaps HL'da tedavi; düşük ve orta risk grubunda standart KT-/lokal RT, yüksek riskli hastalarda miyeloablative tedavi + HSCT (otolog) olarak kabul görmektedir. Non-miyeloablative hazırlık rejimleri; fludarabin veya TBI (graft vs. lenfoma) da tedavi seçeneklerindendir. Donör lenfosit infüzyonu, CD25 ve CD30 eksp. HRS hücrelerine immunotoksin tedavisi, EBV LMP1 spesifik sitotoksik T lenfosit (adoptif immünoterapi) ve Brentuximab vedotin (SGN-35) (anti-CD30 + antitubulin ajan monometil auristatin E konjugatı) ile sağlanan objektif yanıt; %60-75 olarak bildirilmektedir⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.



Şekil 1. GPOH-HD95 tedavi şeması

Yan etkiler

Akut toksisite; Radyoterapiye bağlı geçici olarak ciltte eritem, hiperpigmentasyon, saçlarda incelme, seyrekleşme, disfaji, tat duyusunda değişiklik, ağız kuruluğu ve Lhermitte sendromu görülebilir. Kemoterapinin akut doz sınırlayıcı toksisitesi miyelosupresyondur. Bulantı-kusma, lokal doku reaksiyonları görülebilir. Splenik RT alan hastalarda pnömokok, meningokok, H.influenza enfeksiyonlarına yatkınlık ve HL'lı hastalarda Herpes

zoster ve varisella enfeksiyonlarının sıklığında artış bilinmektedir. HL'da daha çok uygulanan tedavinin tipine, dozuna ve içeriğine bağlı olarak görülen geç yan etkiler; disproporsiyone boy kısalığı, toraks apeksinde daralma, klavikülalarda kısılma, boyunda yumuşak doku atrofisi, retroperitoneal fibrozis, pleksopati, femur başı avasküler nekrozu, radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, spontan pnömotoraks, asemptomatik pulmoner disfonksiyon, pulmoner venooklüziv hastalık, kardiyomiyopati, akut perikardit, perikardiyal efüzyon, konstrüktif perikardit, koroner arter hastalığı ileti, defektleri, valvüler disfonksiyon, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler olay, hipotiroidi, TSH yüksekliği, tiroid nodülleri, tiroid kanseri, ovarian disfonksiyon, prematür menapoz, azospermi, sekonder MDS, AML ve solid tümörlerden meme, tiroid ve cilt kanserlerinin sıklığında artış çocukluk çaığında HL nedeniyle tedavi alan hastalarda iyi döküman- te edilmiştir. Sekonder lösemiler tedavi sonrası ilk 5 -7 yılda daha sıkken, solid tümörlerde latent periyod 9,5-16 yıl olup kümülatif insidans 30 yılda %26,3'e ulaşır^(1, 3, 4, 20-22).

Nodüler Lenfosit Predominant HL

1990'larda tanımlanan yavaş seyirli, düşük dereceli NHL benzeri HL tipidir. Prepubertal HL'nın %10-20'sini, adolesanda ise %5-8'ini (erişkinde %3-8) oluşturur, %50 olgu <14 yaş olup, median görülme yaşı 13 yaşdır. Klinik prezentasyon; periferik (servikal, aksiller, inguinal) lenfadenopatidir ve mediasten ve ektranodal tutulum nadir, öykü süresi uzundur. Çoğu hasta erken evre (Evre IA, IIA) olmakla birlikte cHL'dan daha fazla geç relaps ve multipl relapslar görülür. DLBCL'ya histolojik transformasyon riski 10 yılda %12'dir. Erişkin yaş grubunda başarılı tedavi sonuçları (OS %100, EFS; %80-100) bildirilmekle beraber, pediatrik spesifik çalışmalar 2005'de başlamıştır. Evre IA tam rezeksiyon yapılamayan ve IIA; 3 kür düşük yoğunlukta KT (CVP, CVPD, 3 hafta aralarla) uygulanıp yanıt adapte olarak CR+; izlem ve CR-; düşük doz IFRT önerilmektedir. İleri evreler cHL ileri evre tedavisi ± Rituximab, relapsta; alkilatör temelli KT ± Rituximab uygulamasının başarılı olduğu savunulmaktadır. Rituximab'ın transformasyon oranına etkisi henüz bilinmemektedir^(3, 4, 23-25).

KAYNAKLAR

1. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011. P: 638-62.
2. Hodgkin T. On some morbid appearance of the absorbent gland ans spleen. *Med Chir Trans* 1832; 17:68-114.
3. Hall GW, Schwartz CL, Daw S, Constine LS. Pediatric Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd edition. Springer Cham Heidelberg, 2015. P: 253-70.
4. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62:139-65.
5. Ha CS, Hodgson DC, Advani R, et al ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J Am Coll Radiol*. 2014; 11:1026-33.
6. Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P. Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer*. 2014; 33:591-7.
7. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. 2015; 235:312-22.
8. Coghill AE, Hildesheim A. Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *Am J Epidemiol*. 2014; 180:687-95.
9. Rickinson AB. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol*. 2014; 26:99-115.
10. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr*. 2003; 215:139-45.
11. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1562-8.
12. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma-a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3174-80.
13. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2012; 307:2609-16.
14. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2011; 157:3-13.
15. Henry M, Savaşan S. Controversies in the role of radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin lymphoma. *Indian J Pediatr*. 2013; 80:863-9.
16. Harker-Murray, Drachtman RA, Hodgson DC, Chauvenet AR, Kelly KM, Cole PD. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:579-86.
17. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood*. 2014; 124:3197-200.
18. Van Vuren A, Meyer-Wentrup F. New targets for antibody therapy of pediatric B cell lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:2158-63.
19. Yang QM, Hong JY, Ko YH, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *Onco Targets Ther*. 2014; 7:1717-22.
20. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011; 117:1806-16.
21. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4239-46.
22. Calaminus G, Dörffel W, Baust K, et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. *Support Care Cancer*. 2014; 22:1519-29.
23. Shankar A, Daw S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents--a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Br J Haematol*. 2012; 159:288-98.
24. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2013; 122:4246-52.
25. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, et al. Histopathological features and their prognostic impact in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-a matched pair analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Br J Haematol*. 2014; 167:238-42.



LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ

Dr. Deniz Tuğcu⁽¹⁾, Dr. Ömer Devocioğlu⁽²⁾

(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) Özel Şişli Memorial Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü

Özet:

Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH), çeşitli organlarda epidermal Langerhans hücrelere benzer dendritik hücrelerin birikimi ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Klinik bulgular, tek bir lezyondan, ölümle sonuçlanan hızlı ilerleyen forma kadar değişebilmektedir. Tedavi seçenekleri, hastalığın yayılımına ve başlangıçtaki şiddetine göre değişmektedir.

Summary:

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous disease, characterized by accumulation of dendritic cells with features similar to epidermal Langerhans cells in various organs. The clinical course may vary from a self-limiting disease to a rapidly progressive one that might lead to death. Treatment options vary depending on the extent of the disease and the severity at onset.

LHH, öncelikle immün regülasyon hastalığı olarak düşünülürken, olguların %50-60'ında BRAF-V600E protoonkogen mutasyonu ve %100 hastada MEK ve ERK fosforilasyonunun saptanması, LHH'un yüksek inflamatuvar komponentli klonal dendritik hücre neoplazisi tanımına değişmesine neden olmuştur. Nadir olmakla birlikte, histiositik hastalıkların hem çocuklarda hem de erişkinlerde en sık görülen tipidir. Aberran veya normalden farklı Langerhans hücreleriyle beraber lenfositlerin, eosinofillerin, makrofajlar ve dev epitelioid hücrelerin çeşitli doku ve organlarda birikimi ile ortaya çıkan ve genelde hafif tablolarla seyreden ama iyi tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilecek formları da olan bir hastalıktır⁽¹⁾.

Tarihçe

Langerhans hücrelerini (LH) ilk kez 1868 yılında o zaman Berlin'de 21 yaşında bir tıp fakültesi öğrencisi olan Paul Langerhans, epidermiste non pigmente dendritik hücreler olarak tanımlamış, bu hücreler 1875 yılında Langerhans hücreleri adını almışlardır⁽²⁾.

İlk hastalık tarifi 1893 yılında Hand tarafından poliüri ve eksoftalmusu olan 3 yaşında bir çocukta yapılmış, 1915 yılında Schüller, 1920 yılında Christian kafatası kemiklerinde lezyonları olan, eksoftalmus ve diabet insipidusu da bulunan benzer hastaları tarif etmişlerdir. Daha sonra bu triad Hand Schüller Christian hastalığı olarak kabul edilmiştir⁽³⁾.

1924 yılında Letterer, 1933 yılında Siwe çocuklarda ateş, organomegali, lenfadenopati, kemik lezyonları, sekonder anemi, kanama diatezi ve lipid depolamayan makrofajların hiperplazisi ile karakterize bir hastalık tanımlamış ve bu hastalık Letterer-Siwe adını almıştır⁽⁴⁾.

Bu iki hastalığa benzer lezyonların sadece kemiklerde görülmesi ve eozinofilik granülom olarak adlandırılması 1940'lı yıllardadır. 1953 yılında Lichtenstein bu üç hastalığın bilinmeyen bir ajana karşı (ajan X) gelişen histiosit cevabı nedeniyle oluştuğunu iddia etmiş ve o tarihten sonra bu üç hastalık histiositozis-X adıyla anılmıştır⁽⁵⁾.

1973 yılında Nezeloff histiositozis-X'li hastaların biyopsi materyallerinde Langerhans hücrelerinin varlığını

göstermiş ve hastalığa bu hücrelerin neden olduğunu iddia etmiş ve bundan sonrada hastalık Langerhans hücreli histiositoz olarak benimsenmiştir.

1985'de kurulan Histiosit Cemiyeti yazar grubu histiositozları üç büyük sınıfa ayırmış ve Langerhans hücreli histiositozda sınıf I' de yer almıştır. Sınıf II' de hemofagositik lenfosit histiositozlar, sınıf III'te ise histiositlerin malign hastalıkları sınıflamayı tamamlamıştır.

Epidemioloji:

LHH neonatal dönem de dahil olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Çocuklarda sıklığı 1:25.000-50.000 olarak bildirilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada 15 yaş altında yıllık insidans milyonda 2-8,9 bulunmuştur⁽⁶⁾. Bu insidans çocukluk çağı lösemilerinin 1/10'u kadardır. Fransız LHH çalışma grubunun çalışmasında 15 yaş altı 346 LHH'lu çocukta ortalama tanı yaşı 30,2 ay bulunmuştur. Erkeklerde sıklık kızlara göre biraz daha fazladır⁽⁷⁾. Nadir olarak ikiz olmayan kardeş veya familial olgular da bildirilmektedir. Çocukluk çağı vakalarının yaklaşık %70'inde tek sistem tutulumu vardır. En sık iskelet sistemi tutulur. Multisistem tutulumlu olgular sıklıkla 2 yaşın altındadır. Multifokal tek sistem tutulumu ise en sık 2-5 yaş arasında görülür. Unifokal kemik tutulumu olan hastaların yarısından fazlası 5 yaşından büyüktür⁽⁸⁾.

Etiyoloji ve patogenezi:

Henüz LHH için kesin genetik bir predispozan faktör tanımlanmamış olmakla birlikte bazı ailelerde LHH'un sık görülmesi, monozigot ikizlerde hastalık sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olması, LHH'da da HLH'da olduğu gibi bir genetik yatkınlığın varlığını düşündürmektedir⁽⁹⁾. LHH lezyonlarında gösterilen makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller gibi immün sistem hücreleri, hastalığın temelinde immün sistem disfonksiyonunun olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın patogenezinde en çok sorulan sorulardan biri de viral etiyolojinin olup olmadığıdır. Mevsimsel farklılık ve özel coğrafik dağılımın olmayışı etiyolojide enfeksiyöz bir ajan olması ihtimalinden uzaklaşılmasına neden olmuştur.

Hastalığın gelişiminde defektif immün sistem, enfeksiyonlar, çevresel faktörler, hayatın ilk 6 ayında antibiyotik kullanımı, ailede tiroid hastalığı, postnatal dönemde diare ve kusma öyküsü, aşılama eksikliği gibi bir çok faktör düşünülse de, erişkinlerdeki LHH gelişimi ve sigara kullanımında olduğu gibi direkt bir ilişki kurulamamıştır^(10,11). Erişkinlerde sigara tüketimi ile pulmoner LHH arası direkt bağ kanıtlanmıştır. Ayrıca pediatrik yaş grubunda LHH geçiren hastaların erişkin yaşa geldiklerinde sigara kullanmaları akciğer LHH'sına yakalanma olasılıklarını da belirgin olarak arttırmaktadır⁽¹²⁾.

Patoloji:

Langerhans hücreleri (LH), epiderminin, kemik iliği kökenli dendritik hücreleridir. İntrasitoplazmik organeller olan Birbeck granüllerine, Class II MHC moleküllerine ve CD1a glikoproteinine sahip olmaları en karakteristik özellikleridir. Langerhans hücresi (LH) vücudun en güçlü antijen sunan hücrelerindendir ve ciltten giren yabancı antijenlerin tanınmasında çok önemli bir görev üstlenir.

İlk kez 1973 yılında Nezeloff'un 'Histiocytosis-X' denilen hastalıkta Birbeck granüllerini göstermesiyle hastalığın LH ile ilişkisi kurulmuş ve adı da Langerhans hücreli histiositoz (LHH-Langerhans cell histiocytosis, LCH) olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın doğal seyri çok değişkendir. Spontan düzelen lezyonlar olabileceği gibi sık tekrarlamalarla seyreden, uzun dönemde yüksek morbiditesi olan hatta hayatı tehdit eden multisistem tutulum ve hızlı progresyon gösteren tablolar da yapabilir.

LHH'da görülen granümatöz lezyonlar, patolojik LH yanında, eozinofil, lenfosit ve makrofajlar gibi normal inflamatuvar hücreleri de içerirler. Etiyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın patolojik LH'den salgılanan interlökin 17A gibi sitokinler ve T hücre aktivasyonu sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. LHH'daki LH hücreleri, hücre aktivasyonunun erken evresinde kalmış hücrelerdir. Orijinal doku bölgelerinden uzaklaşan LH'leri, toplandıkları bölgede inflamatuvar sitokinleri salgılamaya başlarlar. Bu sitokin fırtınası LHH'da görülen patolojik sekelin oluşmasına, fibrozis gelişmesine, kemik rezorpsiyonuna ve nekrozuna neden olur⁽¹³⁾.

LH hücrelerinden salgılanan reseptör aktivatör NF-kappa B ligand (RANKL) normal dendritik hücrelerin osteoklastik aktivite gösteren çok nükleuslu dev hücrelere dönüşmesine neden olur⁽¹⁴⁾.

LHH'daki hücrede, antijen prezantasyonunda ve dokuya dağılımda bozukluk söz konusudur. Doku dağılımındaki bozukluk sonucu normal LH'nin dağılımından farklı olarak hastalıkta kemikler, cilt, lenf bezleri, akciğer, akciğer, dalak, merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem ve kemik iliği tutulumu olabilmektedir⁽¹⁵⁾.

Erişkin tip pulmoner LHH hariç tüm LHH formları monoklonal hastalıklardır. Bu nedenle LHH'un neoplastik bir hastalık olduğu da varsayılmaktadır. Ayrıca lezyonlarda kromozom 1, 4, 6, 7, 9, 16, 17 ve 22'de görülen heterozigotitenin kaybı ve kromozomal instabilitenin varlığı neoplastik bir süreç olasılığını güçlendirmektedir^(16,17).

Bunu destekleyen bir başka çalışmada LHH hücrelerinde yüksek oranda gösterilen BRAF V600E mutasyonlarıdır. İlginç olan mutasyonların hem tek sistem hem de çoklu tutulumda var olmalarıdır. Ayrıca mutasyonlu olgular daha çok reaktivasyon göstermektedirler⁽¹⁸⁾.

LHH'da klinik

Hastalığın seyri ve prognozu hastadan hastaya çok çeşitlilik göstermektedir. Kendi kendine düzelen unifokal kemik tutulumunun yanında akciğer, karaciğer, dalak, hematopoetik sistem ve merkezi sinir sisteminin de tutulduğu fatal seyredebilen multisistem bir hastalık olarak da karşımıza çıkabilir. Neonatal dönem de dahil olmak üzere yaşamın herhangi bir döneminde görülebilir.

En hafif form sağkalımın minimal tedavi ile bile %100 olduğu tek sistem hastalığıdır. Spektrumun diğer ucunda ise fatal seyirli olabilen böbrek ve gonadlar dışında hemen hemen tüm doku ve organların tutulabildiği dissemine form vardır. Dissemine form sıklıkla küçük yaştaki hastalarda görülmektedir. Bu iki uç klinik prezentasyonun dışında kronik ve fluktuant bir tablo gösteren, sık reaktivasyonların görüldüğü ve genelde sekelle hayatlarını devam ettiren hastalar bulunmaktadır⁽¹⁸⁾.

Kafatasında kitle, çene ağrısı, dişlerde düşme veya dişetlerinde şişme, kronik kulak akıntısı, auriküler kanalda dermatit, göz kapaklarında şişme, mastoidit ve koilesteatom ile gelen tüm çocuk hastalarda LHH tanısı ayırıcı tanıda yer almalıdır.

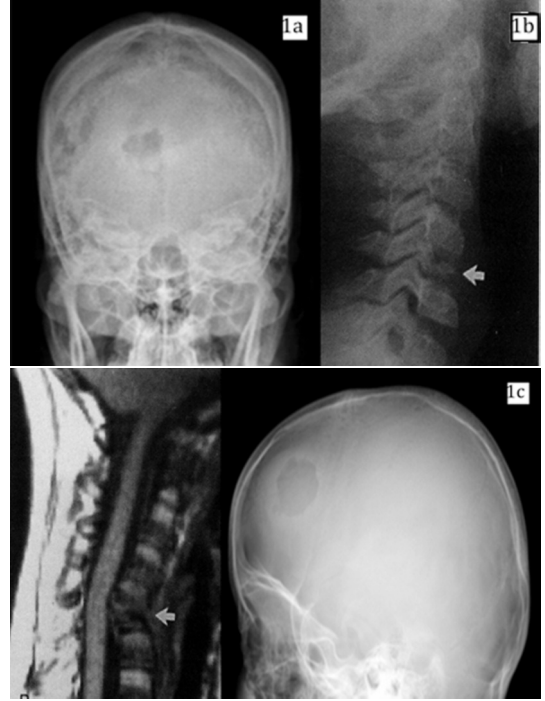
En sık tutulum yerleri sırası ile kemik, cilt, hipofiz, karaciğer, dalak, kulak, akciğer, endokrin sistem, gastrointestinal mukoza ve gözlerdir (Tablo 1)⁽¹⁹⁾.

İskelet sistemi: %80	Hematopoetik sistem (%15)
Unifokal kemik lezyonu (%31)	Akciğer (%15)
Multifokal kemik tutulumu (%19)	Lenf nodları ve timus (%5-10)
Deri: %33	Oral mukoza
Saçlı deride seboroik dermatit	Gingival hipertrofi ve ülserler
İyileşmeyen pişikler	Gastrointestinal sistem
Hipofiz (Diabetes insipidus) (%25)	İshal, malabsorpsiyon
Karaciğer (%15)	Merkezi Sinir Sistemi (Hipofiz dışı) (%2-4)
Dalak (%15)	

Tablo 1: LHH-Tutulan organlar

1. Kemik ve yumuşak doku tutulumu

Hastaların % 80'inde kemik tutulumu söz konusudur. Tutulan bölgede sıklıkla ağrı ve/veya şişlik, nadiren de patolojik fraktür görülür. Tek sistem tutulumu olan hastalarda sıklıkla tutulan tek sistem kemiktir ve prognozu çok iyidir. En sık tutulan bölge kafatası kemikleridir. Vücuttaki tüm kemikler tutulabilmekle beraber el ve ayak kemiklerinde tutulum çok nadirdir. Kafatası tutulumunda genellikle kemikteki ekspansiyona bağlı olarak kafatasında şişlik ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Lezyonlar röntgende tipik 'zımba ile yapılmış delik' görünümüne sahiptirler. Kemik tutulumunun yarısı kafatası ve yüz kemiklerinde, %20'si proksimal uzun kemiklerde, %12'si pelvis ve skapulada, %10'u vertebralarda, %5'de distal uzun kemiklerde görülür. Çocuklarda vertebra planının en sık nedeni LHH'dır, eşlik eden yumuşak doku kitlesinin basısına bağlı olarak nörolojik semptomlara da sıklıkla rastlanır^(20, 21) (Şekil 1).



Şekil 1(a,b,c): LHH'da kafatası kemikleri ve vertebra tutulumu (Resim 1a,b, Prof Dr Ömer Devecioğlu arşivinden ve Resim 1c <https://www.cure4kids.org/dan> alınmıştır)

Lezyonlar düz grafi ile çok net görülmekle birlikte yardımcı bir tanı yöntemi olarak teknesyum 99 kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Somatostatin sintigrafisi veya PET düz grafide görülmeyen kemik lezyonlarının görülmesinde yardımcı olabilir. Ancak çekim için sedasyon gerekmesi ve radyasyon alınması rutin kullanımını tartışmalı hale getirmektedir⁽²²⁾.

Lezyonların tedavi ile ne kadar sürede iyileştiğine dair literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Kafatası ve mastoid kemikteki lezyonların iyileşmesi tanıdan sonra en az bir yıl sürmekte, ancak iyileşme süreci 10 yıla kadar bile uzayabilmektedir⁽²³⁾. Ancak radyolojik olarak periferik sklerozun görülmesi iyileşmenin ilk bulgusudur.

Risk bölgeleri dışındaki (kafatasının anterior bölgesi, yüz ve kafa tabanı) tek kemik tutulumunda küretaj hem tanı için yeterli materyal alınmasını sağlar hem de tedavi edicidir. Cerrahi rezeksiyona gerek yoktur, küretaj yeterlidir⁽²⁴⁾. Yaygın osteolitik tutulumu olan hastalarda hiperkalsemi de bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Yumuşak doku komponentinin fazla olduğu, dura ile yakın temastaki lezyonları olan hastalarda diabetes insipidus riski ve nörolojik tutulum sıklığı fazladır, bu hastalar kemoterapiden fayda görürler. Unifokal kemik lezyonlarında reaktivasyon sıklığı %3-12 iken, multifokal kemik lezyonlarında bu oran %11-25, multisistem hastalığın parçası olarak kemik tutulumu olanlarda %50-70'lerde olmaktadır. Reaktivasyon görülen hastalarda geç dönem sekel olasılığı da fazladır^(25, 26).

2. Cilt tutulumu

Cilt %30-60 arası bir sıklıkla, ikinci en sık tutulan organdır. Sadece deri tutulumu ile gelen LHH vakası %10 civarındadır^(27, 28).

Deri tutulumu en sık sebore benzeri bir döküntü olarak ortaya çıkar. Ancak papül, papül, vezikül, üzeri krutlu plak, purpurik nodül şeklinde de olabilir. Sıklıkla saçlı deride, gövdede ve kıvrım yerlerinde bulunur (Şekil 2). Ekstremitelerde genellikle görülmez. Lezyonlar sıklıkla seboreik dermatit ile karıştırılırlar. Nadiren su çiçeği benzeri papülonodüler lezyonlar da olabilir. Lezyonlar skarlaşarak ve yerlerinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Sadece deri tutulumu olan hastalarda spontan regresyon görülebileceği gibi hastalığın dissemine forma dönmesi de olasıdır. Hashimoto- Pritzker hastalığı (konjenital kendi kendine düzelen retikülohistiositozis) spontan iyileşmenin görüldüğü sadece cilt tutulumu olan bir LHH formudur⁽²⁸⁾.

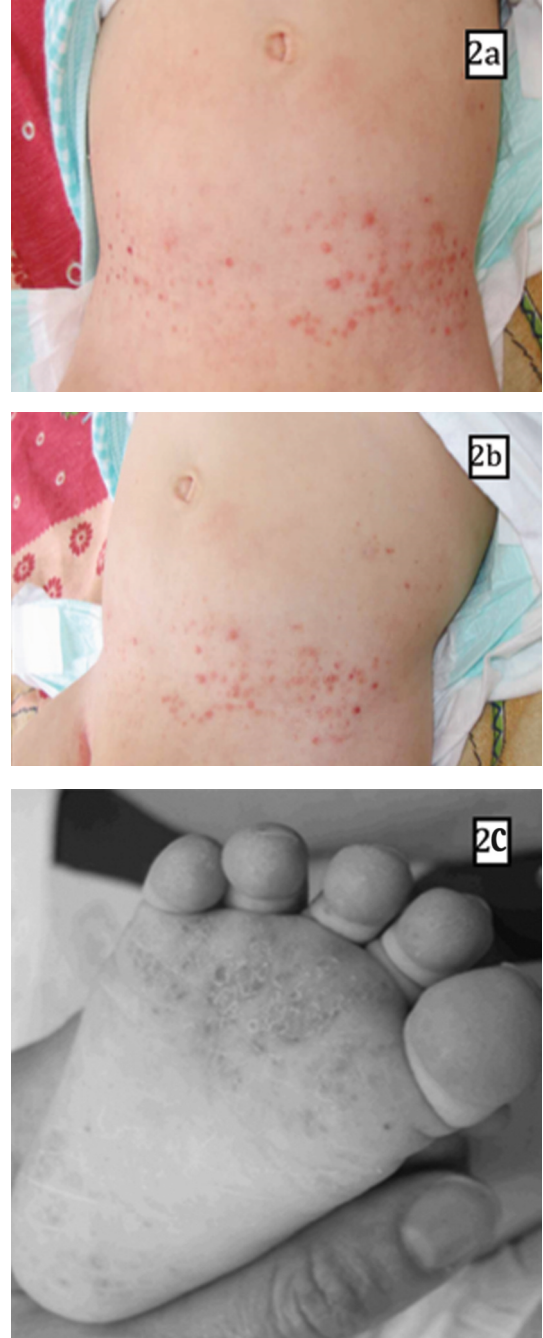
Tedaviye cevap vermeyen seboreik dermatit veya pişik durumunda LHH akla getirilmelidir. Sadece cilt tutulumu olan bebeklerin yaklaşık %5'si progressif hastalığa dönüşebileceğinden bu grup hastalar çok yakından izlenmelidir^(27, 28). Genel olarak sadece cilt tutulumu olan LHH'da prognoz çok iyidir. Cerrahi eksizyona gerek yoktur.

3. Merkezi Sinir Sistemi tutulumu

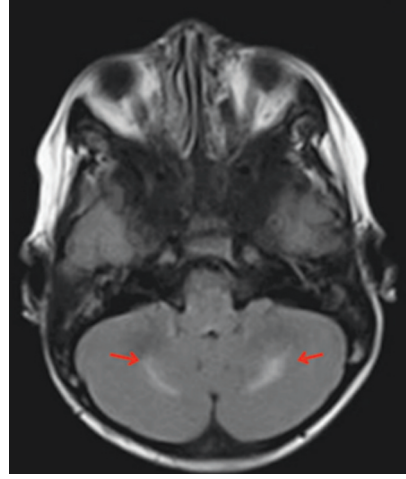
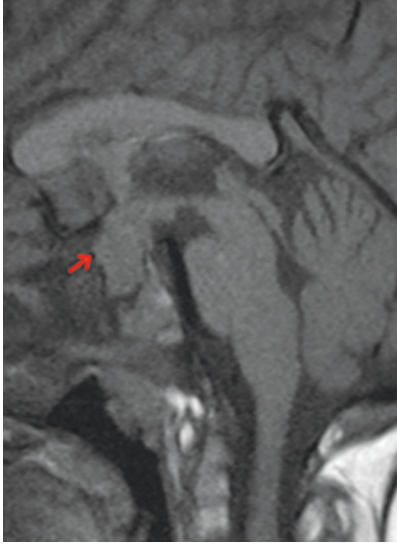
Multisistem tutulumu olan hastaların %10-20'sinde MSS tutulumu vardır. Tutulum üç şekilde olabilir: Yer kaplayıcı lezyon, nörodejeneratif değişiklikler ve endokrin sistem tutulumu.

Yer kaplayıcı lezyonlar genellikle, MR'da serebral kortekste çevresi ödemli bir görüntü oluştururlar. Nörodejeneratif tutulumda ise progresif serebellar disfonksiyon (nistagmus, disartri, hipotoni, spastik tetraparezi, psödobulber paralizi, kranyal sinir tutulumu vs) vardır. Bu durumda MR'da serebellumun dentat nukleus bölgesinde artmış sinyal intensitesi görülür. Daha sonra sıklıkla serebellar atrofi gelişir. Ayrıca bazal ganglionlar, pons ve orta beyinde de benzer değişiklikler olabilir^(29, 30). (Şekil 3). Hipofiz tutulumu ya hormonların eksikliğinin yol açtığı semptomlarla veya tesadüfen çekilen kranyal MR veya BT ile tanınır. Lezyonlar hipofiz bezinde olabileceği gibi hipotalamus düzeyinde de olabilir. Hipotalamohipofizer aksı tutulan hastalar MSS tutulumu açısından da risk taşımaktadırlar. Tanıda en yardımcı ve güvenilir yöntem MR'dır. Tutulum, hipofiz sapında kalınlaşma, hipofizdeki parlak görüntünün kaybı, hipofiz hacminde genişleme veya yer kaplayıcı lezyon gibi görüntülere yol açabilir⁽³¹⁾. Diabet insipidus (Dİ) gelişiminin sıklığı farklı serilerde çok geniş bir aralıkta verilmektedir (%2-40). Tedavi ile hastalık düzelse bile mev-

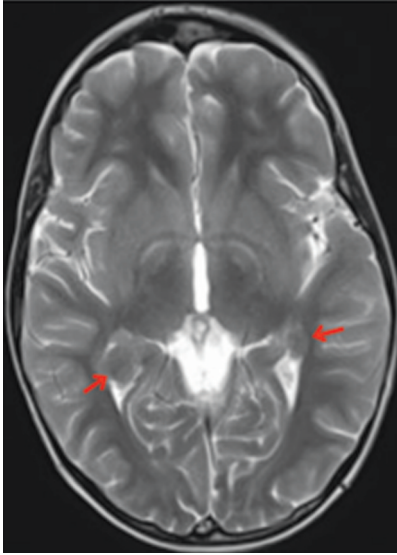
cut Dİ ve/veya hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu kalıcıdır⁽³²⁾. Dİ yanında anterior pitüiter aksın tutulumuna bağlı olarak büyüme hormon eksikliği, puberte prekoks veya gecikmiş puberte, tiroid hormon eksikliği, amenore, hiperprolaktinemi, morbid obesite, uyku bozuklukları ve termoregulasyon kusurları ortaya çıkabilir⁽³³⁾.



Şekil 2: LHH'da cilt tutulumu (Resim 2a,b Prof Dr Ömer Devicioğlu arşivinden ve 2c <https://www.cure4kids.org/>dan alınmıştır)



Şekil 3: LHH'da MSS tutulumu (<https://www.cure4kids.org/dan alınmıştır>)



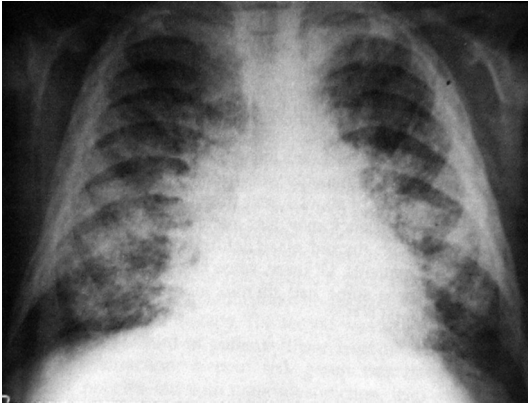
MSS LHH'sı özellikle kan beyin bariyerinin zayıf olduğu yerlerde (leptomeningealler, koroid pleksus, pineal gland gibi) ekstraparankimal lezyon olarak ortaya çıkmakta olup, otoimmün mekanizmalar sonucu oluşan sitokin/kemokin salınımına bağlı nörolojik hasar, kronik nörodejenerasyon, demiyelinizasyon ve gliosis ile karakterizedir^(34, 35, 36).

Bu progresif nörodejenerasyon LHH hastalarının sadece %5'inde görülmekle birlikte, bu oran Dİ'lu hastalarda %10'a çıkabilmektedir. Nörodejenerasyon kendini klinikte serebellar disfonksiyon, psikomotor retardasyon ve nöropsikolojik problem olarak gösterebilir. MR'da nörodejenerasyon bulgusu olan hastaların ne kadarının klinik olarak nörolojik defisit göstereceğini söylemek henüz mümkün değildir. Beyin FDG/PET ile aktif lezyonların iyileşmekte olan lezyonlardan ayrılmasının kolay olabileceği bildirilmektedir⁽³⁷⁾.

4. Akciğer tutulumu

Tanı anında LHH'lı çocukların yaklaşık %15'inde akciğer tutulumu vardır. Akciğer tutulumu özellikle erişkinlerde izole olarak görülebilen, çocuklarda çoğunlukla sistemik hastalığın bir komponentidir. Primer lezyon, intertisyel akciğer hasarına neden olan bronşiyoler granülomlardır. Bu lezyonlar ilerleyerek alveoler hasara ve mikrokist formasyonuna neden olurlar. Zamanla bu kist ve nodüllerin sayısı ve boyutlarının artması sonucunda akciğerler bal peteği görünümü alır. Bunun sonucunda pnömotoraks gelişebilir.

Kesin tanı akciğer biyopsisi ile de konulabileceği gibi (eğer tek tutulan bölge akciğer ise) akciğer filmi ve yüksek çözünürlümlü BT'de (HRCT) çok yol göstericidir. Özellikle ayırıcı tanıda enfeksiyon düşünülen vakalarda HRCT yanında bronkoalveoler lavaj da tanı için faydalı bir yöntemdir. Akciğer tutulumunun geç sekelere daha çok restriktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği şeklindedir.



Şekil 4: LHH'da akciğer tutulumu (Prof Dr Ömer Devocioğlu arşivinden alınmıştır)

5. Karaciğer ve safra yolları tutulumu

Karaciğer tutulumunda yumuşak bir hepatomegali ve genellikle buna eşlik eden splenomegali vardır. Karaciğer fonksiyon testlerinde, pıhtılaşma testlerinde ve albumin düzeyinde patolojiler de sıklıkla tabloya eşlik eder. Histolojik olarak üç tip patoloji söz konusudur: 1.Triaditis 2.Kupffer hücrelerinin aktivasyonu 3.LHH lezyonu. Kendine özgü bir tablo sklerozan kolanjit olup kronik karaciğer hasarı olarak kabul edilir. Hastalığın seyrinde meydana gelen sitokin fırtınasının karaciğerde zamanla fibroze, giderek de siroz ve karaciğer yeter-sizliğine neden olabileceği iyi bilinmelidir.

6. Dalak tutulumu

Dalak tutulumunda dalak boyutları çok değişken olabilir. Hafif splenomegali görülebileceği gibi dalak rüptürüne neden olacak kadar masif splenomegali de bildirilmektedir. Masif splenomegali bazı vakalarda hipersplenizme ve trombositopeniye neden olabilecek kadar sorunlu olabilir.

7. Hematolojik sistem ve kemik iliği

LHH'nın ağır formlarına hematolojik sistem tutulumu da eşlik edebilir. Kaybedilen LHH olgularının %60-70'inde hematolojik sistem tutulumu bildirilmektedir^(21, 22). Hematolojik sistem tutulumunun tanısı oldukça zordur. Tek başına anemi, tutulum olmadan kronik hastalık anemisi ile de açıklanabilir. Pansitopeni varlığında LHH'da kemik iliği tutulumu kuvvetle muhtemeldir, ancak bu durumda bile kemik iliğinde CD1a pozitif hücre bulabilme olasılığı çok düşüktür. LHH'da pansitopeniye, kemik iliğinin LH invazyonundan ziyade makrofaj aktivasyonuna bağlı hemofagositozun neden olduğu görüşü daha ağır basmaktadır.

8. Lenf bezleri tutulumu

Lenf bezi tutulumu LHH'da çok sık görülmemektedir. Genellikle multisistem tutulumu olan hastalarda görülür. Timik tutulumda BT'de kalsifikasyon görülmesi tipik bir bulgudur.

9. Kulak, burun, boğaz tutulumu

Hiçbir başka semptomu olmayan ancak kulak akıntısı düzelmeden her çocukta LHH akla gelmelidir. İç, orta ve dış kulak ayrı ayrı veya beraberce tutulabilir. İç kulak tutulumu ani işitme kaybına neden olabilir. Sinüs ve nazal mukozada da tutulum olabilir. İç kulak tutulumu olmadıkça lezyonlara bağlı kalıcı sekel genellikle olmaz.

Sınıflandırma

Tek sistem hastalığı (TS-LHH): Bir organ veya bir sistem tutulumu vardır. (Bir veya daha fazla kemik, deri, lenf nodu, akciğer, hipotalamik-pitüiter merkezi sinir sistemi, tiroid veya timus)

Çoklu sistem hastalığı (ÇS-LHH): İki veya daha fazla organ veya sistem tutulumu (risk organ tutulumlu veya tutumsuz) vardır.

Risk kategorileri (Tablo 2)

Düşük Riskli Organlar: Deri, kemik, lenf nodları, hipofiz

Yüksek Riskli Organlar: Kemik iliği, dalak, karaciğer, akciğer*

* Yeni sınıflamada akciğer risk organ olmaktan çıkarılmıştır (LCH IV)⁽¹⁹⁾. Akciğer hastalığı nedeniyle ölümün sadece istisnai durumlarda görülmesi ve bunların da genelde kontrol altına alınamayan pnömotoraks veya kronik amfizematöz değişikliklerin geç etkileri sonucunda olması nedeniyle akciğerlerin artık risk organı olmaması kabul edilmiştir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) risk organları: Bazı kafatası kemiklerinin tutulumu, diabetes insipidus (DI) ve MSS bulgularının gelişimine neden olur^(36, 38). MSS risk lezyonu olanlarda nörodejeneratif MSS hastalığının gelişmesinin daha yüksek olasılıklı olduğu düşünülmektedir. Kafa kubbesi kemikleri haricindeki kafa kemiklerinin tutulumu MSS risk lezyonlarıdır ki bu lezyonlar hem DI hem de nörodejeneratif değişiklikler için risk faktörleridir. Nörodejeneratif hastalık LHH'da irreversibl bir komplikasyondur ve yıpratıcı seyrlidir.

Hemopoetik sistem tutulumu ±Kemik iliği tutulumu	- Anemi: Diğer nedenlerle açıklanamayan anemi hgb <10 gr/dl (İnfanlarda <9 gr/dl) - Lökopeni: Lökosit <4000/mm³ - Trombositopeni: Trombosit <100.000/mm³ - Kemik iliği tutulumu: Kemik iliğinde CD1a pozitif hücrelerin gösterilmesi (Progresif hastalarda hemofagositoz belirlenir)
Dalak tutulumu	Midklaviküler hatta dalağın kosta altında >2 cm olması (USG ile destekli)
Karaciğer tutulumu	- Midklaviküler hatta karaciğerin kosta altında >3 cm olması (USG ile destekli) ve/veya - Karaciğer disfonksiyonu (başka nedenlerle açıklanamayan hiperbilirubinemi, hipoproteinemi <5 g/dL, hipalbuminemi <2.5 g/dL, yüksek GGT, yüksek alkali fosfataz, yüksek transaminazlar, asit, ödem) ve/veya - Histopatolojik değişiklikler

Tablo 2: Risk organlarının tanımı

Tanı

Tablo 3’de tanı anında yapılması gereken laboratuvar ve radyolojik tetkikler yer almaktadır. Öykü ve fizik muayene ile LHH’dan şüphelenme sonucu alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile kesin tanı konur. Biyopsilerde CD1a veya CD 207 pozitif histiositler gösterilmelidir. Elektron mikroskopisindeki patognomonik bulgu “Birbeck “granülüdür. Tanı için kemik, lenf nodu ve ciltten alınan materyelde yukarıda anılan hücreler gösterilmelidir.

Bazı nadir durumlarda, biyopsi riskli olduğundan, biyopsi yapılmasının risk/yarar oranı iyi değerlendirilmelidir. Vertebra planada olduğu gibi, yumuşak doku tutulumunun eşlik etmediği izole vertebra tutulumu veya izole odontoid çıkıntının tutulu olduğu durumlar bunlar arasındadır. Biyopsiden kaçınma veya erteleme kararı alındığında, aynı radyolojik bulguya neden olabilecek tüm durumların dışlanması için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Histolojik konfirmasyonun yapılamadığı hastalar, özellikle ilk altı ay, biyopsi ihtiyacını tekrar değerlendirmek ve olası maliniteyi dışlamak için yakın radyolojik izleme alınmalıdır.

Tam kan sayımı, lökosit formülü
Biyokimya (total protein, albumin, bilirubin, ALT, AST, GGT, kreatinin)
Sedimentasyon
Tam idrar tahlili, idrar osmolalitesi
Koagülasyon testleri (PT, aPTT, INR, fibrinojen)
Batın USG (özellikle küçük çocuklarda, karaciğer, dalak büyüklüğü ve lenf nodlarını değerlendirme)
PA Akciğer grafisi
Kemik grafileri

Tablo 3: LCH tanılı hastada başvuru sırasında laboratuvar ve radyolojik değerlendirme

ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; GGT, gamma-glutamilttransferaz; PT, protrombin zamanı; aPTT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Tanı için yapılan radyolojik değerlendirmelerden (tablo 3) Teknesyum (Tc) kemik sintigrafisi, PET (pozitron emisyon tomografi) veya MRI standart kemik taramasına alternatif değildir. Bu görüntüleme tetkiklerinin LHH’daki yeri araştırma aşamasındadır. Kemik sintigrafisi, hastalığın yayılımını değerlendirme açısından yapılmamalıdır. PET, LHH lezyonlarının tanınmasında ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde çok hassas bulunmuştur. Bununla birlikte, pahalı olması, önemli radyasyon dozu ve çok yaygın bulunamaması dezavantajları arasındadır⁽³⁹⁾. Değerlendirmeler arasında farklılıklara yol açacağından, kemik değerlendirme metodunun değiştirilmemesi (iskelet radyografisi) önerilmektedir. Tablo 4’de LHH’ da görülebilecek özel durumlar ve değerlendirme tetkikleri özetlenmiştir.

Endikasyon	Tetkik
Endokrin bulgular (poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, galaktore, erken veya gecikmiş puberte)	Hipofiz MR, susuzluk testi
Anormal akciğer grafisi, akciğer tutulum bulgu ve semptomları, şüpheli atipik lezyon	HRCT (yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi)* Düşük doz multidetector HRCT Akciğer fonksiyon testleri (yaş uygun olanlarda) Bronkoalveoler Lavaj (Sigara içmeyen kişilerde >5% CD1a + hücrelerin olması anlamlı) Akciğer biyopsisi
Karaciğer disfonksiyonu (aktif LHH veya sklerozan kolanjit)	USG, karaciğer MR Karaciğer biyopsisi (Aktif LHH ve sklerozan kolanjit ayrımında)
Bisitopeni, pansitopeni veya sebat eden açıklanamayan tek sistem sitopenisi	Anemi veya trombositopeniye yol açabilecek araştırılmalı, neden bulunamıyorsa, sitopeni LHH ilişkili olarak kabul edilmeli Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi (diğer nedenlerin olmadığını göstermek amacıyla)** Makrofaj aktivasyonu ve hemofagositik sendrom araştırma amacıyla, trigliserit, ferritin ve koagülasyon testleri)
Kulak akıntısı, sağırılık	KBB, odyogram, kranyel MR, temporal kemiğe yönelik BT
Gingiva tutulumu, diş kaybı	Panoramik diş grafisi, mandibula, maksilla MR
Görme kusuru, nörolojik bulgular	Beyin MR, nörolojik değerlendirme, psikolojik testler
Kronik daire, büyüme geriliği, malabsorpsiyon	Endoskopi, biyopsi

*Toraks BT’de kistler ve nodüller, LCH için tipik olan lezyonlardır, diğerlerinin hiçbirisi diyagnostik değildir.

** Kemik iliğinde CD1a pozitifliğinin klinik önemi tanımlanmıştır. Sitopeni olmadan izole kemik iliğinin histiositlerle infiltrasyonu, tanı veya reaktivasyon için kriter değildir(40, 41). Hematolojik disfonksiyonlu hastalarda, makrofaj aktivasyonu ile hemofagositik sendrom sık görülen bir bulgudur.

Tablo 4: LHH’ da özel durumlar ve önerilen ek tetkikler:

Ayrırcı tanı: (Tablo 5)

Tedavi

Klinik çalışmalarla optimal tedavi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Standart yaklaşım hastalığın yaygınlık derecesine göre tedavinin planlanmasıdır.

Tek sistem-deri tutulumu: Spontan remisyon, topikal steroid, topikal nitrojen mustard, hafif sistemik kemoterapi, tedavi seçenekleri arasındadır. Hastalık sadece deride sınırlı ve semptomatik değilse, tedavi verilmeyip, gözlem yeterlidir. Deri tutulumu her yaşta görülebilmekle birlikte, yenidoğan ve infantlarda daha sıktır. Bazı olgularda kendiliğinden gerileme görülebilenken, bazen de multisistemik hastalığa dönüşebilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi gereksinimi açısından yakın takibi gereklidir. Lezyonlar izole nodül veya deri döküntüsü şeklindedir. İzole nodülü olan hastalarda, cerrahi ekizyon endikedir, radikal cerrahi hiçbir zaman önerilmez. Deri döküntülü hastalarda topikal steroid tedavi sıklıkla önerilmesine rağmen, etkinliği kanıtlanamamıştır. Üstelik topikal tedaviye yanıt vermeyen birçok hasta, egzema

tanısı olarak tedavi edilmeye çalışılmaktadır⁽⁴²⁾. Topikal karyolizin (%20 nitrojen mustard) de deri LHH'larında etkili bulunmuştur⁽⁴³⁾. Mutagenез etkisi olmasına rağmen, ilaçla ilişkili sekonder tümör bildirilmemiştir. Ulaşımı kolay olmayan bir ilaçtır, uygulamada eğitimli personele ihtiyaç vardır. Lokal tedavinin etkili olmadığı olgularda, steroid ve vinblastin içeren sistemik tedavi veya düşük doz oral metotreksat kullanılabilir, ancak bu tedavilerin kanıt düzeyi düşüktür⁽⁴⁴⁾. Daha ağır olgularda, talidomid, azatioprin veya PUVA tedavisinin bazı erişkin olgularda etkili olduğu bildirilmiştir, çocuklarda da bu tedaviler düşünülebilir⁽⁴⁵⁾.

Tutulan yer	Bulgu	Ayrırtıcı tanı
	Vezikül ve büll (Özellikle erken infantlarda)	Eritema toxicum, Herpes simplex, su çiçeği
Deri	Dermatit	Seboreik dermatit,
	Nodül	Nodüler mastositöz, juvenil ksantogranulom, nöroblastom, infant lösemi)
	Kaşınıtı	Üyüz
	Peteşi	
	Vertebra plana	Ewing sarkom, septik osteomyelit, kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (CRMO), lösemi, lenfoma, anevrizmal kemik kisti, juvenil ksantogranulom, myelom (erişkinlerde), osteoporoz
Kemik	Temporal kemik	Kronik otit, mastoidit, kolestatom, yumuşak doku sarkomu
	Orbit	Akut infeksiyon (preseptal selülit), dermoid kist, rabdomiyosarkom, nöroblastom, Erdheim-Chester hastalığı, psödoinflamatuar tümör
	Uzun kemiklerin diğer kistik lezyonları	Septik osteomyelit, CRMO, anevrizmal kemik kisti, Gorham hastalığı (kemik anjiomatozis), fibröz displazi, atipik mikobakteriyel infeksiyonlar, osteosarkom, Ewing Sarkomu
Akciğer	Özellikle sistemik belirtilerde ve kaviteli pulmoner nodül varlığında	Pneumocystis jirovecii infeksiyonu, mikobakteriyel veya diğer pulmoner infeksiyonlar, sarkoidoz, septik emboli, bronkoalveoler karsinom (yetişkinlerde), lenfanjiyoleiomyosarkom (genç kadın erişkinlerde)
Karaciğer	Direkt hiperbilirubinemi ve sarılık Hipoalbuminemi	Kronik destrüktif kolanjit, metabolik hastalık, hepatit, bilyer sistemi tukayan maliniteler, kalıtsal bilirubin konjugasyon defekti, Reye sendromu, kronik inflammatuar barsak hastalığı, neonatal hemokromatozis
Endokrin	Diabetes insipidus	Merkezi sinir sistemi germ hücreli tümör, hipofizit

Tablo 5: Bulgulara göre LHH'da ayrırtıcı tanı

Tek sistem-unifokal kemik tutulumu (izole kemik lezyonları): Unifokal kemik lezyonları, LHH'un en belirgin klinik formudur. Spontan regresyon görülebilir, klinik gidiş tedaviden çok fazla etkilenmez. Tedavi kararı, klinik bulgulara, hastalığın lokalizasyonu ve lezyonun büyüklüğüne, görüntülemelerdeki iyileşme bulgularına göre değişir. Sıklıkla tanısız biyopsi amacıyla yapılan ve iyileşmeyle sonuçlanan basit küretaj tedavi için yeterlidir. Kemğin yeniden şekillenmesini bozduğundan, cerrahi tedavide rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Ağırılık taşıyan kemiklerin tutulumu, spinal kord kompresyonunun varlığı, kabul edilemez deformitelerin or-

taya çıkması, yoğun ağrı ve fonksiyonel sakatlık gibi durumlarda ek tedavi indikasyonu vardır. 2 cm'den küçük kemik lezyonlarında küretaj tanı ve tedavi amaçlı uygulanırken, 5 cm üzerinde büyük lezyonlarda, kemik defektine, iyileşme zamanında uzamaya, kalıcı iskelet defektlerine yol açacağından radikal eksizyon önerilmektedir. 2-5 cm arası lezyonlarda, biyopsi ve parsiyel küretaj tedavi seçeneğidir. Lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlı olarak, lezyonun içine metil prednizolon uygulanabilir⁽²⁵⁾. Bazı olgularda ekstremitte immobilizasyonu ihtiyacı olabilir. Tek başına vertebra plana ortopedik korse indikasyonu değildir, fizyoterapi desteği gereklidir, vertebral tutulumun erken dönemlerinde semptomatik rahatlatma için geçici immobilizasyona ihtiyaç duyulabilir. Temporal kemik lezyonlu ve tekrarlayan otoreli hastalarda, sekonder kolestatom olabilir ve spesifik tedaviye ihtiyaç duyulabilir⁽⁴⁶⁾. Odontoid çıkıntı veya intraspinal yumuşak doku uzanımlı vertebral lezyonlar, fonksiyonel olarak kritik anatomik bölgeler olduğundan, orta risk kabul edilirler. Biyopsi risklidir ve hastalığın progresyon olasılığı vardır. Bu hastalar sistemik tedaviye ihtiyaç duyar. Sekel gelişme olasılığından dolayı, kafa tabanı, temporal kemik, sinüs, orbita, yumuşak doku tutulumlu vertebral kemik lezyonlarında da sistemik tedavi indikasyonu vardır.

Tek sistem-multifokal kemik tutulumu (multifokal kemik lezyonları): Başlangıçta multipl kemik lezyonları ile başvuran hastalarda lezyonlar, genellikle iskelet sisteminde sınırlı kalır, nadiren deri ve hipofiz gibi diğer organlara yayılır. Multifokal kemik tutulumlu hastaların reaktivasyon oranı, tek kemik tutulumlu olanlardan daha fazladır⁽⁴⁷⁾. Tedavi şekillerinden bağımsız olarak, bildirilen tüm serilerde yaşam oranı %100'dür. Bundan dolayı tedavinin yararı, hastalığın lokalizasyonu, aktivasyonu, sekeller ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmelidir. Tedavide steroid ve vinblastinden oluşan iyi tolere edilebilen kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır.

İzole diabetes insipidus (DI) ve hipofiz tutulumu: DI posterior hipofiz (nörohipofiz) tutulumu sonucu oluşur ve tanıdan önce, eş zamanlı veya sonra ortaya çıkabilir. Aktif hastalık (hipofiz sapında kalınlaşma, hipotalamik-hipofiz aksta kitle lezyonu) tespit edilmedikçe, izole DI tedavi indikasyonu değildir. Görme alanı değişikliği gibi nörolojik bulgular veya MR'da volüm artışı gibi bulgular varlığında, hipotalamus-hipofiz aksındaki lezyon aktif kabul edilir. Değişik dozlarda desmopressin ihtiyacı ile DI'un irreversibl olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁸⁾. Ancak 2-CdA, etoposid ve radyoterapi uygulamaları ile DI reversibilitesi ile ilgili bildirimler olmuştur^(49, 50).

Multisistem hastalıkta tedavi: Multisistemik hastalar sistemik kemoterapi ile tedavi edilmelidir.

Tedaviye başlandıktan 6 hafta sonra yapılan değerlendirmede elde edilen yanıtın hastalığın prognozunda önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir. Vinblastin ve steroidden oluşan 1 yıl süreli tedavi ile, 6 aylık tedaviye göre anlamlı oranda daha az nüks görüldüğü bildirilmektedir. Risk organ tutulumu olmayan hastalarda sistemik kemoterapi ihtiyacı, hastalık aktivitesini kontrol etmek, reaktivasyonları ve kalıcı sekelleri azaltmak amacıyla.

Erişkin dönemdeki LCH'larda vinblastin ve steroid ile genelde toksisite görülmektedir, sitarabin içeren kemoterapi ile başarılı tedaviler de bildirilmektedir.

Rekürren hastalıkta, nükleozid analogları, kladribin ve sitarabin gibi ilaçların etkili olduğu bilinmesine rağmen, standart bir tedavi yoktur⁽⁵¹⁾. Diğer nükleozid analoglarına dirençli olan hastalarda, kloforabin etkili bulunmuştur. Nadir olarak kemoterapi direnci olan refrakter olgularda, azaltılmış hazırlama rejimi ile yapılan kök hücre nakli ile başarılı tedavi sonuçları bildirilmektedir⁽⁵²⁾. Uluslararası LCH çalışmaları, özellikle yüksek riskli multisistem hastalarının reaktivasyon oranlarını azaltıp, erken kurtarma rejimlerini optimize edip, geç sekelleri önleyerek kür oranlarını geliştirmeye odaklanmıştır. BRAF-V600E mutasyonu olan LHH'lu hastalarda, vemurafanib ile ümit verici sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır⁽⁵³⁾. Erdheim Chester tanıli hastalarda da iyi yanıt veren olgular bildirilmektedir. Ancak BRAF-V600E mutasyonu olan, tek ajanla tedavi edilmiş melanom hastalarında, rezistan gelişimi, kutanöz ve pankreatik kanser riski, BRAF inhibitörleri ile, tek başına veya kombine, prospektif çalışmalara gereksinimi vurgulamaktadır. ARAF ve MAP 2K1 somatik mutasyonlarının tespiti ile daha etkili hedefe yönelik ajanların gelişimi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arceci, R.J. *The histiocytoses: the fall of the Tower of Babel*. *Eur J Cancer* 1999; 35, 747-767.
2. Lampert F. *Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives*. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12(2):213-9.
3. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. *The Langerhans cell histiocytosis X files revealed*. *Br J Haematol* 2002; 116(1):3-9.
4. Young JW. *Cell fate development in the myeloid system*. In: Lotze M.T, Thomson A.W. eds., *Dendritic Cells*, Academic Press, San Diego, California, pp.29-49. 1999.
5. Lichtenstein L. *Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manife-*

Nörodejeneratif hastalık tedavisi: Kompleks bir durum olduğundan multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Retinoik asit, vinkristin ve ARA-C kombinasyonu, intravenöz immunglobulin, cladribin tedavi seçenekleridir⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Yoğunlaştırılmış tedavilerin herhangi bir etkisi gözlenmediğinden ve morbiditeyi arttırabileceğinden kaçınılmalıdır.

Tedavide radyoterapi: Birçok uzman uzun dönem sekelleri ve radyoterapi alanında malin tümör gelişebilmesi nedeniyle, radyoterapiyi önermemektedir. Bununla birlikte tek kemik lezyonları olan genç hastalarda kullanılabilirliğini düşünenler de bulunmaktadır.

LHH-Malinite

LHH'un malinitelerle birlikteliği tanımlanmıştır⁽⁵⁸⁾. Maliniteler LHH tanısından önce, birlikte veya sonra olabilir. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Lenfoma, sıklıkla LHH tanısından öncedir, ancak LHH'dan sonra 5 yıl içinde de olabilir. Etoposid, alkileyici ajan ve/veya radyoterapi alanlarda LHH takiben myeloid lösemi gelişebilir. Solid tümörler LHH tanısı ile aynı anda veya tanıyı takiben oluşabilir. LHH'dan sonra oluşan solid tümörlerin çoğu önceki radyasyon alanındadır. Tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ile sekonder malinitelerin daha az görülmesi beklenmektedir.

İzlem

LHH, nadiren fatal olabilen, genellikle iyi gidişli ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, tutulum bölgesine bağlı olarak endokrin (DI, büyüme hormonu ve diğer hormonların eksikliğine bağlı büyümede gecikme, puberte gecikmesi, nadiren panhipopituitarizm), işitsel, ortopedik (skolyoz), nadiren de nörokognitif, pulmoner ve hepatik sekeller ortaya çıkabileceğinden uzun süreli izlemi önemlidir.

- stations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol*. 1953 Jul; 56(1):84-102.
6. Karis J, Bernstrand C, Fadeel B et al. *The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm County, Sweden 1992-2001*. *Proceedings of the XIX Meeting of Histiocyte Society 2003*, Philadelphia, p.21.
7. *The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group*. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):17-24.
8. Huang F, Arceci R. *The histiocytoses of infancy*. *Semin Perinatol*. 1999; 23(4):319-31.

9. Arico M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica*. 2001; 86(10):1009-14.)
10. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A, Robison LL. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997; 130(5):774-84.
11. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. *J Pediatr Orthop* 2004; 24(1):123-9.
12. Bernstrand C, Cederlund K, Åhstrom L, Henter J-I. Smoking preceded pulmonary involvement in adults with Langerhans cell histiocytosis diagnosed in childhood. *Acta Paediatr* 2000; 89:1389-1392.
13. Egeler RM, Favara B.E, van Meurs M. Et al. Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* 1999; 94: 4195-4201.
14. Speziani C, Rivollier A, Gallois A, et al. Murine dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts is differentially regulated by innate and adaptive cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37:747-757.
15. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23:4-10
16. Murakami I, Gogusev J, Fournet JC, et al. Detection of molecular cytogenetic aberrations in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Hum Pathol* 2002; 33:555-560.
17. Schouten B, Egeler RM, Leenen PJ, et al. Expression of cell cycle-related gene products in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:727-732.
18. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116:1919-1923.
19. Haupt R, Minkov M, Astigarrag I, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical Work-Up, and treatment for patients till the age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:175-184.
20. Beverley PC, Egeler RM, Arceci RJ, Pritchard J. The Nikolas Symposia and histiocytosis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:488-494.
21. Guzey FK, Bas NS, Emel E, et al. Polyostotic monosystemic calvarial and spinal Langerhans cell histiocytosis treated by surgery and chemotherapy. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38:206-211.
22. Turgut M, Gurcay O. Multifocal histiocytosis X of bone in two adjacent vertebrae causing paraplegia. *Aust N Z J Surg* 1992; 62:241-244
23. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME, Shulkin BL. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37:615-622.
24. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology*. 1984 Sep; 152(3):679-84.
25. Egeler RM, Thompson RC, Voûte PA, Nesbit ME. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992; 12:811-814.
26. Lau L, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long term survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 607-612.
27. Pollono D, Rey G, Latella A, et al. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:696-699
28. Lau L, Krafchik B, Trebo M, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:66-71.
29. Weitzman S, Egeler R M. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 23-29.
30. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2):287-305.
31. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol*. 2000; 15(3):150-6.
32. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfgram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis, data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37(2):108-14.
33. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, Pritchard J. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 1989 Oct 26; 321(17):1157-62.
34. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological and radiological features and response to

- treatment. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85:1370–1376.
35. Pritchard J. Acute ataxia complicating Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2003; 88:178–179.
 36. Grois N, Prosch H, Lassmann H, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. pp. 208–228.
 37. Calming U, Bernstrand C, Mosskin M, et al. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002; 141:435–440.
 38. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: A population-based study. *J Pediatr* 2004; 144:344–350.
 39. Phillips M, Allen C, Gerson P, et al. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:97–101.
 40. McClain K, Ramsay NK, Robison L, et al. Bone marrow involvement in histiocytosis X. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11:167–171.
 41. Minkov M, Potschger U, Grois N, et al. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:694–698.
 42. Krafchik B, Pope E, Walsh SRA. Histiocytosis of the skin in children and adults. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005. pp. 130–153.
 43. Hadfield PJ, Birchall MA, Albert DM. Otitis externa in Langerhans' cell histiocytosis—The successful use of topical nitrogen mustard. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30:143–149.
 44. Steen AE, Steen KH, Bauer R, et al. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001; 145:137–140.
 45. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:44–49.
 46. Roger G, Dupre M, Leboulanger N, et al. Cholesteatoma secondary to temporal bone involvement by Langerhans cell histiocytosis: A complication amenable to curative surgery. *Otol Neurotol* 2009; 30:190–193.
 47. Sessa S, Sommelet D, Lascombes P, et al. Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:1513–1525.
 48. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: A case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:575–577.
 49. Broadbent V, Pritchard J. Diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis: Is it reversible? *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:289–293.
 50. Rosenzweig KE, Arceci RJ, Tarbell NJ. Diabetes insipidus secondary to Langerhans' cell histiocytosis: Is radiation therapy indicated? *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:36–40.
 51. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005; 41:2682–2689.
 52. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:215–225.
 53. Abula O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 Dec 5; 2015(1):565-70. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.565.
 54. Ehrhardt MJ, Karst J, Donohoue PA, et al. Recognition and treatment of concurrent active and neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37(1):e37-40.
 55. Sieni E, Barba C, Mortilla M, et al. Early diagnosis and monitoring of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *PLoS One*. 2015; 10(7):e1-13.
 56. Idbaih A, Donadieu J, Barthez M, et al. Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-Langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:55-58.
 57. Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. *Int J Hematol* 2015; 101(2):191-197.
 58. Haupt R, Nanduri VR, Egeler RM. Late effects of Langerhans cell histiocytosis and the association of LCH with malignancy. In: Egeler RM, Weitzman S, editor. *Histiocytic disorders in children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005.



ASTROSİTOM

Dr. Mehmet Kantar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Santral sinir sistemi tümörleri, Türkiye’de çocukluk çağında üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir. Her yaşta ortaya çıkabilirler. Hastalığın yaygın görülmesi nedeniyle, tümöre ait belirti ve bulguların diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının doğru yapılması büyük önem taşımaktadır. Tümörler sıklıkla serebellum, dördüncü ventrikül ve ponsun yer aldığı arka çukur yerleşimlidir. Bunun dışında serebralhemisferik tümörler, suprasellar tümörler ve spinal tümörler de karşımıza sıklıkla çıkmaktadır. Bu tümörlere nörofibromatozis ve tüberoskleroz gibi bazı genetik hastalıklar eşlik edebilmektedir. Bu bölümde sık görülen astrositomlar ve medülloblastom başta olmak üzere diğer santral sinir sistemi tümörlerine ve tedavilerine değinilecektir.

Summary:

Central nervous system tumors are the third commonest cancer among children in Turkey. These tumors can occur at any age during childhood. Because of its frequent occurrence, correct differential diagnosis of tumor-related signs and symptoms are essential. CNS tumors usually develop in the posterior fossa including cerebellum, fourth ventricle and pons. Other-tumor sites are cerebral hemispheres, suprasellar areas and spinal cord. Some genetic diseases such as neurofibromatosis and tuberous sclerosis may be accompanying in the patient.

This chapter gives detailed information mainly about astrocytomas and medulloblastoma as well as other tumors of the central nervous system and their treatment.

Astrositomlar, tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %40-45’ini oluşturmurlar⁽¹⁾. Bu grupta en sık görülen tümörlerdir. Glial kökenli diğer tümörlerin nadir olması nedeniyle, sıklıkla astrositom yerine gliom ifadesi de kullanılır. Astrositom dışında nadir görülen diğer glial tümörler, pleomorfik ksantroastrositom, subependimal dev hücreli astrositom, gangliogliom, desmoplastik infantil gangliogliom, astroblastom, ependi-mom ve oligodendrogliomlardır.

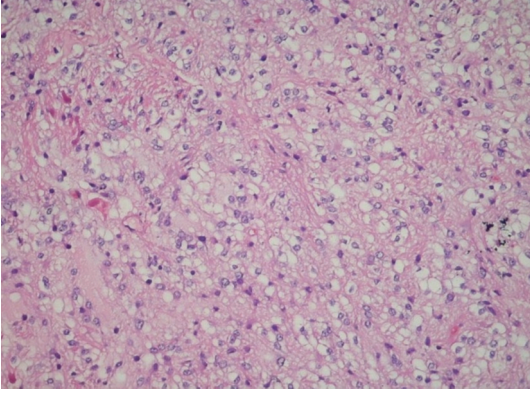
Okul ve ergenlik döneminde daha sık görülürler. Astrositomlarda erkek/kız oranı 1.1’dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu tümörleri malignite derecesine göre I ile IV arasında derecelendirmektedir⁽²⁾. Bu tümör-ler;

a) Derece I: Piloitik astrositomdur. Fibriler bir zemin, nadir mitoz ve klasik olarak Rosenthal lifleri vardır. Benign davranır. Çok iyi sınırlı olup yavaş büyürler (Şekil 1).

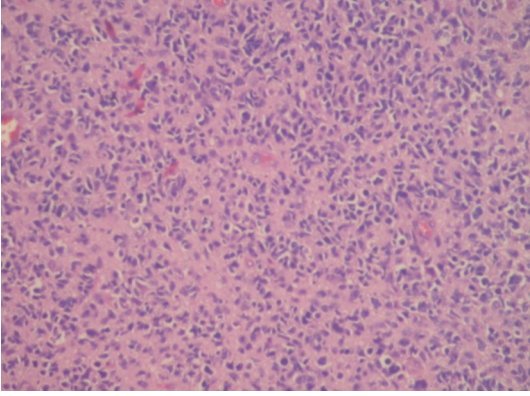
b) Derece II: Diffüz veya fibriler astrositom olup daha sellüler ve infiltratiftir, anaplastik değişiklikler gelişebilir.

c) Derece III: Anaplastik astrositomdur. Belirgin hücresel atipiyeye sahip olup oldukça sellülerdir. Lokal olarak invazif ve agresiftirler (Şekil 2).

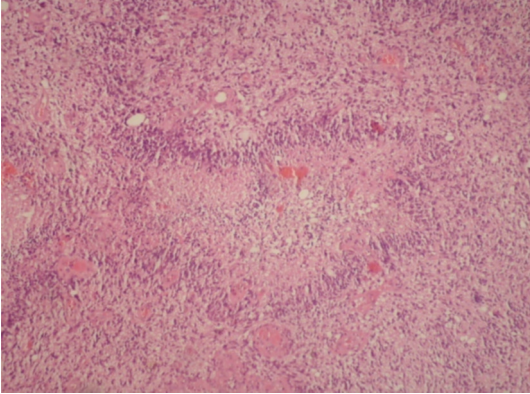
d) Derece IV: Glioblastoma multiformedir. Tümörde nükleer atipi artışı, psödopalizadlar ve multinükleer dev hücreler bulunur (Şekil 3).



Şekil 1: Piloşitik astrositom: Fibriler bir zeminde, nadir mitoz ve Rosenthal lifleri görülmektedir (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi).



Şekil 2: Anaplastik astrositom: Hücresel atipi ve sellülarite artışı dikkati çekmektedir (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi).



Şekil 3: Glioblastoma multiforme: Nükleer atipi artışı, psödo-palizadlar ve multinükleer dev hücreler bulunmaktadır (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi).

DÜŞÜK DERECELİ ASTROSİTOMLAR

WHO'ya göre derece I ve II astrositomlar düşük dereceli astrositomlar olarak bilinirler. Bu grup tümörler çocuklarda en sık görülen beyin tümörü grubudur ve

tüm primer beyin tümörlerinin %35-40'ını oluştururlar. Genelde 10 yaş altında görülürler. Serebelluma yerleşenlerin %80-85'i pilositik, %15'i diffüz veya fibriller astrositomlardır. Bunun dışında supratentoriyel bölgede optik traktus, talamik ve hipotalamik bölgelerde pilositik, fibriller, nadiren pilomiksoid astrositomlar görülebilir. Diğer yerleşim yerleri tektum ve spinal kanaldır. Spinal kanalda en sık görülen tümörler de düşük dereceli astrositomlardır. Nöroksis yayılımı %3-5 oranında görülebilir ve daha çok periventriküler ve hipotalamik yerleşimli astrositomlarda beklenir⁽³⁾. Shunt aracılığıyla periton metastazı olabilir. Nadiren spinal kordondaki bir astrositom supratentoriyel metastaz da yapabilir⁽⁴⁾.

Düşük dereceli astrositomlar geç transformasyon ile malign özellik kazanabilir ve veredesi yükselebilir⁽⁵⁾. Bu fenomen erişkin astrositomlarında daha sık görülür. Ancak çocuklarda derece yükselmeden de, düşük dereceli bir astrositomda hızlı büyümler olabilir.

Hastalığın klinik belirti ve bulguları tümörün yerleşim yerine göre değişir.

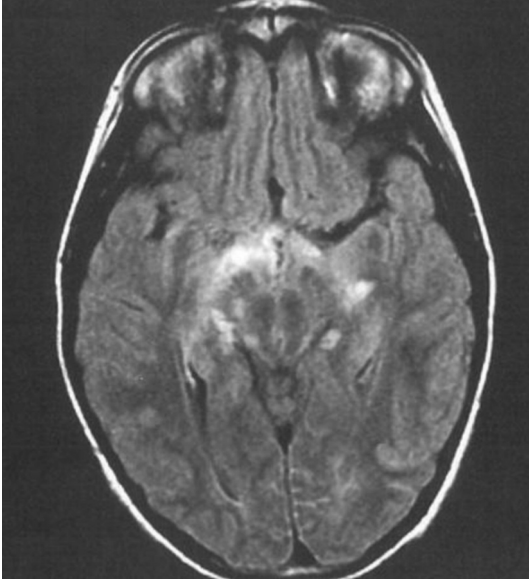
a) Serebellum: Bu bölgedeki düşük dereceli astrositomlar hemisferler veya vermisten köken alırlar (Şekil 4). Tümör düzgün sınırlı olup genelde eksizyonu kolaydır. Nadiren serebellar pediküller aracılığıyla beyin sapına uzanabilirler. Dördüncü ventrikül basısıyla beyin omurilik sıvısı (BOS) akışı tıkanır ve kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) yol açarlar. Klasik belirti triadı "sabahları olan baş ağrısı, kusma ve görme bozuklukları"dır⁽⁶⁾. Yavaş gelişen KİBAS'da ise okul başarısında düşme, yorgunluk, enerji ve motivasyon eksikliği, kişilik ve davranış değişiklikleri, aralıklı baş ağrısı görülebilir. Bebeklerde irritabilite, anoreksi, gelişimsel basamaklarda gecikme (yürüme gibi), kazanılmış entelektüel ve motor becerilerin kaybı gözlenebilir.



Şekil 4: MRG'da aksiyel kesitte kistik serebellar astrositom.

b) Serebral hemisferler: Supratentoriyel lezyonların çoğu serebral hemisfere yerleşmişlerdir. Sıklıkla derece I ve II astrositomlar görülür. Bu bölgedeki lezyonların ayırıcı tanısında pleomorfik ksantroastrositom, gangliogliom ve oligodendrogliom düşünülmelidir.

c) Orta hat (optik traktus, talamik-hipotalamik): Genelde 5 yaş altında ortaya çıkarlar. Histopatolojik olarak çoğu pilositik astrositomdur (Şekil 5). Bu bölgedeki tümörler görme alanı defektleri, ekzoftalmus, diensefalik sendrom ve endokrinopatilerle kendini gösterir. Hastada anoreksi, blumia, kilo kaybı veya obezite, somnolans, mizaç dalgalanmaları, büyüme geriliği, diabetes insipidus, erken veya geç puberte ve hipotalamo-hipofizer tutuluş olduğunu gösterir. Optik gliomların %15-30'unda nörofibromatozis tip-1 olaya eşlik eder⁽⁷⁾. Buna karşın nörofibromatozis tip-1'lilerin %10-15'inde optik gliom görülür. Tek veya çift taraflı optik sinir tutuluşu genelde NF-1'li hastalarda görülürken, kiazmatik tutuluş daha çok NF-1 olmayan hasta-larda gözlenir.



Şekil 5: Aksiyel MRG kesitinde suprasellar bölgede görülen bir astrositom.

ç) Beyin sapı: Pons veya medülla, servikomedüller ve orta beyin (tektum ve tegmental) olmak üzere 3'e ayrılır⁽⁸⁾. Ayrıca lezyonun doğasına göre egzofitik, kistik, fokal ve diffüz olarak karşımıza çıkar. Manyetik rezonans görüntüleme bulgularına dayanarak ponsdaki lezyonların %80'i diffüz ve intrinsik lezyonlardır. Bunlar daha çok yüksek dereceli tümörler iken, geri kalan %20 (mezensefalondaki fokal lezyonlar, 4. ventrikül tabanında dorsal egzofitik veya servikomedüller tümörler) daha çok düşük dereceli lezyonlardır. Belirtileri arasında 5. ve 9. kraniyal sinir tutuluşları, uzun traktus tutuluşu bulguları ve ataksi bulunur. Hidrosefali nadirdir. Nadiren

uyku apnesi, davranış değişiklikleri (patolojik gülme, okulu red) olabilir⁽⁹⁾.

d) Spinal kanal: Çocuklarda intramedüller spinal tümörler, omuriliğin herhangi bir yerinde olabilirler (Şekil 6). Spinal kanalın bileşenlerine kompresyon yaparak belirtiler oluştururlar. Çocukta veya ergende lokalize bel ağrısının olması ve özellikle yatariken fazla, oturunca azalması omurilik tümörü kuşkusunu doğurur. Tümöre bağlı sırt ağrısı, yatar pozisyonda veya Valsalva manevrasıyla artar. Fizik bakı bulguları arasında gövdenin fleksiyonuna direnç, paraspinal kas spazmı, spinal deformite (özellikle progresif skolyoz), yürüme bozukluğu, kas gücü kaybı (gevşek veya spastik), refleks değişiklikleri (özellikle kolları azalmış, bacaklarda artmış), tümörün bulunduğu düzeyin altında duyuşsal bozukluk (%30) ve terleme azalması, ekstensör plantar yanıtlar (Babinski işareti), üriner veya anal sfinkterde bozulma, deride veya vertebra arkalarında orta hat kapanma defektleri ve nistagmus (üst servikal kord lezyonlarında) sayılabilir⁽²⁾.



Şekil 6: Toraksik düzeyde spinal düşük dereceli bir astrositom.

f) Nadir yerler: Düşük dereceli astrositomlar bazal gangliyonlara da yerleşebilir.

Astrositomların sağaltımında cerrahi eksizyon ilk seçenek olup tümörün yerleşim yeri burada belirleyici role sahiptir. Serebellum ve serebral hemisferde yerleşmiş olanlar tam veya tama yakın çıkarılabilirler. Ancak optik traktus, talamik-hipotalamik gibi orta hatta, beyin sapında veya spinal kanalda olan tümörler tam olarak çıkarılamayabilir. Pilositik astrositomlar yavaş büyür ve iyi sınırlıdır. Bu nedenle posterior fossa ve hemisferik tümörlerin çoğunda tam eksizyon olanaklıdır. Buna karşın diffüz düşük dereceli astrositomlar infiltratif olup daha az oranda tamamen çıkarılabilirler.

Postoperatif dönemde önemli derecede kalıntı tümörü olan hastalarda, tekrar bir operasyonla progresif tümörü çıkarmak çok riskli ise, ek sağaltım yöntemleri düşünülmelidir.

Tam olarak çıkarılmış veya bir miktar kalıntının olduğu düşük dereceli astrositomlara adjuvan sağaltım verilmeyip izlenebilir. Cerrahisi yapılamamış derin yerleşimli tümörlerde radyoterapi etkilidir⁽¹⁰⁾. Tam olarak çıkarılmamış tümörlerde radyoterapi olaysız sağkalım üzerine etkili iken, tüm sağkalım hızı üzerine etkili değildir. O yüzden tam olarak çıkarılmamış bir serebellar astrositomda tekrar cerrahi denenmelidir. Progresyon varsa veya çıkarılamıyorsa ilk planda radyoterapi düşünülmelidir. Radyoterapi dozu, yaşa ve tümör yatağı ve etrafındaki 2 cm çevre dokuya bağlı olarak 5000–5400 cGy arasında değişmektedir. Gamma bıçağı ile radyo-cerrahi, cerrahinin yapılamadığı kalıntı tümörlerde veya fokal rekürenslerde kullanılmaktadır⁽¹¹⁾.

Derin orta hat yerleşimlerinde, hipofiz gibi hayati alanlara radyasyonun uzun dönemde zarar vermesini engellemek için kemoterapi kullanma eğilimi vardır.

Hipotalamikiazmatik gliomlarda radyoterapi tümörü küçültülebilir ve uzun dönemde stabilizasyonu sağlayabilir. Klinik bulgulardan görme keskinliğini artırabilir^(12, 13).

Tümör progrese olduğunda, 5 yaşın üstündeki çocuklarda genelde radyoterapi verilirken, 5 yaşın altında radyoterapi kemoterapiden sonra verilmektedir^(14, 15).

Tümörde progresyon saptandığında, tekrar cerrahi mümkün değilse ve çocuğun yaşının küçüklüğü nedeniyle radyoterapi geciktirilmek isteniyorsa veya radyoterapi almış bir çocukta tümör büyüyorsa kemoterapi düşünülebilir⁽¹⁶⁾. Ancak bu denemelerde tam yanıt elde etmek genelde mümkün olmamıştır. Daha çok stabil hastalık, nadiren parsiyel yanıtlar elde edilmektedir.

Yeni tanı aldıktan sonra progresyon gösteren tümörlerde en iyi çalışılmış rejim karboplatin-vinkristin rejimidir. Alman HIT LGG-96 çalışmasında hipotalamikiazmatik gliomlu küçük çocuklarda bu rejim ile radyoterapiyi uzun süre erteleyebilmek mümkün olmuştur⁽¹⁷⁾. Karboplatin-vinkristin kombinasyonu ile hastaların %56'sında radyolojik yanıt elde edilirken, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım 5 yaşın altında %74 ve üzerinde ise %39'dur⁽¹⁸⁾.

Karboplatin-vinkristin kombinasyonunu 6-tioguanin, prokarbazin, CCNU, vinkristinden oluşan TPCV kombinasyonu ile birleştiren Dana-Farber deneyimi 10 yaşın üzerindeki çocuklarda %71 progresyonsuz sağkalım elde etmiştir⁽¹⁹⁾. Haftalık yüksek doz vinblastin (30 mg/m²) uygulamaları ile de 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hızı %67 ve %34 bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Progresif optik traktus gliomlarında SFOP grubunun 6 ila 10 (Prokarbazin, karboplatin, vinkristin, etoposid, CDDP, siklofosamid) rejimiyle %42 objektif yanıt alınmıştır⁽²¹⁾. Ancak elde edilen yanıtların çoğu da stabil hastalık veya minör yanıtlardır.

Temozolomid, pediatrik düşük dereceli gliom çalışmalarında etkili bulunmuştur. Temozolomid 200 mg/m²/gün (5 gün; 4 haftada bir) (2-12 kür) %49-57 olaysız sağkalım hızı sağlamıştır^(22, 23). Hematolojik toksite ve bulantı en sık görülen yan etkisidir.

Tam rezeksiyon en önemli prognostik etmendir. Serebellar astrositomda radikal rezeksiyon (>%90) yapıldığında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hızları %75-100 arasında değişmektedir⁽²⁴⁻²⁷⁾. Beyin sapı invazyonu, rezeksiyonu güçleştirerek başarı şansını düşürebilir.

İk cerrahi sonrası tümör kalıntısı varsa, bu tümör izlenmelidir. Tümör büyüyebileceği gibi, regresyona da uğrayabilir. Spontan regresyon oranı bir seride %45 olarak gözlenmiştir⁽²⁸⁾. Bu nedenle hastalara 6 ayda bir radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

NF-1 zemininde gelişmiş optik traktus gliomlarında daha sessiz bir gidiş ve daha fazla uzun progresyon-suz sağkalım beklenir⁽²⁹⁾.

Bir astrositomda rekürens geliştiğinde, mümkünse cerrahi olarak yaklaşılmalıdır. Tamamen çıkarılamayacaksa, ilk verilen sağaltıma göre kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmelidir.

Bir varyant grup olan pilomiksoid astrositomların tekrarlama ve spinal yayılma şansı daha yüksektir.

YÜKSEK DERECELİ ASTROSİTOMLAR

Anaplatik astrositom (derece III), glioblastoma multiforme (derece IV) ve maliyn astrositik komponent-teng zengin karışık hücreli gliomlar bu gruba girerler. Yüksek dereceli astrositomlar, primer beyin tümörleri-nin irradiasyonundan yıllar sonra sekonder olarak da görülebilmektedir⁽³⁰⁾.

Beyin sapı gliomları hariç tutulduğunda, yüksek dereceli astrositomların çoğu hemisferik yerleşimlidir. Bunun dışında %25 derin orta hat yapılarında, az oranda da serebellumda yüksek dereceli tümör görülebilir.

Supratentoriyel lezyonlarda belirti ve bulgular tümörün yeri ve büyüklüğü ile ilişkilidir (Şekil 7). En sık belirtiler baş ağrısı ve nöbet geçirmedir. Birinci motor nöron tutuluşuna ait nörolojik bulgular elde edilir.

Yüksek dereceli astrositomlar, santral sinir sistemi içinde %3 oranında disseminasyon gösterebilir⁽³¹⁾. Ekstranöral metastazlar da %7 oranında görülebilir⁽³²⁾. Bunların çoğu, kemik (kafa kemikleri pelvis, verte-bra, akciğer, lenf bezleri, karaciğer, kosta ve humerus gibi tübüler kemikler), lenf bezi, visseral organlara (akciğer, plevra) veya shunt aracılığıyla olan periton metastazlarıdır.

Yüksek dereceli astrositomların sağaltımı güç ve zorluklarla doludur. Tümör radyoterapive kemoterapiye dirençli olup maksimum cerrahi çok önemlidir.



Şekil 7: Aksiyel MRG kesitinde motor korteksi tutan yüksek dereceli bir astrositom.

İnfiltratif doğaları nedeniyle bu tümörlerin tamamen çıkarılmaları pek mümkün değildir. Olguların %20-25'inde, corpus callosumdan geçiş nedeniyle kontralateral hemisfer de tutulabilir. Bu olgularda cerrahinin esas amacı tümör yükünü azaltmaktır. Tam veya tama yakın tümörü çıkan hastalar, tümörü kısmen çıkarılan veya yalnız biyopsi yapılan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptirler. Kötü nörolojik sonuçlara yol açmadıktan sonra maksimum tümör küçültülmesi önerilmektedir.

Yüksek dereceli astrositomlarda operasyon sonrası verilecek irradiasyon sağkalımı artırmaktadır. Saha, tümör yatağını ve 2 cm normal çevre dokuyu da içermelidir. Beş yaşın üzerindeki çocuklarda radyoterapi dozu 5000-6000 cGy'dir.

CCG-945 protokol sonuçlarına göre çocuklarda adjuvan kemoterapinin (CCNU, vinkristin ve prednizon) postoperatif radyoterapiden sonra verilmesi, hiç kemoterapi verilmeyenlere göre sağkalım hızlarında 3 kata yakın artış sağlamıştır (%18'e %46)⁽³³⁾. Bir günde 8 ilaç (vinkristin, lomustin, prokarbazin, hidroksiüre, sisplatin, sitozin arabinozid, prednizon ve dimetil-triazenoimidazol-karboksamid) uygulamasının da, CCG-945 protokolündeki kemoterapiyle alınan sağkalım hızlarından farkı yoktur ve her iki grupta da 5-yıllık sağkalım hızı %30-35 arasındadır⁽³⁴⁾. Progresyonsuz sağkalım hızı 5 yılda yaklaşık olarak %33'tür.

Bunun dışında yüksek dereceli gliomlarda, karboplatin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid, topotekan, irinotekan ve temozolomid ile çok sayıda tek veya kombin ilaçlı faz-II çalışmaları yapılmıştır⁽³⁵⁾. ICE protokolü ile alınan yanıtlara bakıldığında, 2-yıllık sağkalım hızı %30 bulunmuştur⁽³⁶⁾. Bu kemoterapi protokolünün toksisitesi oldukça yüksektir.

Üç yaş altındaki çocuklarda yüksek dereceli glial tümörlerle ilgili bildirilen çalışma azdır. Bir günde 8 ilaç rejimi ile 3-yıllık progresyonsuz sağkalım hızı anaplastik astrositomda %44 iken, GBM'de %0'dır⁽³⁷⁾. Bir başka çalışmada ise sisplatin-etaposid kombinasyonunun siklofosfamid-vinkristinle alterne kullanılarak elde edilen 5-yıllık sağkalım hızları, anaplastik astrositomda %50 ve GBM'de %43'tür⁽³⁸⁾.

Çocuklarda rekürren veya refrakter yüksek dereceli astrositomlarda temozolomid faz-II çalışmasında objektif yanıt oranları düşük bulunmuştur⁽³⁹⁾.

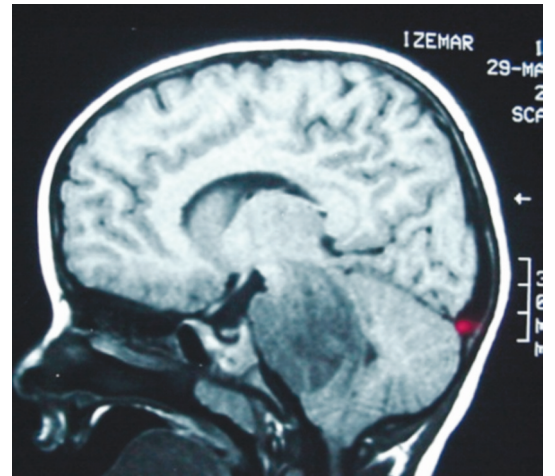
Tümörün cerrahi olarak tam çıkarılması prognozu etkiler, sağkalımı uzatır. Ancak, bu grup tümörlerde prognoz genelde kötüdür.

BEYİN SAPI GLİOMU

Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %8-12'sini oluştururlar (Şekil 8). Her yaşta görülmekle beraber 7-9 yaş arasında sık görülürler.

Beyin sapı gelişimlerinin histopatolojisine bakıldığında, çoğunun yüksek proliferasyon kapasitesine sahip glioblastom olduğu görülür. MRG bulguları genelde tümörün histolojik derecesiyle koreledir⁽⁴⁰⁾. Çoğu tümör diffüz intrensik pons gliomu olarak adlandırılır. Stereotaktik yöntemle alınan biyopsilerde, genelde maliyn infiltratif astrositom saptanmakla beraber, bu bölgede nadiren düşük dereceli gliomlar da saptanabilir.

Beyin sapı gliomlarında cerrahi genelde olası olmadığından radyoterapi verilmektedir. Prognoz son derece kötü olup Alman HIT-GBM sonuçlarına göre radyoterapi ve kemoterapi ile 1 yıllık sağkalım hızı %40 olarak bildirilmektedir⁽⁴¹⁾. Yakın zamanda kullanılan vinorelbin-nimotuzumab kombinasyonu 2 yıllık progresyonsuz-sağkalım hızı %30'lara çıkmıştır⁽⁴²⁾.



Şekil 8: Sagittal BT kesitinde diffüz pons gliomu.

ASTROBLASTOM

Astroblastom nadir bir glial tümördür. Genelde cerebral hemisferlerden köken alır. Glioblastomu taklit edebilir. Radyolojik olarak iyi sınırlı, lobüle, kistik veya solid büyük bir kitle olarak karşımıza çıkar. Histolojik olarak iyi diferansiye (düşük dereceli) ve anaplastik (yüksek dereceli) olmak üzere 2 şekilde görülür. Düşük dereceli formda tam eksizyon yeterli iken, anaplastik olanlarda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yüz güldürücü sonuçlar vermemektedir⁽⁴³⁾.

EPENDİMOM

Ependimomlar tüm beyin tümörlerinin %9'unu oluştururlar. Olguların çoğu 4 yaş altındadır. NF-2'li hastalarda ependimom görülme sıklığı artmıştır.

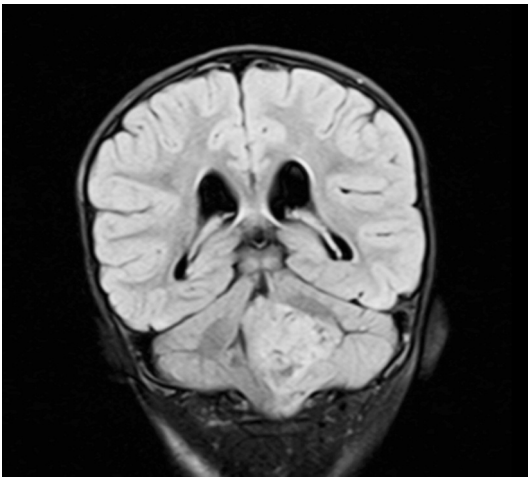
Genelde posterior fossada olup dördüncü ventrikül köken alırlar (Şekil 9). Tümörün az bir kısmı supratentoriyel yerleşimlidir. Nadiren üçüncü ve lateral ventriküllerden de oluşabilir. Ependimomlar, spinal bölgede astrositomlardan sonra ikinci sıklıkla gözükürler. Tümör iyi sınırlı olup kalsifikasyon, hemoraji veya kist içerebilir. Tüm ependimomların onda biri spinal kanaldadır.

WHO'ya göre 3 çeşit ependimom vardır⁽⁴⁴⁾:

a) Derece I: Subependimom ve miksoepapiller ependimom.

b) Derece II: Sellüler ependimom, papiller ependimom ve berrak-hücreli ependimom olmak üzere 3 alt tipi vardır. Solid ve iyi sınırlı tümörlerdir.

c) Derece III: Anaplastik (maliyn) ependimom.



Şekil 9. Dördüncü ventrikül kökenli ependimom.

Ependimoblastomlar da son ederce maliyn tümörler olup ependimomlar arasında yer almazlar. Bunlar maliyn primitif nöroektodermal tümörlerdir.

Ependimomlar BOS yoluyla yayılırlar. Ekstranöral yayılım nadiren beklenir. Akciğer, karaciğer ve peritona yayılabilir.

Ependimomların sağaltımı cerrahidir. Amaç tümörü tamamen çıkarmak olmalıdır. Tam çıkarılamayan tümörlerde, cerrahi tekrar denenmelidir. Ancak dördüncü ventrikülde ve spinal bölgede yer alan ependimomun cerrahisi genelde zordur.

Radyoterapi tedavide önemli bir yere sahiptir. Total rezeksiyon yapılmış ve radyoterapi almış hastalarda sağ kalım %65-80 arasında beklenmektedir. Günümüzde konformal radyoterapi teknikleri özellikle küçük çocuklardaki radyoterapi yan etkilerinin azaltmada önemlidir.

Ependimom kemoterapiye duyarlı olmakla beraber, kemoterapi post-op kalıntısı olan çocuklarda uygulanır. Mikroskopik hastalığı yok etmede etkilidir. Bu amaçla vinkristin, etoposid, karboplatin, sisplatin ve siklofosfamid kullanan rejimler tercih edilebilir⁽⁴⁵⁾. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulamaları başarılı olmamıştır. Supratentoriyel ependimomlarda yapılan gözlemler, anaplastik histolojide bile total eksizyonun yeterli olabileceğini göstermektedir⁽⁴⁶⁾.

OLİGODENDROGLİOM

Çocukluk beyin tümörlerinin %1'ini oluşturur. Genelde supratentoriyel yerleşir, frontal lobta daha fazla görülürler. Radyolojik görüntülemelerde sıklıkla kalsifikasyon gösterirler. Tipik olarak tümörde 1. kromozomun uzun kolu ve 9. kromozomun kısa kol kaybı olur. Bu bulgular prognozun iyi olacağına da işaret eder. Bu genetik değişiklikler oligodendrogliomu astrositomdan ayırır.

Oligodendrogliomların düşük dereceli ve yüksek dereceli formları bulunmaktadır. Tedavisi cerrahidir. Total çıkarılamayanlara radyoterapi verilebilir veya radyoterapi progresyon durumlarına saklanmalıdır. Anaplastik olanlarda temozolamid önerilmektedir⁽⁴⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92: 3155-3164.
2. Atlas M. Central Nervous System Malignancies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (Ed. Lankowsky P), 4th ed., Elsevier Academic Press, Burlington, 2005, pp 512-529.
3. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, et al. Tumors of the central nervous system. In: *Principle and Practices of Pediatric Oncology* (Eds. Pizzo PA, Poplack DG), 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp830-840.
4. Rickert CH. Extraneural metastasis of pediatric brain tumors. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 309-327.
5. Abel TJ, Chowdhary A, Thapa M, et al. Spinal cord pilocytic astrocytoma with leptomeningeal dissemination to the brain. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2006; 105:508-514.
6. Schwartz AM, Ghatak NR. Malignant transformation of benign cerebellar astrocytoma. *Cancer* 1990; 65:333-336.
7. Kantar M. Astrositom. In: *Pedatrik Onkoloji* (Ed. Özkan MA). İstanbul 2009, 735-45.
8. Housepian EM, Chi TL. Neurofibromatosis and optic pathways gliomas. *J Neurooncol* 1993; 15: 51-55.
9. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D. Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst* 2004; 20:143-153.
10. Hargrave DR, Mabbott DJ, Bouffet E. Pathological laughter and behavioural change in childhood pontine glioma. *J Neurooncol* 2006; 77:267-271.
11. Merchant TE, Zhu Y, Thompson SJ, et al. Preliminary results from a Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localised low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:325-332.
12. Tao ML, Barnes PD, Billett AL, et al. Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:579-587.
13. Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma knife surgery for low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57:1132-1139.
14. Fouladi M, Wallace D, Langston JW, et al. Survival and functional outcome of children with hypothalamic/chiasmatic tumors. *Cancer* 2003; 15:1084-1092.
15. Packer RJ. Chemotherapy: low-grade gliomas of the hypothalamus and thalamus. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32:259-263.
16. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, et al. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr* 2000; 159:692-696.
17. Perilongo G. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood low-grade glioma. *J Neurooncol* 2005; 75:301-307.
18. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy - report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma -HIT-LGG 1996- of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Klin Padiatr* 2004; 216:331-342.
19. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86:747-754.
20. Heath JA, Turner CD, Poussaint TY, et al. Chemotherapy for progressive low-grade gliomas in children older than ten years: the Dana-Farber experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:497-504.
21. Cappellano AM, Petrilli AS, da Silva NS, et al. Single agent vinorelbine in pediatric patients with progressive optic pathway glioma. *J Neurooncol* 2015; 121(2): 405-12.
22. Laithier V, Gril J, Le Delay MC, et al. Progression-free survival in children with optic pathway tumors: dependence on age and the quality of the response to chemotherapy- the results of the first French prospective study for the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 21:4572-4578.
23. Khaw SL, Coleman LT, Downie PA, Heath JA, Ashley DM. Temozolomide in pediatric low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 808-811.
24. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007; 9:161-168.

25. Gajjar A, Sanford RA, Heideman R, et al. Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2792-2799.
26. Pollack IF, Claassen D, al Shboul Q, et al. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995; 82:536-547.
27. Gunny RS, Hayward RD, Phipps KP, Harding BN, Saunders DE. Spontaneous regression of residual low-grade cerebellar pilocytic astrocytomas in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35:1086-1091.
28. Opocher E, Kremer LCM, da Dalt L, et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer* 2006; 42:1807-1816.
29. Perilongo G, Moras P, Carollo C, et al. Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility. *J Child Neurol* 1999; 14:352-356.
30. Kantar M, Cetingül N, Kansoy S, et al. Radiotherapy-induced secondary cranial neoplasms in children. *Childs Nerv Syst* 2004; 20:46-49.
31. Benesch M, Wagner S, Berthold F, Wolff JE. Primary dissemination of high-grade gliomas in children: experiences from four studies of the Pediatric Oncology and Hematology Society of the German Language Group (GPOH). *J Neurooncol* 2005; 72: 179-183.
32. Marchese MJ, Chang CH. Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer* 1990; 65: 2771-2778.
33. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989; 7:165-177.
34. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Childrens Cancer Group. J Clin Oncol* 1995; 13:112-123.
35. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, et al. Tumors of the central nervous system. In: *Principle and Practices of Pediatric Oncology* (Eds. Pizzo PA, Poplack DG), 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp830-840.
36. Cairo MS, Shen V, Krailo MD, et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report. *JPediatr Hematol Oncol* 2001; 23:30-38.
37. Geyer JR, Finlay JL, Boyett JM, et al. Survival of infants with malignant astrocytomas. A Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1995; 75:1045-1050.
38. Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, et al. Treatment of infants with malignant gliomas: The Pediatric Oncology Group experience. *J Neurooncol* 1996; 28:245-256.
39. Lashford LS, Thiesse P, Jouvet A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4684-4691.
40. Kwon JW, Kim IO, Cheon JE, et al. Paediatric brain-stem gliomas: MRI, FDG-PET and histological grading correlation. *Pediatr Radiol* 2006; 36:959-964.
41. Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol* 2006; 79:281-287.
42. Massimino M, Bode U, Biassoni V, Fleischhack G. Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2011 Feb; 11(2):247-56.
43. Kantar M, Ertan Y, Turhan T, et al. Anaplastic astroblastoma of childhood: aggressive behavior. *Childs Nerv Syst* 2009; 25(9): 1125-9.
44. Smyth MD, Rubin J. Ependymoma. In: *Pediatric CNC tumors* (Eds. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D). Springer, Second edition, 2010, Berlin, pages 67-83.
45. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol.* 2007 Aug; 8(8):696-705.
46. Venkatramani R, Dhall G, Patel M, et al. Supratentorial ependymoma in children: to observe or to treat following gross total resection? *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Mar; 58(3):380-3.
47. Mikkelsen T, Doyle T, Anderson J, et al. Temozolomide single-agent chemotherapy for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma. *J Neurooncol.* 2009; 92(1):57-63.



MEDULLOBLASTOM

Dr. Gülsan Yavuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Medulloblastoma çocuklarda 0-14 yaş grubunda en sık görülen SSS tümörüdür. Medulloblastomanın histopatolojik özelliklerine göre multipl subtipleri tanımlanmıştır. Klasik medulloblastoma olguların büyük bir bölümünü oluşturur. Medulloblastomanın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte 4 farklı moleküler subtip belirlenmiştir ve karakteristik, klinik ve genetik özelliklerle beraberdir. Standart risk medulloblastomada cerrahi, radyoterapi ve adjuvan kemoterapiyle birlikte 5 yıllık yaşam süreleri %75-90' dır. Yüksek risk hastalarda kraniyospinal radyoterapi ve kemoterapiyle birlikte 5 yıllık hastaliksız yaşam süreleri %40-60' ır.

Summary:

Medulloblastoma, the most common malignant CNS tumor in children between the ages of 0-14 years. Multiple subtypes of medulloblastoma have previously been recognized based on histopathologic features. The classical medulloblastoma makes up the majority of cases. Recent advances in our understanding of medulloblastoma biology have divided medulloblastoma into four distinct molecular subtypes, which are each associated with characteristic genetic and clinical features. Survival for patients with a standard risk medulloblastoma treated with surgical resection, radiation and adjuvant chemotherapy is 75-90% at 5 years. In high risk patients using craniospinal radiation with chemotherapy, 40-60% of patients are disease-free at 5 years.

Medulloblastoma çocuklarda en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörüdür. 0-14 yaşlar arasında görülen SSS tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Erkek çocuklarda daha sık görülür (1,5/1). Genellikle 10 yaş altında tanı alırlar, ancak erişkinlerde 3. ve 4. dekatta sık olmasa da ortaya çıkabilir. Medulloblastomanın bimodal yaş dağılımı vardır. İlk pik 3-4 yaş arasında görülür. Olguların %15'i süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Bu tümör başlangıçta serebellar glioma olarak değerlendirilmiş, ancak daha sonra Barley ve Cushing tarafından medulloblastoma olarak tanımlanmıştır. Bugün Dünya Sağlık Örgütü [the World Health Organization (WHO)] klasifikasyonuna göre embriyonal tümör grade IV grubu içinde yer almaktadır^(1, 2).

Etyoloji

Medulloblastomanın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik geçişli bazı sendromlarla beraberliği vardır.

Birlikte Olduğu Sendromlar

Medulloblastomanın; nevoid bazal hücreli karsinom (Gorlin-Goltz sendromu), Turcot sendromu tip 2, Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis tip 1, tip 2, Rubinstein-Taybi sendromu, Fanconi anemisi ve Nijmegen sendromu gibi genetik hastalıklarla beraberliği yayınlanmaktadır. Gorlin sendromu ve Turcot sendromunun

medulloblastoma gelişmesi açısından yapısal bir predispozisyon oluşturduğu gösterilmiştir⁽¹⁻⁵⁾.

Gorlin sendromu ve medulloblastoma beraberliği %2'den azdır, ama bu tümörlerin ortaya çıkmasına yol açan moleküler değişikliklerin anlaşılması konusunda araştırmacılara imkan sağlamaktadırlar. Gorlin sendromunda 9. kromozom üzerinde bulunan PATCHED1 (PTCH1) geninde kalıtsal germ hücre mutasyonu vardır. PATCHED1 geninin normal fonksiyonu SHH sinyalini suprese eden reseptörleri kodlamaktır. Gorlin sendromlu hastalar bu germ hücre mutasyonuna ek olarak, medulloblastomalı hastaların karakteristik bir bulgu olarak taşıdığı (SHH subtip medulloblastoma) somatik (tümör spesifik) PTCH1 mutasyonuna da sahiptir. Medulloblastoma ve Gorlin sendromunun beraberliği önemli bir konuya da dikkat çekmektedir. Gorlin sendromlu medulloblastomalı çocuklar nevoid bazal hücreli karsinoma için predispozisyon oluştururlar. Tedaviden yıllar sonra özellikle medulloblastoma için radyoterapi uygulanan bölgelerde nevoid bazal hücreli karsinom geliştiği bildirilmektedir. Burada önemli olan bir husus Gorlin sendromlu çocuklarda medulloblastomanın tedavisi için radyoterapi uygulanmasının riskleridir. Yaşamın erken dönemlerinde Gorlin sendromu tanısı güçtür. Bununla birlikte kosta kemiklerinde anomaliler, makrosefali, falks serebride erken kalsifikasyonların olması bu sendromu akla getirmelidir. Gorlin sendromlu hastaların %3-5'inde medulloblastoma gelişmesi beklenmektedir^(1, 2, 4, 5).

Tip II Turcot sendromu otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır ve Wnt sinyal yolu üzerinde yer alan adenomatöz polipozis koli geninde mutasyon belirlenmiştir. Bu sendrom yaygın kolorektal adenomlar ve ayrıca osteoma, desmoid tümör, çene kistleri gibi kolon dışı lezyonlarla birlikte. Bu hastaların medulloblastoma gelişmesi açısından risk taşırlar. Wnt moleküler yolundaki CTNNB1 ve bazı diğer genlerdeki somatik değişiklikler medulloblastomalı hastaların yaklaşık %10'unda belirlenmiştir. Wnt geninde değişikliklerin olduğu medulloblastomalı hastaların oldukça iyi prognoza sahip oldukları da görülmektedir^(1, 2, 5).

Li-Fraumeni sendromunda germ hücrelerinde TP53 geninde mutasyon belirlenmiştir. Bu sendromu taşıyan hastalarda medulloblastoma ile birlikte farklı santral sinir sistemi tümörleri de gelişir. Bunlar arasında glioma sıklığı daha fazladır^(1, 2, 5, 6).

Klinik Prezantasyon

Medulloblastoma posterior fossa'da sıklıkla 4. ventrikülün tavanından köken alır. Klinik bulgular hastanın yaşına ve hastalığın yaygınlık derecesine (lokal veya dissemine) bağlı olarak gelişir. Klinik bulguları arasında baş ağrısı, kusma, papil ödemi, irritabilite, çift görme,

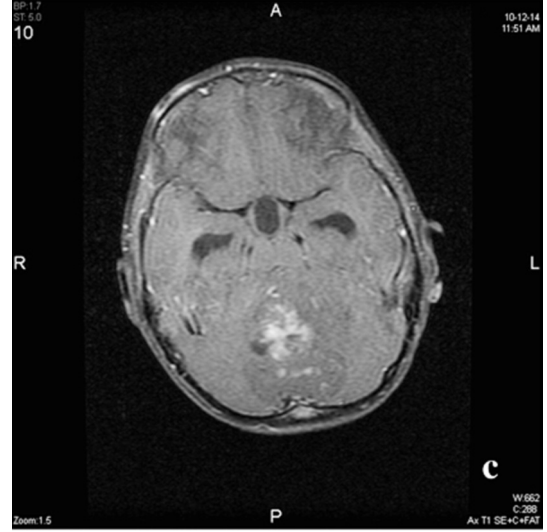
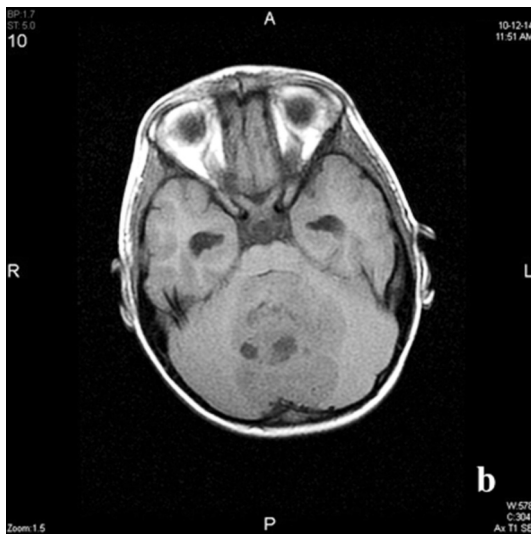
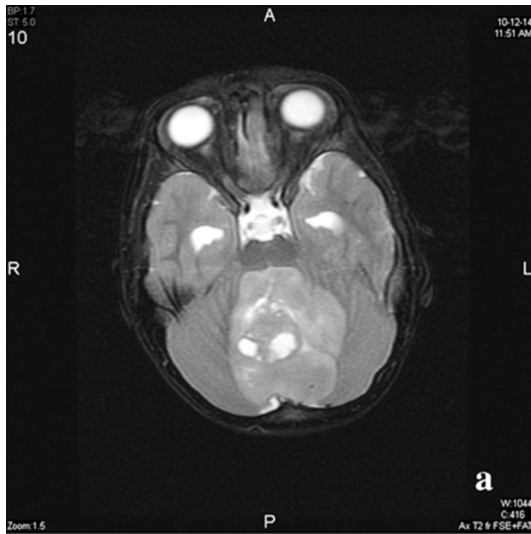
nistagmus ve süt çocuklarına özel olarak baş çevresinin hızlı büyümesi yer alır. Bu bulgular, tümör obstrüksiyonuna sekonder olarak gelişen hidrosefali ve artan kafa içi basıncına bağlı olarak ortaya çıkar. En yaygın bulgu kusma ve baş ağrısıdır; hastaların %80'inde mevcuttur. Hastalar, tümörün agresif biyolojik özelliklerine bağlı olarak 3 aydan kısa bir süre içerisinde tanı alırlar. Baş ağrısı, hastalığın erken dönemlerinde, nonspesifiktir; hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha klasik bir özellik kazanır. Baş ağrısı çocuğu sabah uykusundan uyandırır, daha sonra kusma buna eşlik eder. Bu dönemde kafa içi basıncı artmıştır. Sırt üstü yattığı zaman ağrı şiddetlenir. Tanıda hastaların %50-80'inde bu yakınmalar vardır. Altıncı sinir paralizi çok yaygın bir bulgudur, hastaların %90'ında gelişir. Diğer oftalmolojik bulgular arasında nistagmus ve hastaların %75'inde papil ödemi gelişir^(1, 2).

Süt çocuklarında ve çok küçük çocuklarda tanı daha güç olabilir ve tanı gecikebilir. Süt çocuklarındaki semptom ve işaretler; baş çevresinin hızlı büyümesi, aralıklarla gelen nedeni açıklanamayan letarji tabloları, başını bir yana doğru eğme ve çok net olmayan oftalmolojik bulgulardır. Henüz fontanel ve sütürler açık olduğundan kafa içi basıncı artmasına rağmen papil ödemi gelişmez, ancak papilde solukluk belirlenir. Süt çocuklarında eğer tektal bası gelişirse gözlerin yukarıya bakması mümkün olamaz ve batan gün belirtisi görülür. Bu tablonun görülmesi süt çocuklarında %10'dan daha azdır. Yaş olarak daha büyük çocuklar ve yetişkinlerdeki prezantasyon küçük çocuklarda çok farklı değildir. Erişkin serilerinde tanı konulmasına kadar geçen süre, küçük çocuklara göre hafifçe daha uzundur. Yaş olarak daha büyük hastalarda baş ağrısı, kusma ve ataksi ön plandadır. Tümörün lateral lokalizasyonu ile birlikte serebropontin invazyonu, 6., 7. ve 8. kafa çiftlerinde paralizilere neden olur^(1, 2). Medulloblastomalı hastalar akut bir tabloyla başvurabilirler. Bu durum ancak tümör içine kanama olduğunda gelişir. Hastalar şuur değişiklikleri, koma ile prezante olurlar ve akut hidrosefali, direkt beyin sapı basısına sekonder olarak ortaya çıkar.

Radyolojik Görüntüleme

Medulloblastoma kontrast madde verilmeden çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde hiperdens, ödem ile çevrili, iyi sınırlı, serebellar vermis yerleşimli tümöral kitle olarak görülür. Kontrast madde ile çekilen BT'de ise 10 yaş altındaki çocuklarda homojen bir opaklaşma görülür. Tümöral kitle içinde kist oluşumu (%59) ve kalsifikasyonlar (%22) görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme T1A sekanslarında homojen, izo-hipodens sinyal, T2A sekanslarda değişken; hipo-izo sinyal ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda ise hiperdens görünüm vardır (Şekil 1). T2 ağırlıklı görüntülerde tümör

hiperdens veya daha büyük sıklıkla miks sinyal özellikleri taşır. Bunun nedeni de küçük intratümöral kistler, kalsifikasyon ve küçük hemoraji alanlarına bağlıdır. Süt çocuklarında medulloblastomanın yaygın nodülerite özelliği olduğundan multipl, ayrı, kontrast madde tutan kitleler (üzüm salkımına benzer bir görünüm) olarak görülür. Hem difüzyon görüntüleme hem de MR spektroskopisi medulloblastomayı diğer posterior fossa tümörlerinden ayırır. MR spektroskopide tipik olarak artmış kolın pikleri (membran metabolizması artmış, hızlı proliferasyon olan tümör örneği) belirlenir. Taurin piklerinin görünmesi PNET-medulloblastomayı glial tümörlerden ayırır. Fonksiyonel görüntüleme teknikleri; PET ve SPECT, rekürren hastalığı skar dokusundan ayırt edilmesi için de kullanılabilir^(1, 2, 7).



Şekil 1. 5 yaşında erkek çocuk. a) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde arka fossa yerleşimli IV. ventrikülü oblitere eden, içerisinde kistik ve nekrotik alanlar barındıran kitle; b) T1 ağırlıklı görüntüde lezyon gri cevhere yakın intensitede ve kistik alanları daha hipointens yapıda; c) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde lezyon santralinde patolojik kontrast tutulum alanları; d) Sagittal kesitte santral kistik ve kontrastlanan alanlar yanı sıra serebellar tonsilin inferior herniasyonu ve ventriküler dilatasyon net olarak izlenebilmektedir (Prof. Dr. Suat Fitöz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Radyoloji arşivinden).

Patolojik Klasifikasyon

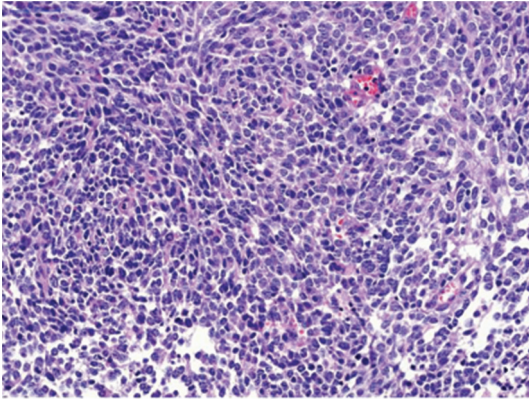
Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yeni oluşturduğu klasifikasyona göre medulloblastoma klasik, desmoplastik, nodüler, belirgin nodülerite gösteren medulloblastoma, anaplazik ve büyük hücreli olmak üzere 5 histopatolojik gruba ayrılmıştır^(1, 2).

Klasik Medulloblastoma: Küçük yuvarlak, koyu bazofilik hiperkromatik çekirdekli, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Çok yoğun mitoz vardır, selüleritesi yüksektir ve mitotik aktivitesi yüksektir (Şekil 2a, b). Homer Wright rozetleri ve psödorozetler değişik şekilde görülür (Şekil 2c). Esas olarak nöronal diferansiyasyon belirtir, glial diferansiyasyonu çok azdır. Değişik derecede nöronal veya glial diferansiyasyon görüldüğü için köken aldığı hücrelerin bipotansiyel diferansiyasyon kapasitesi olan primitif hücreler olduğu düşünülmektedir^(1, 2).

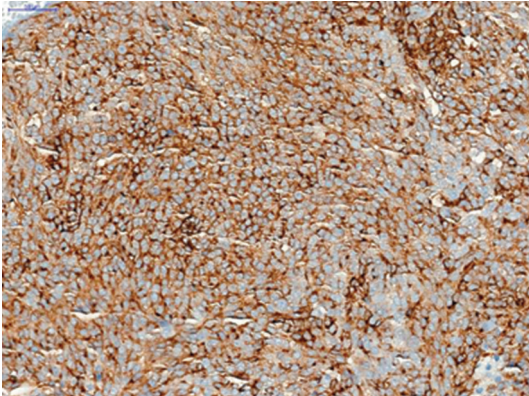
Desmoplastik/Nodüler Medulloblastoma: Çok fazla stromal komponenti vardır ve lateral, serebellar bölgeden köken alır. Erişkinlerde, Gorlin sendromlu süt çocuklarında ve yaşça küçük çocuklarda görülür^(1, 2).

Belirgin Nodülerite Gösteren Medulloblastoma: Desmoplastik medulloblastomanın bir varyantıdır. Bu subtip esas olarak 3 yaş altındaki çok küçük çocuklarda daha sık görülür ve klasik medulloblastomaya göre prognoz daha iyidir^(1, 2).

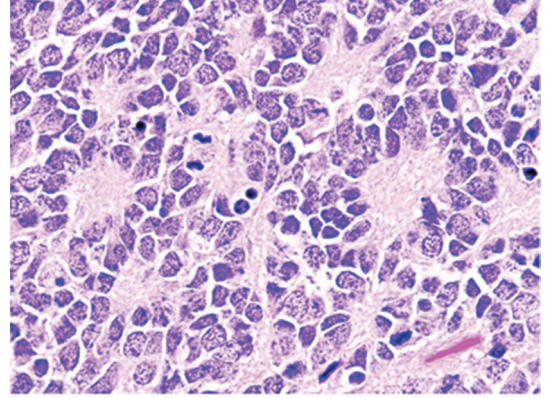
Anaplazik Medulloblastoma: Yüksek mitotik indeks, atipi ve nükleer polimorfizm vardır. Anaplazinin c-MYC beraberliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir^(1, 2).



a



b



c

Şekil 2. a) Düzensiz, koyu nükleuslu, dar sitoplazmalı atipik hücrelerin tabakalar ve rozet benzeri yapılar oluşturduğu izlenmiştir (HE x30); b) Tümör hücrelerinde yaygın sinaptofizin pozitifliği (HE x30); c) Homer cisimcikleri (Prof. Dr. Esra Erden Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı arşivinden).

Büyük Hücreli Medulloblastoma: Tüm olguların %4'ünü oluşturur. Anaplazik ve büyük hücreli medulloblastoma gruplarında tipik olarak sinaptofizin, kromogranin ekspresyonu vardır. Monozomi 22 bu olgularda tanımlanmamıştır. MYC veya MYCN amplifikasyonu gösterirler. Prognozları çok olumsuzdur^(1, 2).

Biyolojik Klasifikasyon ve Prognoz

Histolojik subtip ve klinik sonuçlar arasında korelasyon kurulmuştur. Buna göre nodüler, desmoplastik medulloblastomada prognoz iyileşirken, büyük hücreli medulloblastomada prognoz kötüdür. Son yıllarda genomik metotlarla medulloblastomanın biyolojik olarak farklı subtipleri olduğu belirlenmiş ve bunların klinik özelliklerle beraberliği de gösterilmiştir. Medulloblastoma için karakteristik, genetik, demografik ve klinik özellikleri olan 4 moleküler subtip belirlenmiştir^(1, 2, 8). Tablo 1'de değişik moleküler subtiplerin medulloblastomada görülme sıklığı, en sık görüldüğü yaş grubu, prognoza ilişkisi, yaşam oranları ve belirlenen sinyal yolları üzerindeki etkilenildiği düşünülen genler özetlenmektedir.

	Wnt	SHH	Grup 3	Grup 4
Medulloblastoma subtip (%)	%10	%30	%25	%35
Sık görüldüğü yaş grubu	Büyük çocuk ve adolesan (medyan 10 yaş)	Büyük çocuk ve erişkin	Süt çocuğu ve 10 yaş altı çocuk	Tüm yaş grubundaki çocuklarda (medyan 9 yaş)
Erkek:Kız oranı	1:1	1,5:1	2:1	3:1
Yaşam oranları	>%90	%75	%50	%75
Tanıma metastaz sıklığı (%)	%5-10	%15-20	%40-45	%35-40
Moleküler genetik değişiklikler	CTNNB1, DDX3X, SMARCA4, TP53	PTCH1, SMO, SUFU, GLI1, TP53	MYC, OTX2, SMARCA4	KDM6A, MYCN

Tablo 1. Medulloblastoma subtiplerinin demografik, klinik, genetik ve özellikleri

Grup 3 ve 4 medulloblastoma non-Wnt, non-SHH tümörleri olarak değerlendirilir. Retrospektif çalışmalar bu sınıflıkasyonun önemli prognostik önemi olduğunu göstermiştir. Wnt yolunun aktive olduğu medulloblastomalı hastalarda yaşam oranları %90'ın üstünde olarak belirlenirken, SHH subtip ve grup 4 tümörleri orta derecede (%75) bir yaşam oranına sahiptir. En kötü yaşam oranları %40-60 ile grup 3 medulloblastomalı olgulardır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle (Formalin-Fixed Parafin-Embedded, FFPE) medulloblastomanın (Wnt, SHH, non-Wnt, non-SHH) subgruplarına ayrılması mümkün olmaktadır^(1, 2).

Evrelendirme ve Risk Gruplarının Belirlenmesi

Evrelendirme yapılırken, tanıda tümör yaygınlığı ve cerrahi rezeksiyonun (total veya subtotal) derecesi ile birlikte değerlendirilir. Tam evrelendirme amacıyla, tüm beyin ve medullospinalisin ameliyat öncesi-sonrası manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve post-operatif tümör bölgesinin tekrar MRG ile değerlendirilmesi, ayrıca BOS incelenmesi yapılmalıdır. Medulloblastoma subaraknoid mesafeye yayılır. Büyük serilerde ekstrasöronal yayılım riski %4'ten daha az olarak bildirilmektedir. En sık görülen ekstrasöronal yayılım bölgeleri kemik ve kemik iliğidir (>%80). Lenf bezi, karaciğer, akciğer metastazları da bildirilmiştir. Chang evrelendirme sistemi geçmiş yıllarda kullanılmıştır. Bu sistemde ameliyat öncesi görüntüleme çalışmaları, cerrahın ameliyattaki izlemleri, BOS sitolojisi esas alınarak yapılmıştır. Günümüzde bu sistemin önemli ölçüde modifiye edildiği formu kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu evrelendirme sistemine göre tanıda metastazların olup olmaması halen tek ve en önemli prognoz kriteridir. Lumbal ponksiyon yapılarak elde edilen BOS örneği, ventrikülde alınan BOS örneğine göre daha sensitif olduğu kabul edilmektedir. Lumbal ponksiyonla alınan BOS örneğinin sitolojik incelemesi, mutlaka nöroaksisin MRG sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. BOS örneğinin alınması cerrahi girişimden sonra en az 2 hafta ve üzerindeki bir dönemde yapılmalıdır. Tanıda preoperatif lumbal ponksiyon yapılması, tümörün kitle etkisi yaptığı ve serebellar herniasyon riskinin olabileceği durumlarda kontrendikedir. Cerrahi girişim sırasında yapılan araknoid biyopsisinin bağımsız bir prognoz faktörü olup olamayacağı konusu da halen üzerinde çalışılan bir konudur. Nöroradyolojik görüntüleme çalışmaları metastatik hastalığın (M2-M3) belirlenmesini sağlar ve prognoz açısından önemlidir. Metastatik hastalığın gösterilmesinde MRG'nin sensitivitesi, CT ve myelografiye göre daha yüksektir^(1, 2, 7).

Klasifikasyon	Tanım
T1	Tümör çapı 3 cm Vermiste klasik orta hat pozisyonunda sınırlı, 4. ventrikül tavanında
T2	Tümör çapı 3 cm Komşu yapıya invaze, kısmen 4. ventrikülü dolduruyor.
T3	
T3a	Tümör iki komşu yapıya invaze ve 4. ventrikülü doldurmuştur (aqueduct Silvius, foramen Magendie veya foramen Luschka'ya yayılımla birlikte). Belirgin internal hidrosefali gelişmiştir.
T3b	Tümör 4. ventrikül tabanından ortaya çıkmış veya beyin sapı ve 4. ventrikülü doldurmuştur.
T4	Tümör aqueduct Silvius aracılığıyla 3. ventrikül veya orta beyne yayılmıştır veya üst servikal korda ilerlemiştir.
Metastaz	
M0	Subaraknoid yayılım veya hematogenik metastaz yok
M1	BOS'da mikroskobik tümör hücreleri var
M2	Büyük nodüler tümör metastazları subaraknoid serebral ve serebellar aralığa veya primer hastalık bölgesinden uzakta ventrikül sistemi içinde yayılmıştır (3. ve lateral ventriküller).
M3	Büyük nodüler tümör spinal subaraknoid mesafede vardır.
M4	Ekstrasöronal metastaz

Tablo 2. Chang Evrelendirme Sistemi [Posterior Fossa Medulloblastoma (PNET)]

Prognostik Faktörler

Günümüzde medulloblastomanın prognostik önemi olduğu belirlenen faktörler: 1. Cerrahi rezeksiyon derecesi, 2. Tanıda metastazların belirlenmesi, 3. Çocuğun yaşı.

Rezeksiyon Derecesi

Tümörün %90'dan fazla çıkarılması (near total) veya total olarak rezeke edilmesi günümüzde mikrocerrahi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte hastaların yaklaşık %80'inde mümkün olabilmektedir. Birçok merkezin çalışmaları, gross total tümör rezeksiyonuyla birlikte 5 yıllık progresyonsuz yaşam süresinin uzadığını göstermiştir (gross total rezeksiyon %93, subtotal rezeksiyon %45) (7-9). 'Children's Oncology Group (COG)'un bir çalışmasında postoperatif manyetik rezonans görüntülemesinde 1,5 cm'den büyük rezidüel tümör kitlesinin kalmasıyla birlikte progresyonsuz yaşam süresinin de azaldığı gösterilmiştir^(10, 11).

Tanıda Metastazların Belirlenmesi

Olumsuz bir prognoz kriteridir. Bu durum radyolojik görüntüleme veya BOS incelemesi ile belirlenebilir. Evrelendirme modifiye Chang sınıflıkasyonuna göre yapılmalıdır. Bu sisteme göre M0: metastaz yok, M1-M4: yaygın hastalık olduğunu ifade eder.

Tanıda Yaş

3 yaşın altında tanı alan medulloblastomalı hastalar, 3 yaşın üstünde tanı alan çocuklara göre daha olumsuz prognoza sahiptir. Nedenleri arasında; küçük çocuklarda, tanıda tümörün çok yaygın olması (dissemine hastalık), tümörün tam olarak çıkarılma güçlüğü ve 3 yaştan

küçük çocuklarda kraniyospinal ve posterior fossaya yüksek doz radyoterapi verilmesindeki riskler yer almaktadır. İnfanltardaki tek istisna M0 desmoplastik medulloblastomadır ve çok iyi prognoza sahiptir^(1, 2, 7, 12).

Bu parametreler dikkate alınarak hastalar iki risk grubuna ayrılır.

1. Standart risk grubu: 3 yaşından büyük, tanıda metastatik hastalık yok, tümör total ya da totale yakın olarak rezeke edilmiş, rezidüel tümör boyutu <1,5 cm2.

2. Yüksek risk grubu: Çocuğun 3 yaşından küçük olması, tanıda metastazların varlığı veya rezeksiyon sonrası >1,5 cm2 tümör kitlesinin belirlenmesi (Tablo 3).

	Standart Risk	Yüksek Risk
Tanı yaşı	>3 yaş	<3 yaş
Cerrahi	<1,5 cm2 rezidüel tümör	≥1,5 cm2 rezidüel tümör
Hastalığın yaygınlığı	Evre M0	Evre M1-M4

Tablo 3. Medulloblastoma risk grupları

Klinik davranış ve tedavi yanıtları ile medulloblastomanın histopatolojik bulgularının arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmaktadır.

Histoloji

Değişik histopatolojik örneklerin, yaşam süreleri üzerine ve prognoza önemli etkileri vardır. Yukarıda belirtildiği gibi infantlarda desmoplastik medulloblastomanın prognozu iyileşmiştir. Retrospektif yapılan bir çalışmada anaplazinin en olumsuz biyolojik özellik olduğu gösterilmiştir^(1, 2, 13, 14). Bu histopatolojik yapıya sahip olan medulloblastomalı hastalar için yüksek risk protokollerinin uygulanması önerilmektedir^(1, 2). Anaplazik / Büyük hücreli medulloblastomalı hastaların büyük bölümü grup III ve IV içerisinde yer almakta ve kötü prognozlara sahiptir. Anaplazi gösteren medulloblastomalı olgularda, olumsuz bir prognoz kriteri olarak kabul edilen MYC ekspresyonu da yüksek düzeyde belirlenmiştir^(1, 2, 15, 16).

Prognoz Üzerine Etkili Olan Moleküler ve Sitogenetik Faktörler

1. Kromozomal anomaliler: En sık görülen kromozom anomalisi 17q kaybıdır (del17q). Bu lokalizasyonda tümör suprese edici genler lokalizedir ve bu genetik materyalin kaybıyla birlikte tümörün gelişmesine imkan verilmektedir. Bazen bu kromozomal anomali isokromozom (i17q) olarak karşımıza çıkar. Delesyon 17 (del17q) ve isokromozom 17 (i17q) esas olarak klasik ve anaplazik subtiplerde görülür. Desmoplastik subtipinde görülmesi daha azdır^(1, 2, 16-18).

2. Genetik değişiklikler: c-myc ve N-myc amplifikasyonu anaplazik ve büyük hücreli medulloblastoma

subtipleriyle birliktedir ve çok olumsuz prognostik özelliğe sahiptir^(1, 2, 15).

3. Embriyojenik gelişme ve onkogenezis: PTCH geni SHH (sonic Hedgehog) yolu üzerinde yer alır ve medulloblastomanın serebellar granüler tabakasından gelişmesinde rolü vardır. PTCH mutasyonu Gorlin sendromunda gösterilmiştir, ancak sporadik medulloblastoma olgularının %10-15'inde belirlenmiştir^(1, 2, 17).

4. Sellüler sinyal yollarındaki anomaliler: Konuyla ilgili olarak TrkC gibi nörotropinlerin nöronal gelişimindeki rolleri, epidermal büyüme faktör reseptörlerinin (ErbB2) ekspresyonu ve aynı şekilde SHH/PTCH sinyallerinin ve Wnt/Wg yolundaki rolleri araştırılmaktadır^(1, 2, 18).

Tedavi

Günümüzde medulloblastoma tedavisi multimodal bir tedavi yaklaşımı; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olarak planlanmaktadır. Bu plan yapılırken çocuğun yaşı, hastalığın evresi (yaygınlığı) dikkate alınmaktadır. Tedavinin başlama noktası cerrahidir. Cerrahi yaklaşımı ile gross total veya buna yaklaşık bir rezeksiyon ile 1,5 cm2'den daha küçük bir rezidüel kitlenin kalması amaçlanmaktadır. Radikal cerrahi girişim yapılabilirse hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Medulloblastomalı çocuklar çok sık olmayarak 4. ventrikülün obstrüksiyonuna bağlı artmış kafa içi basıncıyla birlikte yaşamı tehdit eden bir tabloyla başvurabilirler. Bu durumda öncelikle preoperatif endoskopik 3. ventrikülostomi veya şant operasyonu yapılmalıdır. Böylece primer tümörün rezeksiyonu sırasında gelişebilecek mortalite riski azaltılmalıdır. Medulloblastoma hem kemoterapiye hem de radyoterapiye duyarlıdır. Nöroşirürji, nöroradyoloji ve radyoterapideki teknik ilerlemeler, uygun kemoterapi protokolleri ile birlikte tüm hastalar için yaşam oranları %60-70 oranlarına ulaşmıştır^(1, 2, 7). Standart risk medulloblastomalı çocuklar için radyoterapi kraniyospinal olarak planlanmakta ve kümülatif doz 24 Gy olarak verilmektedir. Tümör yatağında ise boost doz uygulanarak radyoterapi kümülatif dozu 50-55 Gy'ye yükseltilmektedir. Yüksek risk medulloblastoma grubu içinde (3 yaşından büyük ve dissemine hastalık belirlenen, M>0) ve/veya cerrahiden sonra büyük rezidüel tümörlerin kaldığı hastalar yer almaktadır. Riske uyarlanmış tedavi yaklaşımına göre kraniyospinal radyoterapinin kümülatif dozu 36 Gy'ye yükseltilmektedir. Tümör yatağına ayrıca boost doz verilerek radyoterapinin kümülatif dozu 50-55 Gy'e yükseltilmektedir. 3 yaşından küçük medulloblastomalı çocuklarda bu dozlarda kraniyospinal radyoterapi verilirse ciddi geç nörolojik sekillere (mikrosefali, öğrenme güçlükleri, kognitif bozukluklar) ve ayrıca büyüme gelişme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm, pubertenin hiç olmaması veya gecikmesi gibi nöroen-

dokrin fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır. İlerleyen yıllarda ikincil kanser gelişme riski de mevcuttur. Benzer şekilde yaşça daha büyük çocuklarda da geç sekeller (öğrenme güçlüğü, nöroendokrin disfonksiyonlar ve ikincil maligniteler) gelişebilir^(1, 2, 7).

Kemoterapi

Medulloblastoma kemosenstif bir tümördür. Adjuvan olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Geçtiğimiz son 20 yıl içinde kemoterapinin kullanılmasıyla birlikte hastaların yaklaşık %30'unda olaysız yaşam süresi (event-free survival) ve tüm yaşam süreleri (overall survival) iyileşmeye başlamıştır. Birçok kemoterapötik ajan vinkristin, sisplatin, etoposid ve alkile edici ajanlar (siklofosamid veya CCNU) kullanılmaktadır. Platinyum içeren kemoterapi protokollerinde renal ve işitmeyle ilgili komplikasyonlar dikkatlice takip edilmektedir. Günümüzde kemoterapi, standart adjuvan bir tedavi modeli olarak kabul edilmektedir. Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda tek başına kemoterapi kullanılmasının önemli olduğu gösterilmiştir. Yeni olarak metotreksat (MTX) medulloblastoma ve PNET için multiajan kemoterapi protokollerine eklenmeye başlanmıştır ve alınan tümör yanıtları çok iyidir. Bir faz II çalışmasında karboplatin, etoposid ve MTX tedavisi ile komple ve parsiyel yanıt oranları 3 yaşından küçük çocuklarda %71, 3 yaşından büyük çocuklarda %81 olarak sağlandığı bildirilmiştir. Kraniyospinal radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanılmasıyla birlikte, hastaların beslenmesinin çok olumsuz etkilendiği görülmüştür. Medulloblastoma tanısı konulup tedavi edilen ve artık tedavisiz izlenen hastalarda karşımıza çıkan en önemli konulardan birisi posterior fossaya radyoterapi uygulanması ve otoksik ilaçların kullanılması (sisplatin) ile birlikte ortaya çıkan işitme kaybıdır. IMRT ve proton beam radyoterapi tekniklerinin kullanılması ile radyoterapiye bağlı işitme kaybının büyük ölçüde azalmaya başladığı gözlenmektedir. Yeni medulloblastoma tedavi protokollerinde sisplatin'in kümülatif dozları azaltılmaya başlanmıştır. Amifostin kullanımı hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar işitmenin korunmasında etkili olduğunu, bazı çalışmalarda ise etkisinin görülemediği bildirilmektedir^(1, 2, 7).

İnfant Medulloblastoma Kemoterapisi

3 yaşın altındaki medulloblastomalı çocuklar evre göz önüne alınmadan, yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir. Bunun nedenleri arasında süt çocuklarında tümör rezeksiyonunun güçlükleri ve radyoterapinin kra-

niyospinal uygulanmasındaki sınırlamalar yer almaktadır. Tanıda leptomenengial tutulum riski, 3 yaş altındaki çocuklarda %27-43 olarak belirlenirken, 3 yaşından büyük çocuklarda bu oran %20-25'tir^(1, 2). Cerrahi girişimden sonra sadece kemoterapi veya kemoterapiyle birlikte tutulmuş alan radyoterapisi uygulanabilir. Bu şekilde kraniyospinal radyoterapiye bağlı gelişim ve nörofizyolojik sekellerin yüksek olan sıklığının azaltılması istenilmektedir. Günümüzde planlanan kemoterapi rejimleri ile tüm nöroaksisin ışınlanma gereksiniminin geciktirilmesi veya elimine edilmesi amaçlanmaktadır^(1, 2, 19, 20). Bunlar arasında intraventriküler tedavi yaklaşımları da yer almaktadır. Ayrıca yaşça çok küçük ve dissemine hastalığı olan medulloblastomalı çocuklarda yüksek doz kemoterapi rejimlerinin uygulanabileceği ve etkili olduğu gösterilmeye başlanmıştır. Yeni çalışmalarda birinci kolda konvansiyonel kemoterapi ve ikinci kolda kök hücre destekli yüksek doz submyeloablatif veya myeloablatif kemoterapi uygulamaları karşılaştırılmaya devam edilmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada medulloblastoma desmoplastik varyant için kemoterapi kullanılmadan iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Giderek artan bir görüş desmoplastik medulloblastomanın yeni bir düşük risk hasta grubu olarak kabul edilmesidir. Bu tümörlerin hepsi SHH subtipi içinde yer alırlar ve gelecekte bu yol üzerinde hedeflenmiş tedavilerin geliştirilmesi hedeflenmektedir^(1, 2).

Medulloblastoma çocukluk yaş grubunda en sık görülen beyin tümörüdür. Tanıda belirlenen klinik, histopatolojik özellikler ve moleküler subgrupları dikkate alınarak tedavi yaklaşımları planlanmaktadır. Bununla birlikte 5 yıllık yaşam, standart risk medulloblastomada %75-90, yüksek risk medulloblastoma için %40-60'tır. Süt çocuklarında ise üç yıllık olaysız yaşam ancak %40 oranında sağlanabilmiştir. Radyoterapinin standart risk medulloblastomalı hastalarda 2400 cGy'den 1800 cGy'e indirilerek, nörokognitif büyüme ve endokrin fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerin azaltılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. İnfantlarda da radyoterapinin 3 yaşından sonra uygulanabilmesi için kemoterapi programları geliştirilmektedir. Yüksek risk medulloblastomalı hastalarda tedavi stratejileri arasında, radyosensitize edici yeni ajanların, yeni biyolojik inhibitörlerin ve hedefe yönelik tedavi edici ilaçların geliştirilmesi ve uygulamaya konulması yer almaktadır. Medulloblastomanın gen profilinin daha iyi belirlenerek bunun kliniğe yansıtılması da beklentiler arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Chintagumpala MM, Paulino A, Panigrahy A, et al. Embryonal and pineal region tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LY (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th edition, Philadelphia, Walters Kluwer, 2016: p. 671-699
2. Kieran MW, Chi SN, Manley AL, et al. Tumors of the brain and spinal cord. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (Eds). *Nathan and Oski's*, 7th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015: p. 1779-1885.
3. Evans G, Burnell L, Campbell R, et al. Retrospective family study of childhood medulloblastoma. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 399-403.
4. Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. *Cancer* 2003; 98: 618-624.
5. Northcokk PA, Jones DT, Kool M, et al. Medulloblastoma the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(12): 818-834.
6. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, et al. Germ line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990; 348: 747-749.
7. Atlas M. Central Nervous System Malignancies. In: Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th edition, Elsevier, 2011: p. 647-670
8. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1408-1414.
9. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, et al. Posterior fossa medulloblastoma in childhood treatments results and a proposal for a new staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 265-274.
10. 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.
11. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996; 38: 265-271.
12. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-center control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP 1). *Eur J Cancer* 1990; 26: 464-469.
13. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, et al. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 5-12.
14. Giangaspero F, Rigobello L, Badiali M, et al. Large-cell medulloblastoma. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 687-693.
15. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, et al. Adult medulloblastoma prognostic factors and response to therapy at diagnosis and relapse. *J Neurol* 2005; 252: 291-299.
16. Parsons DW, Li M, Zhang X, et al. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 2011; 331(6016): 435-439.
17. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1424-1430.
18. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome genetic aberration, and clinical data of WNT, SHH, Group 3 and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 473-484.
19. Geyer JR, Spoto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7621-7631.
20. Jakacki RF, Feldman H, Jamison C, et al. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2): 531-536.



KRANIOFARINGIOM

Dr. Ahmet Demir

Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi

Kraniofaringiom, çocukluk çağı kanserleri içerisinde nadir görülen bir tümördür. Diensefalondan nazofarinkse kadar olan bölgede, Rathke kesesinin kalıntılarından köken alan solid veya solid-kistik komponentli bir tümördür. Glial hücre dışı kaynaklı çocukluk çağı beyin tümörlerinin en sık tipi olup tüm beyin tümörlerinin %6-9'unu oluşturmaktadır⁽¹⁾. Japonya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde daha sık görüldüğü bildirilmektedir⁽²⁾. Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. İlki 5-14 yaşlarda, ikincisi ise 50-75 yaşlarda olmak üzere iki sık görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir⁽³⁾.

Kraniofaringiom, benign bir tümör olmasına karşın sık rekürenslerle seyreden bir tümördür⁽⁴⁾. Diğer bir özelliği de hipofiz kökü, hipotalamus, optik yollar ve Willis damar ağı gibi hayati yapılara yakınlığı nedeni ile önemli ölçüde morbidite riski oluşturmaktadır⁽⁴⁾. Dolayısıyla ilk tanıda ve relapsta cerrahi rezeksiyon, halen deneyimli ellerde bile önemli riskler taşımaktadır.

Bu tümörler, epitel kaynaklı olup sıklıkla suprasellar bölgede hipofiz kökünde, optik kiazmaya yakın bölgeden köken almaktadır. Ayrıca sellar bölgeden, optik sistem bölgesinden veya üçüncü ventrikülden köken alabilmektedir⁽⁵⁻⁷⁾. Tümör solid ve kistik komponentlerden oluşmaktadır. Kistik yapılar, kolesterol içerikli bulanık bir sıvıdan oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasına göre adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır⁽⁸⁾. Adamantinomatöz tip, keratin nodülleri ve kalsifikasyonlarla karakterizedir⁽⁹⁾. Papiller tip ise papiller yapıda skuamöz epitel yapısı göstermektedir⁽⁹⁾. Papiller tip, çoğunlukla erişkin yaşlarda görülürken, çocuklarda daha çok adamantinomatöz tip görülmektedir⁽⁹⁾. Beta-Catenin gen mutasyonları ve beta-Catenin aşırı ekspresyonu, adamantinomatöz tipte sık görülürken

papiller tipte ise BRAF onkogen mutasyonu daha sık görülmektedir^(4, 9).

Kraniofaringiom, yavaş büyüyen bir tümör olup yakınmlardan tanıya kadar geçen süre bazen yılı bulabilmektedir. Semptomlar tümörün yerleşimine ve komşu yapılara olan bası bulgularına göre değişmektedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, görme sorunları (çift görme, görme keskinliğinde ve/veya görme alanında daralma, körlük), konvülsiyon, iştah kaybı veya artması, kilo kaybı veya artması, halsizlik, gecikmiş puberte, büyüme geriliği gibi lokal yer kaplayan lezyon etkileri ve/veya endokrin sorunlara ait belirti ve bulgularla hekime başvurulmaktadır⁽⁴⁾. En sık büyüme hormonu eksikliği olmak üzere gonadotropin, TSH ve ACTH hormone eksiklikleri görülebilmektedir⁽¹⁰⁾. Hipofiz sapına olan baskı nedeniyle ile diyabet insipid görülebilmektedir. Çocuklarda bu tümörlerin en sık prezentasyon şekli, büyüme hormone eksikliği veya hipotiroidiye bağlı büyüme geriliğidir.

Tanıda en önemli yöntem beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesidir. Bu tümörün radyolojik olarak görüntüleme deki en önemli özelliği, parasellar bölgede yerleşim gösteren, kalsifikasyon içeren kistik ve solid komponentli kitle olmasıdır⁽¹¹⁾. Ayırıcı tanıda hipofiz adenoma, optik gliom, teratom, lenfoma, Langerhans hücreli histiositoz gibi hastalıklar düşünülmelidir. Ancak klinik, radyolojik ve tümör markırları ile bu hastalıklardan ayırım oldukça kolaydır. Kesin tanı ameliyat materyalinin patolojik incelemesi ile konulmaktadır.

Kesin tedavi yöntemi cerrahi kitle eksizyonudur. Cerrahi morbidite yüksek olduğu için hastaya göre cerrahi planlaması yapılmalıdır⁽¹²⁾. Cerrahiden önce tüm

hastaların endokrinolojik değerlendirmeleri yapılmalı, gerekirse operasyon öncesi ve sonrası destek tedavileri planlanmalıdır. Cerrahi yaklaşım, vakaya göre radikal veya konservatif olabilir. Kist boşaltımı ve ommaya rezervuar yöntemi ile kist boşaltımı, radyoterapi ve kavite içi radyoizotop yerleştirme ile tedavi diğer seçenekler olarak sıralanabilir⁽¹⁾.

Cerrahi tedavi planlamasında, tümör eksizyonu sırasında varolan hormonal eksiklikler veya operasyon sırasında hormon eksikliği ortaya çıkma olasılığı nedeni ile stres dozunda hidrokortizon verilmelidir (ilk doz 100 mg/m2, idame 25 mg/m2, 4x). Ek olarak antiödem dozunda deksametazon başlanmalıdır. Cerrahi sürecinde diğer önemli bir nokta, uygunsuz ADH salgın sendromu ve diyabet insipid gelişme riskidir. Bu nedenle hastanın idrar çıkarmı ve serum, idrar elektrolitleri ve serum, idrar osmolaritesinin yakın takip edilmesidir. Cerrahi tedavide kitle boyutundan çok kitlenin çıkarılabilirliği daha önemlidir. Tümüyle kistik tipte olan lezyonların prognozu, solid ve solid-kistik karekterde olan tiplere göre daha iyidir⁽¹³⁾. Beş yaş üzerinde olmak diğer iyi bir prognostik faktördür⁽¹³⁾. Vakaların %60 ile %90'ında total cerrahi eksizyon mümkün olmaktadır. Bu vakalarda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %90'lardadır⁽¹⁴⁾. Subtotal rezeke edilen vakalarda radyoterapi uygulanmadığı takdirde çoğunda ilk 5 yılda progresyon gelişmektedir⁽¹⁵⁾. Pirmer tanıda radyoterapi mi yoksa cerrahi mi uygulanmalı konusu tartışmalıdır. Ancak genel yaklaşım, sınırlı cerrahi uygulanmış, diğer ifade ile rezidüel hastalık bulunan vakalara radyoterapinin uygulanmasıdır⁽¹⁶⁾. Ayrıca kitle hiptalamusa infiltre ise bu durumda parsiyel rezeksiyon ve radyoterapi tercih edilmektedir⁽¹⁷⁾. Başlangıçta gros total kitle eksizyonu yapılan ancak rekürrens gelişen vakalarda da radyoterapi uy-

gulanmalıdır⁽¹⁶⁾. Radyoterapi ile ilgili diğer bir nokta uygulanacak radyoterapi teknikleri ile ilgili çalışmaların halen devam etmekte olduğudur. Sadece cerrahi uygulanan vakalarda cerrahinin boyutuna bağlı olarak, bu hastalarda relaps riski %20 ile %70 arasında değişir. Öte yandan subtotal rezeksiyon yapılan vakalarda radyoterapi ile lokal kontrol, 10 yıllık süre için %88-85 sağlanabilmektedir⁽¹⁷⁾. Histopatolojik olarak benign bir tümör olması nedeni ile kemoterapinin etkili olması beklenmez. Ancak intrakistik bleomisin⁽¹⁸⁾, interferon alfa^(19, 20) ile çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Sistemik kemoterapi olarak vinkristin, BCNU ve prokarbazin'den oluşan kombine kemoterapisi ile kistik kitlede regresyon görülen bir vaka bildirimi de bulunmaktadır⁽²¹⁾.

Kraniofaringiom tedavisinde son yıllarda 5 yıllık genel sağ kalım %90'ların üzerine çıkmıştır⁽²²⁾. Ancak tümör yerleşiminin kritik olması nedeni ile görme sorunları, endokrinolojik komplikasyonlar, serebrovasküler komplikasyonlar (özellikle radyoterapi alanlarda bu risk daha yüksek), epilepsi, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma, yaşam kalitesinde düşüklük ve geç ölüm riski gibi sorunlar sık görülmektedir⁽²²⁾. Geç ölüm riski, tanıdan 10 yıl sonra ortaya çıkan tümör rekürrensi veya özellikle radyoterapi alan çocuklarda olmak üzere ikincil tümörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır⁽²²⁾.

Kraniofaringiom, mortalitesi düşük morbiditesi yüksek, benign karakterde ancak yerleşim yeri nedeni ile komplikasyonlarla seyredebilen bir tümördür. Rekürrens olasılığı yüksek olması nedeni ile cerrahisinin tecrübeli ellerde yapılması önem arz etmektedir. Temel tedavisi cerrahi olup subtotal rezeksiyon durumunda radyoterapi uygulanmalıdır. Cerrahi teknikleri ile ilgili tedaviler halen devam etmektedir. Tedavi sürecinin her aşamasında panhipopituatarizm dikkatle takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bao Y, Qiu B, Qi S, Pan J, Lu Y, Peng J. Influence of previous treatments on repeat surgery for recurrent craniopharyngiomas in children. *Childs Nerv Syst.* 2016.
2. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol.* 1994; 23(3): 458-64.
3. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998; 89(4): 547-51.
4. Bao Y, Pan J, Qi ST, Lu YT, Peng JX. Origin of craniopharyngiomas: implications for growth pattern, clinical characteristics, and outcomes of tumor recurrence. *J Neurosurg.* 2015; 1-9.
5. Laws ER, Jr. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1980; 52(5): 661-6.
6. Northfield DW. Rathke-pouch tumours. *Brain.* 1957; 80(3): 293-312.
7. Iwasaki K, Kondo A, Takahashi JB, Yamanobe K. Intraventricular craniopharyngioma: report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 1992; 38(4): 294-301.
8. Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumours of the nervous system. *J Clin Neurosci.* 2001; 8(1): 1-3.

9. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. 2002; 161(6): 1997-2001.
10. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(4): 471-9.
11. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 18. doi: 10.1186/1750-1172-2-18.
12. Shukla D. Transcortical Transventricular Endoscopic Approach and Ommaya Reservoir Placement for Cystic Craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg*. 2015; 50(5): 291-4.
13. Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg*. 1994; 80(4): 681-8.
14. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg*. 1990; 73(1): 3-11.
15. Manaka S, Teramoto A, Takakura K. The efficacy of radiotherapy for craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1985; 62(5): 648-56.
16. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev*. 2009; 32(2): 125-32; discussion 32.
17. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother*. 2015; 19(8): 775-89.
18. Zheng J, Fang Y, Cai BW, Zhang H, Liu W, Wu B, et al. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD008890.
19. Sharma J, Bonfield CM, Singhal A, Hukin J, Steinbok P. Intracystic interferon-alpha treatment leads to neurotoxicity in craniopharyngioma: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 16(3): 301-4.
20. Bailey S, Parkes J. Intracystic interferon therapy in childhood craniopharyngioma: who, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(1): 29-34.
21. Bremer AM, Nguyen TQ, Balsys R. Therapeutic benefits of combination chemotherapy with vincristine, BCNU, and procarbazine on recurrent cystic craniopharyngioma. A case report. *J Neurooncol*. 1984; 2(1): 47-51.
22. Steinbok P. Craniopharyngioma in Children: Long-term Outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015; 55(9): 722-6.



KOROID PLEKSUS KARSINOMU

Dr. Ahmet Demir

Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi

Koroid pleksus tümörleri, çocukluk çağında görülen tüm beyin tümörlerinin %1 ile %4'ünü, ilk bir yaştaki beyin tümörlerinin ise %10-%20'sini oluşturmaktadır⁽¹⁾. Pleksus tümörlerinin yıllık insidansı, milyonda 0.3'tür⁽²⁾. Dünya Sağlık Örgütü beyin tümörleri sınıflamasına göre koroid pelksus tümörleri, pleksus epitelinin kaynaklanmama olup papillom (grad I), atipik papillom (grad II) ve karsinomlardan (grad III) oluşmaktadır⁽¹⁾. Bu tümörlerin yaklaşık dörtte birini benign karakterde olan papillomlar oluşturmaktadır. Kalan kısmını ise karsinomlar oluşturur. Bu yazıda özellikle Çocuk Onkoloji pratiğinde de önemli olan karsinomlar üzerinde durulacaktır. Pleksus tümörleri en sık lateral ventriküller (%50) ve dördüncü ventrikülden (%40) köken alır⁽²⁾.

Koroid Pleksus Karsinom (KPK)'lu hastaların çoğu artmış kafa içi basıncı bulguları ve hidrosefali ile baş vurular⁽³⁾. Semptom ve bulguların diğer bir nedeni de tümörün yer kaplayan lezyon etkileri sonucudur⁽⁴⁾. Artmış kafa içi basınç, tümörün komşu yapılara bası yapması ve/veya infiltre etmesi ile beyin omurilik sıvısı akımını bozmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tümörün sıklıkla 2 yaş altında görüldüğü dikkate alındığında klasik baş ağrısı, kusma ve tumor yerleşim yeri ilişkili semptom ve bulgular dışında, huzursuzluk, iştahsızlık, büyüme ve gelişme geriliği dikkatle değerlendirilmelidir. Makrosefali, sütürlerde ayrılma ve fontanelde sert bombeleşme dikkat çekici olabilir. Papilödem olmadan optik solukluk tipiktir. Parinaud sendromu ve batan güneş manzarası görülebilir.

KPK, intraventriküler bir tümör olarak MR görüntülemesinde, nekroz ve hemorajik alanlarla birlikte heterojen bir görünüm oluşturmaktadır. Ayrıca ventrikül dışına uzanım göstererek, kitle etkisi yaratmakta ve peritümöral ödem oluşturmaktadır. MR spektroskopide papillom-
www.kanservakfi.com

larla kıyaslandığında myoinozitol seviyesinde düşüklük, kreatinin ve kolin seviyelerinde ise artış özellikleri göstermektedir⁽⁵⁾. Diğer önemli bir özellikte KPK'ların beyin omurilik sıvısı yolu ile ekilim gösterebilmesidir⁽⁶⁾. KPK'larının %12-%50'si metastaz yapabilmektedir⁽³⁾. Metastazların çoğu BOS ile ekilim şeklinde olmaktadır. Genel sağ kalımı etkileyen en önemli faktörlerden birisidir⁽⁷⁾.

KPK, intraventriküler karakterde bir tümör olarak solid, hemorajik ve nekrotik karakter gösterir. Histopatolojik olarak WHO grad III olarak sınıflanmaktadır⁽²⁾. Nükleer pleomorfizm, sık mitoz, artmış çekirdek stoplazma oranı, artmış selülarite, nekroz alanları ve difüz beyin infiltrasyonu gibi malign tümör kriterlerini taşımaktadır^(2,8). Nöral doku invazyonu varsa bu bulgu mutlaka malignite lehine kabul edilmelidir⁽⁹⁾. İmmünohistokimyasal olarak KPK, sitokertin eksprese etmektedir. Vimentin pozitif olabilir. S100 pozitif olabilir ancak papillomlar kadar sık değildir. GFAP, vakaların %20'sinde eksprese edilirken, epitelyal membrane antijen (EMA) genellikle negatiftir^(10, 11). Ki 67 proliferasyon indeksi %8 ile %60 arasında değişkenlik göstermektedir⁽¹¹⁾. KPK'larının histopatolojik ayırıcı tanısında Koroid Pleksus Papillomu, Atipik Teratoid/Rabdoid Tümör, anaplastic ependimom ve metastatik karsinomlar bulunmaktadır. Bu nedenle gerekirse diğer immunohistokimyasal çalışmalar yapılmalıdır⁽¹¹⁾.

(KPK'larının) prognozu kötü olup 5 yıllık genel sağ kalım %40'lardadır^(11, 12). Prognozu olumlu yönde etkileyen en önemli faktörler, supratentorial yerleşim, tümörün totale yakın rezeke edilmiş olması, kombine kemoradyoterapi uygulanması, tanı anında yaygın hastalığın olmaması, TP53 gen mutasyonunun eşlik etmemesi ve rekürrens görülmemesi olarak sıralanabilir⁽¹¹⁾. Teda-

vide en önemli yaklaşım cerrahi eksizyondur. “Gross-total” kitle eksizyonu yapılan vakalarda genel sağ kalım %60-70’lerde iken, “subtotal” rezeksiyon yapılan vakalarda bu oranlar %20-35’lerdedir⁽⁷⁾. KPK’larının vaskülarizasyonun çok belirgin olması nedeni ile ciddi kanama riski taşınması cerrahi total eksizyonu zorlaştıran en önemli faktördür^(13, 14). Bazen kanama riski nedeni ile cerrahi rezidü bırakılacak şekilde cerrahi erken sonlandırılabilir. Ayrıca bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası yapılan ikincil cerrahilerde vaskülarizasyonun azaldığı, fibrotik yapıların geliştiği ve böylece kanama riskinin de azaldığı gözlemlenmiştir⁽¹⁴⁾. Bu bulgulardan hareketle yapılan bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen vakalarda ortalama kan kaybının (hesaplanan toplam kan volümüne göre) %22, almayanlarda ise bu oranın %96 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca intraoperatif kanamayı azaltmak amacı ile preoperatif embolizasyonun da bu hastalarda yapılabilirliği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Cerrahi dışında kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Vaka sayısının az olması nedeni ile geniş serilerde bu iki modalitenin etkinliğini inceleyen çalışma sayısı da azdır. KPK’nun radyoterapiye duyarlı olduğu bilinmektedir⁽¹¹⁾. Ancak bu hastalığın özellikle üç yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü dikkate alındığında ciddi bir yan etki profile ile karşılaşılacağı muhakkaktır. Bu açıdan radyoterapi dışındaki seçenek olarak kemoterapideki gelişmeler çok önemlidir. Üç yaş üstü vakalarda ise radyoterapi standart bir yaklaşımdır^(7, 11).

KPK’lu vakalarda standart bir kemoterapi protokolü yoktur. Ancak literatürde farklı kemoterapiler kullanılmıştır. Kemoterapinin kullanım alanlarından biri, bu tümörlerin yoğun vaskülarizasyon içermesi nedeni ile neo-

adjuvan olarak kullanılarak kanama riskini azaltmasıdır^(14, 16-19). Bu anlamda uygulanan kemoterapi protokolleri ICE (ifosfamid, karboplatin ve etoposid)^(14, 16), vin-kristin, sisplatin, etoposid ve siklofosfamid⁽¹⁸⁾ protokölüdür. Bu ilaçların farklı kombinasyonları farklı hastalarda adjuvan olarak kullanılmıştır. Uluslararası bir çalışma olarak SIOP’un düzenlediği CPT-SIOP-2000 adlı çalışma, bu hastalardaki ilk prospektif çalışma olarak düzenlenmiştir. Siklofosfamid ve karboplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin rezektabiliteye katkısı ile postop adjuvant kullanımın yaşam hızlarına etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ancak henüz sonuçlar yayınlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada⁽²⁰⁾ hastalara karboplatin, siklofosfamid, etoposid, adriamisin ve metotreksat kullanılmış 6 yıllık genel sağ kalımın %75 olduğu bildirilmiştir. Literatürde kemoterapi olarak çoğunlukla siklofosfamid veya karboplatin bazlı kemoterapi rejimlerinin kullanılması önerilmektedir. Öte yandan yaygın leptomeningeal yayılımı olan ve cerrahisi mümkün olmayan vakalarda kemoradyoterapinin etkili olabileceği akıld tutulmalıdır⁽²¹⁾. Adjuvant kemoterapi ve/veya radyoterapinin etkinliğini inceleyen bir metaanaliz çalışmasında⁽²¹⁾, yaş, cinsiyet, tümör lokasyonu ve rezeksiyon boyutundan bağımsız olarak adjuvant kemoterapinin veya kemoradyoterapinin genel sağ kalımda anlamlı olumlu bir farklılık yarattığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak KPK’ları çocuklarda nadir görülen, intraoperatif kanama eğilimi gösteren, vakaya göre neoadjuvan kemoterapinin etkili olabileceği, 3 yaş üstü vakalarda radyoterapinin endike olduğu, mümkün oldukça total kitle çıkarımının en önemli tedavi yöntemi olduğu gösterilen, adjuvant kemoterapi gerektiren bir hastalık olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Thomas C, Sill M, Ruland V, Witten A, Hartung S, Kordes U, et al. Methylation profiling of choroid plexus tumors reveals 3 clinically distinct subgroups. *Neuro Oncol*. 2016. doi: 10.1093/neuonc/nov322.
2. Rickert CH, Paulus W. Tumors of the choroid plexus. *Microsc Res Tech*. 2001; 52(1):104-11.
3. Ogiwara H, Dipatri AJ, Jr., Alden TD, Bowman RM, Tomita T. Choroid plexus tumors in pediatric patients. *Br J Neurosurg*. 2012; 26(1):32-7.
4. Zaky W, Dhall G, Khatua S, Brown RJ, Ginn KF, Gardner SL, et al. Choroid plexus carcinoma in children: the Head Start experience. *Pediatric blood & cancer*. 2015; 62(5):784-9.
5. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, et al. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(3):560-72.
6. Krieger MD, Panigrahy A, McComb JG, Nelson MD, Liu X, Gonzalez-Gomez I, et al. Differentiation of choroid plexus tumors by advanced magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(6A):E4.
7. Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer*. 2002; 87(10):1086-91.

8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97-109.
9. Paulus W, Janisch W. Clinicopathologic correlations in epithelial choroid plexus neoplasms: a study of 52 cases. *Acta Neuropathol.* 1990; 80(6):635-41.
10. Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, Wrede B, Egensperger R, Beschorner R, et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65(11):1069-73.
11. Sun MZ, Oh MC, Ivan ME, Kaur G, Safaee M, Kim JM, et al. Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurg Rev.* 2014; 37(2):179-92; discussion 92.
12. Gopal P, Parker JR, Debski R, Parker JC, Jr. Choroid plexus carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(8):1350-4.
13. Wrede B, Liu P, Ater J, Wolff JE. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma--results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res.* 2005; 25(6C):4429-33.
14. Schneider C, Kamaly-Asl I, Ramaswamy V, Lafay-Cousin L, Kulkarni AV, Rutka JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy reduces blood loss during the resection of pediatric choroid plexus carcinomas. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(2):126-33.
15. Slater LA, Hoffman C, Drake J, Krings T. Pre-operative embolization of a choroid plexus carcinoma: review of the vascular anatomy. *Childs Nerv Syst.* 2015.
16. Mosleh O, Tabori U, Bartels U, Huang A, Schechter T, Bouffet E. Successful treatment of a recurrent choroid plexus carcinoma with surgery followed by high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatric hematology and oncology.* 2013; 30(5):386-91.
17. Razzaq AA, Cohen AR. Neoadjuvant chemotherapy for hypervascular malignant brain tumors of childhood. *Pediatr Neurosurg.* 1997; 27(6):296-303.
18. Souweidane MM, Johnson JH, Jr., Lis E. Volumetric reduction of a choroid plexus carcinoma using preoperative chemotherapy. *J Neurooncol.* 1999; 43(2):167-71.
19. Iwama J, Ogiwara H, Kiyotani C, Terashima K, Matsuoka K, Iwafuchi H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for brain tumors in infants and young children. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15(5):488-92.
20. Passariello A, Tufano M, Spennato P, Quaglietta L, Verrico A, Migliorati R, et al. The role of chemotherapy and surgical removal in the treatment of Choroid Plexus carcinomas and atypical papillomas. *Childs Nerv Syst.* 2015; 31(7):1079-88.
21. Pellerino A, Cassoni P, Boldorini R, Pinessi L, Ruda R. Response to combined radiotherapy and chemotherapy of a leptomeningeal spread from choroid plexus carcinoma: case report. *Neurol Sci.* 2015; 36(4):639-41.



MENENJİOM

Dr. Ahmet Demir

Özel Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Onkoloji Merkezi

Menenjiomlar, araknoid “cap” hücrelerine benzerlikleri nedeni ile yüksek olasılıkla bu hücrelerden kökenli tümörler olup net etyolojisi ortaya konulmamıştır⁽¹⁾. Ancak nörofibromatozis tip 2 ve iyonizan radyasyona maruz kalma kanıtlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır^(1, 2). Menenjiomların postpubertal kadınlarda erkeklerle göre 2-3 kat daha sık görülmesi, kanıtlanmamış olsa da hormonların da suçlanmasına yol açmıştır⁽¹⁾. Diğer risk faktörleri ise kafa travması ve virüslerdir^(1, 3). Yetişkin yaş grubunda menenjiomlar kadınlarda daha sık izlenirken, çocukluk çağında erkek olgular daha fazladır^(4, 6). Öte yandan Li et al⁽⁷⁾ 59 vakayı kapsayan çalışmalarında, meningiomların 13 yaşın altında erkeklerde, 14-17 yaş arasında ise kızlarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Çocukluk çağında menenjiomların erkeklerde daha fazla görülmesi, seks hormonlarının kandaki düşük konsantrasyonlarına bağlı olabileceği iddia edilmiştir.

Menenjiomlar, 16 yaş altı çocuk ve adolesanlarda tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %0.4-%4.6’sını oluşturmaktadır^(2, 4). Çocukluk çağı meninjiomları, tüm intrakranial meninjiomların %1.5-%2’sini oluşturmaktadır^(2, 4). Menenjiomlar histolojik olarak meningotelial, fibröz, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, berrak hücreli, kordoid, lenfo-plazmositten zengin, metaplastik, atipik, rhabdoid, papiller ve malign (anaplastik) menenjiomlar olarak alt tiplere ayrılmıştır⁽³⁾. Menenjiomlarda immunohistokimyasal olarak steroid hormon reseptörlerinin varlığı ve bu reseptörlerin tümör gelişimindeki rolleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^(3, 8). Bunlar androjen, östrojen ve progesteron reseptörleridir. Özellikle progesteron reseptörlerinin eksprese olması tümörün gradi ve ve rekürrensi ile ilişkili olduğu gösterilmiş⁽⁹⁾ olup, çocukluk çağında da tanı yaşından bağımsız olarak progesteron reseptör eks-

presyonu ile tümörün gradi arasında ters ilişki vardır^(10, 11).

Literatürde çocukluk çağı menenjiomları, özellikle nörofibromatozis tip 2 öyküsü olan ya da lösemi veya beyin tümörü nedeniyle kranial radyoterapi almış olan çocuklarda sık olarak izlendiği bildirilmiştir⁽⁴⁾. Çocukluk çağı menenjiomlarında yapılan genetik çalışmalarda erişkinlerden farklı bulgular saptanmamıştır⁽⁴⁾.

Çocukluk çağı intrakranial kitlelerde en sık gözlenen semptom ve bulgular tümörün yerleşim yerine göre değişmekle birlikte kafa içi basınç artışı ve nöbetlere bağlıdır^(2, 5). En çok başvuru şikayetleri literatürde kusma, nöbet, baş ağrısı, ve görme bozukluğu olarak bildirilmiştir^(4, 5, 12, 13). Çocuklarda en sık bildirilen yerleşim intraventriküler bölgedir⁽¹³⁾.

Çocukluk çağı menenjiomlarında en sık tespit edilen alt tipler, meningoteliomatöz (%32-42), fibroblastik (%8-25), transizyonel (%16-22) angiomatöz (%6-8) ve psammomatöz (%2-20) olarak bildirilmiştir^(4, 13, 14). Diğer nadir alt histopatolojik tipler atipik, papiller, kordoid, mikrokistik, clear cell ve lenfoplasmositik meninjiomlardır^(4, 14). Histopatolojik alt tipler WHO tarafından grade I ile III arasında sınıflanmış olup tedavi planlaması ve prognozda önemlidir⁽¹⁵⁾.

Bütün menenjiomlarda primer tedavi total cerrahi rezeksiyondur ve çoğu olguda cerrahi küratif olmaktadır⁽⁴⁾. Total cerrahi çıkarımın mümkün olmadığı durumlarda, adjuvan radyoterapinin yetişkin hasta gurubunda etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Çocukluk çağı menenjiomlarında radyoterapi ve/veya kemoterapinin etkinliği henüz tam tanımlanmamıştır.

Çocukluk çağı menenjiomlarında temel tedavi yöntemi cerrahidir ve çoğu olguda cerrahi küratif olmaktadır⁽⁴⁾.

Literatürde çocukluk çağı menenjiomlarının histolojik dağılımları, anatomik yerleşim, radyolojik bulgular, yaş, cinsiyet, risk faktörleri ve sitogentik gibi özellikler bir çok seride bildirilmiştir^(1, 2, 4-7, 12, 17). Ancak rekürrens riski yüksek olan anaplastik menenjiomların tedavisinde henüz standart bir tedavi oluşmamıştır. Son 20 yılda malign menenjiomlarda tedavi, cerrahi ve radyoterapi iken rekürrens gösteren menenjiomlarda kemoterapi, radyoterapi ve/veya rezeksiyonun etkinliği tartışılmaktadır⁽¹⁸⁻²¹⁾ (19-22). Tam anında veya rekürrenste total cerrahi rezeksiyon etkin bir tedavi yöntemi olsada bu durum cerrahi komplikasyonların artmasına yol açabilmektedir⁽²¹⁾. Literatürde kemoterapi uygulamalarına ilişkin çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalarda hidroksiurea⁽¹⁹⁾, siklofosfamid, adriamycine ve vinkristin⁽²⁰⁾, temozolomide⁽¹⁸⁾, ve carboplatin, etoposide⁽¹³⁾ ile çalışmalar yapılmış ve orta düzeyde etkili oldukları bildirilmiştir.

Menenjiomların prognozunda en önemli faktör histopatolojik özelliklerdir. Ancak tümör-beyin hattının kaybı,

peritümöral ödem varlığı, düzensiz tümör yapısı, MR'da heterojen kontrastlanma, DWI'da ve FDG-PET'de ADC'nin azalması gibi bazı radyolojik görüntüleme özelliklerinin agresif klinik davranış ve kötü histopatolojik özelliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁽²²⁾.

Sonuç olarak menenjiomlar çocukluk çağında nadir olarak görülen tümörlerdir. Temel tedavi seçeneği total cerrahi eksizyondur. Ancak atipik ve anaplastik menenjiomlar agresif seyir gösterebilirler. Çocukluk çağı anaplastik menenjiomlarının klinik davranışları ve prognozu olgu sayısının azlığı nedeniyle öngörülememektedir. Menenjiomların prognozunun histolojik alt tiplerine bağlı olduğu düşünüldüğünden anaplastik menenjiom tanısının diğer menenjiom alt tiplerinden ayrılması önemlidir. Bu grupta hastaların tedavisinde cerrahiye ek olarak radyoterapi ve/veya kemoterapi eklenmesi düşünülebilir. Ancak kemoterapide hangi ilaçların kullanılabileceğine ilişkin çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010; 99(3):307-14.
2. Gao X, Zhang R, Mao Y, Wang Y. Childhood and juvenile meningiomas. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(12):1571-80.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97-109.
4. Caroli E, Russillo M, Ferrante L. Intracranial meningiomas in children: report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *J Child Neurol.* 2006; 21(1):31-6.
5. Mehta N, Bhagwati S, Parulekar G. Meningiomas in children: A study of 18 cases. *J Pediatr Neurosci.* 2009; 4(2):61-5.
6. Rochat P, Johannesen HH, Gjerris F. Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark: 1935 to 1984. *J Neurosurg.* 2004; 100(2 Suppl Pediatrics):179-82.
7. Li X, Zhao J. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence: report of 34 cases with follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(11):1411-7.
8. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg.* 2013; 118(3): 649-56.
9. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006; 105(2):163-73.
10. Menon G, Nair S, Sudhir J, Rao BR, Mathew A, Bahuleyan B. Childhood and adolescent meningiomas: a report of 38 cases and review of literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151(3):239-44; discussion 44.
11. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(10): 994-1003.
12. Tufan K, Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Ceviker N, Baykaner MK. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence. *Pediatr Neurosurg.* 2005; 41(1):1-7.
13. Gupta R, Suri V, Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Singh MM, et al. Anaplastic meningioma in an adolescent: a report of a rare case and brief review of literature. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(2):241-5.
14. Maranhao-Filho P, Campos JC, Lima MA. Intracranial meningiomas in children: ten-year experience. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(6):415-7.

15. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol.* 2010; 99(3):379-91.
16. Demirtas E, Ersahin Y, Yilmaz F, Mutluer S, Veral A. Intracranial meningeal tumours in childhood: a clinicopathologic study including MIB-1 immunohistochemistry. *Pathol Res Pract.* 2000; 196(3):151-8.
17. Herz DA, Shapiro K, Shulman K. Intracranial meningiomas of infancy, childhood and adolescence. Review of the literature and addition of 9 case reports. *Childs Brain.* 1980; 7(1):43-56.
18. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol.* 2010; 99(3):433-43.
19. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *J Neurooncol.* 2005; 74(2):157-65.
20. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996; 84(5):733-6.
21. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg.* 2010; 113(2):202-9.
22. Liu Y, Chotai S, Chen M, Jin S, Qi ST, Pan J. Preoperative radiologic classification of convexity meningioma to predict the survival and aggressive meningioma behavior. *PloS one.* 2015; 10(3): e0118908.



NÖROBLASTOM

Dr. Emre Çeçen⁽¹⁾, Dr. Nur Olgun⁽²⁾

(1) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Nöroblastom, nöral krestten köken alan, sempatetik sistemin embriyonal tümörüdür. Çocukluk çağıının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümörü olup, klinik ve biyolojik heterojenitesi ile ayrılan bir hastalıktır. Hastalar yaş, evre, histopatoloji, MYCN amplifikasyonu, DNA ploidi gibi klinik ve biyolojik faktörler kullanılarak, rekürrens için düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılabilir. Bölgesel hastalıklı ve iyi biyolojik özelliklere sahip hastalar sadece cerrahi veya minimal tedavi ile iyileştirilebilir. Buna karşın hastaların yarısı relaps için yüksek risk olarak sınıflandırılır ve multimodal yoğun tedavilere karşın genel yaşam oranı %50'nin altındadır. Bu yazı, tümörün epidemiyolojisi, patolojisi, moleküler patogenezi, risk sınıflama sistemleri ve tedavi yaklaşımlarındaki yeni gelişmeleri özetlemektedir.

Anahtar kelimeler; Nöroblastom, çocukluk çağı

Summary:

Neuroblastoma is an embryonal tumor of the sympathetic nervous system arising from the neural crest. It is a most common extracranial solid tumor of childhood and is a disease distinguished by its clinical and biologic heterogeneity. Using clinical and biologic factors such as age, stage, histopathology, DNA ploidy, and MYCN amplification, patients can be categorized as low, intermediate, and high risk for recurrence. Patients with localized disease and favorable tumor biology may be successfully treated with surgery alone or with minimal therapy. However half of all cases are currently classified as high-risk for disease relapse, with overall survival rates less than 50% despite intensive multimodal therapy. This article summarizes recent advances in tumor epidemiology, pathology, molecular pathogenesis, risk classification system and new approaches to treatment.

Key words; Neuroblastoma, childhood

Nöroblastom, spontan regresyondan çok yoğun tedaviye dirençli oldukça agresif tümöre kadar değişken heterojen klinik prezentasyon ve seyirli, periferik sempatetik sinir sisteminin embriyonal tümörüdür. Çoğunlukla sebebi belli değildir ve tedavideki anlamlı ilerlemelere karşın, agresif hastalıkta sonuçlar kötüdür.

Epidemiyoloji

Nöroblastom çocukluk çağıının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür. İnfant dönemdeki malign hastalıklar arasında birinci sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 600 yeni tanı olgu saptanır. Genel olarak pediatrik kanserlerin %8-10'unu, infant dönemi malign hastalıklarının ise üçte birini oluşturur. Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık

%15'inden sorumludur. Ortanca yaş 19 aydır ve olguların %90'ı ilk beş içinde tanı alır. İnsidans, erkeklerde ve beyazlarda biraz daha sıktır⁽¹⁾.

Patoloji

Nöroblastom, primordiyal nöral krest hücrelerinden köken alır. Çocukluk çağıının “küçük, yuvarlak mavi-hücreli” tümörlerindendir ve rabdomiyosarkom, Ewing sarkomu, Hodgkin dışı lenfoma gibi bu gruptaki diğer tümörlere benzeyebilir. Tümör nöroblastamatöz ve ganglionöroblastamatöz komponentlerden oluşmaktadır. Nöroblastamatöz komponent andiferansiye ya da dife-ransiye nöroblastlar ve nöropil stromayı içerir. Eozinofilik nöropillerin çevresinde psödorozet formasyonu oluşturan nöroblastlar (Homer Wright psödorozetleri) tipiktir. Ganglionöromatöz komponent ise ganglion hücreleri, fasiküler nörotik uzantıları olan Schwann hücreleri ve matür fibröz dokudan oluşur. Tümörün tamamını ganglionöromatöz komponent oluşturuyorsa matür ganglionörom, tamamına yakını bu komponentten oluşuyorsa matürleşmekte olan GN olarak adlandırılır. Tümörün yarısından fazlası ganglionöromatöz komponentten oluştuğu durumda, makroskopik nöroblastomatöz nodüller varsa klasik-nodüler ganglionöroblastom, mikroskopik nöroblastomatöz nodüller varsa intermiks ganglionöroblastom adını alır. Tümör daha baskın olarak nöroblastomatöz kısımdan oluşursa atipik ganglionöroblastom olarak tanımlanır^(1, 2, 4).

Etiyoloji-Patogenez

Hastaların çoğunda nedeni belli değildir. Ailesel nöroblastom, tüm hastaların %1-2'sini oluşturur. Bu olgular daha küçük yaşta tanı alır ve PHOX2B ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tam olmayan penetrans gösteren otozomal dominant kalıtım gösterir. Nöroblastom, Hirhsprung hastalığı, Konjenital Hipoventilasyon sendromu ve nörofibromatozis gibi diğer nöral krest hastalıkları ile birlikte görülebilir. Sigara, alkol, pestisidler ve maternal ilaç kullanımını, gestasyonel yaş ve fetal kayıp öyküsü gibi doğum özellikleri araştırılmıştır ancak bulgular tartışmalıdır. Geniş çalışmalarda bu gibi çevresel faktörler ile nöroblastom gelişimi arasında açık bir ilişki saptanmamıştır^(1, 3).

Nöroblastom, sempatiko-adrenal zinciri oluşturmak üzere işlenen nöral krest hücrelerinden gelişimi sırasında ortaya çıkar. Nöroblastlar ve Schwann hücreleri nöroblastomu oluşturan iki baskın hücre tipidir. Nöroblastlar, nöroblastik tümörlerin tipik olarak ortaya çıktığı yerler olan, sempatetik ganglia, adrenal medullanın kromofin hücreleri ve paraganglia gibi sempatik sistemin çeşitli komponentleri ve nöral krest içindeki pluripotent hücrelerden gelişir. Primitif nöron hücresinden başlayan ge-

leşim sürecinde farklılaşmayı etkileyen pek çok gen ve protein mevcuttur. Farklılaşma sürecinde TrkA, TrkB, TrkC gibi tirozin kinaz reseptörleri devreye girmektedir. Ortaya çıkan somatik genomik değişiklikler ve anormal gen ekspresyon proteinleri tümör gelişiminde rol oynamaktadır^(2, 4).

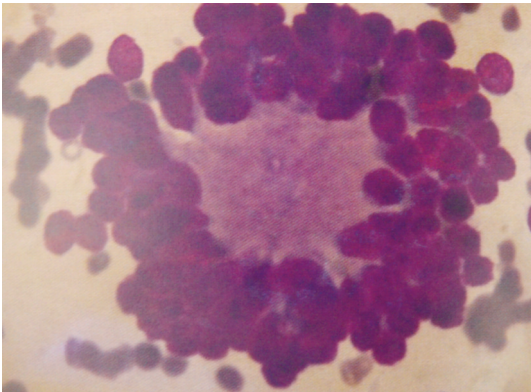
Klinik Bulgular

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinden gelişebilir. Semptomlar hastalık yaygınlığına ve tümör lokalizasyonuna bağlı değişkenlik göstermektedir. Primer tümör olgularının %65'inde abdomen yerleşimli olup bunun da %40-50'sinde adrenal bölgede yerleşmektedir. Semptomsuz olabileceği gibi hipertansiyon, karın ağrısı/distansiyon ve kabızlık görülebilir. Zuckermandl ganglionundan köken alan orta hat tümörleri mesane ve barsaklara bası bulguları yapabilir. Lenfatik sisteme bası nedeniyle alt ekstremitelerde ödem; renal damarlara bası ve/veya tümörden salınan epinefrine bağlı hipertansiyon; yine epinefrine bağlı taşikardi, terleme ve yüz kızarması gibi semptomlar olabilir. Tümör yerleşimi yaş ve prognoz ile ilişkilidir. Servikal ve torasik tümörler sıklıkla infantlarda görülür ve Horner sendromu (unilateral ptozis, miyozis ve anhidrozis) ve solunum semptomları olabilir. Torakal kitleler arka mediastende yerleşirler. Rastlantısal saptanabilirler ancak çok büyük olanlar vena kava superior sendromuna yol açabilirler. Hastaların %5-15'inde epidural veya intradural tümör uzanımı görülür ve spinal kord basısı ve parapleji ile sonuçlanabilir. Tümör olfaktör sinir epitelin-den kaynaklanıyorsa estezionöroblastom olarak adlandırılır. Burun tıkanıklığı, baş ağrısı, epistaksis, görme ve koku bozukluğu ile kendini gösteren bu nadir tümörde prognoz oldukça kötüdür. Nöroblastom ile ilişkili, daha matür tümörler ve lokal hastalıkla birlikte olan iki paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır. Opsoklonus Myoklonus Ataksi sendromu (OMAS veya Kinsbourne sendromu), nöroblastomların %2-3'ünde görülür ve miyoklonik jerkler ve rastgele göz hareketleri (ataksi ile birlikte veya değil) ile karakterizedir. Diğeri ise, tümörden vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salınmasına bağlı sekretuar ishal, hipokalemi, gelişme geriliğinin görüldüğü Verner-Morrison sendromudur. Tanı anında hastaların yarısında, en sık kemik, kemik iliği ve karaciğer olmak üzere uzak metastaz saptanır. Tümör hematojen ve lenfatik yola yayılır. Kafatası ve orbital kemiklere metafizial yayılmaya bağlı olarak, hastalar periorbital hemoraji-ekimoz (rakun gözü), proptosis ile başvurabilir. Semptomsuz bölgesel hastalığın tersine, yaygın hastalıkta hastalar sıklıkla ateşli, hasta görünümde, ağrılı ve zayıftır. Yaygın kemik metastazına bağlı şiddetli ağrı, irritabilite, ekstremitelerine dokundurmama, yürümeyi reddetme Hutchinson sendromu olarak adlandırılır. Ke-

mik ağrıları nedeniyle başvuran hastalar, romatoid artrit ve akut eklem romatizması ile karıştırılabilmektedir. Akciğer ve beyin metastazı nadirdir ancak relapslarda santral sinir sistemi tutulumu fazladır. İnfantlarda ise metastaz tipi farklıdır. Bu dönemdeki metastatik hastalıkta (evre 4S), huzursuz, kucağa alındığında, bez/giysi değişikliği sırasında çok ağlayan bir bebek görüntüsü vardır. Karaciğer tutulumu ve masif hepatomegali olduğu durumlarda (Pepper sendromu), karın şişliği ve solunum sıkıntısı olabilir. Deri tutulumuna bağlı mavi-mor renkte böğürlene benzer cilt lezyonları görülebilir. Bu grupta spontan regresyon siktir. Düşük yoğunlukta tedaviler ile prognoz oldukça iyidir⁽¹⁻⁴⁾.

Tanı

Tanı tümör dokusunun histopatolojik incelemesi ve ya kemik iliğinde nöroblastların görülmesi (Şekil 1) ve idrar/serumda artmış katekolamin/katekolamin metabolitlerinin saptanması ile doğrulanır. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, kemik iliği tutulumunu göstermek için gereklidir. Kemik iliği tutulumunun ve idrarda artmış katekolamin/katekolamin metabolitlerinin saptanması tanı için yeterlidir. Ancak risk sınıflaması yapılabilmesi ve sitogenetik/moleküler çalışmaların sonuç verebilmesi için kemik iliğinde yeterli miktarda nöroblast bulunmalıdır. BT veya MRG tümör boyutlarını bölgesel uzanımı (özellikle intraspinal) ve uzak yayılımı değerlendirmede kullanılır. Radyoiyodin işaretli metaiodobenzilguanidin (MIBG), norepinefrin analogudur ve selektif olarak sempatik siniri sisteminde yoğunlaşır. Primer tümör ve metastazların belirlenmesinde kullanılır. Hastaların %90'ı MIBG tutan hastalığa sahiptir ve semikantitatif skorlama sistemlerinde tedavi yanıtı kriterleri arasına girmiştir. MIBG tutmayan hastalıkta metastazları belirlemede FDG-PET önerilmektedir. Eğer MIBG veya PET yapılamıyorsa, Tc-99 kortikal kemik hastalığını saptamak için kullanılır⁽¹⁻⁴⁾.



Şekil 1. Kemik iliğinde rozet görünümü

Evreleme

Evreleme kriterleri, "International Neuroblastoma Staging System (INSS)" evreleme sistemine dayanmaktadır (Tablo 1). INSS Evre 1-3, lokalize tümörler olup, cerrahi rezeksiyon miktarına, lokal invazyon ve lenf nodu tutulumuna göre sınıflandırılır. Evre 4, uzak metastatik hastalığı tanımlar. Evre 4S (4Special) ise, infantlarda karaciğer, deri ve/veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde tümör hücrelerinin oranı <%10 olmalı) ile karakterizedir ve genellikle iyi biyolojik davranış spontan regresyon ile seyreder. INSS, Kuzey Amerika (COG), Avrupa (SIOPE), Almanya, Japonya ve Avustralya konsorsiyumlarının temsilcileri tarafından, "INRG Staging System (INRGSS)" olarak geliştirilmiştir (Tablo 2).

Evre 1	Tümör köken aldığı organda sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon. Mikroskopik tümör artığı olabilir veya olmayabilir. İpsilateral veya kontrateral lenf nodu tutulumu yok
Evre 2A	Unilateral tümör, tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsilateral veya kontrateral lenf nodu tutulumu yok
Evre 2B	Unilateral tümör, tam veya tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsilateral bölgesel lenf nodu tutulumu var, kontrateral lenf nodu tutulumu yok
Evre 3	Orta hattı aşan tümör ± bölgesel lenf nodu tutulumu Unilateral tümör + kontrateral lenf nodu tutulumu Orta hat tümörü, bilateral uzanımı (anrezektib) veya bilateral lenf nodu tutulumu olan
Evre 4	Yaygın hastalık, uzak metastazlar (kemik iliği, kemik, uzak lenf nodu, karaciğer ve/veya diğer organlar)
Evre 4S	Hastanın yaşı <365 gün; Evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tümör; sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde tümör hücrelerinin oranı <%10 olmalı)

Tablo 1. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)^(1,4)

Evre	Tanım
L1	IDRFs* listesiyle tanımlanan vital yapılar tutulum göstermeyen lokalize ve bir vücut kompartmanında sınırlı tümör
L2	Bir veya daha fazla IDRFs varlığı ile birlikte lokorejyonel tümör
M	Uzak metastatik hastalık (Evre MS dışında)
MS	Yaş < 18 ay; Cilt, KC, ve/veya KI iliği ile sınırlı metastatik hastalık

* IDRFs, Image Defined Risk Factors

Tablo 2. International Risk Group Staging System (INRGSS)^(1,4)

Risk Gruplaması

Nöroblastom, yaş, evre, histopatoloji, DNA indeksi (ploidi) ve MYCN amplifikasyonunu içeren, prognoz ve rekürrens riskini tahmin eden klinik ve biyolojik risk faktörlerine göre düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılır (Tablo 3).

Evre ve Yaş

INSS evresinin bağımsız risk faktörüdür. Olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS) ve sırasıyla, non-metastatik hastalar ve evre 4S hastalarda % 83 ve % 91, metastatik hastalarda ise sadece % 35 ve % 42 bulunmuştur⁽⁵⁾.

Risk	INSS	Yaş	MYCNA	Ploidi	Shimada
Düşük	1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi
Düşük	2A/2B	Herhangi	Yok	Herhangi	Herhangi
Yüksek	2A/2B	Herhangi	Var	Herhangi	Herhangi
Orta	3	< 547 gün	Yok	Herhangi	Herhangi
Orta	3	≥ 547 gün	Yok	Herhangi	İyi
Yüksek	3	Herhangi	Var	Herhangi	Herhangi
Yüksek	3	≥ 547 gün	Yok	Herhangi	Kötü
Yüksek	4	< 365 gün	Var	Herhangi	Herhangi
Orta	4	< 365 gün	Yok	Herhangi	Herhangi
Yüksek	4	365 - < 547 gün	Var	Herhangi	Herhangi
Yüksek	4	365 - < 547 gün	Herhangi	DI = 1	Herhangi
Yüksek	4	365 - < 547 gün	Herhangi	Herhangi	Kötü
Orta	4	365 - < 547 gün	Yok	DI > 1	İyi
Yüksek	4	≥ 547 gün	Herhangi	Herhangi	Herhangi
Düşük	4S	< 365 gün	Yok	DI > 1	İyi
Orta	4S	< 365 gün	Yok	DI = 1	Herhangi
Orta	4S	< 365 gün	Yok	Herhangi	Kötü
Yüksek	4S	< 365 gün	Var	Herhangi	Herhangi

yolojik rolleri çok araştırılmıştır. Trk-A ekspresyonu iyi biyolojik özellikte tümörlerde en yüksektir ve apoptozis ve/veya farklılaşmaya yol açtığı in vitro olarak gösterilmiştir. Trk-A sinyali Evre 4S tümörlerde sıklıkla gözlenen spontan regresyona aracılık etmektedir. Tersine Trk-B ise pro-proliferatif ve migratuar özelliklere sahiptir. Kemorezistansı artırır ve NMYCA olan nöroblastomlarda fazla miktarda eksprese edilir. Trk sinyali ve reseptörleri bu özelliklerinden dolayı nöroblastom tedavisinde potansiyel hedef bölgeler olabilir⁽¹⁻⁴⁾.

Tedavi

Düşük Risk Grubu

Tüm olguların yaklaşık %40'ı bu gruptadır. Evre 1 hastalıkta, sadece cerrahi ile biyolojik faktörler ne olursa olsun yaşam oranları mükemmeldir. Nadir görülen rekürrenslerde kurtarma kemoterapileri ile genellikle kür elde edilebilir. Kemoterapi, ancak yaşamı tehdit eden semptomlar varlığında ve rekürrens veya progresyon gösteren küçük bir hasta grubunda uygulanır. Geçmişte araştırılmış ve günümüzde uygulanmayan infant tarama çalışmaları, olumlu biyolojik özelliklerdeki nöroblastom alt gruplarının spontan farklılaşabileceğini ve gerileyebileceğini düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, küçük lokalize srenal kitlesi olan 6 aydan küçük hastalarda sadece izlem stratejisi araştırılmış, %81 hastada spontan regresyon gözlenmiş, 3 yıllık EFS ve OS, sırasıyla %97 ve %100 bulunmuştur⁽⁸⁾. MYCNA bulunmayan evre 4S tümörlerin çoğunun spontan regrese olduğu saptanmıştır. Büyük tümör semptomları veya mekanik obstrüksiyon, solunum sıkıntısı ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açan masif hepatomegali varlığında en kısa sürede kemoterapi veya düşük doz radyoterapi başlanmalıdır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) NB 2009 çalışmasının 2015 değerlendirmesinde, hastaların %31'i düşük risk grubunda olup, 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla, %90 ve %98 bulunmuştur⁽⁹⁾.

Orta Risk Grubu

Tüm olguların yaklaşık %20'si bu gruptadır. MYCNA bulunmayan, iyi biyolojik özelliklere sahip tüm evre 3 hastalar ve evre 4 infantlar bu gruptadır. Cerrahi rezeksiyon sonrası karboplatin veya sisplatin, doksorubisin, etoposid ve siklofosfamid içeren orta ağırlıkta kemoterapi ile MYCNA olmayan evre 4 infantların da dahil olduğu, olumlu özellikler gösteren tümörlerde yaşam oranları %90'ın üzerindedir. Yüksek sağkalım oranları histoloji, plödi, 1p ve 11qLOH özelliklerine göre tedavinin azaltılabildiği prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak INPC sistemine göre kötü histoloji sınıfında olanlarda sonuçlar belirgin olarak kötü bulunmuştur⁽³⁾. TPOG NB 2009 çalışmasının 2015 değerlendirmesinde, hastaların %22'si orta risk grubunda olup,

5 yıllık EFS iyi histoloji için % 93, kötü histoloji için %76, OS ise iyi histoloji için % 100, kötü histoloji için %90 bulunmuştur⁽⁹⁾.

Yüksek Risk Grubu

Tüm olguların yaklaşık %40'ı bu gruptadır. Kemoterapi yanıtları iyi olmasına ve tam yanıt oranlarının artmasına karşın, hastaların %30-40'ı uzun dönem sağ kalabilmektedir. Yüksek risk grubu tedavisi temel olarak üç kısımdan oluşmaktadır: 1. İndüksiyon tedavisi ve lokal kontrol, 2. Konsolidasyon, 3. Postkonsolidasyon/İdame^(1, 3, 4).

1. İndüksiyon tedavisi ve lokal kontrol

İndüksiyon sonu yanıt ile yaşam arasında korelasyon vardır ve intensif kemoterapiye karşın olguların %20'si yetersiz yanıt verir veya progresyon göstermektedir. Güncel indüksiyon rejimleri, siklofosfamid, topotekan, doksorubisin, vinkristin, sisplatin ve etoposid kombinasyonlarından oluşur. Optimal lokal kontrol, agresif cerrahi ve radyoterapi ile elde edilir. Primer ve metastatik kitlenin cerrahisi, rezektabiliteyi arttırmak ve komplikasyonları azaltmak için 4-6 kür KT sonrasına kadar ertelenir. Nöroblastom en radyosensitif çocukluk çağı tümörlerindendir.

Myeloablatif Konsolidasyon Tedavisi

Myeloablatif tedavi ardından otolog kök hücre kurtarma tedavisinin, idame KT veya gözlem yöntemine göre sonuçları iyileştirdiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçlarında, EFS anlamlı olarak daha iyi iken, OS açısından anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Avrupa çalışmalarının ön sonuçları, hazırlık rejimlerinde Busulfan-Melphalan (Bu-Mel) sonuçlarının, carboplatin-etoposide-melphalan (CEM) kombinasyonuna göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁰⁾. Ek olarak tek ve ardı ardına myeloablatif tedavinin randomize edildiği COG çalışmasında, tandem kolunda 3 ve 5 yıllık EFS, sırasıyla %55 ve %47 bulunmuştur⁽¹¹⁾. MIBG ve iyot-131 (I131) kombinasyonun otolog kök hücre kurtarma tedavisi ile birlikte kullanımı araştırılmaktadır.

Konsolidasyon Sonrası Tedavi

İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası klinik remisyon sağlanmış hastaların yarısının relaps yapması, tedavi dirençli minimal rezidüel hastalık varlığını göstermektedir. Minimal rezidüel hastalık tedavisi için diferansiye edici olarak myeloablatif tedavi sonrası 13-sisretinoik asit kullanımı standart olarak kabul edilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda, GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve IL-2 (interlökin-2) sitokinleri ile birlikte anti-GD2 kimerik monoklonal antikor ek-

lenmesinin sağkalımı arttırdığının gösterilmesi sonucu, yüksek risk grubunda immünoterapinin rolü ortaya konmuştur. Ek çalışmalar tanı ve rekürrenste farklı anti-GD2 rejimlerinin etkinliğini göstermiştir^(1, 3, 4).

TPOG NB 2009 çalışmasının 2015 değerlendirmesinde, hastaların %47'si yüksek risk grubundadır. Myeloablatif tedavi ardından otolog kök hücre kurtarma tedavisi uygulananlarda 3 yıllık EFS ve OS sırası ile % 37 ve %59, konvansiyonel tedavi uygulanan olgularda ise %32 ve %53 bulunmuştur. Literatür ile uyumlu şekilde myeloablatif tedavi alanlarda EFS anlamlı olarak yüksek iken (P= .022), OS arasında anlamlı fark saptanmamıştır (P= .43)⁽⁹⁾.

Rekürrens/Refrakter hastalık

Yakın zamandaki gelişmelere rağmen yüksek riskli hastaların yarısında rekürrens görülür. Kanıtlanmış kuratif tedavi seçeneği olmamasına karşın bazı hastalar, birden çok relaps yapsa bile uzun süre yaşayabilir. Rekürrens sonrası 5 yıllık OS düşük/orta riskli hastalarda %65 iken, metastatik hastalıkta %8'dir. Tedavi stratejileri kemoterapiler, MIBG/radyoizotoplar, immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler şeklinde gruplandırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:886-922.
2. Olgun N. Nöroblastom. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5(4):49-61.
3. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb; 62(1):225-56.
4. Shusterman S, George RE. Neuroblastoma. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015:1675-1713.
5. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):289-97.
6. Spix C, Pastore G, Sankila R, et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13):2081-91.
7. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of children's oncology group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1842-8.
8. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a children's oncology group study. *Ann Surg* 2012; 256(4):573-80.
9. Olgun N (Çalıştay Başkanı). TPOG-2009 Nöroblastom Protokolü Çalıştayı. Ulusal Kanseri Kongresi, 22 Nisan 2015.
10. Holmes K, ASarnacki S, Poetschger U, et al. Influence of surgical excision on survival of patients with high risk neuroblastoma: report from Study 1 of SIOPEN. *Advances in Neuroblastoma Research Meeting*, May 15, 2014. Cologne, 2014; PL-012.
11. George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2891-6.

bilir. Tedavi kesimini izleyen ilk bir yıl içindeki erken relapslarda topotekan/irinotekan gibi kamptotesinler, temazolomid tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Daha geç gelişen relapslarda ise indüksiyon tedavisi kullanılan ajanlarla hastalık kontrolü denenebilir. Apoptotik ajanlar, monoklonal antikorlar, MIBG tedavisi, diferansiye edici ve anti-anjiyojenik ajanlar, klasik tedavilerin etkili olmadığı, relaps/refrakter olgularda kullanılabilecek alternatif tedavi seçenekleridir.

Sonuç

Klinik davranışı moleküler biyolojik faktörlerden etkilenen, heterojen bir tümör olan nöroblastom, pediatrik onkolojinin en zorlu hastalıklarındandır. Gelecekte yeni belirleyiciler bulunması ve bunlara göre yüz güldürücü sonuçlar alınan düşük ve orta riskli hastalarda tedavinin hafifletilmesi, yüksek riskli hastalarda ise refrakter/rekürren hastaların daha iyi saptanabilmesi hedeflenecektir. Uluslararası işbirlikçi çalışmalar ve veritabanları oluşturulması ile tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi yöntemleri ve ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.



ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Dr. Bahar Genç⁽¹⁾, Dr. M. Alp Özkan⁽²⁾

(1) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü

(2) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağında en sık görülen böbrek tümörü sağ kalım oranları %90'lere yükselmiş olan Wilms tümörüdür. Birçok onkojenik genetik aberasyon ve konjenital anomalilerle birlikteliği tanımlanmıştır. NWSTG (şuanda COG) ve SIOP tanı ve tedaviye yön veren iki ana gruptur. Tedavi kararını evre, yaş, histolojik tip ve genetik belirteçler tayin eder. Düşük risk gruplarında 2 ilaçlı kemoterapi ve cerrahi tercih edilirken, yüksek riskli gruplarda 3-4 ilaçlı tedavi, cerrahi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Sağkalımın yüksek olması tedavi hedefine uzun vadeli yan etkilerin azaltılması amacını eklemiştir. Konjenital mezoblastik nefroma, berrak hücreli sarkom, malign rabdoid tumor, renal hücreli karsinom böbrek tümörlerinin %5'ini oluşturmaktadır.

Summary:

Wilms tumor is the most common renal neoplasm of childhood with a survival rate reaching to 90%. The disease has been associated with many oncogenic genetic aberrations and congenital anomalies. Two multinational groups; namely NWSTG (now COG) and SIOP, have directed management of Wilms tumor with worldwide influence. Treatment decision is based on stage, age, histology and molecular markers. Low risk groups are treated with 2-drug-regimens and surgery whereas high-risk group patients are to receive 3-4 drug regimens, surgery and radiotherapy. As overall survival gets improved, current treatment protocols aim to minimize long term toxicity. Congenital mesoblastic nephroma, clear cell sarcoma, malign rhabdoid tumor and renal cell carcinoma constitute 5% of pediatric renal tumors.

Epidemiyoloji

Böbrek tümörleri TPOG-TPHD kanser kayıt sistemi dökümüne göre 2002-2008 yılları arasında ülkemizde gözlenen 0-19 yaş arası kanserlerin %5.5 kadarını oluşturmaktadır. Bu tümörlerin yaklaşık %95'inden Wilms tümörü (WT) sorumludur⁽¹⁾. Daha az sıklıkla clear cell (berrak hücreli) sarkom, malign rabdoid tümör, konjenital mezoblastik nefroma ve kistik diferansiye nefroblastom gözlenir. Böbrek kaynaklı primitif nöroektodermal tümör ve sinovyal sarkom son derece nadirdir⁽²⁾. Adölesan döneme geçişle renal hücreli karsinom sıklığı artar.

www.kanservakfi.com

WILMS TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOM)

Çocukluk çağının en sık görülen böbrek neoplazisidir. Olguların üçte ikisi 5 yaş öncesi, %95'inden fazlası 10 yaşından önce tanı alır. Tek taraflı tutulumda tanı yaşı kızlarda ortalama 47 ay, erkeklerde 42 aydır. Multifokal ya da nefrojenik artık olan olgular ve eşlik eden genetik tablolartümörün daha erken teşhis edilmesini sağlar^(3,4).

Wilms tümörü ve Genetik

Hastaların %5'inde altta yatan predispozan genetik sendrom mevcuttur ve 50'ye yakın ilişkili sendrom tanımlanmıştır. Wilms tümörü gelişiminde en sık 3 belir-

gin genetik ve epigenetik değişiklik gözlenir (Tablo 1): 1. WT1 kaybı, 2.WNT yolağı aktivasyonu, 3.IGF2 artmış ekspresyonu⁽⁵⁾.

WT1

WT1 proteini hücre gelişimi, farklılaşması ve apoptozda rol alan bir transkripsiyon faktörü ve ir tümör supresyon genidir. Tek allelde inaktivasyonu genitoüriner sistem gelişimini bozarken, biallelik aktivasyonu WT gelişiminde rol oynar. Kuşkulu genitalya ya da erken dönem böbrek yetersizliğine eşlik eden WT olgularında genetik çalışma önerilmelidir. Li-Fraumeni sendromunda WT çok nadir görülmekle birlikte anaplastik WT olgularının 5/%'inde somatik TP53 mutasyonları görülür⁽⁶⁾.

WNT sinyal yolağı

Beta-katenin protein WNT sinyal yolağının ana etkin maddesidir. Bu maddeyi kodlayan CTNNB1'in aktive edici mutasyonları nerdeyse hep WT1 mutasyonlarıyla birlikte gözlenir. Wilms tümöründe görülen bir diğer WNT sinyal yolağı bozukluğu olan WTX mutasyonunda, β -katenin inaktive olmadığı için proliferasyonla ilişkili genleri ekspresyonunu artırır⁽⁷⁾.

IGF2

Wilms tümörünün Beckwith-Wiedemann sendromlu hastalarda görülmesi hastalık lokusunun WT2 geni olarak ta adlandırılmasına sebep olmuştur. 11p15 lokusundaki genler arasında IGF2 artmış ekspresyonunun Wilms tümörünü başlatıcı anahtar etken olduğu düşünülmektedir⁽⁸⁾.

Patoloji

Wilms tümörünün renal gelişim bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Nefrojenik artık olarak adlandırılan regrese olamamış metanefrik hücre odakları yenidoğan böbreklerinin % 1'inde normal olarak bulunur. Otuzaltı gestasyon haftasından sonra devam edebilen ve WT'ye dönüşebilen bu embriyonal kalıntılar çoğul olduklarında nefroblastomatoz olarak adlandırılır. Yerleşimine göre perilober (PLNA) ya da intralober nefrojenik artık (ILNA) olarak tanımlanırlar. PLNA daha çok lobun etrafındadır, overgrowth sendromlarıyla birlikte ve ILNA'ya göre malign potansiyeli daha düşüktür. ILNA renal lob içinde rastgele dağılmıştır, sınırları belirsizdir ve genelde WAGR ve Denys-Drash sendromu ile birlikte görülür. Tek taraflı WT'de %35, bilateral WT'de ise %100 nefrojenik artık vardır⁽⁹⁾. Olguların çoğunda tümör soliterdir. Bununla beraber % 7 olguda bilateral, %10 olguda tek böbrekte multifokal tümör gözlenir. Histolojik olarak klasik WT psödokapsülü olan trifazik yapı gösterir⁽¹⁰⁾:

LOKUS	GEN	GEN FONKSİYONU	AÇIKLAMA
11p13	WT1	Transkripsiyon faktörü	WAGR, Denys-Drash ve Frasier sendromları WT'ye yakınlık gösterir. Wilms tümörlerinin % 10-20'sinde somatik mutasyonları gözlenir.
11p15	WT2 (IGF2/H19)	İnsüline benzer büyüme faktörü yolağı	Beckwith-Wiedemann sendromu WT'ye yakınlık gösterir. Wilms tümör olgularının %70'inde somatik ya da epigenetik değişiklikleri gözlenir.
Xq11	WTX (AMER1/FAM123B)	Wnt sinyal yolağı	Wilms tümörlerinin % 20-30'unda somatik mutasyonları gözlenir.
3p21	CTNNB1 (-catenin)	Wnt sinyal yolağı	Wilms tümörlerinin % 15'inde somatik mutasyonları gözlenir; WT1 mutasyonlarıyla kuvvetle ilişkilidir.
17q12-q21	FWT1	Bilinmiyor	Ailesel WT ile ilişkili lokus, geni tanımlanmadı.
19q13	FWT2	Bilinmiyor	Ailesel WT ile ilişkili lokus, geni tanımlanmadı.
17p13	TP53	Hücre siklus kontrolü ve apoptoz	Li-Fraumeni sendromu WT ile birlikte gösterir. Anaplastik WT'nin %75'inde somatik mutasyonları vardır ancak iyi histoloji WT'de nadirdir.
13q12	BRCA2 (FANCD1)	DNA tamir	Fanconi anemisi; biallelik mutasyonlar WT'ye yakınlıkla ilişkilidir.
16p12	PALB2 (FANCN)	DNA tamir	Fanconi anemisi; biallelik mutasyonlar WT'ye yakınlıkla ilişkilidir.
15q26	BLM	DNA helikaz	Bloom sendromu, WT'ye yakınlık gösterir.
15q15	BUB1B	Mitotik iğ kontrol noktası	WT yakınlığı
Xq26	GPC3	Wnt sinyal yolağı	Simpson-Golabi-Behmel sendromu, WT'ye yakınlık gösterir.
2q37	DIS3L2	Mikro-RNA işlenmesi	Perlman sendromu, WT'ye yakınlık gösterir.
7p14-15	POU6F2	Transkripsiyon faktörü	
1q25-q32	HRPT 2 (parafibromin)	RNA işlenmesi, histon modifikasyonu	Hiperparatiroidizm-çene tümörü
6q21	HACE1	Ubiquitin ligaz	
2p24	MYCN	Transkripsiyon faktörü	Wilms tümörlerinin %5-10'unda somatik gen amplifikasyonu görülür.

WAGR: Wilms tümörü, Aniridi, Genitoürner anomaliler ve mental Retardasyon; WT, Wilms tümörü.

Tablo-1-Wilms tümörüyle ilişkili genler ve lokuslar⁽⁵⁾

- Blastemal hücreler
- Stromal hücreler
- Epithelial hücreler

Tek hücre tipinin baskın olduğu tümörlerde tanı konulması zorlaşabilir. Rabdomiyoblastik farklılaşması olan WT'de kemoterapi yanıtı iyi değildir⁽¹¹⁾. Blastemal baskın tümörlerde erken agresif seyir gözlenir. Anaplazi kötü histoloji kriteridir. TPOG Ulusal Wilms protokolü ile tedavi edilen hastaların %11.5'inde anaplazi gösterilmiştir⁽¹²⁾. Yaşla birlikte anaplazi sıklığı artar (Tablo-2)⁽¹⁰⁾.

NWTS’de WT dışında böbrek tümörleri dahil değildir. SIOP risk gruplaması preoperatif kemoterapiye göre-
dir. *Nuclear unrest: Anaplaziye benzer ancak anormal mitozun olmadığı çekirdek düzensizlikleri.

COG	SIOP (preop. KT grubu)	SIOP (primer nefrektomi grubu)
İyi histoloji Wilms tümörü	Düşük risk	Düşük risk
Anaplazi bulgusu yok	Mezoblastik nefroma	Mezoblastik nefroma
Fokal anaplazili Wilms tümörü	Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma	Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma
Anaplazi primer tümör içinde ≥1 ayrı odağa sınırlı ve böbrek dışı tutulum yok.	Tamamı nekrotik Wilms tümörü	
Anaplazi odağı dışında nükleer unrest* yok.	Orta Risk	Orta Risk
Diffüz anaplazili Wilms tümörü	Epitelial, stromal, mikst ya da regresif tipte Wilms tümörü	Anaplastik olmayan nefroblastom ve türevleri
Nonlokalize anaplazi	Fokal anaplazili Wilms tümörü	Fokal anaplazili Wilms tümörü
Yayılım bölgelerinde ya da böbrek dışı tümör odağında anaplazi	Yüksek risk	Yüksek risk
Başka bir yerde ağır nükleer unrest* e eşlik eden lokalize anaplazi	Blastemal tipte Wilms tümörü	Diffüz anaplazili Wilms tümörü
Rastgele biyopsi örneğinde anaplazi	Diffüz anaplazili Wilms tümörü	Böbreğin berrak hücreli sarkomu
Bir ya da daha fazla bölüm /kesit kenarında anaplazi	Böbreğin berrak hücreli sarkomu	Böbreğin rabdoid tümörü
	Böbreğin rabdoid tümörü	

Tablo-2-COG ve SIOP histolojik risk grubu karşılaştırması

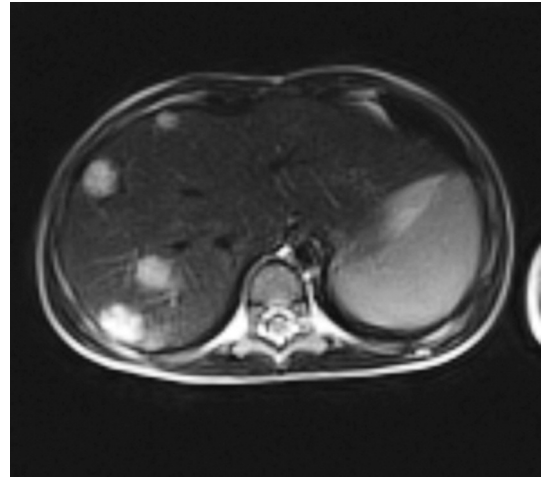
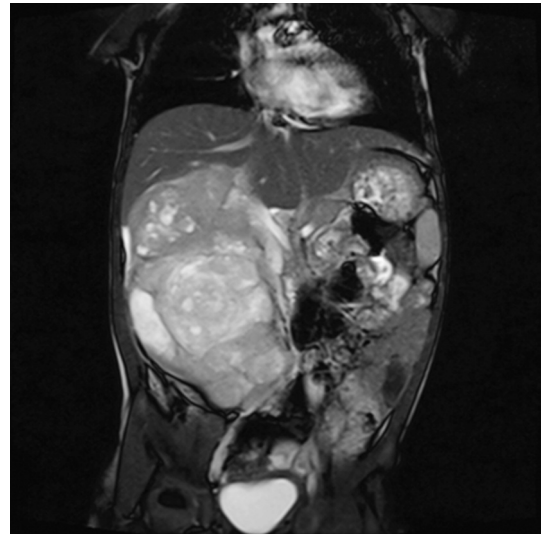
Klinik bulgular

Hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik kitle ile başvurur. Olguların %25’inde hipertansiyondaha az sıklıkla ateş, kabızlık, kilo kaybı, idrar yolu infeksiyonu, ishal, kusma, tümör rüptürüne bağlı akut batın, paraneoplastik polisitemi, yaygın akciğer metastazına bağlı solunum sıkıntısı, tümör trombusüne bağlı Budd-Chiari sendromu ya da kalp yetersizliği, edinsel von Willebrand eksikliği bildirilmiştir^(13, 14). Yüzde 12-15 olguda konjenital anomaliler eşlik eder. En sık genitoüriner anomaliler görülürken (atnalı böbrek, displastik ya da kistik böbrek, hypospadias, kriptorşidizm, çift toplayıcı sistem), aniridi, hemihipertrofi, pes equinovarus, kosta füzyonu, fkomeli, kalça displazisi, hamartomlar, hemanjiomlar ve sütlü kahve lekeleri de görülebilir⁽⁴⁾. Wilms tümöründe uygunsuz palpasyon tümör rüptürüne ve sonuç olarak evrenin yükselmesine ve daha yoğun tedavi uygulanmasına sebep olur⁽¹⁵⁾.

Tanısal değerlendirme

Kesin tanı cerrahi eksizyon ya da biyopsi zamanında histoloji ile konulur. Tam kan sayımı, idrar analizi, biyokimyasal tetkikler, koagülasyon parametreleri ve kardiyak değerlendirme ilk yapılacak tetkiklerdir. Görün-

tüleme cerrahi yaklaşım veya preoperatif kemoterapi ihtiyacı açısından bilgi vermelidir⁽¹⁶⁾. Batın ultrasonografisi seçilen ilk görüntüleme yöntemidir. Hidronefroz ya da multikistik böbrek hastalığı gibi nonneoplastik süreçleri de ayırdedebilir. Doppler ultrasonografiyle tümör trombusu varlığı incelenmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) tümörün yayılımını ve yapısını daha iyi aydınlatılabilir, akciğer metastazlarını dökümanite edebilir ve karşı böbrekteki nefrojenik kalıntıları tanımlayabilir. Tomografi tümör trombusunu göstermede Doppler ultrasonundan daha üstündür. Radyasyondan kaçınmak için manyetik rezonans (MR) görüntüleme de önerilmektedir ancak akciğer değerlendirmesinde yeterli değildir ve genel anestezi gerektirir^(17, 18).



Şekil-1-Sağ böbrek kaynaklı Wilms tümörü ve tedavi altında karaciğer relapsı

Akciğer metastazlarını göstermede hangi yöntemin seçileceği tartışmalıdır. Rutin akciğer grafisinde gözükmeyen ancak BT’de tespit edilebilen akciğer metastazlarının

kemoterapiye iyi yanıtı olması nedeniyle bu grup hastanın Evre IV olarak kabul edilmemesi eğilimi mevcuttur⁽¹⁹⁾. Kemik sintigrafisi ve beyin görüntülemesi berrak hücreli sarkom ve böbreğin rabdoid tümöründe yapılır.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda nöroblastom, diğer böbrek tümörleri, hematoma ve multistik displastik böbrek düşünülmelidir. Blastomal hücrelerin baskın olduğu Wilms tümöründe tüm küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler ayırıcı tanıya girer. Teratoid WT, immatür teratom ile karışabilir⁽²⁰⁾.

Evreleme

Güncel olarak kullanılmakta olan iki evreleme sistemi mevcuttur (Tablo 3)⁽²¹⁾.

1. National Wilms Tumor Study (NWTSG) Evrelemesi
2. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Evrelemesi

	National Wilms Tumor Study Group (NWTSG)	International Society of Pediatric Oncology (SIOP) (Kemoterapi sonrası)
I	Tümör böbrekte sınırlı, tam rezeksiyon (+) (cerrahi sınırlar negatif) Renal kapsüle penetrasyon veya renal sinüs damarlarında tutulum (-) Nodal ya da hematogen metastaz yok Evreleme öncesi biyopsi yok	Tümör böbrekte sınırlı, tam rezeksiyon (+) Renal kapsül tümörle infiltrate olabilir ama dış yüzeye ulaşmaz Tümör pelvik sisteme doğru uzanabilir ya da çıkıntı yapabilir ama infiltrate etmez Renal sinüs damar tutulumu (-)
II	Tümör böbrek dışına çıkmış, tam rezeksiyon (+) (cerrahi sınırlar negatif) • Renal kapsül penetrasyonu(+) • Renal sinüs lenfatik ve venlerinde tümör (+) veya renal vende tümör (+) ancak sınırlar tutulu değil • Nodal ya da hematogen metastaz yok	Tümör böbrek dışına çıkmış, tam rezeksiyon (+) • Renal kapsül ve/veya perirenal yağ dokusu penetrasyonu (+) • Renal sinüse infiltrate ve/veya renal parankim dışındaki kan/lenfatik damarlarına invazyon (+) fakat tam rezeksiyon (+) • Tümör komşu organlara ya da vena kava ya infiltrate ancak tam rezeksiyon (+)
III	Kanın içine sınırlı; rezidüel tümör ya da nonhematogen metastazlar • Abdominal lenf bezi tutulumu • Periton kontaminasyonu ya da tümör implantları • Cerrahi öncesi ya da sırasında herhangi bir düzeyde tümör saçılımı • Nefrektomi öncesi tümör biyopsisi (ince iğne aspirasyonu dahil) • Cerrahi sınırdaki tümör (+)	Cerrahi sınır dışına uzanan tam olmayan tümör eksiyonu (makroskopik ya da mikroskopik kalıntı) • Nekrotik tümör ya da kemoterapiye bağlı değişiklikler dedahil olmak üzere abdominal lenf bezi tutulumu • Cerrahi öncesi ya da sonrasında tümör rüptürü • Tümör periton yüzeyine infiltrate • Cerrahi sınırdaki tümör trombüsü (+) • Rezeksiyon öncesi cerrahi/kama biyopsi (iğne biyopsisi hariç)
IV	Hematogen metastazlar ya da kanın dışı yayılım	Hematogen metastazlar ya da kanın dışı yayılım
V	Bilateral böbrek tümörü Her iki böbrek belirlenen kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir (öm; Evre I-V, alt evre II [sağ], alt evre I [sol])	Bilateral böbrek tümörü Her iki böbrek belirlenen kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir (öm; Evre I-V, alt evre II [sağ], alt evre I [sol])

Tablo-3- Çocukluk çağı böbrek tümörlerinde evreleme sistemleri⁽¹⁶⁾.

Prognostik faktörler

Anaplazi en önemli prognostik belirteçtir⁽²²⁾. Fokal ya da diffüz anaplazi olarak ikiye ayrılır⁽²³⁾. Evre ve yaş ta prognoz açısından önem taşımakla beraber son yıllarda tümör hücrelerinde kromozom 16q, 1p, 11p15'de heterozigosite kaybının (Loss of Heterozygosity: LOH) nüksü ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Yeni-COG (Children's Oncology Group) çalışmaları yaş, moleküler belirteçler, evre ve histolojiden oluşan riske yönelik tedavi şemaları kullanmaktadır⁽²⁵⁾.

Tedavi

Avrupa ülkelerinde SIOP ve Kuzey Amerika'da ve artık COG'ye dahil olan NWTSG tedaviyi belirleyen en önemli iki gruptur⁽¹⁶⁾.

SIOP tüm hastalarda preoperatif kemoterapi uygulamasını önermektedir, tümör rüptürü durumunda ya da <6 ay hastalarda mezoblastik nefroma sık olduğu için primer nefrektomi yapılmaktadır⁽²⁶⁾. NWTSG primer nefrektomi önermektedir, preoperatif kemoterapinin önerildiği ve Evre III kabul edilengruplar mevcuttur⁽²⁵⁾:

Yaş	Tümör Ağırlık (Gram)	Evre	LOH (1p ve 16q)	Hızlı cevap*	Nihai risk grubu	Tedavi protokolu
<2 yaş	<550 gm	I	Herhangi	Kullanılmaz	Çok Düşük**	AREN0532
Herhangi	>550 gm	I	Yok	Kullanılmaz	Düşük	AREN03B2
>2 yaş	Herhangi	I	Yok	Kullanılmaz	Düşük	AREN03B2
Herhangi	Herhangi	II	Yok	Kullanılmaz	Düşük	AREN03B2
>2 yaş	Herhangi	I	LOH	Kullanılmaz	Standart	AREN0532
Herhangi	>550 gm	I	LOH	Kullanılmaz	Standart	AREN0532
Herhangi	Herhangi	II	LOH	Kullanılmaz	Standart	AREN0532
Herhangi	Herhangi	III	Yok	Herhangi	Standart	AREN0532
Herhangi	Herhangi	III	LOH	Herhangi	Yüksek	AREN0533
Herhangi	Herhangi	IV	LOH	Herhangi	Yüksek	AREN0533
Herhangi	Herhangi	IV	Yok	Evet	Standart*	AREN0533
Herhangi	Herhangi	IV	Yok	Hayır	Yüksek	AREN0533
Herhangi	Herhangi	V	Herhangi	Herhangi	Bilateral	AREN0534

*Sadece Evre IV hastalar için geçerli, eğer hızlı yanıt alınırsa (üç ilaç) pulmoner radyoterapi verilmez, standart WT gibi tedavi edilir. ** İlk cerrahi sırasında lenf bezi örneklemesi yapılmış olmalı

Tablo 4- COG risk ve tedavi sınıflaması⁽²⁵⁾.

- Hepatik ven düzeyinin üstüne çıkan tümör trombüsü
- Masif tümöre ya da yoğun pulmoner metastaza bağlı solunum sıkıntısı
- Cerrahin primer nefrektomiyi ciddi morbidite, tümör saçılımı ya da yetersiz cerrahi açısından riskli görmesi (tümör>10 cm ya da >1000 gr tümör ağırlığı tahmini, sağ tarafı kitle⁽²⁷⁾.
- Operasyonun (adrenal bezler dışında) komşu organ rezeksiyonu gerektirmesi
- Bilateral WT

Tek taraflı Wilms tümör tedavisi:

NWTSG yaklaşımında hastaya primer nefrektomi ardından adjuvant kemoterapi uygulanır. Kemoterapinin içeriği ve süresi evreye ve tümör histolojisine bağlıdır (Tablo 4 ve 5). Radyoterapi genel olarak Evre III ya da IV hastalara uygulanır. Tümör ağırlığı <550 gr, <2 yaş ve Evre I iyi histolojisi olan hastalarda adjuvant kemoterapi gerekliliği tartışmalıdır⁽²⁸⁾.

Evre IV iyi histolojili hastalarda primer nefrektomi sonrası 6 hafta 3 ilaçlı kemoterapiyle akciğer metastazları yokolan hastalara radyoterapi uygulanmamaktadır. Akciğer metastazları kaybolmayan hastalarda radyoterapiye ek olarak siklofosfamid ve etoposid eklenmesinin olaysız sağkalımı %13 artırdığı bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Ancak patolojik tanı olmadan tedavi intensifikasyonu yapılması konusunda uzun vadeli yan etkiler açısından çekinceler mevcuttur⁽³⁰⁾. SIOP protokollerinde akciğer metastazı hastalarında tedavi cevabı düz grafi ile değerlendirilir. Kemoterapiyle grafide nodülleri kaybolan hastalara radyoterapi uygulanmaz. United Kingdom Children's Cancer Study Group ise iyi histolojili akciğer metastazı olan olgulara radyoterapi uygulanması önermektedir^(31, 32).

Tümör Histolojisi / Evre	Kemoterapi	Radyoterapi
İyi histoloji Wilms tümörü		
Evre I/II	VCR/AMD x 18 hafta	Uygulanmaz.
Evre III/IV	VCR/AMD/DOX x 18 hafta	Lokal evre III ise flank/batın Metastatik tutulum bölgeleri
Fokal anaplastik Wilms tümörü		
Evre I	VCR/AMD x 18 hafta	Uygulanmaz.
Evre II-IV	VCR/AMD/DOX x 18 hafta	Flank/batın Metastatik tutulum bölgeleri
Diffüz anaplastik Wilms tümörü		
Evre I	VCR/AMD x 18 hafta	Uygulanmaz.
Evre II-IV	VCR/DOX/CYCLO/ETOP x 24 hafta	Flank/batın Metastatik tutulum bölgeleri
Böbreğin berrak hücreli sarkomu		
Evre I-IV	VCR/DOX/CYCLO/ETOP x 24 hafta	Flank/batın Metastatik tutulum bölgeleri
Malign rabdoid tümör		
Evre I-IV	CARBO/ETOP/CYCLO x 24 hafta	Flank/batın Metastatik tutulum bölgeleri

AMD, Daktinomisin; CARBO, karboplatin; CYCLO, siklofosfamid; DOX, doksorubisin; ETOP, etoposid; LOH, loss of heterozygosity; VCR, vincristine.

Tablo 5- Böbrek tümörlerinde COG tedavi yaklaşımı⁽⁹⁾.

SIOP yaklaşımında hastalar preoperatif kemoterapi (metastazsız hastalarda vinkristin ve daktinomisin 4 hafta, metastazlı hastalarda vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin 6 hafta) aldıktan sonra cerrahi ve ardından da, risk değerlendirilmesine göre kemoterapiye devam eder (Tablo 6 ve 7)^(26, 33). Preoperatif kemoterapi peroperatif tümör rüptürü ve saçılımı riskini azaltır, evre küçültür radyoterapi ihtiyacını ortadan kaldırabilir⁽³⁴⁾. Ayrıca tümör

trombüsü gibi cerrahiye zorlaştıran durumlarda trombüsü küçültebilir ve hatta yokedebilir⁽³⁵⁾. Ancak selim tanılarının gereksiz yere kemoterapi alması ya da diğer kötü prognozlu böbrek tümörlerinin operasyona kadar tespit edilememesi bir dezavantaj olarak kabul edilebilir⁽³¹⁾.

LOKALİZE TÜMÖRLERDE POSTOPERATİF TEDAVİ ŞEMASI			
	Evre I	Evre II	Evre III
Düşük Risk	Tedavi yok	AV-2	AV-2
Orta Risk	AV-1	AV-2	AV-2
Yüksek Risk	AVD	YÜKSEK RİSK+RT	YÜKSEK RİSK+RT
AV-1: VCR/ACT-D X 4 HAFTA, AV-2: VCR/ACT-D X 27 HAFTA, AVD: VCR/ACT-D/DOXO X 27 HAFTA, YÜKSEK RİSK: SIKLO/KARBO/DOXO/VP-16 X 34 HAFTA			

Tablo 6- SIOP lokal evreli WT postoperatif kemoterapi şeması

TPOG-Wilms tümörü protokolü:

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) liderliğinde 1998-2006 yılları arasında, 19 merkezden 165 hastanın değerlendirilebildiği ulusal bir protokol gerçekleştirilmiştir (Tablo 8). Dört yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım sırasıyla %92.8 ve % 86.5 bulunmuştur⁽¹²⁾.

METASTATİK TÜMÖRLERDE POSTOPERATİF TEDAVİ ŞEMASI			
	Lokal Evre I	Lokal Evre II	Lokal Evre III
Metastaz yok ya da tam rezeksiyon yapılmış	Lokal Evre II tedavisi (3 ilaç)	Lokal Evre II tedavisi (3 ilaç)	Lokal Evre III tedavisi (3 ilaç) ve flank RT
Multipl inoperabl metastazlar ya da tam olmayan rezeksiyon	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (-)*	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (-)*	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (+)
Yüksek riskli primer tümör	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (-)/ Pulmoner RT (+)	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (+)/ Pulmoner RT (+)	Yüksek risk tedavisi /Abdominal RT (+)/ Pulmoner RT (+)
*9. haftada pulmoner met. değerlendirilme-> tam remisyonsa pulmoner RT yok, tam remisyon yoksa pulmoner RT uygula			

Tablo 7-SIOP Metastatik WT tedavi şeması

TPOG-WT Protokolü
Evre I iyi ve kötü histoloji, Evre IIA iyi histoloji
VCR/ACT-D X 6 ay
Evre IIB İyi Histoloji
VCR/ACT-D X 12 ay + Tümör yatağına RT
Evre III ve IV İyi histoloji
VCR/ACT-D/DOXO X 12 ay + Abdomen RT
Evre II, III ve IV Kötü histoloji
VCR/ACT-D/DOXO/VP-16 X 18 ay + Abdomen RT

Tablo 8-TPOG-WT protokolü⁽¹²⁾.

Bilateral (Evre V) Wilms tümörü:

Wilms tümörlü hastaların %7'sinde bilateral hastalık gözlenir. Her böbrek kendi içinde ayrı ayrı evrelendirir. Tedavi daha kötü olan böbreğin evresine ve histolojisine göre planlanır⁽³⁶⁾. Preoperatif kemoterapi sonrasında nefron koruyucu cerrahi uygulanır. Kemoterapi direnci ve nöks hastalık riski nedeniyle nihai cerrahinin en geç 12.

haftada yapılması önerilir. Cerrahi sonrası histolojik tanıya göre tedavi tekrar gözden geçirilir. Radyoterapi sadece cerrahi sınırdaki tümör olan olgularda düşünülmelidir. Bu yöntemle renal replasman tedavisi gerektirecek hasta sayısı azaltılabilir⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Tedavi sonuçları ve izlem

Sağkalım sonuçları tümör histolojisi, evre, hastanın yaşı ve genetik belirteçlere bağlıdır. İki yaş altında Evre I küçük tümörler (<550 gr) en iyi prognozlu gruptur ve %93 olaysız sağkalıma sahiptir⁽²⁸⁾. İyi histoloji Evre II-III %80-90, kötü histoloji hastalar ise evre arttıkça %80'den %30'lara inen sağkalım oranlarına sahiptirler. Bilateral hastalıkta iyi histolojide %82, kötü histolojide %42 sağkalım izlenmiştir^(22; 40).

İzlemede ilk 2 yıl yaklaşık 2-3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir akciğer grafisi, batin ultrasonografisini tomografik tarama ile alterne eden izlem şemaları önerilmektedir⁽¹³⁾.

Risk faktörü olan bireylerin taranması

Beckwith-Wiedemann sendromlu çocukların 7 yaşına kadar ultrason ile 7 yaşına kadar taranmaları gerekir⁽⁴¹⁾. WAGR ve Denys-Drash sendromu olan hastalar 5 yaşına kadar 3 ayda bir ultrasonla izlenmelidir. Sporadik aniridisi olan olgularda WT1 geni FISH ile analiz edilmelidir çünkü WT1 delesyonu olmayan olgularda WT riski normal popülasyonla benzerdir⁽⁴²⁾. Nefrojenik artık tespit edilen çocuklarda diğer riskli gruplar gibi mutlaka WT gelişimi açısından izlenmelidir⁽⁴³⁾.

Nüks WT

Kötü histoloji nüks için en kuvvetli prognostik faktördür. Anaplazili grupta nüks oranı %50 iken iyi histoloji grubunda nüks oranı %15'tir. Nükslerin çoğu ilk 2 yılda ve akciğerde gözlenir. Nefrojenik artık varlığında karşı böbrekte nüks olasılığı artar. Kurtarma tedavileriyle sağkalım %50-60 düzeyindedir ve aşağıdaki faktörlerle ilişkilidir^(44, 45).

- Tanıda iyi histoloji ve erken evre
- Daha önce tümör yatağına radyoterapi almamış olmak
- >12 ay nüks
- Daha önce ikili ilaç tedavisi
- Az sayıda pulmoner nodül
- İlk tedavide tam rezeksiyon

Nüks WT'de etoposid, sisplatin, siklofosfamid, karboplatin, ifosfamid ve topotekanın farklı kombinasyonları kullanılmaktadır^(44, 46). Kök hücre transplantasyonu

eşliğinde yüksek doz tedaviler olgu bazında uygulanmakla beraber etkinliği kanıtlanmamıştır⁽⁴⁷⁾.

Geç etkiler

Wilms tümörlü hastalarda geç etkiler kullanılan tedavi yöntemine ve yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Geç komplikasyonlar böbrek yetersizliği, kardiyotoksikite, hepatotoksikite, ortopedik, gelişimsel ve pulmoner sorunlar, infertilite ve sekonder kanserleri içerir⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

DİĞER BÖBREK TÜMÖRLERİ

Böbreğin berrak hücreli sarkomu

(BBHS) Berrak hücreli çocukların ikinci en sık böbrek tümörüdür ve böbreğin kemiğe metastaz yapan tümörü olarak da adlandırılır. Genelde tek odaklı ve büyük tümör (ortalama 11 cm) olarak prezante olur. Ortalama tanı yaşı 36 aydır. En sık yanlış tanı alan böbrek tümörüdür. Bilinen genetik bir birliktelik ya da nefrojenik artık ilişkisi yoktur. %10-15 hastada t(10;17) tespit edilebilir. Evrelemede klasik nefroblastom tetkiklerine ek olarak kemik sintigrafisi, kemik grafileri ve beyin görüntülemesi önerilir. BBHS'un seyri WT'ye göre çok daha agresif ve rekürendir. Nüks hastalıkta beyin metastazı kemik metastazından daha sık görülür. Tüm hastalara en az 3 ilaçlı tedavi ve radyoterapi önerilir, 5 yıllık sağkalım %78 olarak bildirilmiştir⁽⁵¹⁾.

Böbreğin malign rabdoid tümörü (MRT)

Çocukluklarda MRT böbrek tümörlerinin %2'sini oluşturur. Son derece agresiftir ve %85'i 2 yaşından önce tanı alır. Hücre proliferasyonunda bir çok noktada kontrol sağlayan SMARCB1'in (INI1) biallelik inaktivasyon mutasyonları tipiktir. Tanıda eş zamanlı beyinde tümör izlenebilir ve bu durum ikinci primer tümör olarak kabul edilir. Evrelemede batin/toraks/pelvis tomografileri, beyin MRG, kemik sintigrafisi mutlaka yapılmalıdır. Yeni tanıli hastalarda periferik kanda SMARCB1 geni incelenmeli, eğer konsitüsyonel mutasyon varsa diğer aile bireyleri taranmalıdır. İleri evre hastalık ve küçük yaş kötü prognoz kriteridir. Multimodal tedaviye rağmen 5 yıllık olaysız sağkalım %22 düzeyindedir⁽⁵²⁾.

Konjenital mezoblastik nefroma (KMN)

Ortalama 3 aylıktan tanı alan KMN %14 oranında konjenital anomalilerle birlikte görülür⁽⁵³⁾. Klasik ve selüler tipi mevcuttur. Karında şişlik, hipetansiyon, hematüri, anemi, kusma ve hiperkalsemi ile prezante olabilir. Selüler KMN, infantile fibrosarkom ile patolojide neredeyse aynıdır ve her ikisinde de t(12;15) gözlenir. Tedavi cerrahidir. Radyoterapi ve kemoterapinin rolü yoktur. Üç

yaş üzeri, selüler tip ve Evre III hastalarda hastalık tekrarlayabileceğinden çok yakın izlenmeleri gerekir⁽⁵⁾.

Renal hücreli karsinom (RHK)

Renal tübül hücresinden kaynaklandığı düşünülen RHK çocuklarda son derece nadirdir. Erişinde von Hippel Lindau hastalığı, tuberoz skleroz ile görülse de çocuklarda bu ilişki nadirdir. Çocukların üçte ikisinde transkasyon tipi (Xp11.2) RHK tespit edilir. Nöroblastom tedavisi almış hastalarda, renal bölge ışınlaması ve platin bazlı kemoterapi almış olanlarda RHK riski vardır. Hipertansiyon, kitle, hematüri, erişkinlerden daha nadirdir. Yüzde 30 olgu tanıda metastatiktir (en sık akciğer, mediasten, karaciğer). Metastazsız hastalarda cerrahi tedavi ile sağkalım %75 civarındır. Tümör kemoterapiye

ve radyoterapiye dirençli olduğu için metastatik hastalıkta standart etkin bir ilaç mevcut değildir. İmmünoterapi ve VEGF, mTOR yolaklarını etkileyen hedeflenmiş tedavilerin çocuklardaki rolü net değildir⁽⁵⁴⁾.

Renal medüller karsinom (RMK)

Yüksek oranda öldürücü olan ve neredeyse sadece orak hücreli anemisi ya da taşıyıcılarında görülen bir tümördür. Hastaların % 95'i kısa sürede kaybedilir. Patojide INI1 kaybı gözlenmesi nedeniyle malign rabdoid tümörle ayırıcı tanı gerektirir. Standart bir tedavi yöntemi yoktur. Çok nadir görülmesinden dolayı tüm orak hücre hemoglobinopatisine sahip bireylerin taranması yönünde kanıt yoktur⁽⁵⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Tezer Kutluk AY, Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society. 2013; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/81559?media=vm>.
2. Akyuz C, Çocukluk çağı böbrek tümörleri. Klinik Gelişim, 20(2): p. 74-82., 2007.
3. Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, and Reeve AE, Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 47(3): p. 260-7, 2006.
4. Dumoucel S, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Parisot P, Brisse H, et al., Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 61(1): p. 140-4, 2014.
5. Jeffrey S. Dome EAM, Pedram Argani, Pediatric Renal Tumors, in Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 2015, Saunders: Philadelphia. p. 1714-1746.
6. Richard H. Scott NR, Genetic Predisposition to Wilms Tumor, in Renal Tumors of Childhood, J.S.D. Kathy Pritchard-Jones, Editor. 2014, Springer: Berlin. p. 19-38.
7. Maschietto M, de Camargo B, Brentani H, Grundy P, Sredni ST, et al., Molecular profiling of isolated histological components of wilms tumor implicates a common role for the Wnt signaling pathway in kidney and tumor development. *Oncology*, 75(1-2): p. 81-91, 2008.
8. Maschietto M, Charlton J, Perotti D, Radice P, Geller JJ, et al., The IGF signalling pathway in Wilms tumours--a report from the ENCCA Renal Tumours Biology-driven drug development workshop. *Oncotarget*, 5(18): p. 8014-26, 2014.
9. Conrad V. Fernandez JIG, Peter F. Ehrlich, D. Ashley Hill, John A. Kalapurakal, Renal tumors, in Principles and Practice of Pediatric Oncology, D.G.P. Philip A. Pizzo, Editor. 2016, Wolters Kluwer: Philadelphia. p. 753-771.
10. Vujanic GM, Pathology of Renal Tumors of Childhood, in Renal Tumors of Childhood, J.S.D. Kathy Pritchard-Jones, Editor. 2014, Springer: Berlin. p. 53-66.
11. Pinarli FG, Oguz A, Karadeniz C, Poyraz A, Konus O, et al., Late relapsing Wilms tumor with rhabdomyomatous differentiation. *Pediatr Blood Cancer*, 52(5): p. 675-7, 2009.
12. Akyuz C, Yalcin B, Yildiz I, Hazar V, Yoruk A, et al., Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol*, 27(3): p. 161-78, 2010.
13. Renal Tumors, in Manual of Pediatric Hematology and Oncology, P. Lanzkowsky, Editor. 2011, Elsevier. p. 695-714.
14. Varan A, Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract*, 108(2): p. c83-90, 2008.
15. Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ, Malogolowkin MH, Ritchey ML, et al., Outcome of patients with Stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 61(1): p. 134-9, 2014.

16. Elwira Szychot JA, Kathy Pritchard-Jones, Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*, 3(1): p. 12-24., 2014.
17. Akyüz C, Çocukluk Çağı Böbrek Tümörleri, in *Pediyatrik Onkoloji*, A. Özkan, Editor. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 811-829.
18. Khanna G, Rosen N, Anderson JR, Ehrlich PF, Dome JS, et al., Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 58(4): p. 551-5, 2012.
19. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, Berendt AE, Breslow NE, et al., Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 59(4): p. 631-5, 2012.
20. Koksall Y, Varan A, Akyuz C, Kale G, Buyukpamukcu N, et al., Teratoid Wilms' tumor in a child. *Pediatr Int*, 49(3): p. 414-7, 2007.
21. Metzger ML and Dome JS, Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist*, 10(10): p. 815-26, 2005.
22. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, et al., Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*, 24(15): p. 2352-8, 2006.
23. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, et al., New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol*, 32(5): p. 317-23, 1999.
24. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, et al., Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 23(29): p. 7312-21, 2005.
25. Fernandez C, Treatment of Wilms Tumor in the Children's Oncology Group, in *Renal Tumors of Childhood*, J.S.D. Kathy Pritchard-Jones, Editor. 2014, Springer: Berlin. p. 77-100.
26. Graf N, Tournade MF, and de Kraker J, The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am*, 27(3): p. 443-54, 2000.
27. Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergemann T, et al., Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg*, 192(1): p. 63-8; quiz 146, 2001.
28. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, et al., Treatment with nephrectomy only for small, stage II favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 19(17): p. 3719-24, 2001.
29. David B. Dix EJG, Nita Seibel, James Robert Anderson, Elizabeth Anne Mullen, James I. Geller, Geetika Khanna, John A. Kalapurakal, Elizabeth Jones Perlman, Peter F. Ehrlich, Marcio H. Malogolowkin, Paul Edward Grundy and Jeffrey Dome, Treatment of stage IV favorable histology Wilms tumor with incomplete lung metastasis response after chemotherapy: A report from Children's Oncology Group study AREN0533. *Journal of Clinical Oncology*, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts, 32(15 (May 20 Supplement)), 2014:10001.
30. Green DM, Considerations in the Diagnosis and Management of Pediatric Patients With Favorable Histology Wilms Tumor Who Present With Only Pulmonary Nodules. *Pediatr Blood Cancer*, 2015.
31. Bhatnagar S, Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 14(1): p. 6-14, 2009.
32. Warmann SW, Furtwangler R, Blumenstock G, Armeanu S, Nourkani N, et al., Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg*, 254(1): p. 155-62, 2011.
33. Godzinski J, The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 20(1): p. 16-20, 2015.
34. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, et al., Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol*, 34(3): p. 183-90, 2000.
35. Akyuz C, Emir S, Buyukpamukcu N, Atahan L, Caglar M, et al., Cavoatrial tumor extension in children with wilms tumor: a retrospective review of 17 children in a single center. *J Pediatr Hematol Oncol*, 27(5): p. 267-9, 2005.

36. User IR, Ekinçi S, Kale G, Akyuz C, Buyukpamukcu M, et al., Management of bilateral Wilms tumor over three decades: The perspective of a single center. *J Pediatr Urol*, 11(3): p. 118 e1-6, 2015.
37. Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, Argani P, Peterson SM, et al., The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Ann Surg*, 253(5): p. 1004-10, 2011.
38. Ritchey M, Renal sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. *Cancer*, 112(9): p. 1877-8, 2008.
39. Giel DW, Williams MA, Jones DP, Davidoff AM, and Dome JS, Renal function outcomes in patients treated with nephron sparing surgery for bilateral Wilms tumor. *J Urol*, 178(4 Pt 2): p. 1786-9; discussion 1789-90, 2007.
40. Reinhard H, Semler O, Burger D, Bode U, Flentje M, et al., Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr*, 216(3): p. 132-40, 2004.
41. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez MP, Auber F, et al., Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Paediatr*, 80(6): p. 457-65, 2013.
42. Muto R, Yamamori S, Ohashi H, and Osawa M, Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet*, 108(4): p. 285-9, 2002.
43. Hennigar RA, O'Shea PA, and Grattan-Smith JD, Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Adv Anat Pathol*, 8(5): p. 276-89, 2001.
44. Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, Breslow NE, Perlman E, et al., Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 50(2): p. 236-41, 2008.
45. Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, et al., Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. *J Pediatr Surg*, 47(6): p. 1228-33, 2012.
46. Mavinkurve-Groothuis AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Tytgat GA, van Tinteren H, Vujanic G, et al., Treatment of relapsed Wilms tumour (WT) patients: experience with topotecan. A report from the SIOP Renal Tumour Study Group (RTSG). *Pediatr Blood Cancer*, 62(4): p. 598-602, 2015.
47. Illhardt T, Ebinger M, Schwarze CP, Feuchtinger T, Furtwangler R, et al., Children with relapsed or refractory nephroblastoma: favorable long-term survival after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Klin Padiatr*, 226(6-7): p. 351-6, 2014.
48. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, et al., Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 57(7): p. 1210-6, 2011.
49. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, et al., End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol*, 174(5): p. 1972-5, 2005.
50. Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, et al., Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*, 127(3): p. 657-66, 2010.
51. Furtwangler R, Gooskens SL, van Tinteren H, de Kraker J, Schleiermacher G, et al., Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer*, 49(16): p. 3497-506, 2013.
52. van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehhorst H, Coulombe A, Patte C, et al., Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer*, 56(5): p. 733-7, 2011.
53. van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, et al., Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer*, 50(6): p. 1130-4, 2008.
54. Young EE, Brown CT, Merguerian PA, and Akhavan A, Pediatric and adolescent renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 34(1): p. 42-9, 2016.
55. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, and Sarnaik S, Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*, 62(10): p. 1694-9, 2015.



ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Dr. Bengü Demirağ⁽¹⁾, Dr. Elif Güler⁽²⁾

(1) İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

(2) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağı karaciğer tümörleri heterojen bir grup neoplaziden meydana gelmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %1-2'sini malign karaciğer tümörleri oluşturmaktadır. Tüm karaciğer tümörlerinin yaklaşık 2/3'ü malign karakterdedir. Görüntüleme yöntemlerinin artmış kullanımı ile beraber, multidisipliner yaklaşım özellikle malign karaciğer tümörlerinde prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar kelimeler; Karaciğer, kanser, çocukluk çağı

Summary:

Liver tumors in children are a heterogeneous neoplasms and rare, account for only 1-2% in all childhood cancers. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma comprise approximately two-thirds of the liver tumors. The diagnosis of liver tumors have become easier by widespread using the radiological imaging techniques. At this time, multidisciplinary treatment strategy offers the only chance of cure, especially in malignant liver tumors.

Key words; Hepatic tumor, childhood, cancer

Çocukluk Çağı Karaciğer tümörleri

Oldukça nadir görülen bu tümörler çocukluk çağı kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. En sık görülen benign ve malign karaciğer tümörleri ile bunların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1 ve Tablo 2'de listelenmiştir^(1, 2).

Hepatik tümörlerin yaş gruplarına göre benign ve malign dağılımı farklılıklar gösterebilmektedir (Tablo 2). Örneğin yenidoğanda en sık tümör infantil hepatik hemanjiomdur. Hepatoblastom (HBL) 4 ay-4 yaş arası en sık tanı alan karaciğer tümörüdür. Adolesan yaş grubunda hepatik adenom, fokal nodüler hiperplazi gibi benign lezyonlar ile hepatosellüler karsinom (HCC) daha sık karşımıza çıkmaktadır⁽³⁾.

BENİGN TÜMÖRLER	MALİGN TÜMÖRLER
İnfanıl hemanjiom	Hepatoblastom
Mezenkimal hamartom	Hepatosellüler karsinom
Fokal nodüler hiperplazi	Sarkomlar
Hepatik adenom	Germ hücreli tümörler
Nodüler rejeneratif hiperplazi	Metastatik tümörler
Teratom	
İnflamatuvar myofibroblastik tümör	
Bilier kistadenom	
Vasküler malformasyonlar	
Konjenital/kazanılmış kistler	
Parazitik kistler	
Abse	
Hematoma	
Yağlı karaciğer	

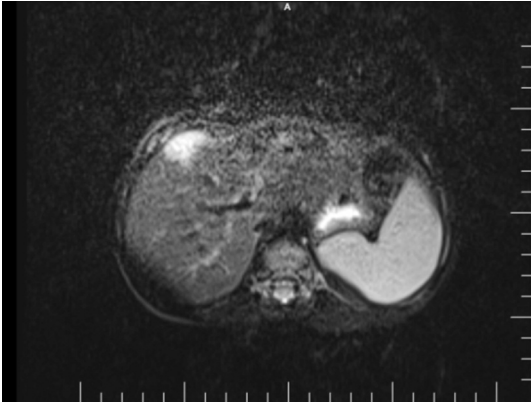
Tablo 1: Çocuklarda benign ve malign karaciğer tümörlerinin dağılımı⁽¹⁾

Yaş Grubu	Malign	Benign
İNFAANT/ SÜT ÇOCUĞU	Hepatoblastom (%43) Rabdoid Tümör (%1) Malign germ hücreli tm (%1)	Hemanjiom (914) Mezenkimal hamartom (%6) Teratom (%1)
OKUL ÇOCUĞU/ ADOLESAN	Hepatosellüler karsinom (%23) Sarkomlar (%7)	Fokal nodüler hiperplazi (%3) Hepatik adenom (%1)

Tablo 2: Yaşa göre karaciğer tümörlerinde dağılımı(2)

En Sık Karşılaşılan Benign Karaciğer Tümörleri

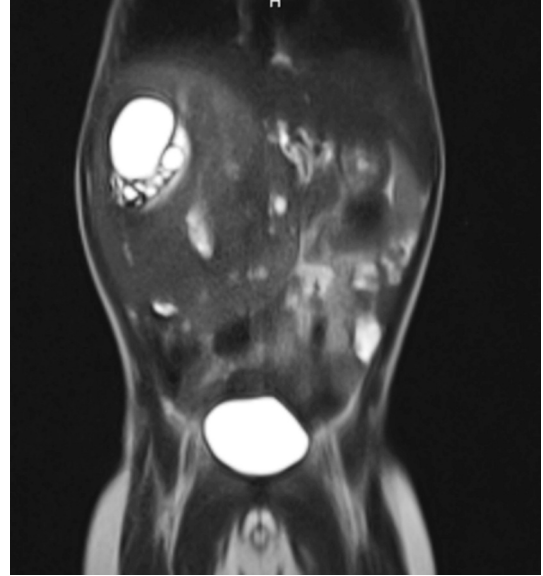
İnfanıl hepatik hemanjiom: Karaciğerin en sık benign tümörüdür⁽⁴⁾. Karaciğer içinde fokal, multinodüler ya da diffüz olarak görülebilir. Fokal olanlar sıklıkla tedasadüfen saptanır. Lokalize, küçük ve klinik olarak hiçbir önemi olmayan lezyonlardır (Şekil 1). Multinodüler ya da diffüz lezyonlarda büyüklüklerine göre klinik bulgu olarak abdominal distansiyon, hepatomegali, konjestif kalp yetmezliği, kusma, anemi, trombositopeni ya da tüketim koagülopatisi, biliyer obstruksiyona sekonder ikter görülebilmektedir. Multinodüler ya da diffüz karaciğer hemanjiomu olan hastalarda kutanöz ya da diğer organ hemanjiomları da bulunabilir⁽⁵⁾. Özellikle fokal hemanjiomlar spontan regresyon özellikleri nedeniyle tedavisiz izlenebilmektedir. Klinik bulgular ya da asemptomatik vakalarda lezyon boyutlarının yaratabileceği klinik durumlar dikkate alınarak özellikle son yıllarda propranolol kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve hemanjiom boyutlarında belirgin küçülme sağlanabilmektedir⁽⁶⁾.



Şekil 1: Hepatik soliter hemanjiom

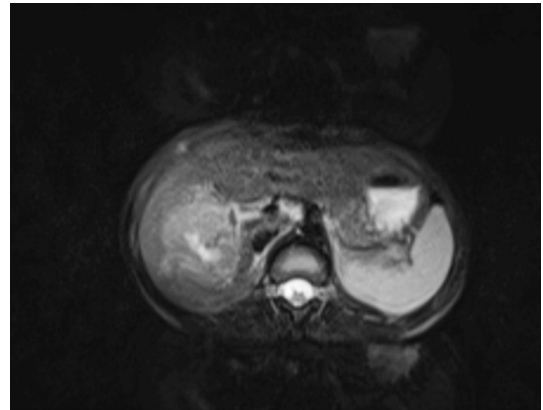
Mezenkimal hamartom: Karaciğerin ikinci en sık benign tümörüdür⁽⁷⁾. Patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Tipik olarak 2 yaşından önce karında şişlik yakınması ile başvururlar. Çoğu çok büyük olup, vena kava kompresyonu, beslenme problemleri veya solunum zorluğuna neden olabilmektedir. AFP değerleri yüksek olan olgularda malign karaciğer tümörlerinden ayırımı zordur. En sık karaciğer sağ lobunda görülür. Ultrasonografik olarak multiple, küçük ekojenik kistlerden oluşan kitle ya da dev bir kist şeklinde olabilmektedir. Multiloküle kistik kitle ekojen, internal septasyonlar içerebilir. Bilgisayarlı tomografi ile lezyonun yerleşim yeri, natürü (kistik, solid, mikst tip),

içerisinde septasyon ve kalsifikasyon varlığı saptanabilir (Şekil 2). Kontrastlı incelemelerde septasyonlarda ve solid alanlarda heterojen kontrastlanma görülebilir. Kist içerisindeki sıvının dansitesi ölçülerek berrak veya jelatinöz olduğuna karar verilebilir. Cerrahi olarak total eksizyonu ideal tedavi metodudur.



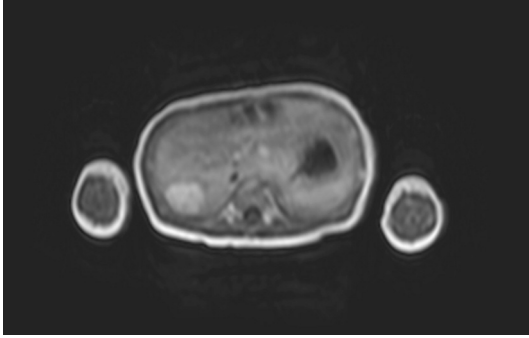
Şekil 2: 21 aylık mezenkimal hamartom olgusu

Fokal nodüler hiperplazi: Her yaşta tanı alabilen bu tümörler çocuklarda sıklıkla 2-5 yaşları arasında görülmektedir⁽⁸⁾. Öncesinde karaciğer travması, diğer karaciğer tümörleri, hemokromatoz, Klinefelter sendromu, it-rakanazol kullanımı, konjenital portal ven yokluğu, ya da özgeçmişinde Wilms tümörü veya nöroblastom kemoterapisi ile tedavi ilişkili olabildiği bilinmektedir. Boyutları çok değişken olabildiği gibi tek ya da birden fazla sayıda da görülebilmektedir. Radyolojik olarak lezyon santralindeki fibrotik skar tipiktir (Şekil 3). Lezyonların kanama riski fazla olduğu için biyopsi alınması önerilmemektedir. Total cerrahi eksizyon ideal tedavidir.



Şekil 3: 14 yaşında opere FNH tanılı hastada tipik olan kitle santralindeki stellat skar görüntüsü.

Hepatik adenom: Çocuklarda oldukça nadir görülür. Glikojen depo hastalığı tip 1 ve 3, galaktozemi, hipertiroidi, polistemi, diabetes mellitus, Fanconi aplastik anemisi, polikistik over sendromu ve anabolik steroid kullanımı ile ilişkili olarak da görülebilmektedir⁽⁹⁾. Persiste eden ya da progresyon gösteren adenomlarda rüptür ve kanama riski nedeniyle cerrahi eksizyon önerilmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Hepatik adenomlu 12 yaşında opere olan hasta

Malign karaciğer tümörleri

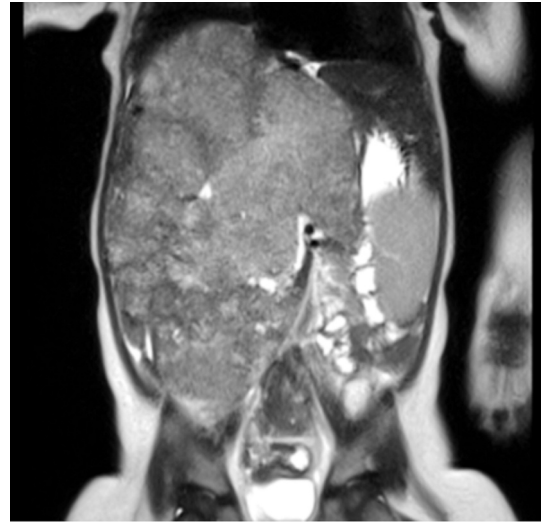
Hepatoblastom (HBL): Karaciğerin en sık görülen embriyonal tümördür. Tanı esnasında hastaların yaklaşık %20' inde akciğer metastazları saptanan bu tümör, erkeklerde kızlara göre daha sık görülmektedir (E/K: 1,2-3,3)⁽¹⁰⁾. Etiyolojisi netleşmeyen bu tümörde çok düşük doğum ağırlığı, hemihipertrofi, Beckwith-Wiedemann Sendromu, familial adenomatöz polipozis, Meckel divertikülü, konjenital adrenal gland agenezisi, konjenital böbrek agenezisi, umbilikal herni ile birliktelik gösterebilmektedir⁽¹¹⁻¹²⁾.

HBL, erken çocukluk döneminde görülen bir tümör olup vakaların %80' inden fazlası 2 yaş altında karşımıza çıkmaktadır. Tümör genellikle unifokal olup, sıklıkla sağ lobta görülür. En sık klinik bulgu asemptomatik abdominal kitle olup, karın şişliği, karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, kabızlık, kilo kaybı gibi bulgular görülebilir. Sarılık ve karaciğer enzim yüksekliği sanılanın aksine çok nadiren görülmektedir. Anemi ve artmış trombopoeitin ilişkili trombositoz oldukça sıktır. Olgularda alfa fetoprotein (AFP) yüksekliği %90 oranında görülmekle beraber normal ya da yaşa göre düşük AFP düzeyleri ile de karşılaşılabilir⁽¹³⁾. Bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek AFP düzeyleri ile tanı alan hasta grubunda tedavi altında AFP düzeylerinin gerileme eğiliminde olması, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve tedavi sonrası relaps tayini için büyük önem taşıyan bir tümör göstergesi olmaktadır. Hastalığın görüldüğü yaş grubu dikkate alındığında AFP için yaşa uygun fizyolojik düzeylerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır (Tablo 3)⁽¹⁴⁾.

Yaş	Ortalama $\pm$ SD (ng/ml)
Prematüre	134734 $\pm$ 41444
Yenidoğan	48406 $\pm$ 34718
2 haftalık yenidoğan	33113 $\pm$ 32503
1 ay	9452 $\pm$ 12610
2 ay	323 $\pm$ 278
3 ay	88 $\pm$ 87
4 ay	74 $\pm$ 56
5 ay	46,5 $\pm$ 19
6 ay	12,5 $\pm$ 9,8
7 ay	9,7 $\pm$ 7,1

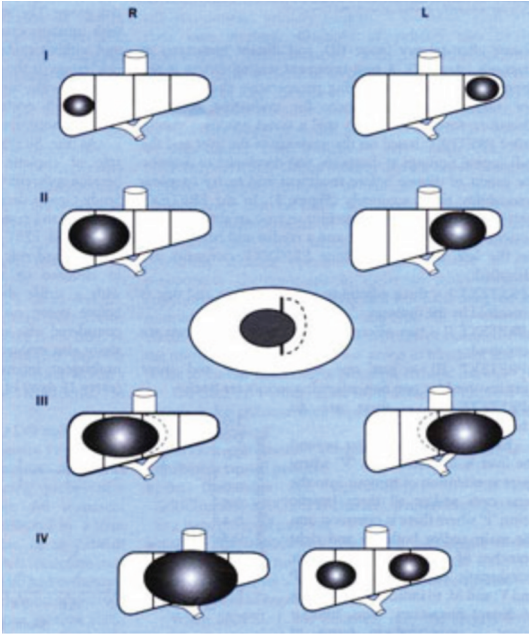
Tablo 3: Yaşa göre fizyolojik AFP düzeyleri⁽¹⁴⁾

Karında kitle saptanan ve HBL kuşkusu olan hasta grubunda radyolojik olarak USG ile tümörün yerleşim yeri ve kistik ya da kalsifiye olma durumu hakkında bilgi sahibi olunabilirken; özellikle kontrastlı dinamik batın manyetik rezonans görüntüleme (MR) değerlendirmesi ile tümörün Pretext evrelemesi detayları yapılabilir (Şekil 5)⁽¹⁵⁾. Cerrahi öncesi yapılan Pretext evrelemesinde karaciğer dört sektöre ayrılmıştır (Şekil 6). Buna göre tümörün tam lokalizasyonu ile tutulan segment ve sektörler net olarak belirlenebilmekte ve elde olunan MR ve akciğer tomografisi verileri ile hepatik ve/veya portal ven tutulumunun varlığı, karaciğer dışı yayılım ve uzak metastaz varlığı hastanın doğru evrelenmesine, operasyona uygun olup olmadığının belirlenmesine ve prognoz hakkında erken bilgi elde olunmasına imkan yaratmaktadır⁽¹⁵⁾.



Şekil 5: Hepatoblastom olgusu

Buna göre erken evre hastalık cerrahi olarak total eksize edilebilmektedir. Büyük ve cerrahi eksizyonu tanıma uygun olmayan hasta grubunda ise doku tanısı için biyopsi alınması gereklidir. Histopatolojik olarak HBL olgularının yaklaşık %55' i epitelial (%30' u fetal, %20' i fetal ve embriyonal, %3 makrotrabeküler, %2 küçük hücreli indifferansiye) iken %45' i mikst epitelial ve mezenchimal komponentler içermektedir⁽¹⁶⁾.



Şekil 6: SIOF Pretext evrelemesi⁽¹⁵⁾

PRETEXT I	Üç sektör normal, tek sektör tutulmuşu vardır.
PRETEXT II	Bir ya da iki sektör tutulmuş ancak iki komşu sektör normaldir.
PRETEXT III	İki ya da üç sektör tutulmuştur fakat normal iki komşu sektör yoktur.
PRETEXT IV	Tüm sektörler tutulmuştur.

Tedavide cerrahinin yeri son derece önemlidir. Ancak tek başına cerrahi yeterli değildir ve kemoterapi ile birlikte multidisipliner strateji tedavide en başarılı seçenektir. Özellikle yüksek riskli hastalarda cerrahi tedavi öncesi uygulanan kemoterapi ile tümörün total eksizyon oranları belirgin derecede artmaktadır. Özellikle sispaltin ve doksorubisin içeren kemoterapi rejimleri sonrası rezeksiyon oranları %80' lere ve tüm sağ kalım oranları da %70' lere yükselmiştir⁽¹⁷⁾. Günümüzde riske dayalı tedavi yaklaşımlarında özellikle erken evre pür fetal histolojili total rezeke hastalarda ek tedavi yapılmasına gerek olmadığı yönünde veriler sunulmaktadır. Diğer yandan tam rezeke edilse bile AFP değerleri tanıda <100 ng/ml olan çok yüksek risk hasta gruplarında yoğun kemoterapi verilmesi önerilmektedir⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

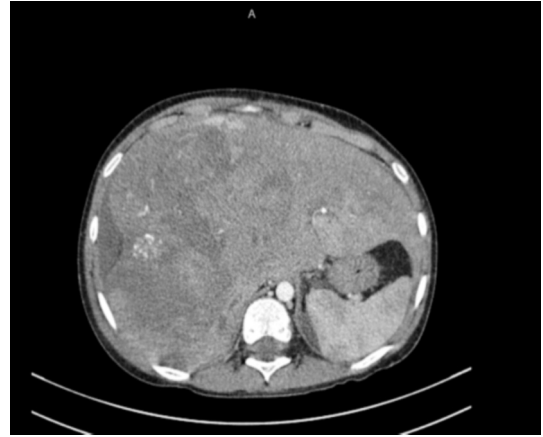
Son 20 yılda HBL' lu vakalarda karaciğer transplantasyonu ile ilgili gelişmelerde hız kazanmıştır. Bunun için hastanın kemoterapi yanıtının olması ve tümörün kemoterapiye rağmen rezeksiyona uygun olmaması en önemli kriterdir⁽²⁰⁾. Tanıda metastazı olan muhtemel transplant ihtiyacı olabilecek özellikle pretext IV hasta grubunda, transplantasyon ancak kemoterapi ile tüm metastazların kaybolması durumunda mümkün olabilmektedir.

Hepatosellüler Karsinom: Bu tümör HBL' a göre çok daha nadirdir. Daha çok okul çocuğu ve adolesan yaş grubunda karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş gruplarında HCC hepatit B virüs en-

feksiyonları ve aflotoksin maruziyeti ile; gelişmiş ülkelerde ise daha çok alkol ve sigara kullanımı etiyolojik olarak ilişkilendirilmektedir. Hepatit C virüs enfeksiyonu özellikle Japonlarda önemli bir etiyolojik faktördür. Yine herediter tirozinemi, Tip IA glikojen depo hastalığı gibi kalıtsal metabolik hastalıklar zemininde de HCC riski artmaktadır⁽²¹⁾.

Klinikte HBL' a benzer şekilde sert karın kitlesi sık olmakla beraber, HBL' dan daha çok sistemik bulgular (yorgunluk, anoreksi, karın ağrısı gibi) kliniğe eşlik edebilmektedir. Sarılık nadir olup, hastaların yaklaşık %70' inde AFP yükselmiştir. Özellikle fibrolamellar alt tipte AFP normal olmasına rağmen yüksek serum transkobalamin düzeyleri görülebilir⁽²¹⁾.

Tanı yaklaşımları HBL ile benzer olup, ultrasonografi, MR ve metastaz taramada akciğer tomografisi gereklidir (Şekil 7).



Şekil 7: Hepatosellüler karsinomlu 11 yaşında erkek vaka.

Doku tanısı ile iki alt tipi saptanabilir. Trabeküler tip daha çok erişkinlerde görülmekle ve sirotik karaciğer zeminini sıklıkla tümöre eşlik etmektedir. Fibrolamellar tip ise HCC' ın ancak ¼' ünü oluşturmaktadır. Sirotik olmayan karaciğerde gelişmektedir⁽²²⁾. Ne yazık ki HCC' da tüm alt tiplerde prognoz hala yüz güldürücü değildir.

Kemoterapi ile cerrahi tedavi birlikteliğine rağmen tümör relapsı sık olup, hastaliksız sağ kalım oranları %25-30' ları geçememektedir^(21,23). Karaciğer transplantasyonu ile ilişkili HBL' dan daha az klinik deneyim mevcuttur. Özellikle son yıllarda sorafenib gibi multikinaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi umut vericidir^(24,25).

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda transplant deneyimi çocuk yaş grubunda çok kısıtlıdır. Transplante HBL tanılı olgular ile kıyaslandığında, HCC tanısı ile transplant yapılan hastalarda metastatik relapsların çok daha sık olduğu görülmüştür. Uygun kriterler kullanılarak transplant yapılmış hasta grubunda yaşam hızları %60 düzeyinde bildirilmektedir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Meyers RL. Pediatric liver tumors. In: Meyers RL, Aronson DC, Schwenunitz DV (Eds), *Principle and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011:838-860.
2. Perilongo G. Childhood liver tumours. In: Perilongo G, Zsiros J (Eds), *Cancer in Children Clinical Management*. 6th ed. Oxford New York: Oxford University Press, 2012:357-366.
3. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007; 16:195-203.
4. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1797-1803.
5. Stringer MD. Liver Tumors. *Semin Pediatr Surg* 1975; 10:329-337.
6. Leaute-Labreze L, Dumas del la Rouge. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-2651.
7. Meyers RL. Malignant liver tumors in children. *Pediatr Health* 2008; 2:617-629.
8. Reymond D, Plaschkes R, Lathy A. Focal nodular hyperplasia of the liver in children: review of follow up and outcome. *J Pediatr surg* 1995; 30: 1590-159.
9. Andrews WS. Lesions of the liver. In: Ashcroft KW, Holcomb GW, Murphy JP (Eds), *Pediatric Surgery*, 4th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2005: 950-971.
10. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Paediatric Oncology Liver Tumour Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005; 23:1245-1252.
11. Reynolds P, Urayama KY. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer* 2004; 100:1070-1076.
12. Spector LG, Puumala SE. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics* 2009; 124:96-104.
13. Meyers RL, Rowland JH. Pretreatment prognostic factors in hepatoblastoma: a report of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:1016-1022.
14. Wu JT, Book L. Serum alphafetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981; 15:50-52.
15. Plaschkes J, Perilongo G. SIOPEL trial report-overall preliminary results of SIOPEL-1 for the treatment of hepatoblastoma (HB) with preoperative chemotherapy-continuous infusion cisplatin and doxorubicine (PLADO). *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:170.
16. Rowland JM. Hepatoblastoma: assessment of criteria for histologic classification. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:478-483.
17. Pritchard J, Brown J, Shafford E. Cisplatin, doxorubicine and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach-results of the First Prospective Study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18:3819-3828.
18. Perilongo G, Shafford E. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40:411-421.
19. Katzenstein HM. Biology and treatment of children with all stages of hepatoblastoma: COG protocol AHEP-0731. Approved by CTEP and NCI 2008, open for enrollment September 2009. <http://www.childrensoncologygroup.org>, accessed June 2010.
20. Otte JB, Pritchard J. Liver Transplantation for Hepatoblastoma: Results From the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and Review of the World Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:74-83.
21. Katzenstein HM, Krailo MD. Hepatocellular carcinoma in children and adolescent: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2789-2797.
22. Zimmermann A. Hepatoblastoma with cholangioblastic features (cholangioblastic hepatoblastoma) and other liver tumors with bimodal differentiation in young patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:487-491.
23. Czauderna P, MacKinley G. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective

- study of the international society of pediatric oncology group. J Clin Oncol* 2002; 20:2798-2804.
24. Pang R, Poon RT. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2006; 242:151-167.
25. Llovet JM, Ricci S, Mazzone V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359:378-390.
26. Austin MT, Leys CM, Feusner ID. Liver transplant for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network of Organ Sharing (UNOS) database. *J Pediatr Surg.* 2006; 41:182-186.
27. Reyes JD, Carr B, Dvorchik I. Liver transplant and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000; 136:795-804.
28. Beaunoyer M, Vanetta JM, Ogihara M. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr Transplant* 2007; 12:1-3.



ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ

Dr. Aykan Özgüven⁽¹⁾, Dr. Emine Türkkan⁽²⁾

(1) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü

Özet:

Çocukluk çağında primer gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri nadir görülmekte olup, tüm pediatrik tümörlerin %5 inden azını oluşturmaktadırlar. Çocukluk çağındaki klinik çalışmaların azlığı nedeniyle GİS tümörlerinin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Çocuklarda görülen GİS kaynaklı en sık maliyn tümör lenfomalardır, bunu sırasıyla kolorektal karsinom, karsinoid tümör, gastrointestinal stromal tümör, psödotümör, juvenil polip ve leiomyosarkoma izlemektedir. Bu yazıda bu nadir görülen tümörlerin klinik bulguları, tedavi yöntemleri ve prognozları özetlenmiştir.

Summary:

Primary tumors of the gastrointestinal tract are quite rare and they represent less than 5% of all pediatric neoplasms. Due to paucity of clinical studies in childhood, true incidence remains unknown. Lymphoma remains the most common malignancy of the GI tract in children and followed by colorectal carcinoma, carcinoid tumors, gastrointestinal stromal tumors, pseudotumors, juvenile polyps and leiomyomas in sequence. We summarized the clinical findings, current treatment modalities and the prognosis of these unusual tumors.

Giriş

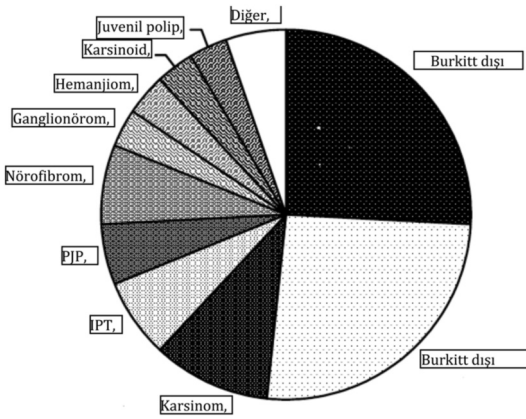
Çocukluk çağında primer gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri nadir görülmekte olup, malign tümörlerin %5 inden azını oluşturmaktadırlar, oysaki bu oran erişkinlerde %22 dir^(1,2). Bethel ve ark. nın çalışmasında ise gastrointestinal tümörler tüm çocukluk çağı malignitelerinin %1,2 si olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Türkiye'den 1996 yılında Büyükpamukçu ve ark. nın, 35 malign non-lenfoid gastrointestinal tümör tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada ise bu oran tüm malign tümörlerin %0,5 i olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Karın ağrısı, kusma, intestinal obstrüksiyon, intususepsiyon sık görülen başvuru bulguları olmakla birlikte sıklıkla başka hastalıklarla karışıklardan genellikle geç tanı almaktadırlar. Çocukluk çağı GİS tümörlerinde lenfomalar en sık görülen tümörler olup bunları sırasıyla kolorektal karsinom, nöral kökenli tümörler, pseudotümörler, karsinoid tümörler, juvenil

polipler, hemanjiomlar ve leiomyosarkomlar takip etmektedir. Amerika'da Riley Çocuk Hastanesinde 1972-2005 yılları arasındaki olgular retrospektif tarandığında, 58 gastrointestinal tümörlü olgu saptanmış ve bu olguların 39 tanesi malign, 19 tanesi benign tümör olarak bildirilmiştir (Şekil 1)⁽¹⁾.

Özofagus Tümörleri

Çocukluk çağındaki özofagus tümörleri erişkinden farklı olarak multipl olmaya eğilimlidirler, sadece %9 u lokalizedir ve kız cinsiyette daha sık görülürler. Erişkindekine benzer şekilde uzun süreli gastroözofageal reflü hastalığı olan çocuklarda Barrett özofagus, displazi ve adenokarsinom gelişme riski yükselir⁽⁵⁾. Bu hastalar yutma güçlüğü, yiyeceklerin takılması, göğüs ağrısı veya mediastinal kitle ile başvururlar. Yüksek dereceli displazi veya adenokarsinom varlığında özofagusun çıkarıl-

ması ve mide yada ince bağırsak ile rekonstrüksiyon gerekir. Özofagus leiomyom ve leiomyosarkomları özofagusta nadiren görülebilen ve düz kaslardan kaynaklanan tümörlerdir.



Şekil 1. 1972-2005 yılları arasında primergastrointestinal tümörler. IPT, inflamatuvar pseudotümör, PJP, peutzjegher polip

Mide Tümörleri

Primer mide tümörleri nadir görüldüğünden, tedavi ve prognozları konusundaki çalışmalar az sayıda ve daha çok olgu sunumları şeklindedir. Yapılan bir çalışmada Los Angeles Çocuk Hastanesi'nde 1952-2006 yıllarında toplam 21 mide kaynaklı solid tümör olgusu bildirilmiştir. Mide kaynaklı tümörler stromal tümör, teratom, karsinom, lenfoma, inflamatuvar myofibroblastik tümör, gastrinoma, rabdomyosarkom ve hamartom olmak üzere çok çeşitli olabilir⁽²⁾. Klinik şikayetler konstitüsyonel semptomlar, GİS tıkanıklığı veya üst GİS kanaması şeklindedir.

Mide kaynaklı primer nonepitelyal tümörlerin en sık görüleni stromal tümörlerdir. Stromal tümörlerin sadece %1 i çocukluk çağında görülür ve bunların da büyük çoğunluğu 2. dekadta ortaya çıkar⁽⁶⁾. Stromal tümörlerin tedavisinde geniş cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır.

Mide kaynaklı teratomlar tüm çocukluk çağı teratomlarının sadece %0,75 ini oluşturmaktadır ve genellikle hayatın ilk 3 ayı içinde ve sıklıkla erkek cinsiyette görülmektedir⁽²⁾. İmmatür elemanlar içerebilirler, ancak malign doku içermeleri nadirdir⁽⁷⁾. Tedavide geniş cerrahi rezeksiyon uygulanır, malign doku içerse bile tam olarak çıkarılan tümörlerde prognoz çok iyidir.

Midenin primer lenfoması çok nadir görülür, yayınlar daha çok olgu sunumları şeklindedir. Ülseratif lezyon şeklinde kendini gösterir ve çoğunlukla Burkitt lenfoma histolojisindedir.

Mide karsinomu da çok nadir görülen bir tümördür, bugüne kadar 25 olgu bildirilmiştir, median görülme ya-

şı 15'tir⁽⁸⁾. Mide karsinomu de novo dejenerasyonla oluşabildiği gibi polipozis sendromları, lenfoma tanısıyla kemoterapi veya radyoterapi tedavisi öyküsü, vitamin B12 eksikliği, Helicobacter pylori infeksiyonuna bağlı gastrit ile birliktelik gösterilmiştir. Çocukluk çağında nadir görülmeleri nedeniyle erişkin tecrübeleri doğrultusunda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavileri uygulanmaktadır, fakat multimodel tedaviye rağmen mide karsinomlarında prognoz kötüdür⁽¹⁾. Mideden çıkan diğer bir malign tümör ise rabdomyosarkomdur. Bu tümörler lenfoma, Ewing sarkomu ve nöroblastomla karışabilir. Midede çok nadir görülürler ve güncel rabdomyosarkom protokolleri ile tedavi edilirler. Kemoterapi tedavide ana unsurdur⁽²⁾.

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GİST)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1990 yılında yeni bir tümör olarak tanımlanmış mezenkimal kökenli bir tümördür. Nöral ve düz kas kaynaklı diğer mezenkimal tümörlerle karışabilir, ancak hücreler intestinal Cajal hücrelerinin karakteristik özelliklerini taşırlar ve düz kasların hareketlerini düzenleyen bu interstisyel hücrelerden çıktıkları düşünülmektedir⁽¹⁾. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte çocuklarda GIST çok nadir görülmektedir. Çocukluk çağındaki olguların %70-94 ü kızdır ve median tanı yaşı 14 tür^(1,9). Gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilir ancak en sık görüldüğü yer midedir (%88). Erişkinde genellikle benign bir tümörken çocukta %50 olguda metastaz varlığı bildirilmiştir⁽¹⁾. Cerrahi rezeksiyon primer tedavi olmakla beraber imatinibin çocukluk çağında da etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Tümör işaretleyicisi KIT (CD 117) erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da eksprese edilir, tümör davranışı ve malignite potansiyelini belirlemekte mitoz sayısı, Ki-67 ve siklin işaretleyicileri kullanılır⁽²⁾.

Lenfomalar

Non-Hodgkin lenfomalar GİS in en sık görülen malign tümörleridir. Sıklıkla ileoçekal valv ve terminal ileum kaynaklı olmakla beraber GİS in tüm bölümlerinde görülebilirler⁽¹⁾. Burkitt lenfoma ince bağırsağın en sık, kalın bağırsağın ise adenokarsinomdan sonra 2. sıklıkta görülen tümörüdür. Gastrointestinal sistemde Burkitt lenfoma dışında yaygın büyük B hücreli lenfoma, anaplastik büyük B hücreli lenfoma alt tipleri de görülebilir. Tesadüfen saptanan kitleden, şiddetli karın ağrısına yol açan ileus ve perforasyona kadar giden değişen klinik bulgularla ortaya çıkabilir⁽¹⁾. Lokalize intraabdominal hastalıkta mümkünse tam cerrahi eksizyon önerilir. Ancak yaygın hastalıkta acil durumlar dışında laparotomi endikasyonu yoktur, tanıda trucut biyopsi veya asit ör-

neklerinden de yararlanılır. Ancak ileus ile başvuru durumlarında cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. Kemoterapi temel tedavi yöntemidir, radyoterapi güncel protokollerde yer almamaktadır. Erişkinlerde mukoza ile ilişkili lenfomaların (MALT), *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen, çocukluk çağında bu ilişki henüz gösterilememiştir.

İnflamatuvar Psödötümörler

Plasma hücreli granülom ve inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak ta isimlendirilen, iğsi miyofibroblast hücre proliferasyonu ile birlikte lenfosit, plazma hücreleri ve histiyositlerden oluşan bir inflamatuvar komponenti de olan bir solid tümördür. Yumuşak doku sarkomlarından ayrımı sellüler heterojenite, olgun poliklonal plazma ve lenfositlerin varlığı ile anaplazi ve mitoz yokluğuna dayanır⁽²⁾. Genellikle büyük, kapsülsüz, çevre dokuları infiltre eden, sarı-beyaz renkli tümörlerdir⁽²⁾. Tüm organlarda görülebilmesine rağmen en sık akciğerde yerleşir, gastrointestinal sistemde ise en sık

yerleşim yeri midedir. Kızlarda daha sık görülmektedir. Biyolojik davranış selim tümörden, lokalize infiltratif ve nadiren de malign, metastatik tümöre kadar değişkenlik gösterebilir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği tümörlerin yarısında mevcuttur ve iyi prognozla ilişkilidir. Selim tümörlerde tedavi cerrahi rezeksiyondur, tam eksizyon sonrası rekürrens nadirdir⁽¹⁾.

Leiomyom ve Leiomyosarkomlar

Leiomyom ve leiomyosarkom özofagus dahil tüm gastrointestinal sistem boyunca görülebilen nadir tümörlerdir. Leiomyomlar daha çok mide ve ince bağırsak, leiomyosarkomlar ise daha çok jejunum kökenlidirler. Tüm çocukluk çağı boyunca görülebilirler. En sık başvuru bulgusu abdominal kitle şeklindedir ancak ileus, kanama ve perforasyonla da başvurabilirler. Özellikle HIV infeksiyonu ve NF-1 tanılı çocuklarda daha sık görülmektedirler. Bu tümörlerde benign, malign ayrımı oldukça güç olabilir, büyük büyüme alanındaki mitoz sayısı en yol gösterici kriterdir. Hücrel atipi, tümör büyüklüğü, tümör nekrozu ve miksoid değişiklikler benign-malign ayrımında kullanılan diğer kriterlerdir⁽¹⁾. Cerrahi eksizyon temel tedavi yöntemidir, erişkinlerden farklı olarak leiomyosarkomlar nadiren metastatik yayılım gösterdiğinden kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları olgu sunumları şeklinde ve az sayıdadır.

Kolorektal Kanserler

Çocukluk yaş grubunda nadir görülürler. 20 yaş altında tüm kanserlerin %1 inden azdır, genellikle ailede kolon kanseri öyküsü bulunmaz^(10,11). Cinsler arasında sıklık

farkı yoktur. Afrika kökenli Amerikalılarda, beyaz ırk kökenlilere göre sıklık artmaktadır⁽¹²⁾. Erişkinlerde kolorektal kanserler(KRK) genellikle sporadik veya yaşam şekliyle ilgili olmakta, ancak az sayıda olguda genetik sendrom veya uzun süredir inflamatuvar barsak hastalığına sahip olmak gibi bir predispozan faktör bulunmaktadır. Erişkin olguların %20-30 'unda ailevi kanser ve %5 inde de bilinen genetik sendrom öyküsü olmasına rağmen, kolorektal kanserli çocuklarda bu sendromların sıklığı belirlenmemiştir⁽¹³⁾. Bir araştırmada, 40 yaş altındaki olguların %16 sında predispozan bir faktör olduğu saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Barsak kanseri aile öyküsü olanlarda, 20 yaş altında barsak kanseri görülme riskinin arttığına dair kesin kanıt yoktur. Herediter kolorektal kanser, familyal kanser sendromu veya juvenil polipozisli ailelere mensup 20 yaş altı bireylerde KRK gelişme riski belirsizdir. FAP' de, kolorektal kanser gelişmesi ortalama 39 yaşta olmakta, olguların %7 sinde ise 21 yaşta gelişmektedir⁽¹⁵⁾. Bu nedenle geç adolesan yaşlara kadar profilaktik kolektomi önerilmemektedir. Ülseratif kolitli hastalarda kolorektal kanser riski kolitin ağırlığı ve süresi ile ilişkili olarak artmakta, 30 yıllık bir sürede %20 yi bulmaktadır⁽¹⁶⁾.

Kolorektal kanser gelişimi ile ilişkilendirilen pek çok genetik sendrom mevcuttur:

- En sık görülen genetik polipozis sendromu Familial adenomatous polyposis (FAP) sendromudur⁽¹¹⁾. Adenomatöz polipozis coli (APC) geninde mutasyon mevcuttur. Dominant kalıtlı ve kalın barsağa yerleşmiş çok sayıda adenomatöz polip ile karakterizedir. Bu polipler ileri yaşlarda multipl kanser gelişimine yol açabilirler.
- Attenuated FAP'da sayıca daha az polip bulunur, daha proksimale yerleşirler, ve ileri yaşta kolon kanseri gelişimi riski artmıştır.
- Gardner sendromunda da APC mutasyonu mevcuttur, polipozis yanında osteoma ve multipl sebasöz kistler görülür.
- Turcot sendromunda, MLH1, PMS2, veya APC genleri mutasyonu söz konusudur, dominant kalıtlı, familyal adenomatöz polipozis yanında santral sinir sistemi tümörleri görülür. Genç yaşta KRK gelişimine yol açar.
- Lynch sendromu, (herediter nonpoliposis kolorektal kanser sendromu), DNA mismatch tamir genindeki pek çok defekten biri ile karakterizedir.
- Diğer predispozan adenomatöz polipozis sendromları arasında MUTYH (MYH)-ilişkili polipozis sendromu, Muir-Torre sendromu ve Li-Fraumeni sendromu; Hamartamatöz polipozis sendromları arasında ise, Peutz-Jeghers sendromu, Juvenil polipozis ve Cowden sendromu sayılabilir^(10, 11, 15, 17-19).

Pediyatrik ve adolesan yaş grubunda müsinöz adenokarsinoma insidansı (%40-50) erişkinlere göre (%15) oldukça yüksektir, çoğu lezyon signet ring hücre tipindedir^(19, 20). Bu histolojik tip, kemoterapiye daha az yanıtlıdır. Bu tümörler barsak yüzeyinde, genellikle adenomatöz polibin bulunduğu bölgeden kaynaklanırlar. Tümör barsak çevresi kas tabakasına uzanır veya barsağı perfor ederek çevre dokulara yayılır. Kızlarda pelvis metastazı ve over tutulumu görülebilir⁽²¹⁾.

En sık başvuru semptomu karın ağrısıdır. Diğer bulgular arasında rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişme, kilo kaybı, kusma ve bulantı sayılabilir^(20, 22). Barsak düzeninde değişme rektum ve alt kolon tümörlerinde görülebilir, sağ kolon tümörleri daha sinsi semptomlara yol açsa da, çoğunlukla abdominal kitle, tartı kaybı, iştahsızlık ve dışkıda kan saptanmasına yol açarlar. Kolorektal tümörler kalın barsağın herhangi bir kısmında lokalize olabilmekle birlikte, %30 oranında çıkan ve inen kolonda, % 25 oranında rektumda saptanmaktadır.

Tanısal değerlendirme ve evreleme amacı ile dışkıda kan tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, karsinoembriyonik antijen (CEA), ölçümü baryumlu radyografik incelemeler, bilgisayarlı tomografi, PET BT, kolonoskopi ve kemik sintigrafisi kullanılan yöntemlerdir⁽²¹⁾. Karsinoembriyonik antijen, pek çok pediatrik seride yükselmediği saptanmışsa da ilk tanıda bakılmalıdır. Pek çok yayında çocukların erişkinlere göre daha ileri evrede başvurduğu bildirilmektedir^(20, 23). Bazı hastalarda kemoterapi öncesi tam rezeksiyon uygun olmakta iken, bazılarında (özellikle metastatik olgularda) unrezektabl bir olgu kemoterapi veya radyoterapi ile rezektabl hale gelebileceği için, multidisipliner bir çalışma ile daha az invaziv bir tanısal girişime karar verilebilir. Rezeksiyon yapılan olgularda, hastalığın yayılımının belirlenmesi için 12 lenf nodunun örneklenmesi yapılmalıdır⁽²⁴⁾.

Tam cerrahi eksizyon en önemli prognostik faktördür, ancak çoğu olguda imkansızdır. Pek çok olguda metastatik hastalık mevcuttur⁽²⁰⁾ erişkin hastalardan elde edilen bilgi birikimi kullanılmaktadır. Evre II erişkin hastalarda, rezeksiyon sonrası hastalık bulgusu yoksa, adjuvan kemoterapiden fayda sağlanmadığı bildirilmiştir, bu olgularda geniş cerrahi rezeksiyon önerilmektedir⁽²⁵⁾. Çocuklarda da erken evrelerde cerrahi sonrası dikkatli bir inceleme ve izlem yeterli görülmekte, ancak cerrahi sonrası relaps riski olduğu düşünülen olgularda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre III ve daha yaygın hastalığı olan erişkin kolorektal karsinomlu hastalarda kemoterapinin yaşam süresini uzatmadığı gösterilmiştir, bu nedenle bu evrelerdeki çocuklar da benzer şekilde kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Rektal bölge

ve aşağı kolon tümörlerinde radyoterapi ve 5-FU ve leu-kovorin ile kemoterapi uygulanabilir⁽²⁶⁾. Irinotekan kullanılan ajanlardandır⁽²⁰⁾. 5-FU/ leukovorin'e interferon alfa eklenmesinin ek fayda sağladığı gösterilememiştir⁽²⁷⁾. 40 yaş altı 138 hastayı içeren 9 klinik araştırmanın değerlendirilmesinde, kombinasyon kemoterapisinin progresyonsuz ve total sağkalımı arttırdığı ve total sağkalım ve kemoterapi yanıtının daha yaşlı hastalara benzer olduğu saptanmıştır⁽²⁸⁾. Çocuklarda ileri evre KRK da prognoz kötüdür, bu nedenle erişkinde 2. sıra kemoterapi kürlerinde denenen Bevacizumab (Avastin) ın ileri evreli hastalığı olan çocuklarda ilk sıra tedavi kombinasyonlarına eklendiği protokoller denenmektedir⁽²⁹⁾.

Karsinoid Tümörler

Karsinoid tümörler, en sık apendiks yerleşimli olmakla birlikte, gastrointestinal sistemin pek çok yerinde ve karaciğerde de yerleşebilen, nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan genellikle iyi diferansiye tümörlerdir^(30, 31). Barsakta çeşitli bölgelerden, apendiks, ince barsak, proksimal kolon ve rektumdan kaynaklanabilir^(32, 33). Çoğunlukla iyi huylu olmakla birlikte, 1 - 1.14 milyonda bir oranında malign nöroendokrin tümör görüldüğü bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Geniş bir seride, ortalama başvuru yaşı 13 (4.5-19.5) bulunmuştur, kızlarda daha siktir⁽³⁴⁾. Bu tümörler serotonin başta olmak üzere, insülin, gastrin, vazoaktif intestinal peptit, kortikotropin gibi vazoaktif peptitler sekrete edebilirler; bunlara bağlı, periyodik flushing, diyare, bronkokonstriksiyon, periferik vazomotor semptomlar ve siyanoz gibi semptomlarla karakterize karsinoid sendromuna yol açabilirler^(31, 35). Bu sendromda hepatik metastazlar veya uzak metastazlar ve büyük bir tümör kitlesi görülebilir, ancak çocuklarda nadirdir⁽³⁶⁾. İdrarda bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi-indol-asetik asit artmış bulunur, kromogranin A plazma seviyesi de bir tümör belirteci olarak kullanılabilir⁽³⁵⁾. Apendiks bölgesindeki tümörler çoğunlukla akut apendisit tablosu ve bazen de kronik karın ağrısına yol açarlar. Tümör çapı prognozu belirlemede en önemli etkidir. 1 cm den küçük apendiks yerleşimli tümörler nadiren metastaz yapar⁽³⁷⁾. 2 cm den küçük, omentum veya lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde, tedavi basit apendektomidir⁽³⁵⁾. Apendikse lokalize pediatrik olgularda, prognoz iyidir ve cerrahi rezeksiyon sonrası hiç relaps bildirilmemiştir⁽³⁸⁾. 2 cm den büyük veya apendiks dışına yayılım olan olgularda tedavi seçeneği sağ hemikolektomidir⁽³⁴⁾. Tümör büyüklüğü dışında, apendiks tabanına doğru yerleşim ve müsin üreten hücrelerin varlığı kötü prognoz bulgusudur⁽³⁹⁾. Dünya sağlık örgütü 2010 yılında nöroendokrin tümörler sınıflamasını revize ederek, tümör yayılımı için prediktif olan Ki-67 proliferatif

indeksinin önemini vurguladı. Bu indekse göre nöroendokrin tümörler G1 (%3 altı) ve G2 (%3-20) ve G3 (%20 üstü) diye gruplanabilir. Bir araştırmada Ki67 indeksi %2.8 den büyük olan olgularda %86.8 oranında metastaz veya rekürrens olduğu bildirildi⁽³⁴⁾ Ki-67 düzeyleri %2 nin altında olan ya da geniş tümör yükü olan metastatik hastalıklı olgular kemoterapiden fayda göre-

bilir, ancak çoğunlukla uzun süreli bir yanıt elde edilemez^(35, 40). Tam cerrahi rezeksiyon kür için tek tedavi seçeneğidir, diğer seçenekler arasında lazer, radyofrekans ile ablasyon, kemoembolizasyon sayılabilir. Somatostatin analogları (octreotide) semptomların yatıştırılmasında ve klinik yanıt elde edilmesinde işe yarayabilir⁽⁴⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Ladd AP, Grosfeld JL. Gastrointestinal tumors in children and adolescents. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Feb; 15(1):37-47.
2. Curtis JL, Burns RC, Wang L, Mahour GH, Ford HR. Primary gastric tumors of infancy and childhood: 54-year experience at a single institution. *J Pediatr Surg*. 2008 Aug; 43(8):1487-93.
3. Bethel CAI, Bhattacharyya N, Hutchinson, et al. Alimentary tract malignancies in children. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1004-9.
4. Büyükpamukçu M, Berberoğlu S, Büyükpamukçu N, Sarılioğlu F, Kale G, Akyüz C, Kutluk T. Nonlymphoid gastrointestinal malignancies in Turkish children. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Jan; 26(1):28-35.
5. Dahms BB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1984 Feb. 86(2):318-23.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-78.
7. Bourke CJ, Mackay AJ, Payton D. Malignant gastric teratoma: case report. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:192-3.
8. Sasaki H, Sasano H, Ohi R, et al. Adenocarcinoma at the esophageal gastric junction arising in an 11-year-old girl. *Pathol Int* 1999; 49:1109-13.
9. Janeway KA, Weldon CB. Pediatric gastrointestinal stromal tumor. *Semin Pediatr Surg*. 2012 Feb; 21(1):31-43
10. Saab R, Furman WL. Epidemiology and management options for colorectal cancer in children. *Pediatr Surg* 2008;10:177-192.
11. Furman WL, Tricoli JV. Important considerations in treating children, adolescents and young adults with colorectal carcinoma. *Colorectal Cancer* 2013; 2:347-358.
12. Furman WL, Hill DA, LaQuaglia M. Colorectal cancer. In: Bleyer WA, Barr RD, eds. *Cancer in adolescents and young adults*. Berlin: Springer, 2007:331-340.
13. Gatalica Z, Torlakovic E: Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer* 7 (1): 15-26, 2008.
14. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, et al.: Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 187 (3): 343-8, 2004.
15. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterol* 2010; 138:2044-2058.
16. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis, a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-535.
17. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-1502.
18. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343:78-85.
19. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet* 2012; 44:699-703.
20. Hill DA, Furman WL, Billups CA, et al.: Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol* 25 (36): 5808-14, 2007.
21. Kauffman WM, Jenkins JJ 3rd, Helton K, et al.: Imaging features of ovarian metastases from colonic adenocarcinoma in adolescents. *Pediatr Radiol* 25 (4): 286-8, 1995
22. Pappo A, Rodriguez-Galindo C, Furman W: Management of infrequent cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of*

- Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 1098-1123
23. Kaplan MA, Isikdogan A, Gumus M, et al.: Childhood, adolescents, and young adults (≤ 25 y) colorectal cancer: study of Anatolian Society of Medical Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 35 (2): 83-9, 2013.
 24. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 88(7):1739-1757, 2000. Recommendations from a consensus conference for colorectal carcinoma.
 25. Blanke CD, Bot BM, Thomas DM, et al.: Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 29 (20): 2781-6, 2011.
 26. Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, et al.: Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 44 (10): 4667-9, 1984.
 27. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al.: Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05. *J Natl Cancer Inst* 90 (23): 1810-6, 1998.
 28. Blanke CD, Bot BM, Thomas DM, et al.: Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 29 (20): 2781-6, 2011
 29. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al: Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 26(3):399-405, 2008. A report of the pediatric phase I study of bevacizumab
 30. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 2009; 20:1886-1894.
 31. Howell DL, O'Dorisio MS. Management of Neuroendocrine tumors in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(suppl 2):S64-S68.
 32. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES: Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 21(2):270-278, 1968.
 33. Spunt SL, Pratt CB, Rao BN, et al: Childhood carcinoid tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Surg* 35(9):1282-1286, 2000.
 34. D'Aleo C, Lazzareschi I, Ruggiero A, Riccardi R. Carcinoid tumors of the appendix in children: two case reports and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Jul-Aug. 18(5):347-51
 35. Strosberg J. Evolving treatment strategies for management of carcinoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14:374-388.
 36. Doede T, Foss HD, Waldschmidt J: Carcinoid tumors of the appendix in children-epidemiology, clinical aspects and procedure. *Eur J Pediatr Surg* 10(6):372-377, 2000.
 37. Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, et al: Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. *World J Surg* 26(12):1489-1492, 2002.
 38. Doede T, Foss HD, Waldschmidt J: Carcinoid tumors of the appendix in children-epidemiology, clinical aspects and procedure. *Eur J Pediatr Surg* 10 (6): 372-7, 2000.
 39. Gouzi JL, Laigneau P, Delalande JP, et al: Indications for right hemicolectomy in carcinoid tumors of the appendix. The French Associations for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 176(6):543-547, 1993.
 40. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors ? *J Clin Oncol* 2007; 25:1967-1973.



ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ

Dr. Dilek İnce⁽¹⁾, Dr. Bilgehan Yalçın⁽²⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

(2) Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Özet:

Germ hücreli tümörler (GHT) nadir ve heterojen bir tümör grubudur. Çocukluk çağı GHTlerinin büyük bölümü gonad-dışı (sakrokoksigeal, santral sinir sistemi, mediasten) olup, adolesanlarda sıklıkla (>%90) gonadlardan gelişmektedir. Serum AFP ve β -HCG düzeyleri tanı ve izlemede önem taşır. Çıkarılması mümkün olmayan GHTlerde biyopsi veya tümör belirteçleriyle tanı konabilir. İnfiltratif ve/veya metastatik GHTlerde başlangıç kemoterapisini takiben geciktirilmiş cerrahi önerilmektedir. Santral sinir sistemi GHTleri dışında lokalize GHTlerde primer tümör rezeksiyonu önerilmektedir. Tam çıkarılmış evre-1 gonadal GHTlerde “bekle-gör” stratejisi öne çıkar. Evre-2-4 GHTlerde platinyum esaslı kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Ekstrakraniyal GHTlerde başlangıç tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur. Genel yaşam hızı düşük risk grubu GHTlerde cerrahi, izlem ve kemoterapi ile >%95’tir. Cerrahi yanında sisplatin içeren kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarıyla sağkalım hızları orta risk grubunda >%92, yüksek risk grubunda >%84’ tür.

Summary:

Germ cell tumors (GCTs) are rare, heterogeneous group of tumors. During childhood majority of GCTs occur at extragonadal sites (sacroccygeal region, CNS, mediastinum), however in adolescents >90% of GCTs develop within the gonads. Serum AFP and β -HCG levels are important for diagnosis and follow-up. Biopsy or tumor marker diagnosis can be done in unresectable GCTs. Initial chemotherapy followed by delayed surgery is recommended in infiltrative and/or metastatic GCTs. Primary tumor resection is recommended in localized GCTs, except in the CNS-GCTs. Watch-and-wait strategy is recommended for completely resected stage-1 gonadal GCTs. Platinum-based chemotherapy is used for all stage-2-4 patients. There is no place of radiotherapy in the initial treatment of extracranial GCTs. Overall survival is >95% with surgery, observation and salvage chemotherapy in low risk GCTs. Overall survival rates are >92% in intermediate risk GCTs, >84% in high risk GCTs by surgery, platinum based chemotherapy and radiotherapy.

Germ hücreli tümörler (GHT) primordial germ hücrelerinden gelişen, geniş bir histolojik yelpaze sergileyen, farklı anatomik bölgelerde ve farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilen heterojen bir tümör grubudur. Primordial germ hücreleri ‘yolk sac’ endoderminden köken alır ve normalde karın arka duvarındaki genital çıkıntıya

göç ederek orada gelişmekte olan gonadın bileşeni olurlar. Çeşitli nedenlerle bu göç yolu üzerinde duraklayan canlı germ hücreleri mediasten, retroperiton, pineal bölge ve sakrokoksigeal bölgeler gibi orta hat yapıları yanında overler ya da testislerde tümörlere dönüşebilir. Adolesan ve erişkinlerde vakaların %90’dan fazlası go-

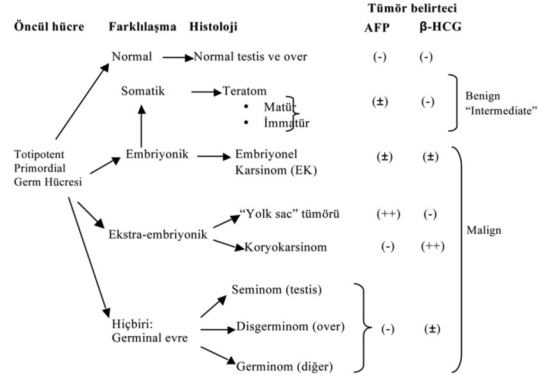
nad kökenli GHT iken çocukluk çağında GHT vakalarının yaklaşık yarısı gonad dışı yerleşimlidir.

Germ hücreli tümörler 15 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %2-3'üdür ve yıllık insidansı 0.5 / 100.000 olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Ülkemizde ise Ulusal Kanser Kayıtlarında GHTler çocukluk çağı kanserlerinin % 4.4'ünü oluşturmaktadır⁽²⁾. Yerleşim bölgeleri sıklık sırasıyla; testisler (%25), overler (%25), sakrokoksigal bölge (%20), santral sinir sistemi (SSS) (%20), baş-boyun, ön mediasten, retroperitoneal bölge veya ürogenital sistem (%10) olabilir⁽³⁾. Germ hücrelerinin gelişim evresine, bölgeye, cinsiyete ve genetik bozukluklara bağlı olarak tümörlerin patolojik tipleri ve yerleşim yerleri, klinik özellikleri ve malign potansiyelinde farklılıklar görülür. En sık görülen kötü huylu germ hücreli tümör endodermal sinüs tümörüdür. Biyolojik olarak GHTler bebeklik çağı tümörleri, adolesan döneminde görülen testis ve over tümörleri ile gonad dışı tümörler olarak 4 ayrı önemli grupta incelenir.

İnmemiş testisin yetersiz tedavisi, testis disgenezileri adolesanlarda testis GHTlerine yakınlık yaratmaktadır. Seks kromozomlarının konstitüsyonel bozuklukları da GHT gelişmesiyle ilişkilidir. Fenotipi dışı olan testiküler feminizasyon ve "streak" gonadlarda, Turner sendromunda GHT riski artmıştır. Şekil 1'de GHT histogenez ve biyolojik karakteristikleri görülmektedir⁽³⁾.

Çocukluk çağı boyunca GHTler gonad dışı yerleşimli olma eğiliminde olup, sakrokoksigal bölge, mediasten veya pineal bez yerleşimli olabilirler. İnsidans iki defa zirve görülür; birinci zirve yenidoğan dönemindeki teratomları ve süt çocukluğu – erken çocukluk dönemindeki "yolk sac" tümörlerini (YST) içermektedir⁽⁴⁾. Yenidoğan döneminde GHT histolojik alt tipleri sıklıkla matür ve immatür teratomlar iken bazen "yolk sac" tümörü odakları da bulundurulabilir. "Yolk sac" tümörü süt çocukluğunun geç dönemleri ve erken çocukluk dönemlerinde siktir.

Çocukluk çağı boyunca GHT insidansı giderek kademeli olarak düşme göstermekte iken ikinci zirve adolesan çağda, puberte sonrası dönemde izlenir ki gonadal, mediastinal ve santral sinir sistemi tümörleri görülür⁽⁴⁾. Histolojik olarak bu tümörler germinom (seminom veya disgerminom) veya seminom-dışı (embriyonel karsinom, koryokarsinom, "yolk sac" tümörü) olabilir. Sakrokoksigal, vajinal ve baş-boyun yerleşimli GHTler yenidoğan, süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemlerinde gelişebilir ve histolojik olarak özellikle teratomlar, "yolk sac" tümörü görülür.



Şekil 1. Germ hücreli tümörlerin histogenez ve biyolojik karakteristikleri⁽³⁾

Testiküler GHTler bimodal yaş dağılımı gösterebilir, süt çocukluğu ve çocukluk çağında bir de adolesan ve erişkin çağda gelişebilir. Bu grupta histolojik olarak seminomlar ve malign seminom-dışı GHTler (embriyonel karsinom (EK), "yolk sac" tümörü ve koryokarsinom, sıklıkla karışık histolojide) karşımıza çıkmaktadır⁽⁵⁾.

Over kaynaklı GHTler ve SSS yerleşimli GHTler ile puberte sonrasında ve yaşamın ikinci hatta üçüncü dekadında karşılaşılmaktadır. Overlerde en sık görülen GHTler teratom, disgerminom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, koryokarsinom, gonadoblastom ve mikst tümörler; testislerde en sık görülen GHTler endodermal sinüs tümörü (2/3'ü), embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom, seminom ve koryokarsinom; gonadlar dışında en sık görülen GHTler teratom ve germinomdur⁽⁵⁾.

Tümör belirteçleri

Germ hücreli tümörlerin belli histolojik tiplerinde alfa-fetoprotein (AFP) ve insan koryogonadotropin (β-HCG) düzeyleri yüksek bulunabilir. Çıkarılması mümkün olmayan GHTlerde biyopsi veya tümör belirteçleri ile tanı konabilir.

AFP; 'yolk sac' bileşeni tarafından salgılanır. AFP normalde fetüste ana serum proteini olup embriyonik karcinogen, 'yolk sac' ve çok az olarak gastrointestinal sistemden salgılanır. Doğum sonrası en yüksek olmak üzere bebeklerde normal olarak yüksek bulunan AFP düzeyi 8. ay sonrasında, yaklaşık bir yaşında normal erişkin düzeyi olan <10 ng/dL düzeyine iner⁽⁶⁾. Düzeyi yorumlarken mutlaka hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Germ hücreli tümörler içinde en yüksek AFP düzeyleri endodermal sinüs tümörlerinde (yolk sac tümörlerinde) görülür, embriyonel karsinomlarda orta derecede yükseklik görülür. AFP çok duyarlı bir tümör göstergesidir. AFP'nin yarı-

lanma ömrü 5-7 gün olup düzeyin tanı anındaki yüksekliğinden çok tedavi ile düşüş hızı önemlidir.

β-HCG; tipik olarak koryokarsinom varlığında yüksek bulunur, daha düşük dereceli yükseklikler bazı germinomlarda görülebilir ki tümörde sinsityotrofoblast bileşeni varlığına işaret eder. Sağlıklı erişkinlerin serumunda < 5mIU/mL düzeyi normal olup yarılanma ömrü 24-36 saattir tedavi ile düzeydeki düşüş hızı önemlidir.

Bazen GHTlerde laktat dehidrogenaz (LDH) ve plasental alkalen fosfataz (PLAP) ölçülebilir. Disgerminom vakalarında %30 oranında LDH izoenzim 1 yüksekliği görülebilir; germinomların %20'sinde PLAP yüksek bulunabilir^(7, 8).

Klinik

Germ hücreli tümörler göreceli olarak sessiz kitlelerdir, yerleşim yerine göre klinik bulgu verirler. Çocukluk çağı GHTlerinin %50'sini oluşturan gonad GHTleri gonadlarda kitle oluştururlar.

Over GHT insidansı 8 yaşından sonra artar, 19 yaşında zirve yapar, 15 yaş altı çocuklarda 10-14 yaşlarında en siktir. Teratom veya disgerminom olabilir, daha büyük çocuklarda adölesanlarda mikst tümörler görülebilir. Başvuru yakınması %80 karın ağrısı olup, ateş, konstipasyon, amenore, vajinal kanama, disüri, karında kitle, distansiyon diğer başvuru yakınmalarıdır⁽⁹⁾. Over torsiyonu ve/veya rüptür görülebilir. Hormonal bozukluklara bağlı olarak virilizasyon, menstürel bozukluklar olabilir.

Testis GHTleri ağrısız skrotal şişlikle kendini belli eder, testis torsiyonu olabilir; ilk bir yaşta yolk sac tümörleri ve teratomlar sık görülmekteyken, adölesanlarda seminomlar ve mikst GHTler görülür. İnmemiş testis en önemli risk faktörüdür⁽¹⁰⁾.

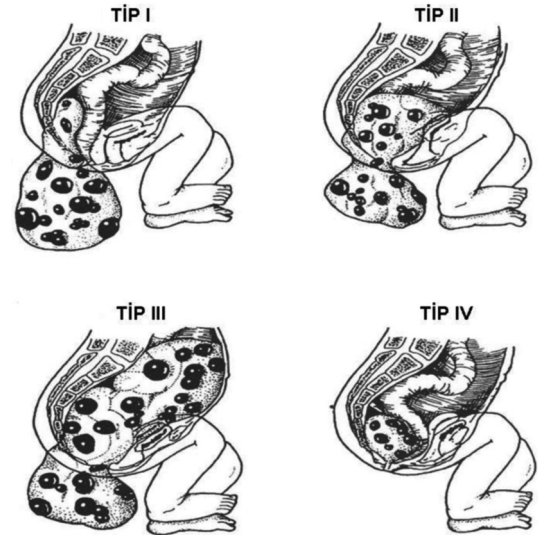
Gonad dışı GHTler sakrokoksigeal, mediastinal, retroperitoneal, baş-boyun, orta hat yerleşimli olabilir. **Sakrokoksigeal GHT** en sık karşılaşılan çocukluk çağı germ hücreli tümörü olup, fetüs ve yenidoğanlarda da en sık saptanan neoplazidir^(11, 12). Kızlarda daha siktir; antenatal tanı alabilir, yenidoğan muayenesinde saptanabilir veya süt çocukluğu döneminde internal yerleşimli sakrokoksigeal GHTler büyük bir tümör kitlesi, konstipasyon, sinir basısı bulgularına neden olabilirler. Internal yerleşimli (Altman tip IV) GHT şüphesi halinde fizik incelemede rektal tuşe yapılması önemlidir⁽¹³⁾. Sakrokoksigeal GHTlerde maliyn patoloji riski tümörün anatomik tipi ve hastanın yaşıyla ilişkilidir. Altman evrelemesi Şekil 2'de görülmektedir⁽¹³⁾. Maliyn patoloji riski Altman Tip-I tümörlerde en düşük iken, Altman Tip-IV tümörlerde en yüksektir. Sakrokoksigeal

yerleşimli GHTler doğumdan sonra mümkün olan en erken zamanda opere edilmelidir.

Mediastinal GHT erkeklerde ve adölesanlarda daha siktir; tümör ön mediastende yerleşir^(14, 15). Hava yolu basısına bağlı bulgular, superior vena kava basısı bulguları veya aberan hormon üretimi bulguları olabilir. Adölesan dönemdeki mediastinal GHTler sıklıkla Klinnefelter sendromu ile ilişkilidir⁽¹⁶⁾.

Intrakraniyal GHTler %62 pineal bezde, %31 suprasellar bölgede, %7 bu bölgelerin her ikisinde gelişebilir⁽¹⁷⁾. Bu yerleşimdeki GHTlerin 2/3'ü germinomdur, kalanı mikst "yolk sac" tümörü, koryokarsinom veya teratokarsinom olabilir. Semptomlar büyüme paterni ve histolojiyle ilişkilidir. Görme bozuklukları, diabetes insipidus, hipopituitarizm, Parinaud sendromu (konverjans nistagmusu), anoreksia, prekoks puberte ile başvuruabilirler⁽¹⁸⁾.

Germ hücreli tümörlerin %20'si tanı anında metastastiktir. Tanıda metastazla ilişkili klinik bulguların görülmesi nadirdir. En sık akciğer metastazı olmak üzere, karaciğer, kemik ve kemik iliği metastazları da olabilir. Santral sinir sistemi metastazları özellikle koryokarsinom ilişkilidir, malign testis GHT olan genç erkeklerin %4'ünde SSS metastazı olabilirken, çocukluk çağındaki vakaların %1'den azında SSS metastazı görülmektedir.



Şekil 2. Germ hücreli tümörlerde Altman Evrelemesi⁽¹³⁾

Tanısal görüntüleme

Ekstrakraniyal GHT vakalarında öncelikle abdominal-pelvik USG ile primer tümörün ve ilişkili lenfatikle rin, periton yayılımının değerlendirilmesi yapılır, takiben BT ve/veya MRG ile ileri radyolojik değerlendirme

yapılır. Sakrokoksigeal GHT değerlendirmesinde MRG tercih edilebilir ki sakral, spinal kanala uzanımı değerlendirmeye yardımcıdır. Akciğer grafisi mediastinal GHT kitlesini gösterebilir ancak gerek mediastinal GHT kitlelerinin gerekse GHT ilişkili akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde toraks BT ile inceleme yapılır. Takipte akciğer metastazları iki yönlü akciğer grafisi ile izlenebilir. İskelet metastazları ve kemik iliği tutulumu %10'dan az görülür, özellikle malign sakrokoksigeal GHT ile ilişkilidir. Santral sinir sistemi görüntülemesinin yapılması intrakraniyal GHT vakalarında önerilir.

Laboratuvar değerlendirme

Öykü ve fizik incelemeden sonra tam kan sayımı, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tümör belirteçleri değerlendirilmelidir. Germ hücreli tümör kuşkusunu olan tüm vakalarda serum AFP ve β -HCG düzeyleri bakılmalıdır. GHTlerin tanısında, tedavi yanıtını değerlendirmede ve tedavi sonrası izleminde bu belirteçlerin takibi önemlidir. İntrakraniyal germ hücreli tümörlerde kraniyal ve spinal MRG, serum ve beyin omurilik sıvısı AFP ve beta HCG düzeyi yanında, hipofiz hormonlarına yönelik incelemeler önerilir. Son olarak malign over tümörü olan kızlarda ve mediastinal GHT olan erkeklerde konstitüsyonel kromozom bozuklukları açısından sitogenetik analiz yapılmalıdır.

Gonad Germ Hücreli Tümörleri

- Over tümörleri

Teratom: Her 3 germ yaprağından elemanlar içerebilen kistik veya solid yapıda tümörler olup %90'ı matür teratomdur. Farklılaşmış matür dokular görülebilir (deri, saç, yağ, beyin, diş vb). Matür kistik teratom genellikle adolesanlarda olmak üzere en sık görülen tiptir. İmmatür teratom daha az sıklıkta görülür. Vakaların yarısında bölgesel veya uzak metastatik yayılım olabilir. Alfa fetoprotein (AFP) 1/3 vakada yüksek olabilir. Matür teratomda cerrahi rezeksiyon yeterli iken immatür teratomda evre ve grade'e göre cerrahiye ek olarak kemoterapi gerekir.

Disgerminom: Çocukluk çağı ve adolesan döneminin overlerde en sık görülen germ hücreli tümördür. Tümör çok radyosensitif olmasına karşın radyoterapinin geç etkileri fazladır. Evre I'de sadece cerrahi yeterli iken daha ileri evrelerde cerrahi sonrası 4-6 kür kemoterapi ile sonuçlar çok iyidir.

Endodermal sinüs tümörü: Kötü huylu over tümörlerinin en kötü seyredenidir. Genellikle geç adolesan dönemde karın ağrısı ve kitle ile başvuran hastalarda tanı anında yaygın hastalık olabilir. AFP sıklıkla yüksek bulunur. Radyoterapiye duyarlı olmayıp tüm hastalara kemoterapi verilmesi gerekir. Kemoterapiye yanıt iyidir.

Embriyonal karsinom: Genellikle adolesan dönemde karında kitle ile başvururlar. Trofoblastik farklılaşma varsa β -HCG yüksek olabilir ve puberte prekoks, amenore, hirsütizm görülebilir. Matür kistik teratom, endodermal sinüs tümörü veya disgerminom ile bir arada görülebilir. Salpingoofektomi sonrası bütün vakalara kemoterapi planlanır. Radyoterapiye yanıt iyi değildir.

Malign mikst germ hücreli tümör: Kötü huylu over germ hücreli tümörlerinin en sık görülenlerindendir. Adolesan döneminde sıklıkla. En sık görülen bileşen disgerminom olup endodermal sinüs tümörü, immatür teratom, embriyonal karsinom bileşenleri de bulunabilir. Vakaların yarısından azı puberte öncesindedir. Tedavi ağırlıklı bileşene göre planlanır. Bileşene göre serum tümör göstergeleri yüksek olabilir. Kemoterapi öncelikle planlanır.

Gonadoblastom: Disgenetik gonadlar ve erkek psödohermafroditizmi olan vakalarda görülür. Vakaların yarısında virilizasyon görülür. Çoğu iyi huylu nitelikte olup kötü huylu şekle dönüşme riski %30 kadardır. İki taraflı gonad rezeksiyonu önerilir.

- Testis tümörleri

Hastalık büyük oranda bölgeseldir. Metastazlar genellikle retroperitoneal veya toraks içi lenf düğümlerindedir. Testis tümörleri için en önemli risk faktörü immiş testis olup orşiopeksi gerekir.

Endodermal sinüs tümörü: Çocuklarda en sık görülen kötü huylu testis tümörü olup "yolk sac" tümörü veya infantil embriyonal karsinom olarak da isimlendirilir. Genellikle tek başına görülür. Serumda AFP yüksek bulunur. Vakaların %85'inde hastalık evre I'dir. Yüksek ligasyon ve radikal orşiektomi yapılır, rutin retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu önerilmez. Orşiektomi sonrasında evre I vakaların tedavisiz yakın klinik ve AFP düzeyi izlemi gerekir. Daha ileri evre hastalıkta adjuvan kemoterapi verilir. Kalıntı veya tekrarlayan hastalık durumunda radyoterapi verilebilir.

Embriyonal karsinom: Testis yerleşimli germ hücreli tümörlerin %10'dan azını oluşturur. Hem AFP hem de beta HCG yüksek bulunabilir. İnguinal orşiektomi yapılır. Evreye göre kemoterapi ve radyoterapi planlanır.

Teratom: Testis germ hücreli tümörlerinin %10'u olup vakalar genellikle 4 yaş altındadır. Yüzde 15 oranında andiferansiye bileşen veya immatür nöroektodermal bileşen bulunabilir. Puberte öncesinde immatür bileşenler olsa bile orşiektomi sonrası prognoz çok iyidir. Puberte sonrasında ise immatür bileşenler olmasa bile teratom malign kabul edilir, adjuvan kemoterapi ve duruma göre radyoterapi gerekir.

Gonad Dışı Germ Hücreli Tümörler

Genellikle orta hat yerleşimli olup %80'i sakrokoksigal bölgededir. Diğer sık yerleşim yerleri mediasten, retroperitoneal bölge ve kafa içidir.

- **Sakrokoksigeal teratom:** Çocukluk çağı GHTlerinin %40'ıdır. Kızlarda daha sık görülür ve %20 vakada başka konjenital anomaliler eşlik edebilir. Egzofitik olanlara genellikle doğum sonrası ilk ay içinde tanı konulur. Çoğu egzofitik olup malign bileşen içermez. Erken ve total eksizyon gerekir. Tümör dokusunun tamamının malign bileşenler için histopatolojik inceleme gerekir. Malign bileşen en sık olarak endodermal sinüs tümörü veya embryonal karsinom olup kemoterapi verilmesini gerektirir. Serumda AFP ve beta HCG düzeyi ölçümü ve izlemi önemlidir. Cerrahi sonrası prognoz iyi olup yakın izlem gerekir.

- **Mediastinal tümörler:** Genellikle ön mediasten yerleşimlidir. Sıklıkla teratom olup endodermal sinüs tümörü veya koryokarsinom da görülebilir. Mediastinal teratomlara rabdomiyosarkom ve diğer sarkom bileşenleri eşlik edebilir. Bu yerleşimdeki germ hücreli tümörler için kritik iki etken hastanın yaşı ve tümörün histolojisidir. Onbeş yaş üzerinde tümör daha kötü huylu seyir gösterir. Özellikle immatür teratomlarda prognoz daha kötüdür. İyi huylu histolojili lezyonlar genellikle kolayca rezeke edilebilirse de kötü bileşeni olanlar çevre yapılarla fazlaca infiltre olup total rezeksiyon zordur. Malign bileşen bulunması durumunda yoğun kemoterapi gerekir.

- **Kafa içi germ hücreli tümörler:** Bu tümörlerin 2/3'ü germinom olup 1/3'ü germinom dışı germ hücreli tümörlerdir. Tümörlerin %60'ı pineal bezde, %30'u suprasellar yerleşimlidir. Kafa içi ve spinal subaraknoid ektim metastazları sık görülebilir. Nadiren sistemik metastazlar görülebilir. Hem serum hem de beyin omurilik sıvısı AFP ve beta HCG düzeylerinin ölçümü ve izlemi gerekir. Mümkünse cerrahi rezeksiyon yapılır. Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlıdır.

Tedavi

Tedavi ve izlemde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Yıllar içinde malign GHT tedavisinde iyi sonuçlar alınmış olmasında özellikle multimodal tedavi edici yaklaşımların ve platinyum temelli tedavi şemalarının uygulanması etkili olmuştur.

- **Cerrahi:** Çocukluk çağı GHTlerinde metastatik hastalık söz konusuysa önce kemoterapi uygulanması ve takiben geciktirilmiş cerrahi uygulanması önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Rescorla^(20, 21) tarafından çocukluk çağı GHTlerinde cerrahi teknikler literatürde tekrarlı defalar derlen-

miştir. Lokalize hastalık söz konusu ise, intrakraniyal GHT dışındaki GHTlerde primer tümör rezeksiyonu önerilmektedir. Tam çıkarılmış evre-1 gonadal GHTlerde "bekle-gör" stratejisi önerilmektedir. Genel olarak "debulking" cerrahinin pediatrik GHTlerde yeri yoktur. Eğer ilk tümör cerrahisi rezidüli sonuçlanmışsa ikinci bakış cerrahisi gereklidir. Testis GHTleri için yüksek inguinal orşiektomi önerilirken, over GHTlerinde bilateral tümör riski nedeniyle orta hat laparotomisi yapılması, karşı overin de değerlendirilmesi ve kuşku halinde biyopsi alınması, intraperitoneal sıvının, asit sıvısının sitolojik olarak incelenmesi önerilmektedir. Sakrokoksigeal tümörlerde koksiks kemiğini içeren en bloc cerrahi çıkarım önerilir. Santral sinir sistemi GHTlerinde cerrahi morbidite riski çok yüksek olduğundan primer tümör rezeksiyonu önerilmemektedir, radyoterapi tedavinin ana bileşeni haline gelmektedir. Cerrahi yaklaşım ancak sekretuar olmayan intrakraniyal GHT de ve kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası gerilemeyen, belirgin rezidü kalan intrakraniyal GHT de tanısal biyopsi amaçlı olarak yapılmalıdır. Yenidoğan döneminin intrakraniyal teratomları ise ayrıcalıklı olup cerrahi olarak çıkarılması esas tedavi seçeneğidir.

- **Kemoterapi:** Çocukluk çağı GHT tedavisinde platinyum temelli kemoterapi şemaları uygulanmaktadır. Alman Pediatrik Onkoloji Grubunun pediatrik GHT kooperatif çalışmaları olan MAKEI - MAHO protokolleri sisplatin, etoposid, ifosfamid (PEI) veya sisplatin, vinblastin, bleomisin (PVB) içerirken^(19, 22); Amerika Birleşik Devletleri Çocuk Onkolojisi Grubu (US-COG) tedavi şemaları sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) içermekte⁽²³⁾; İngiliz Pediatrik Onkoloji Grubunun (UKCCSG) GHT tedavi şeması karboplatin, etoposid, bleomisin (JEB) içeriklidir^(24, 25). Evre-2-4 GHTlerde platinyum esaslı kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Ekstrakraniyal GHTlerde başlangıç tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur.

Son yıllarda US-COG grubu yüksek riskli hastalarda standart PEB rejimine siklofosfamid eklenmesi konusunda çalışmalar yapmış ve tolere edilebilir olduğunu bildirmiştir⁽²⁶⁾. Santral sinir sistemi GHTleri dışındaki lokalize GHTlerde primer tümör rezeksiyonu önerilmektedir. İnfiltratif ve/veya metastatik GHTlerde başlangıç kemoterapisini takiben geciktirilmiş cerrahi önerilmektedir. Tam çıkarılmış evre-1 gonadal GHTlerde bekle-gör stratejisi önerilmekte iken; evre-2-4 GHTlerde platinyum esaslı kemoterapiler kullanılmaktadır. Farklı tedavi protokollerinde GHT evresi ve risk grubuna göre 2 kürlük veya 4-6 kürlük kemoterapi şemaları uygulanmaktadır. Genel yaşam hızı düşük risk grubu GCTlerde cerrahi, izlem ve kurtarma kemoterapisi ile

>%95'tir. Cerrahi yanında sisplatin içeren kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarıyla genel yaşam hızları orta risk grubunda >%92, yüksek risk grubunda >%84'tür.

- **Radyoterapi:** İntrakraniyal GHT tedavisinde radyoterapi öncelikli tedavi seçeneği iken, ekstrakraniyal GHTlerde başlangıç tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur. Tekrarlanmış GHTlerin tam olmayan cerrahisi sonrası yüksek doz radyoterapi (>45 Gy) uygulaması yarar sağlayabilirken, düşük doz radyoterapinin etkisi görülmemiştir⁽²⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Ries LAG SM, Gurney JG, Liner M et al, eds, *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Publication No. 99 – 4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.
2. Kutluk T, Yeşilipek MA. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002 – 2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). . 41st Congress of the International Society of Paediatric Oncology "SIOP", October 5–9, 2009, Sao Paulo, Brazil. *Pediatric Blood & Cancer*, 2009, 53(5): 851.
3. Calaminus G, Nicholson J. Germ cell tumors, In Stevens MCG, Caron HN, Biondi A (Eds), *Cancer in Children Clinical Management*, 6th edition, New York, Oxford University Press, 2012, 344 – 356.
4. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(2): 169-75.
5. Olson TA, Schineider DT, Perlman EJ. Germ cell tumors, In Pizzo PA, Poplack DG (Eds), *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1045 – 1067.
6. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res*, 1981, 15(1): 50-2.
7. Schwartz PE, Morris JM: Serum lactic dehydrogenase. a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol*, 1988,72(3 Pt 2):511-5.
8. Koshida K, Nishino A, Yamamoto H, et al. The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. *J Urol*, 1991,146(1):57-60.
9. Gribbon M, Ein SH, Mancner K. Pediatric malignant ovarian tumors: a 43-year review. *J Pediatr Surg*, 1992, 27(4):480-4.
10. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, et al. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol*, 1987, 138(5):1214-6.
11. Havránek P, Rubenson A, Güth D, et al. Sacrococcygeal teratoma in Sweden: a 10-year national retrospective study. *J Pediatr Surg*, 1992, 27(11): 1447-50.
12. Flake AW. Fetal sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg*, 1993, 2(2):113-20.
13. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg*, 1974, 9(3):389-98.
14. Noronha PA, Noronha R, Rao DS. Primary anterior mediastinal endodermal sinus tumors in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1985, 7(3):312-6.
15. Lack EE, Weinstein HJ, Welch KJ. Mediastinal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathological study of 21 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, 89(6):826-35.
16. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*, 1987, 5(8):1290-4.
17. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg*, 1991, 74(4):545-51.
18. Wara WM, Jenkin RD, Evans A, et al. Tumors of the pineal and suprasellar region: Childrens Cancer Study Group treatment results 1960-1975: a report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer*, 1979, 43(2):698-701.
19. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ

İzlem

Relapsların çoğu ilk iki yıl içinde beklenmektedir, ancak geç relapslar da görülebilmektedir. İzlemlerde tümör belirteçleri önem taşır. Relaps tedavisinde tam bir fikir birliği olmasa da önceden sisplatin uygulanmış hastalarda karboplatin-etoposid kombinasyonu ve yoğun lokal tedavi uygulanması önerilmektedir. Relaps ve refrakterlik gelişen hastalarda yüksek doz kemoterapi ve otoplog kök hücre desteğinin tedavideki yerini değerlendiren kısıtlı sayıda rapor vardır⁽²⁸⁾.

- cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7):1943-50.
20. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol*, 1999, 16(2):144-58.
 21. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21(1):51-60.
 22. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, et al: Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol*, 2000, 11(3):263-71.
 23. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Pediatric Oncology Group 9049; Children's Cancer Group 8882. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13):2691-700.
 24. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. UKCCSG's germ cell tumour (GCT) studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours--carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol*, 1998, 30(4):217-27.
 25. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 2000, 18(22):3809-18.
 26. Malogolowkin MH, Krailo M, Marina N, et al. Pilot study of cisplatin, etoposide, bleomycin, and escalating dose cyclophosphamide therapy for children with high risk germ cell tumors: a report of the children's oncology group (COG). *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(10):1602-5.
 27. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, et al. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7):1951-60.
 28. Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. German Testicular Cancer Study Group. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22):4083-91.



RETİNOBLASTOM

Dr. Nurdan Taçyıldız, Dr. Handan Dinçaslan, Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Retinoblastoma çocukluk çağıının en sık görülen primer göz içi malign tümörüdür ve 15 yaş altındaki kanserlerin %3'ünü oluşturur. Olguların %40'ı herediterdir. En yaygın klinik bulgusu lökokeridir. Tanı gecikmeleri ve yetersiz tedavi sonucunda ekstraoküler yayılım görülebilir. Retinoblastoma tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Tedavide göz içi olgularda kemoreduksiyon ve fokal tedavi yöntemleri, göz dışı yayılım gösteren olgularda kemoterapi, radyoterapi ve yüksek doz kemoterapiyi takiben periferik kök hücre nakli kullanılır.

Summary:

Retinoblastoma is the most frequent malignant intraocular tumor in children and makes 3% of childhood cancers in children younger than 15 years of ages. Retinoblastoma occurs as inherited disease in approximately 40% of cases. Leukocoria is the most common clinical sign. Extraocular extension of retinoblastoma can develop as a result of delays in diagnosis and inappropriate treatment. The therapeutic plans for retinoblastoma usually require a multidisciplinary approach. Chemoreduction and focal treatment methods are used as front-line therapy in intraocular retinoblastoma whereas chemotherapy, external beam radiotherapy and peripheral stem cell rescue following high doses chemotherapy are necessary in extraocular patients.

Epidemiyoloji

Retinoblastoma çocukluk çağıının en sık görülen primer göz içi tümörüdür^(1,2). İlk kez 1809'da James Wardrop tarafından tanımlanmış, 1926'da Verhoeff tümörün primitif retina hücrelerinden köken aldığını göstermiş ve bu nedenle retinoblastoma adını vermiştir⁽³⁾.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da retinoblastoma insidansı 5 yaş altında her 1 milyon kişide 11 yeni olgu veya her 15 000-20 000 canlı doğumda 1 olgu şeklindedir. Her yıl, tüm dünyada yaklaşık 9000 yeni olgu ortaya çıkmaktadır^(4,5). Ülkemizde ise Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin birlikte yürüttükleri Pediatrik Kanser Kayıtları verilerine göre 2002-2008 yılları arasında kaydı yapılan www.kanservakfi.com

10059 pediatrik kanser vakasının 268'i (%2.66) retinoblastoma tanısı almıştır⁽⁶⁾.

Belirlenmiş bir ırk ve cinsiyet predispozisyonu olmamakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde hastalık insidansı daha yüksek olarak bildirilmekte, aynı zamanda bu ülkelerde tanı daha ileri evrelerde konulmakta ve prognoz da daha kötü olmaktadır^(4,5,7).

Retinoblastoma infant döneminin embriyoner bir tümörü olup olguların %95'i 5 yaş altındadır. Retinoblastomlu hastaların %75'i unilateraldir ve bu hastalarda median pik yaş 2-3 yaştır. Bilateral olgularda ise median başlangıç yaşı unilateral olgulardan ortalama 9 ay daha küçüktür². Unilateral retinoblastoma tanısından 30 gün ve daha sonrasında karşı gözde yeni bir retinoblastoma

oluşumu metakronöz retinoblastoma olarak adlandırılır ve unilateral olguların sadece %1.5-3'ünde oluşur⁽⁸⁾.

Genetik

Knudson'un 1971'de açıkladığı çift vuruş hipotezine kadar bilateral olguların unilateral olgulara göre daha küçük yaşta oluşu tam açıklanamamıştır. Bu hipotezde tümör başlangıcı için en az iki mutasyonel olaya gereksinim olduğu belirtilmektedir. Bilateral olgularda ilk vuruşu bir germ-line mutasyon yapmakta, ikinci mutasyon herhangi bir somatik hücrede gerçekleşmektedir. Unilateral olgularda ise tümör gelişimi için aynı hücrede iki somatik mutasyona ihtiyaç vardır ve bu nedenle tümörün görülme yaşı daha ileridir. Ancak yapılan çalışmalarda unilateral olgularda da germ-line mutasyonlar olabileceği, bu mutasyonların anne-babadan birinden kalıtılmasının gerekli olmadığı ve gelişim sırasında de novo olarak da oluşabileceği gösterilmiştir^(2,9).

Bilateral retinoblastomalı olguların %10'unda aile öyküsü vardır ve bu olgular herediter retinoblastoma olarak adlandırılır. Herediter retinoblastoma %90 penetrans ile otozomal dominant geçişlidir, nadir bir kısım olguda ailelerinde düşük penetranslı herediter retinoblastoma vardır⁽⁹⁻¹¹⁾.

Sporadik bilateral olgularda, paternal allelde, spermatogenez sırasında mutasyona duyarlılığı düşündüren yeni bir germ-line mutasyon oluşmaktadır. Ayrıca baba yaşının ileri olması, babanın medikal radyasyon, metal veya pestisitlere maruz kalması ve diyetle yüksek oranda işlenmiş et tüketimi de novo retinoblastoma gelişimi açısından saptanan paternal risk faktörleridir^(12,13).

Moleküler Genetik

RB1 Geni ve Mutasyonları:

Retinoblastoma gelişiminden sorumlu tutulan gen, 13. Kromozomun q14 bandında yer alan, 4.7 kb uzunluğunda, bir tümör baskılayıcı gen olan RB1 genidir. Genin ürünü olan retinoblastoma proteini (RB) hücre siklusunda önemli bir kontrol noktası elemanıdır. Hastaların bir kısmında 13q14'de görülen kromozomal delesyonlar ya da translokasyonlar genin işlev bozukluğuna neden olarak kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açmaktadır⁽¹⁴⁾.

Heterozigotluk Kaybı:

Hastaların %40'ında RB1 allellerinden bir tanesindeki mutasyon anne ya da babadan kalıtılmakta, bu durumda kalıtsal hastalık gelişmektedir. Diğer %60'lık hasta grubunda ise ilk mutasyon somatik olarak gelişmektedir. İlk mutasyonun kalıtsal olarak var olduğu ki-

şiler RB1 için heterozigottur. Sporadik olgularda ise ilk mutasyonun olduğu hücre, RB1 geni için heterozigottur. Ancak, tümörün gelişimi için Rb proteininin tamamen işlevini yitirmesi gerekmektedir⁽¹⁵⁾.

Patoloji

Retinoblastoma makroskopik olarak yumuşak, kolay parçalanabilir tümördür. Tümör dışı koroide doğru (ekzofitik) veya içe vitreusa doğru (endofitik) büyüyebileceği gibi bazen mikst büyüme paterni de gözlenebilir. Olguların yaklaşık %2'sinde tümör plak benzeri bir gelişim gösterebilir. Kesit yapıldığında kitlenin retinadan kaynaklandığı, krem renginde olduğu, nekroz ve tebeşir benzeri kalsifikasyon alanları içerdiği gözlenir⁽¹⁶⁾.

Mikroskopik incelemede indifferansiyel retinoblastomaların immatür nöroblastlardan oluştuğu izlenir. Retinoblastomaların proliferasyon hızı çok fazladır, bu nedenle tümörde sık mitoz izlenir ve MIB-1 proliferasyon indeksleri çok yüksektir⁽¹⁷⁾. Tümör hızlı büyüdüğü için kanlanmasının yetersiz kalmasına bağlı nekroz ve kalsifikasyon sıklıdır. Retinoblastomalar fotoreseptör diferansiyasyonu gösterirler. Bu diferansiyasyon sonucu Flexner-Wintersteiner rozetleri izlenir ve retinoblastoma için spesifiktir⁽¹⁸⁾.

Tümör nöronal ve glial diferansiyasyon gösteren, pluripotent nöroektodermal hücrelerden oluştuğu için bununla uyumlu olacak bir immunhistokimyasal profil gösterir. Retinoblastomalarda nöron spesifik enolaz, S-100 protein, GFAP, myelin basic protein Leu-7 pozitivitesi saptanır. Bir proliferasyon belirleyicisi olan MIB1 hızlı çoğalan hücrelerde yüksektir. Olguların yarısından fazlasında p53 gen mutasyonu vardır ve bunun göstergesi olarak immunhistokimyasal incelemede p53 ile boyanma izlenir. Retinoblastomada CD99 ile boyanma saptanmaz⁽¹⁷⁾.

Histopatolojik Prognostik Kriterler:

Optik sinirde, lamina kribrozanın 1 mm ötesindeki tümör invazyonunun kötü bir prognostik kriter olduğu bildirilmektedir. Masif koroidal invazyon da yaygın hastalığa sık eşlik eden bir bulgudur. Retinoblastomalarda artmış anjiyogenez ve yaygın nekroz varlığı da kötü prognostik kriterler olarak bilinir. Fokal koroid, ön kamera, silier cisim iris tutulumunun sistemik yayım üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir⁽¹⁹⁾.

Klinik Bulgular ve Tanı

Retinoblastomanın en sık görülen klinik bulguları lökokori ve şaşılık (Resim 1). Lökokori, lens arka kapsülünün arkasındaki patolojilerden kaynaklanan beyaz renk değişikliğidir. Aileler tarafından gözde parlama

olarak fark edilir. Şaşılık, tümörün foveayı tutması ve fiksasyonun bozulması sonucunda gelişir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise hastalar daha ileri evrelerde doktora başvurabilmektedir. Bu durumda proptozis, buftalmus, hipopiyon, neovasküler glom, sellülit gibi değişik bulgular da görülebilmektedir. Ayrıca tanıda yaşanan gecikmeler nedeniyle, retinoblastoma göz dışı yayılım da gösterebilmektedir. Retinoblastoma, optik sinir ve sklera yoluyla orbitaya, santral sinir sistemine ve hematogen yolla da kemik ve kemik iliğine metastaz yapabilmektedir^(4, 20, 21).



Şekil 1: Sol gözde lökokori

Hastalığın ayırıcı tanısında persistan hiperplastik primer vitreus, Coats hastalığı, toksokariazis, katarakt ve prematüre retinopatisi akla gelmelidir⁽²²⁾.

Benign bir lezyon olan retinositom, yetersiz kanlanma ve immunolojik faktörlere bağlı olarak spontan regresyona uğramış retinoblastomayı ifade eder. Retinoblastoma ile aynı genetik özellikleri paylaşır ve ilerleyen dönemlerde %5 oranında malign transformasyon riski taşır⁽²³⁾.

Retinoblastomada tanı yöntemleri içinde en önemlisi genel anestezi altında indirekt oftalmoskopi ile yapılan fundus muayenesidir. Ultrasonografi tümör kalınlığı ölçümünde ve göz içindeki kalsiyumu göstermede önemlidir. Retinoblastoma, göz içinde kalsiyum oluşturan tek tümördür. Manyetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku değişikliklerini en iyi gösteren yöntem olarak, retinoblastomanın göz dışı yayılımını değerlendirmede tercih edilir⁽²⁴⁾.

Sınıflandırma

Retinoblastoma sınıflandırmasında, 1960'lerden 2004 yılına kadar en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma Reese-Ellsworth sınıflandırmasıydı⁽²⁵⁾. Bu sınıflamanın kullanıldığı dönemlerde retinoblastoma tedavisinde göz koruyucu yöntem olarak başlıca eksternal radyoterapi kullanılmaktaydı. Bu sınıflandırmanın en önemli eksikliklerinden biri kötü prognoz belirtisi olan subretinal sıvı ve subretinal tohum varlığının gösteril-

memesi, diğeri ise göz koruma oranının en kötü olduğu grup olan vitreus tohumlanması olan grubun vurgulanmasında yetersiz kalmasıydı.

Kemoreduksiyon tedavisinin gündeme gelmesi ve oküler yan etkilerin azalmasıyla görme prognozunun da sınıflandırma sistemi içinde yer alması düşüncesi ortaya çıktı. Tüm bu gelişmeler ışığı altında yeni bir sınıflandırma olarak "International Classification of Retinoblastoma (ICRB)" geliştirildi (Tablo 1)⁽²⁶⁾. Bu sınıflandırma daha güncel bir sınıflandırma olup subretinal sıvı ve vitreus tohumları varlığı ile tutulum derecesi ve görme prognozuna etkisi olacak makula tutulumu da vurgulanmaktadır.

Göz içi retinoblastomada International Classification of Retinoblastoma (ICRB) Sınıflandırması	
Grup A	<3mm retinoblastoma Makula tutulumu yok Subretinal sıvı yok
Grup B	Herhangi bir yerleşim ve boyutta retinoblastoma Makula tutulumu olabilir. Minimal subretinal sıvı (tümör sınırından <3mm mesafede)
Grup C	Lokalize subretinal ve vitreus tohumları (tümör sınırından <3mm mesafede) Bir kadrandan az subretinal sıvı
Grup D	Diffüz subretinal ve vitreus tohumları Bir kadrandan fazla subretinal sıvı
Grup E	İleri hastalık (vitreus hemorajisi, iris neovaskülarizasyonu, ön kamara tutulumu, optik sinir tutulumu, sklera tutulumu, >2mm koroid tutulumu, orbita tutulumu gibi)

Tablo 1. Göz içi retinoblastomada yeni geliştirilen Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması (ICRB).

Göz içi evrelendirmede kullanılan bu sınıflandırma sisteminin yanı sıra retinoblastomanın sistemik yayılımını değerlendirmek için 2006 yılında "International Retinoblastoma Staging System (IRSS)" geliştirilmiştir (Tablo 2)⁽²⁷⁾.

Retinoblastomada Uluslararası Retinoblastoma Evreleme Sistemi (IRSS)	
Stage 0	İntraoküler hastalık (Göz içi evrelendirme sistemi kullanılır)
Stage 1	Göz enükle edilmiş, histolojik olarak tam temizlenmiş
Stage 2	Göz enükle edilmiş, mikroskopik rezidüel tümör
Stage 3	Lokal Yayılım a) Ekstraorbital kitle b) Preauriküler veya servikal lenf nodu tutulumu
Stage 4	Metastatik Hastalık a) Hematojen metastaz 1. Tek Lezyon 2. Multipl lezyon b) Santral sinir sistemi tutulumu 1. Prekiazmatik lezyon 2. Santral sinir sistemi kitlesi 3. Leptomeningeal hastalık

Tablo 2. Retinoblastomada sistemik evreleme amacıyla kullanılan Uluslararası Retinoblastoma Evreleme Sistemi (IRSS).

Trilateral retinoblastoma, bilateral retinoblastoma ile birlikte primer intrakraniyal primitif nöroektodermal tümörün var olmasıdır. İntrakraniyal tümör genellikle pineal bölgededir. Oldukça nadir olmakla birlikte hem pi-

neal hem suprasellar bölgede tümör varlığında kuadri-lateral retinoblastomadan söz edilir. Trilateral retinoblastoma prognoz kötüdür⁽²⁸⁾.

Gelecek evreleme sistemleri tedaviye yanıtı daha doğru değerlendirmek için minimal rezidüel hastalığı kullanabilir. Minimal rezidüel hastalığı değerlendirmek için allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu kullanılan bir pilot çalışmada beyin-omurilik sıvısında tümör hücrelerinin konvansiyonel patolojiden aylar önce saptanabildiği gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Tedavi

Retinoblastomada tedavi göz içi retinoblastoma tedavisi ve göz dışı ve metastatik retinoblastoma tedavisi olarak ayrılır.

Göz içi retinoblastoma tedavisi:

Göz içi retinoblastoma tedavisinde 1960'lerden 1990'ların ortalarına kadar yaygın olarak kullanılmış bir yöntem olan eksternal radyoterapi, sekonder kanser yapıcı etkisinden dolayı günümüzde yerini diğer tedavi yöntemlerine bırakmıştır⁽³⁰⁾.

Taban çapı >20mm, kalınlığı >10mm olan retinoblastomalarda, vitreus hemorajisi, optik disk, koroid, ön kamara, pars plana invazyonu varlığında enükleasyon uygulanır. Tek taraflı ileri evre retinoblastomalarda en uygun tedavi seçeneğidir. Gözün korunma şansı zayıf olan tek taraflı olgularda enükleasyon tercih edilmelidir⁽³¹⁾.

Göz içi retinoblastoma tedavisinde güncel tedavi fokal tedavi yöntemleri ve kemoreduksiyondur. Fokal tedavi yöntemleri plak radyoterapi (brakiterapi), krioterapi, transpupiller termoterapi, lazer ışık koagülasyonu, subkonjktival kemoterapi, selektif oftalmik arter kemoterapisi ve intravitreal kemoterapidir⁽³²⁻³⁹⁾.

Plak radyoterapi (brakiterapi) kalınlığı 5mm'ye kadar olan tümörlerde Rutenyum-106 radyoizotopu ile, kalınlığı 10mm'ye kadar olan tümörlerde İyot-125 radyoizotopu ile uygulanmakta ve %90 oranında tümör kontrolü sağlamaktadır. En sık yan etkileri radyasyon retinopatisi, papillopatisi ve katarakttır⁽³²⁾.

Krioterapi taban çapı 4mm, kalınlığı 2-3mm altındaki tümörlerde kullanılır. Tümör ölümü için ortalama 2-3 seans uygulamak gerekir. Etkinliği %70'dir. Yan etkileri geçici eksudatif retina dekolmanı, retinada epidermal membran ve traksiyon ve vitreus hemorajisidir⁽³³⁾.

Transpupiller termoterapi 810 nm dalga boyunda ışık yayan diod lazer ve özel uygulama sistemleri ile yapılır. Doku sıcaklığı >42°C ve <60°C olmakta ve bu sıcaklıkta tümörde DNA hasarı, mitokondri kaybı ve sitolitik etkiler görülmektedir. Taban çapı 3mm, kalınlığı 3mm'den

küçük tümörlerde tek başına, daha büyük tümörlerde kemoreduksiyon ile birlikte kullanılır. Başarı oranı %86'dır. Yan etkileri katarakt, iris atrofi, epiretinal membran ve retina traksiyonu, arter ve dal tıkanıklıklarıdır⁽³⁴⁾.

Lazer ışık koagülasyonu günümüzde transpupiller termoterapinin yaygın kullanılmasıyla artık daha az kullanılmaktadır. Argon ve diod lazer kullanılarak tümör etrafına 2-3 sıra lazer uygulanır. Doku sıcaklığı >60°C olmakta ve bu sıcaklıkta koagülasyon nekrozu gelişmektedir. Taban çapı 3mm, kalınlığı 2-3mm altındaki tümörlerde kullanılır. Vitreus ve subretinal tohum varlığında kullanılmamalıdır. Başarı oranı %75'dir. Yan etki olarak vitreus tohumlanması, arter ve ven tıkanıklığı, retinal delik ve vitreus hemorajisi görülebilmektedir⁽³⁵⁾.

Subkonjktival kemoterapi genellikle ileri evre olgularda sistemik kemoreduksiyon tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır. Subkonjktival karboplatin 10-20mg dozunda 2. kür kemoreduksiyon sonrasında bir ay ara ile üç kez kullanılır. Vitreus ve subretinal tohumlar üzerine etkili değildir. Periorbital sellülit ve ödeme yol açabilmektedir⁽³⁶⁾.

Selektif oftalmik arter kemoterapisi ilk kez 1980'li yılların sonlarında Japon bilim adamları tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Oftalmik arter girişinin distali balon kateter ile kapatılarak kemoterapötik ajanın oftalmik artere doğru yönlendirilmesi sağlanmıştır. Oftalmik arter direkt kateterize edilmediğinden bu tekniğe selektif intra-arteriyel kemoterapi adı verilmiştir. Daha sonraları Abramson ve ark. bu tekniği daha da geliştirmişler ve oftalmik arterin mikrokater ile kateterize edilmesi yoluyla kemoterapötik ajanların göze direkt olarak verilmesini sağlamışlar ve bu tekniğe de süperselektif intra-arteriyel kemoterapi adını vermişlerdir. İşlem genel anestezi altında yapılır ve kasıktan bir kateterle femoral artere girilir. İnternal karotis arterin dallanma bölgesinden kemoterapi ilacı (sıklıkla melfelan) hastanın yaşına göre 4-7.5 mg dozda 30 dakika içinde (1 cc/dk) verilir. Yoğun vitreus yayılımı varlığında 1 mg topotekan eklenilmektedir. İşlem ayda bir kez olmak üzere toplam üç kez uygulanır. Tedavinin avantajları, ileri evre retinoblastomlu gözlerde sistemik kemoterapiye göre daha etkili olması, sistemik yan etkilerinin olmaması ve diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda kullanılabilir olmasıdır. Tedaviye bağlı görülebilecek yan etkiler felç, bradikardi, internal karotis arter tıkanıklığı, tromboemboli, kullanılan ilaca bağlı alerjik reaksiyon, bulantı, kusma veya nötropenidir. Oftalmik arter tıkanıklığı nedeni ile ortaya çıkan gözde tam görme kaybı veya optik atrofi önemli kalıcı yan etkileri arasındadır. Başarı oranları %36-100 arasında bildirilmektedir⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

İntravitreal kemoterapi 1960'larda tiotepa ve metotreksat kullanılarak uygulanmaya başlanmış bir tedavi yöntemidir. Standart tedavilere yanıt vermeyen veya primer tedavi sonrası tekrarlayan vitreus tohumlanmaları olan hastalarda endikedir. Tümör yayılımına yol açabilmesi en önemli yan etkisidir^(39, 41).

Kemoredüksiyon: İntraoküler retinoblastoma olgularında sistemik kemoterapi uygulanarak tümör hacminde küçülme sağlanmasıdır. Kemoredüksiyon 1990'lı yıllardan itibaren retinoblastomanın başlangıç tedavisinde önemli bir yer almaya başlamıştır. Başlangıçta sadece ekstraoküler retinoblastoma olgularında uygulanan kemoterapi ilerleyen yıllarda intraoküler retinoblastomalı olgulara uygulanmış, diğer lokal tedavi yöntemlerinin etkisini artırmak için kemoterapi kullanılmasıyla eksternal radyoterapinin yan etkilerinden kaçınılabileceği gösterilmiştir. Bilateral retinoblastomalı olgular, en azından bir gözde görmenin korunabilmesine olanak sağlamak amacıyla, bu tedaviler için ilk seçilen grubu oluşturmuşlardır⁽⁴²⁾.

İntraoküler retinoblastomada değişik kemoterapi ajanlarının kullanımı ile yapılan çalışmaların sonucunda tedavide vinkristin, etoposid ve karboplatin kombinasyonunun kullanılabileceğine dair görüş birliğine varılmıştır⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ (Tablo 3). Bu protokol 2-6 kür olarak uygulanmaktadır.

VEC TEDAVİ PROTOKOLÜ			
Gün	Vinkristin	Etoposid	Carboplatin
1	x	x	x
2		x	
Vincristine; 1.5mg/m ² /gün (36 ayın altında 0.05 mg/kg/gün, en yüksek doz<2 mg) Etoposide; 150mg/m ² /gün (36 ayın altında 5 mg/kg/gün) Carboplatin; 560mg/m ² /gün (36 ayın altında 18.6 mg/kg/gün)			

Tablo 3. İntraoküler retinoblastomada VEC tedavisi

Başlangıç kemoterapiden 1-2 ay sonra genel anestezi altında hastalarda oküler inceleme yapılmalı, tümörün çapı, kalınlığı, vitreus tohumlanmaları, retina altı tohumlanma ve retina dekolmanı olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Murphree ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemoredüksiyona alınan yanıtı 5 grupta toplamışlardır⁽⁴³⁾:

1. Tam yanıt: Tam cevap ve aktif hastalık bulgularının kaybolması
2. Parsiyel yanıt: Tümör hacminde %50'den fazla küçülme olması
3. Minimal yanıt: Tümör hacminde %50'den az küçülme olması
4. Yanıt alınmaması: Tümör hacminde %25 veya az küçülme olması
5. İlerleyen hastalık: tümörde büyüme ve yayılımın olması

Yeni tanı alan olgularda kemoredüksiyon uygulaması ile tümör redüksiyonu sağlandıktan sonra lokal tedavi yöntemlerinden biri veya birkaçını tedaviye ekleyerek, özellikle çocuğun yaşamını kurtarmak ve olanaklı ise gözü ve görme fonksiyonlarını korumak, modern tedavi yöntemlerini uygulayarak tam iyileşme oranını yükseltmek, enükleasyon ve eksternal radyoterapiden kaçınarak etkin tedaviyi sağlamak tüm pediatrik ve oküler onkologların en büyük hedefidir.

Çeşitli çalışmalar, enükle edilen gözlerde bazı histopatolojik özelliklerin varlığında sistemik metastaz ve/veya lokal rekürrens riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. Bu olgularda adjuvan tedavi lokal rekürrens ve uzak metastaz olasılığını azaltmaktadır⁽⁴⁶⁾. Risk faktörü olarak sayılan ve 6 siklus kemoterapi gerektiren histopatolojik bulgular ön kamara, iris, silier cisim, masif koroid, sklera ve lamina kribrozanın arkasındaki optik sinir invazyonudur. Ayrıca ekstraskleral ve optik sinir kesi ucu tutulumu mikroskopik rezidüel hastalık olarak sınıflandırılır ve 12 siklus adjuvan kemoterapi ve eksternal radyoterapi gerektirir⁽⁴⁷⁾.

Göz dışı ve metastatik retinoblastoma tedavisi:

Gelişmiş ülkelerde retinoblastoma göz içi evrede tanıılırken, gelişmekte olan ülkelerde tanı genellikle ileri göz içi evre, ekstraoküler hastalık ya da metastatik hastalık sırasında konabilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Retinoblastoma, bulbus içinde iken tedavi edilmediğinde, orbita içine doğru genişleyerek ve optik sinire invazyon göstererek yayılabildiği gibi ulaştığı lokal damar ve lenfatikler ile hematojen ve lenfatik yolla da yayılabilir. Optik siniri tutup buradan aksınlar yoluyla beyne direkt olarak yayılabilir veya subaraknoid mesafeye geçerek beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla santral sinir sistemine yayılım gösterebilir. Hematojen yayımlarını kemik, beyin ve diğer organlara yapar. Orbitanın lenfatik drenajı minimal olduğu için, retinoblastomanın lenfatik yayılımı daha nadirdir. Bazen lenfatik yolla preauriküler ve submandibüler lenf nodlarına yayılabilir⁽⁴⁹⁾.

İleri evre hastalıkta en sık klinik bulgular(21):

1. Göz etrafındaki dokularda şişme
2. Proptozis veya çökmüş göz (Şekil 2)
3. Orbita dışına çıkan kitle (Şekil 3)
4. Görme kaybı
5. Kilo kaybı
6. Bulantı-kusma
7. Baş ağrısı
8. Kemik ağrıları



Şekil 2: Sağ gözde proptozis



Şekil 3: Solda orbita dışına çıkan kitle

Göz dışı ileri evre hastalıkta, kitleden biyopsi ile retinoblastoma tanısı doğrulandıktan sonra sistemik taramalar yapılmalıdır⁽²¹⁾. Orbital ve kafa içi yayılımı göstermek için beyin ve orbita tomografisi veya manyetik rezonans incelemesi (MRI) yararlıdır. MRI ile ayrıca leptomeningeal tutulumlar da gösterilebilir. Ancak bu tür tutulumların gösterilmesinde BOS'un sitolojik incelemesi daha değerlidir. Kafa içinde yer kaplayan lezyonu olmayan hastalarda mutlaka lomber ponksiyon ile BOS alınmalı ve sitolojik olarak incelenmelidir. Karın içi yayılımlar karın ultrasonografisi (USG) ve/veya tomografisi ile değerlendirilmelidir. Tüm vücut kemik ta-

ramaları ile olası kemik metastazları araştırılmalıdır. Tam kan sayımı ve kan biyokimya incelemeleri hematolojik yayılımın ve organ tutulumlarının değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile kemik iliği tutulumları da araştırılmalıdır. Eğer hastaya enükleasyon yapılırsa optik sinir ve göz küresi, yayılım kriterleri açısından patolojik olarak incelenmelidir.

İleri evre hastaların etkili tedavisi için multidisipliner bir takım çalışmasına ihtiyaç duyulur. İdeal olarak, takımda oftalmologlar, pediatrik onkologlar, radyasyon onkologları, hemşireler ve sosyal çalışanlar yer alır. Retinoblastoma tanısı konulduğunda, tedavi amacı hem kür sağlamak hem de görmenin korunmasıdır. Tedavinin, retinoblastomalı hastaların izlenmesinde uzman çalışanlara sahip özel bir merkezde yürütülmesi de önemli faktörlerdendir.

İleri evre hastalığı olan çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi tedavinin primer komponentleridir^(21, 50, 51).

Optik sinir kesi ucunda tümör varlığının gösterilmesi %67 metastaz riski taşımaktadır. Skleraya mikroskopik invazyon %60 metastaz riski taşıırken, orbitada kitle varlığı %90 metastazla birliktedir. Eğer hastada skleral tutulum, orbital tulum, kemik tutulumu, optik sinir kesi ucunda tutulum, santral sinir sistemi ve diğer uzak organ yayılımları varsa hastaya radyoterapi ile birlikte 6-18 ay VEC (Tablo 3) veya 4-6 kür ICE (Tablo 4) kemoterapi rejimleri uygulanabilir.

ICE TEDAVİ PROTOKOLÜ			
Gün	Ifosfamid	Carboplatin	Etoposid
1	x	x	x
2	x		x
3	x		x
4	x		x
5	x		x
Ifosfamid; 1.8 g/m ² /gün Carboplatin; 450 mg/m ² /gün Etoposid; 100 mg/m ² /gün			

Tablo 4. Retinoblastomada ICE kemoterapi şeması

Konvensiyonel kemoterapi yöntemleriyle metastatik retinoblastoma hastalarında başlangıçta iyi yanıt alınmakla birlikte, özellikle sistemik ve/veya santral sinir sistemi (SSS) metastazı olduğunda uzun süreli yaşam sağlamamaktadır. Yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog periferik kök hücre transplantasyonu metastatik hastalar için ümit vericidir. Otolog periferik kök hücre transplantasyonunda kullanılabilecek hazırlayıcı rejimler aşağıdaki gibidir⁽⁵²⁾:

- A- Karboplatin-Etoposid-Siklofosfamid
Karboplatin 250-350 mg/m²/gün 1-5. günler
Etoposid 350 mg/m²/gün 1-5. günler
Siklofosfamid 1.6 g/m²/gün 2-5. günler

- B- Karboplatin-thiotepa-etoposid
Karboplatin 500 mg/m²/gün 1-3. günler
Thiotepa 300 mg/m²/gün 1-3. günler
Etoposid 250 mg/m²/gün 1-3. günler

Yaygın retinoblastoma hastalığında hastalığın tamamen yok edilebilmesi için en önemli strateji, yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli ile sağlanmıştır. Ancak bu tedavi yöntemleri gelişmekte olan ülkelerde kısıtlı kaynaklar nedeniyle pratik olmadığı gibi bazen de hiç mümkün olamamaktadır.

Merkezimizde 2002-2016 yılları arasında tanı alıp tedavi edilen toplam 210 retinoblastomalı hastadan metastatik ve yaygın hastalığı olan 3 olguya 6 kür ICE kemoterapisi ve eksternal radyoterapiyi takiben Carboplatin-Etoposid-Melfalan'dan oluşan hazırlama rejimi verilmiş ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu yapılmıştır. Bunlardan sadece santral sinir sistemi tutulumu olan bir olgu dışında diğer ikisinde hastalık kontrolü sağlanmıştır. Bu hastalar 3 yıldır hastaliksız olarak izlenmektedir.

Retinoblastoma hastalarında kemoterapinin başarısız olması çoğu zaman protein p170 ekspresyonu sonucunda gelişen "multi-drug resistans" sonucunda oluşmaktadır. Tedavi edilmiş 11 hastadan elde edilmiş retinoblastoma hücre dizilerinden 5 tanesinde çoklu ilaç direncinin p-glikoprotein üzerinden geliştiği gösterilmiştir. Bir diğer yayında invitro retinoblastoma hücre dizilerinde çoklu ilaç direncinin p-glikoprotein ve ATP bağımlı ilaç pompası aracılığıyla olabildiği de gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Bu bilgilerden yola çıkarak Chan ve ark.'ları ekstra oküler retinoblastoma hastalığı olan çocuklarda siklosporin içeren yoğun kemoterapi programı ve kök hücre desteğiyle uzun süreli hastaliksız yaşam süreleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı grup intra oküler retinoblasto-

ma hastalarında da siklosporin ve sadece yüksek doz kemoterapi ile %82 kür oranı elde ettiklerini raporlamışlardır⁽⁵⁴⁾.

Son zamanlarda yoğun kemoterapi protokolleri ile yapılmış çalışma sonuçları, umut verici olmakla beraber, aynı zamanda böyle nadir bir hastalık için yeni tedavi stratejileri geliştirmenin zorluklarını da göstermiştir. Bu nedenle retinoblastoma tedavi protokolleri üzerinde çalışan klinisyenler çok merkezli çalışmaların gerekli olduğunu vurgulamaktadırlar. ABD'de (Shields ve ark. Pittsburgh; Murphree ve ark. Kaliforniya), Kanada'da (Gallie ve ark) ve İngiltere'de (Kingston ve ark.) retinoblastoma çalışma grupları oluşturulmuştur. Ancak onların problemleri gelişmekte olan ülkelerdeki klinisyenlerin problemlerinden oldukça farklıdır. Retinoblastoma sıklığının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde etkin ve uygun maliyetli sistemik tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Bu ülkelerde retinoblastoma geç saptandığı gibi daha teşhis edildiğinde yüksek oranda morbidite (kör-lük) ve mortaliteye sebep olan ekstraoküler yayılım eşlik etmektedir. Dünyadaki retinoblastoma olgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturan gelişmekte olan ülkelerde, problemi ortaya koymaya ve çözmeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar sonucunda, gelişmekte olan ülkelerin kendileri için en uygun tedavi yöntemleri belirlenebilecektir. Ancak bu çalışmalar devam ederken, klinik olarak gelişmekte olan ülkelerde ilk hedef geç tanı probleminin ortadan kaldırılması olmalıdır. Bu amaçla da erken tanıya katkısı olabilecek her türlü farkındalık ve eğitim programlarına önem verilmelidir. Sağlık ocağı, aile hekimlik merkezi, pediatri ve göz hekimleri arasında eğitim sağlanmalı ve toplumsal farkındalık artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol*, 2016, 31(2):227-236.
2. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2006.
3. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology*, 1987, 94:654-662.
4. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*, 2012, 379:1336-1446.
5. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93:1129-1131.
6. Kutluk T, Yeşilipek A. On behalf of Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD). Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008. 41st Congress of SIOP (International Society for Pediatric Oncology). 5-9 October 2009, Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*, 2009:851.
7. Moreno F, Sinaki B, Fandino A, et al. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61:1610-1615.
8. Mastrangelo D, Hadjistilianou T, Di Pasa F, et al. Metachronous tumor development in unilateral retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol*, 2000, 10:149-152.

9. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc natl Acad Sci USA*, 1971, 68:820-823.
10. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *Gene Reviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993-2014.
11. Dommering CJ, Mol BM, Moll AC, et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet*, 2014, 51:366-374.
12. Zhu XP, Dunn JM, Phillips RA, et al. Preferential germline mutation of the paternal allele in retinoblastoma. *Nature*, 1989, 340:312-313.
13. Bunin GR, Tseng M, Li Y, et al. Parental diet and risk of retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. *Environ Mol Mutagen*, 2012, 53:451-461.
14. Sage J. The retinoblastoma tumor suppressor and stem cell biology. *Genes Dev*, 2012, 26:1409-1420.
15. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *ThompsonThompson Genetics in Medicine*. 7th ed. 2007.
16. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*, 2006, 25:5341-5349.
17. Schwimer CJ, Prayson RA. Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p53 and CD99 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol*, 2001, 5:148-154.
18. Tajima Y, Munakata S, Ishida Y, et al. Photoreceptor differentiation of retinoblastoma: an electron microscopic study of 29 retinoblastomas. *Pathol Int*, 1994, 44:837-843.
19. Rossler J, Dietrich T, Pavlakovic H, et al. Higher vessel densities in retinoblastoma with local invasive growth and metastasis. *Am J Pathol*, 2004, 164:391-394.
20. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*, 2007, 1:431-439.
21. Gündüz K, Müftüoğlu O, Günel İ, et al. Metastatic retinoblastoma: Clinical features, treatment and prognosis. *Ophthalmol*, 2006, 113:1558-1566.
22. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, et al. Lesions simulating retinoblastoma. *J Ped Ophthalmol Strabismus*, 1991, 28:338-340.
23. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*, 2008, 17:1363-1372.
24. Mehta M, Sethi S, Pushker N, et al. Retinoblastoma. *Singapore Med J*, 2012, 53(2):128-135.
25. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1963, 67:164-172.
26. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*, 2005, 18:41-53, vii.
27. Chantada G, Doz F, Antonelli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47:801-805.
28. deJong MC, Kors WA, deGraaf P, et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2014, 15:1157-1167.
29. Dimaras H, Rushlow D, Halliday W, et al. Using RB1 mutations to assess minimal residual disease in metastatic retinoblastoma. *Transl Res*, 2010, 156:91-97.
30. Toma NMG, Hungerford JL, Plowman PN, et al. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79:112-117.
31. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1999, 36:8-18.
32. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology*, 2001, 108:2116-2121.
33. Shields JA, Parsons H, Shields CL, et al. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*, 1989, 108:260-264.
34. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictor of success. *Ophthalmology*, 2004, 111:984-991.
35. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1995, 32:317-322.
36. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 1999, 106:1947-1950.

37. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9:69-73.
38. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*, 2008, 115:1398-1404.
39. Shields CL, Lally SE, Leahey Am, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, 25:374-385.
40. Hadjistilianou T, Coriolani G, Bracco S, et al. Successful treatment of macular retinoblastoma with superselective ophthalmic artery infusion of melphalan. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014, 51:32-38.
41. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds. preliminary results in 11 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132:319-325.
42. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:1321-1328.
43. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:1348-1356.
44. Shields CL, de Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:1330-1338.
45. Messper EP, Heinrich T, Hopping W, et al. Risk factors for patients with retinoblastoma. *Ophthalmology*, 1991, 98:136-141.
46. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Post enucleation adjuvant therapy in high risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120:923-930.
47. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatric Oncol*, 2012, 33:80-88.
48. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56:341-348.
49. Finger PT, Harbour IW, Karciglu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*, 2002, 47:1-16.
50. Tacyildiz N, Ozdemir H, Yavuz G, et al. Comparison of histologic risk factors in enucleated eyes with retinoblastoma treated with chemoreduction versus no therapy. *J Clin Oncol*, 2008, (May 20 suppl; abstr 10039).
51. Kingston JE, Hungerford JL, Plowman PN. Chemotherapy in metastatic RB. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1987, 8:69-72.
52. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Tandem high dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with bilateral advanced retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42:385-391.
53. Chan HS, Thorner PS, Haddad G, et al. MDR phenotype in RB correlates with p-glycoprotein expression. *Ophthalmology*, 1991, 98:1425-1431.
54. Chan HS, et al. Improvement of the cure rate of intraocular RB without significantly increasing toxicity with higher dose carboplatin-teniposide in a cyclosporine multidrug resistance-reversal regimen. *Abstract Book. The Xth International Symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida, 2001.*



RABDOMİYOSARKOM

Dr. Rejin Kebudi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Rabdomiyosarkomlar çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomlarıdır, çocukluk çağı malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Rabdomiyosarkom vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. En sık primer yerleşim bölgeleri başboyun (orbita, paramenengeal, orbita ve paramenengeal dışı başboyun), genitoüriner bölgeler, ve ekstremitelerdir. Daha az sıklıkla gövde, göğüs duvarı, perine/anal bölge, retroperitoneal bölge ve safra yolları dahil batından da köen alabilir. Orbita, paratestiküler bölgelerde prognoz iyi iken, paramenengeal ve ekstremiteler yerleşimlerinde, prognoz kötüdür. En sık akciğere uzak yayılım görülür. Lokalize rabdomiyosarkomlarda cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemo-terapinin eklenmesi ile sağkalım % 70-80' lere çıkmıştır, metastatik hastalarda sağkalım halen düşüktür.

Summary:

Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue sarcoma in children, comprising 5-8% of childhood malignancies. The most common primary sites for rhabdomyosarcoma are the head and neck (orbita, parameningeal, nonorbita-nonparameningeal sites), the genitourinary tract, and the extremities. Other less common primary sites include the trunk, chest wall, perineal/anal region, and abdomen including the retroperitoneum and biliary tract. The most common metastatic site is the lungs. In patients with localized disease, overall 5-year survival rates have improved to more than 70-80% with the combined use of surgery, radiation therapy, and chemotherapy. However, patients with metastatic disease have a dismal prognosis.

GENEL BİLGİLER EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

Yumuşak doku sarkomları, primitif mezenkimden kaynaklanan, çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen bir grup malign hastalıktır. Yumuşak doku sarkomları tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturur. Sıklık açısından lösemi, lenfoma, beyin tümörleri, nöroblastom ve Wilms tümöründen sonra 6. sırada yer alır. Rabdomiyosarkom (RMS) çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur.

RMS çocukluk çağı malignitelerinin %5-8'ini oluşturur. Ortanca görülme yaşı 5 yaştır; 2-6 ve 15-19 yaş arasında iki pik yaparlar. Erkeklerde, kız çocuklardan biraz daha fazla görülür⁽¹⁻³⁾.

Ailevi kanser sendromu olarak da bilinen Li- Fraumeni sendromu (LFS), nörofibromatozis tip I, Beckwith Wiedemann sendromu ve bazı konjenital anomalilerle ilişkisinin bildirilmesi etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürür. Rabdomiyosarkomlu çocukların annelerinde meme kanseri riskinin arttığı, yakın akrabalarında da sarkomlar ve beyin tümörleri sıklığının arttığı bildirilmiştir. LFS'de ailede erken yaşta meme kanseri,

adrenokortikal karsinom, yumuşak doku tümörleri görülür. LFS p53 tümör süpresör geninde germline mutasyonla ilişkilidir. Sporadik RMS tanısı alan bazı küçük çocuklarda p53 germline mutasyonu saptanmıştır^(1, 4-6). Bu mutasyonun saptandığı ailelerde kanser riski taramasının yapılması veya p53 germline mutasyonu olanlarda karsinojen olabilecek ajanların tedavide yer almamasının önemi halen etik yönden tartışılmaktadır. Ebeveynlerin marihuana ve kokain kullanması, etyolojide suçlanan çevresel faktörlerdendir.

PATOLOJİ VE BİYOLOJİ

RMS embriyonal mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren malign bir tümördür. Ancak çizgili kas olmayan yerlerde de görülür. Horn ve Enterline'a^(1,7) göre histolojik alt gruplar şöyledir:

1. Embriyonal
2. Botrioid (embriyonalin alt tipidir)
3. Alveolar
4. Pleomorfik

Son yıllarda prognostik önemi de olan uluslar arası RMS histopatolojik klasifikasyonu kullanılmaktadır^(1, 8, 9). Buna göre;

1. Botrioid ve iğsi hücreli RMS'de prognoz iyidir.
2. Embryonal RMS orta prognoza sahiptir.
3. Alveolar RMS'de (solid tipi de dahil) prognoz kötüdür.
4. İndiferansiye sarkomlarda prognoz kötüdür.

Sınıflandırılmayan bir grup hasta da vardır.

Embriyonal tip, olguların %60'ını oluşturur. Botrioid tip embriyonal tipin bir çeşididir. Vajen, uterus, mesane, nazofarenks gibi içi boş olan yapılarda üzüm salkımı görünümünde uzanır; olguların %6'sını oluşturur. Alveolar tümörler olguların % 15'ini teşkil eder, küçük yuvarlak hücrelidir. Ewing sarkom, non-Hodgkinlenfoma, nöroblastom gibi diğer küçük yuvarlak hücreli tümörler ayrıncı tanıda yer alır. Bu olgularda t(2,13) veya t(1,13) kromozomal translokasyonları gösterilmiştir. Ekstremitte yerleşimli olguların çoğu alveolar tiptedir. Prognozu kötüdür. Pleomorfik tip çocukluk çağında nadirdir(%1). İndiferansiye sarkomlar (%20) kötü prognozludur.

RMS çalışmalarında çeşitli biyolojik faktörler incelenmiştir. Alveolar RMS'li hastaların çoğunda iki translokasyon saptanmaktadır: t(2;13)(q35;q14) FKHR-PAX3 füzyon ürünü oluşturur, t(1;13)(p36;q14) ise FKHR-PAX7 füzyon ürünü oluşturur. Bu ikinci translokasyonlu olguların prognozunun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Embryonal RMS de 11p15 lokusunda heterozigosite kaybı saptanmıştır^(1, 10).

MyoD ailesi proteinlerinin tanımlanması iskelet kas diferansiasyon sürecinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. RMS'deMyoD ailesi proteinleri (MyoD, myogenin, myf5, MRF4) eksprese edilirler. İmmünohistokimyasal tetkiklerde iskelet kasına karşı oluşan antikorlarla (desmin, Myo D, kasa özgül aktin vb.) boyanma tanıda yardımcıdır^(1, 3).

YERLEŞİM YERİ VE YAYILIM ŞEKLİ

RMS vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Sıklık sırasına göre primer yerleşim bölgeleri şöyledir:

Başboyun (orbita, paramenengeal, orbita ve paramenengeal dışı başboyun),

Genitoüriner bölgeler (erkeklerde paratestiküler, mesane prostat ve diğer; kızlarda vajen, uterus vd.)

Ekstremitte

Diğer yerleşimler (gövde vd.)

Orbita, paratestiküler bölgelerde prognoz iyi iken, paramenengeal ve ekstremitte yerleşimlilerde, prognoz kötüdür. RMS hematojen veya lenfojen yol ile yayılma gösterir. Tanıda %20-25 hastada uzak metastaz görülür. En sık akciğere uzak yayılım görülür. Kemik, kemik iliği, lenf nodları, karaciğer ve santral sinir sistemi metastazları da görülebilir. Paramenengeal RMS'de santral sinir sistemine metastaz sıktır. Kızlarda vajinal tümörlere daha küçük çocuklarda rastlanırken, uterus sarkomları daha büyük kızlarda görülür. Bu hastalarda bölgesel lenf nodlarına yayılım sık değildir. On yaş üstündeki erkek çocukların %50'sinde bölgesel retroperitoneal lenf bezlerine yayılım daha sık olabilir. Paratestiküler RMS'de retroperitoneal lenf bezlerine yayılım riski fazladır. Ekstremitte RMS'li olguların çoğu alveolar histolojiye sahiptir, ve yaklaşık yarısında bölgesel lenf bezlerine yayılım saptanabilir, bölgesel lenf nodları araştırılmalıdır. Paramenengeal yerleşimli olgularda ise santral sinir sistemine yayılım (kranial BT/MR ve BOS sitolojisi ile) araştırılmalıdır. Nazofarenks, paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid bölge ve pterigoid-intratemporal fossada yer alan tümörler paramenengeal tümörler olarak tanımlanır. Gövde yerleşimli sarkomlarda lokal nüks ve uzak yayılım sıktır. Bölgesel lenf nod tutulumu nadirdir. İntratorasik, retroperitoneal ve pelvik yerleşimli sarkomlar tanı aldıklarında genellikle büyük boyutlara ulaşmışlardır. Bu tümörlerde lokal nüks oranı yüksektir. Perineal ve perianal bölge yerleşimi nadirdir, ancak bölgesel lenf nodlarına yayılımları sıktır. Karaciğer ve safra yollarında, beyin, trakea, kalp, meme ve overde de yerleşim bildirilmiştir^(1, 11).

TANI

Klinik belirti ve bulgular

Tümörün yerleşim yerine farklı belirti ve bulgular görülür. En sık bulgu çoğunlukla ağrısız olan şişliktir. Primer yerleşim yerine göre belirti ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir.

Yerleşim yeri	Belirti ve bulgular
Baş ve boyun	
Orbita	Proptozis, strabismus, konjunktival kitle, oküler sinir tutulumu
Paranasal sinüs	Tek taraflı burun akıntısı, epistaksis, ağrı ve şişlik, sinüzit
Nazofarinks	Epistaksis, ağrı, disfaji, rinolali, tinnitus, kafa çiftleri tutulumu, sinüzit
Dış/Orta kulak	Kanlı ve/veya pürülan akıntı, otit media, dış kulak yolunda kitle, periferikfasial sinir tutulumu, kulak ağrısı
Boyun	Kitle, disfaji, ses kısıklığı
Genitoüriner	
Testis	Ağrısız, paratestiküler kitle
Mesane/Prostat	Hematüri, üriner tıkanıklık, yineleyen üriner enfeksiyonlar
Vajen ve uterus kanama	Vajen veya serviks açıklığından sarkan polipoid (üzüm salkımı) kitle, akıntı, kanama
Ekstremitelerde Ağrısız kitle	
Retroperiton	Karın ağrısı, barsak tıkanıklığı, karında kitle

Tablo 1. Rabdomiyosarkomda primer yerleşim yerine göre sık görülen belirti ve bulgular

Tanı ve evreleme

Kesin tanı tümör dokusunun histopatolojik incelenmesi ile konur. Baş boyun tümörlerinde direkt grafi, BT veya MR ile tümör, kemik erozyonu varlığı; parameningeal tümörlerde kranial BT/MR ile intrakranial uzanım ve kafa tabanı tutulumu araştırılır. Abdomen veya pelvik tümörlerde ultrason, MR, oral ve intravenöz kontrastlı BT, tanıya yardımcıdır. Mesane tümörlerinde sistoureterogamlar yararlıdır. Metastaz taramasında akciğer grafi ve BT, kemik sintigrafisi, son yıllarda PET-BT, ileri evrelerde kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi, parameningeal yerleşimde BOS sitolojik tetkiki istenir. Her hastada tedavi öncesi tam kan sayımı, formül, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler istenmelidir. Ekstremitelerde tümörlerinde ve paratestiküler tümörlerde bölgesel lenf nodu araştırılması yapılmalıdır.

Evrelemede Amerika Birleşik Devletlerindeki çok merkezli RMS Çalışmasının (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- IRS) gruplama sistemi veya Avrupa çalışmalarında kullanılan TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır. Son yıllarda IRS, IRS-IV çalışmasında yerleşim bölgeleri, TNM sistemi ve gruplamayı içeren bir evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflamalar kısaltılmış olarak Tablo 2, 3, 4'de belirtilmiştir. IRS V çalışmasında yerleşim bölgesi, TNM sınıflaması, gruplama, evreyi içeren risk sınıflaması kullanılmıştır.

Grup

- I Tam çıkarılan tümör (Makroskopik/mikroskopik kalıntı yok)
- II Makroskopik çıkarılan tümör
 - A mikroskopik kalıntı
 - B Lenf nod tutulumu
 - C Mikroskopik kalıntı + Lenf nod tutulumu
- III Lokalize, makroskopik kalıntı olan tümör
- IV Metastatik hastalık

Tablo 2: IRS Gruplama Sistemi

T1: Kaynaklandığı bölgelerde sınırlı tümör

T2: Kaynaklandığı bölgeyi aşmış tümör

a< 5cm çapta tümör

b> 5cm çapta tümör

NO: Bölgesel lenf bezlerinde klinik veya radyolojik tutulum yok

N1 : Bölgesel lenf bezleri klinik veya radyolojik olarak tutulmuş

MO: Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Evre I: T1a, T1b; NO; MO

EvreII: T2a, T2b; NO; MO

EvreIII: T1a, T2a, T1b, T2b; N1; MO

EvreVI: T1/2 a/b, NO/1; M1

Tablo 3. Rabdomiyosarkomda TNM evreleme sistemi

Evre	Yerleşim	TNM	Grup
1	Orbita Nonparameningeal baş boyun Mesane prostat dışı genitoüriner bölge	T1/2, a/b, NO/1, MO	I, II, III
2	Mesane/prostat Ekstremiteler Kranial Parameningeal Diğer	T1/2 a, NO, MO (<5cm, NO)	I, II, III
3	Evre II gibi	T1/2, aN1, bNO, MO (<5cm, N1) (>5cm)	I, II, III
4	Metastatik tüm hastalar	T1/2, a/b, NO/1, M1	IV

Tablo 4 : IRS Evrelemesi ve gruplama ile ilişkisi

AYIRICI TANI

Rabdomiyosarkom ayırıcı tanısında selim ve habis nedenler düşünülmelidir. Selim huylu nedenler arasında travma başta gelir. Genelde bir çarpma öyküsü vardır, hematoma bağlı kitle yumuşak ve ekimotiktir. Sarkomlarda ise genellikle travma öyküsü yoktur, ağrısız, sert, cilt üstünde renk değişikliği olmayan ve zaman içinde büyüme gösterebilen kitlelerdir. Sistit, mesane RMS ile nadiren karışabilir. Lipom, rabdomiyom, nörofibrom gibi benign lezyonlarla karışabilir; kozmetik veya fonksiyon bozukluğu yapmayacaksa kitle cerrahi olarak total çıkarılır ve histolojik tanı konur. Nadiren myositis ossificans, piyojenikmiyozit, enflamatuar miyofibrohistiositik proliferasyon gibi benign lezyonlarla karışır. Enflamatuar miyofibrohistiositik proliferasyon, mesanede hematüri, dizüri araştırılırken görülebilen ülsere, hemorajik, polipoid bir lezyondur.

Rabdomiyosarkom ayırıcı tanısında non-Hodgkinlenfoma, nöroblastom, yumuşak dokunun Ewing Sarkom ailesi tümörleri, kloroma (akut myeloid lösemi = AML), Langerhans hücreli histiositoz da akla gelmelidir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Metastaz varlığı, evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip, ilk tedaviye yanıt ve yaş prognostik faktörlerdir^(1, 3, 4, 10). Tüm olgularda 5 yıllık sağkalım %70'lerde iken metastatik olgularda %20 kadardır. Grup I tümörler, grup II den ve grup III den daha iyi gidişlidir. Alveoler tip ve indiferansiye sarkom kötü gidişlidir. Orbital ve paratestiküler yerleşim çok iyi prognoza sahiptir, ancak ekstremitelerde yerleşimli olgularda prognoz kötüdür. 1-9 yaş arasındaki çocuklarda prognoz < 1 yaş ve >10 yaştan daha iyi olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

TEDAVİ

Çocukluk çağıının en sık görülen yumuşak doku tümörü olan rabdomiyosarkomlarda cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi ile sağkalım % 20'lerden % 70'lere çıkmıştır. Tümörün yerleşim yeri, evresi, histopatolojik alt tipi ve hastanın yaşı dikkate alınarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır.

Tedavide Genel Prensipler

Cerrahi

Cerrahi tedavide amaç tümörün tam olarak çıkarılmasıdır. Ancak bu organ kaybına, kozmetik veya işlevsel bozukluğa yol açmamalıdır. Bu durumda tümör önce kemoterapi/radyoterapi ile küçültülür, sonra cerrahi olarak çıkarılır. İlk eksizyon sonrası makroskopik veya mikroskopik kalıntı varsa, reeksizyon düşünülmelidir. Bu işlemin ilk cerrahiden sonra ilk 30 gün içinde yapılması uygundur. İlk cerrahide tümör boyutunu küçültücü (debulking) cerrahilerin prognoza olumlu etkisi gösterilememiştir⁽¹²⁾. İkincil bakış cerrahisi kemoterapi ile küçülen tümörü tam veya mümkün olduğu kadar küçültüp radyoterapi sahasını küçültmek, tam çıkarmada bazı yerleşimlerde ve protokolde radyoterapiyi elimine etmek, kemoterapi ve radyoterapi sonrası kalan kitle varsa onu tam çıkarmak, tedavi sonrası oluşan yanıtın histolojik verifikasyonu amacıyla yapılır. SIOP - MMT 84 (Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği-malign mezankimal tümör protokolü) protokolünde kemoterapiye tam yanıt alınan ve radyoterapi verilmeyen hastaların yaklaşık yarısında lokal nüks saptanmıştı. Bu nedenle IRS grup III tümörlerde kemoterapi ile tam yanıt alınsa da radyoterapi uygulamasını benimsemiş ve lokal nüks oranı bu çalışmalarda daha düşük olmuştur. IRS V çalışmasında

ikincil bakış cerrahisinin başlangıçta rezektabl olmayan tümörlerde lokalnüksü ve lokal radyoterapi dozunu düşürmeye etkisi araştırılmaktadır. Ekstremitelerde yerleşimli ve paratestiküler (özellikle >10 yaş) tümörlerde bölgesel lenf bezi örnekleme yapılmalıdır. Paratestiküler yerleşimli RMS'de, yüksek inguinal orşiektomi uygulanmalıdır. Her hastada abdominal ve pelvik MR veya BT ile lenf bezleri araştırılır. Klinik olarak grup I olan ve MR/BT de lenf bezlerinde patoloji saptanmayan 10 yaş altı çocuklarda retroperitoneal lenf bezleri örnekleme gerekmez. Eğer MR/BT de patoloji düşünülürse, ipsilateral retroperitoneal lenf bezleri diseksiyonu (IRLND) uygulanır, patolojik lenf bezleri total çıkarılırsa hasta grup II, çıkarılamazsa grup III kabul edilir. Hasta 10 yaşın üstünde ise, bu yaşlarda bölgesel lenfatik metastaz sık olduğundan, MR/BT sonucuna bakılmaksızın IRLBD önerilir.

Vajina ve vulva yerleşimli tümörler tedaviye iyi yanıt verdiklerinden radikal cerrahilerden kaçınılmalıdır. Uterus tümörleri vajen yerleşimli tümörlere göre kemoterapiye daha az yanıtılırdılar. Tam çıkarılamayan tümörlerde IRS çalışmalarında 12. haftada radyoterapi önerilir; tam çıkarılanlara ise cerrahi sınırların durumuna göre radyoterapi kararı verilir. Ekstremitelerde yerleşimli rabdomiyosarkomda eğer klinik olarak lenf bezleri tutulmamış gözüküyorsa, alt ekstremitelerde için inguinal, üst ekstremitelerde için aksiller lenf bezi örnekleme yapılmalıdır. Klinik olarak lenf bezleri tutulmuş ise, daha proksimaldeki lenf nodlarından biyopsi alınır. Alt ekstremitelerde için ipsilateral inguinal ve/veya paraaortik lenf bezinden, üst ekstremitelerde için ipsilateral supraklavikuler lenf bezinden biyopsi istenir. Bunların pozitif bulunması durumunda uzak metastaz olduğu (IRS grup IV) kabul edilir. Mesane yerleşimli tümörlerde, IRS III sonuçlarına göre hastaların % 40-60 ında mesane korunabilmektedir. Tedaviye kemoterapi ile başlanır, kemoterapiye tam yanıt nadirdir ve hızlı olmaz, kısmi yanıt varsa pelvik eksanteryasyon gibi radikal girişimlerden kaçınılmalıdır. Mesane kubbesinde yerleşen tümörlerde ise kısmi sistektomi ile mesane işlevleri korunurken, benzer sağkalım oranları elde edilmektedir.

Radyoterapi

Rabdomiyosarkom orta derecede radyoduyar bir tümördür. Tam çıkarılmış (grup I); iyi histolojili (alveoler tip dışında) tümörler dışında tüm olgulara 40-50 Gy dozunda radyoterapi uygulanır. Mikroskopik kalıntı tümörde 41.4-45 Gy, makroskopik kalıntı tümöre 50.4-54 Gy radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi genellikle neoadjuvant kemoterapi sonrası 9-12. haftada verilir⁽¹³⁾. Radyoterapiyi geciktirmek, lokal kontrolü azaltabilir. IRS IV de

grup III tümörlerde hiperfraksiyone radyoterapi, konvansiyonel radyoterapiyle randomize edilmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir⁽¹⁴⁾. IRS V de tam çıkarılmış alveolar veya indifferansiye sarkomlu hastalarda en az 36 Gy radyoterapi önerilmiştir^(1, 10).

Kemoterapi

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

Çok merkezli Çalışmalarda Tedavi Sonuçları

Rabdomiyosarkomda Avrupa ve Amerika'da yürütülen çok merkezli çalışmalardan önemli sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde, 1972'den beri yürütülen çok merkezli "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) çalışmalarında, prognostik faktörler ve tedavi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Avrupa'da da yine çok merkezli çalışmalar yürütülmüştür. IRS çalışmalarında evre, yerleşim bölgesi, histolojik alt grup, tedaviye yanıt, yaşın prognostik önemi gösterilmiştir.

1972-1978 arasında yürütülen IRS-1 çalışmasında cerrahi sonrası yapılan klinikopatolojik bir evreleme sistemi olan gruplama sistemi kullanılmıştır. (Tablo 2) IRS-1 çalışması sonucuna göre: Grup 1 tümörlerde radyoterapi gerekmediği, Grup 2'de Vinkristin ve aktinomisin (VA) kombinasyonunun siklofosfamid eklenen VAC kombinasyonu ile eşit etkinlikte olduğu, Grup 3 ve 4'de VAC'a adriamisin eklenmesinin ek yarar sağlamadığı, orbital yerleşimin iyi, alveolar ve ekstremite yerleşiminin kötü olduğu, paramenengeal RMS'de sonuçların kötü olduğu (2 yıllık RFS % 33, menengeal nüks oranı % 23), 40-55 Gy radyoterapinin iyi kontrol sağladığı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

1978-1984 arasında yürütülen IRS-II sonucunda: Grup I ve II'de 1 yıl VA kemoterapisinin etkin olduğu, Grup III ve IV'de 2 yıl daha yoğun VAC tedavisi ile daha iyi sonuç alındığı, orbital ve nonparamenengeal baş boyun yerleşiminde sonuçların iyi olduğu, tedavinin azaltılabileceği, özel pelvik bölgelerde (mesane, prostat) radyoterapinin gecikmesinin olumsuz olduğu, paramenengeal RMS'da MSS radyoterapisi ve üçlü intratekal tedavi ile sonuçların IRS-I'e göre daha iyi olduğu (2 yıl RFS % 63, menengeal nüks % 6) saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

1984-1991 yılları arasında yürütülen IRS-III çalışmasında⁽¹⁷⁾ Grup I, II kötü histolojide (alveolar) daha yoğun tedavi; Grup III orbita, nonparamenengeal baş boyun RMS' de daha az yoğun tedavi; Grup II paratestiküler RMS'de daha az ilaçlı tedavi (siklofosfamid verilmemesi); mesane yerleşimli RMS'de radikal cerrahi gereksinimini azaltmak gayesi ile daha yoğun kemoterapi + RT; orbita ve nonparamenengeal yerleşim dışında grup III ve IV olgularda yoğun kemoterapi, ikincil bakış cerrahi ile kalıntı tümörün çıkarılması ve patolojik yanıt konfirmasyonu, kısmi yanıt alınan olgularda farklı kemoterapi şemaları ile tam yanıt alınma oranının araştırılması amaçlanmıştır. Grup I iyi histoloji dışında tüm hastalarda RT kullanılması, intrakranial uzanımı olmayan paramenengeal RMS'de lokalize RT kullanılması, Grup IV'de primer ve metastatik odaklara RT verilmesi ile, sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IRS-III'de genel sağkalım IRS-II'ye göre arttı (5 yıl S % 71 vs. %63, p<. 001). Grup I iyi histoloji hastalarda 1 yıl iki ilaçlı tedavi (vincristin, aktinomisin D, VA) yeterli bulunmuştur. Grup II, iyi histolojili orbita, paratestiküler, NPMBB dışı yerleşimlerde, tedaviye Adriamisin eklenmesinin yararı kanıtlanamamıştır. IRS III'de orbita, özel pelvik bölge ve NPMBB dışındaki Grup III olgularda, IRS II'ye göre daha yoğun olan kemoterapi rejimleri ile daha iyi sonuç alınmıştır (5 yıl PFS % 62 vs % 52). Metastatik hastalarda daha yoğun tedaviler kötü prognozu düzeltememiştir.

1991-1997 arasında yürütülen IRS-IV'de Avrupa'da kullanılan TNM (tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı) evrelemesi ile karşılaştırmaları kolaylaştıran ve yerleşimin prognostik önemini de içeren bir cerrahi öncesi evreleme sistemi kullanılmıştır. (Tablo 4)

IRS-IV'ün amacı ve sonuçları şöyledir: Grup I/II embriyonal histolojili paratestiküler ve orbita yerleşimli hastalar ve metastatik hastalar dışında, tüm hastalarda üç kemoterapi rejimi: VAC (vinkristin, aktinomisinD ve siklofosfamid), VAI (vinkristin, aktinomisinD ve ifosfamid), ve VIE (vinkristin, ifosfamid ve etoposid), ile randomize edilmiştir; her üç grupta da sonuçlar benzer bulunmuştur (3 yıl FFS % 75-77, p=. 42). VAC halen altın standart olarak kabul edilmektedir⁽¹⁸⁾. IRS IV'de nonmetastatik orta riskli (Evre 1, grup 1 grup II No ve evre 1, grup III orbita dışındaki hastalar) embriyonal RMS olgularda IRS III'e göre sağ kalımda anlamlı artış elde edilmiştir (4 yıl FFS % 68 vs % 78, p<. 01). Bu artışta siklofosfamid dozunun IRS III deki 1 g/m2 yerine 2. 2 g/m2 olarak yükseltilmesinin rolü olduğu düşünülmüştür. Olguların gruplara göre daha detaylı analizinde sonuçları evre 1, grup 1, 2'de daha iyi olduğu, bu hastaların IRS III'de VA alırken, bu çalışmada VAC al-

dığı ve iyi sonuçların siklofosfamid eklenmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir^(19, 20). Lokal kontrolü artırmak amacıyla grup III hastalarda konvansiyonel radyoterapi ile hiperfraksiyone radyoterapi randomize edildi, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır⁽¹³⁾.

Metastatik hastalarda melfalan, vinkristin kombinasyonunun etkinliği, ifosfamid-etoposid ve ifosfamid-dokсорubisin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Melfalan kolunda sağkalım, diğer kollardan düşük; toksisite ve ikincil malignite oranının ise diğer kollardan yüksek olduğu saptanmıştır⁽²¹⁾.

IRS-IV'de nonmetastatik hastalarda prognostik faktörler incelendiğinde, aşağıdaki faktörlerin prognostik önemi (3 yıllık FFS'e göre %) saptanmıştır: (10) Evre (1 vs 2 vs 3; 86 vs 80 vs 68, p<. 001) Grup (1 vs 2 vs 3; 83 vs 86 vs 73, p<. 001); Yerleşim bölgesi (orbit, nonparameningeal baş boyun, mesane prostat dışı genitoüriner bölge iyi, p<. 001); Histoloji (Embryonal vs alveolar vs indifferansiye; 83 vs 66 vs 55, p<. 001); Yaş (< 1 yaş vs 1-9 vs > 10 yaş; 55 vs 83 vs 68, p<. 001) ; Risk grubu ve histoloji (Embryonal düşük risk vs orta risk, alveolar düşük risk vs orta risk)

Grup I paratestiküler tümörlerde, 10 yaş ve üstü hastalarda 3 yıl FFS < 10 yaşa göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%63 vs % 90). Retroperitoneal lenf nodları tutulumunun radyolojik olarak değerlendirildiği IRS IV'de, bazı olgularda lenf nod tutulumunun atlanabildiği düşünülmüştür. IRS V'de adolesanlarda retroperitoneal lenf nodu örneklemesi önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

Metastatik hastaların prognozu kötü olmakla birlikte, IRS III ve IV sonuçlarına göre, 10 yaş altı embryonal hastalarda sonuçlar 10 yaş üstü embyonalden ve alveolar-indifferansiye sarkomlardan daha iyi bulunmuştur (5 yıl sağ kalım % 60 vs % 30).

IRS-V çalışmasında tedaviler risk sınıflamasına göre planlanmıştır. IRS-V 'de uygulanan tedavi programı şöyledir (Tablo 5): Düşük riskli A alt grubundaki hastalara VA, B alt grubundaki hastalara VAC kemoterapisi verilmektedir. Orta riskli hastalar VAC ve VAC ile alterne vinkristin, topotekan ve siklofosfamid (VTC) arasında randomize edilmişlerdir. Metastatik hastalarda ise irinotekan tedavi başında "pencere fazı" olarak verilmekte, yanıt verenler 4 kür daha irinotekanlı tedavi, devamında da VAC almaktadırlar. Evre 1, grup 1, iyi yerleşimli, herhangi boyutta, No olgular ve evre 2, grup 1, < 5 cm, No olgular dışında tüm olgulara radyoterapi uygulanmaktadır. IRS V de orbital tümörlerde yoğun VA kemoterapisi, grup II embryonal tümörlerde 36 Gy, grup III de 45 Gy RT verilmesi planlanmıştır. Childrens Oncology Group (COG) nin yeni protokollerinde halen VAC standard olmakla birlikte siklofosfamid dozu azaltılmaktadır. COG nonmetastatik hastalarda etkin ilaç-

ların yoğun olarak, alterne kullanılması (VAC, irinotekan, ifosfamid, etoposid) ile üç yıllık olaysız sağkalım oranları açısından ön sonuçların ümit verici olduğu bildirilmektedir⁽²²⁾.

Risk	
Düşük: lokalize, embryonal	
A: Evre 1; grup 1,2 iyi yerleşim, grup III orbita	Ta/b,No,Mo
Evre 2, grup 1,iyi olmayan yerleşim,	Ta, No,Mo
B: Evre 1, grup 2, iyi yerleşim; grup III orbita,	Ta, N1, Mo
Evre 1, diğer grup III orbita dışı iyi yerleşim	Ta/b,No/1,Mo
Evre 2, grup 2, iyi olmayan yerleşim	Ta, No, Mo
Evre 3, grup 1,2 iyi olmayan yerleşim	TaN1, TbNo, Mo
Orta: lokalize, embryonal	
Evre 2, grup 3, iyi olmayan yerleşim	Ta, No, Mo
Evre 3, grup 3, iyi olmayan yerleşim	TaN1, TbNo, Mo
Evre1,2,3, Grup 1,2,3	
Lokalize alveolar/indifferansiye	
Evre1,2,3, Grup 1,2,3, herhangi yerleşim	Ta/b, No/1, Mo
Metastatik embryonal	
Evre 4, Grup 1-4, herhangi yerleşim, <10 yaş,	Ta/b,No/1, M1

Yüksek risk: Metastatik Ta/b,No/1, M1, Evre 4, grup 4, herhangi yerleşim, > 10 yaş, embryonal Evre 4, grup 4, herhangi yerleşim, alveolar/ indifferansiye

Tablo 5. IRS-V'te risk sınıflaması-evre, grup, yerleşim bölgesi, TNM ilişkisi

Avrupa Çok Merkezli Çalışma Sonuçları

Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneğinin (SIOP), Alman (CWS), İtalyan Gruplarının protokolleri ile Amerika'da uygulanan IRS protokolleri arasında bazı farklılıklar vardır. SIOP çalışmalarında radyoterapinin yan etkilerinden kaçınmak için kemoterapi ile yok olan veya küçülerek cerrahi ile tam çıkarılan (cerrahi sınırlar negatif olan) tümörlere radyoterapi verilmemesi benimsenmiş, ancak lokal nüks oranları IRS çalışmalarından yüksek olmuştur. SIOP çalışmalarında TNM evrelemesi esas alınmıştır. Avrupa çalışmalarında da önceleri vinkristin, aktinomisin D, siklofosfamid, adriamisinli kemoterapi protokolleri kullanılmıştır. 1980 sonlarında ifosfamidin yumuşak doku sarkomlarında etkinliğinin gösterilmesinden sonra, ifosfamid Avrupa protokollerinde sık kullanılmıştır. Alman Yumuşak Doku Çalışma Grubu CWS-86 protokolunda ifosfamid içeren VAIA ile, CWS-81'de kullanılan siklofosfamid içeren VACA'ya göre daha yüksek yanıtlar elde etmişlerdir (%71 vs %55)^(23, 24). SIOP MMT- 84'de de IVA ile tam yanıt oranı (%59), o döneme kadar SIOP çalışmalarında alınan en yüksek sonuç olarak bildirilmişti⁽²⁵⁾. Sisplatin,karboplatin, veya epirubisin de içeren rejimlerle de % 30-53 oranında yanıtlar bildirilmiştir^(25, 26). SIOP ve Alman Grupları yüksek riskli RMS'de, EIS-evre 4 yumuşak doku protokolu olan altı ilaçlı CEVAIE kemoterapi protokolünü ortak kullanmakta, SIOP bu protokolu IVA ile karşılaştırırken, Alman-İtalyan Grubu

VAIA ile karşılaştırmaktadır. Alman- İtalyan Grubu radyoterapiyi 9. hafta, SIOP grubu ise 17. haftada uygulamaktadır.

Türkiye'den bazı merkezlerin sonuçları

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında 1990-2012 arasında 317 hastaya yumuşak doku sarkomu tanısı konmuştur. Bunlardan %60,6'sı (n=192) RMS tanısı almıştır. Bu hastalarda yıllara göre modifiye IRS III ve IRS IV (VAC) protokolleri uygulanmıştır. Median yaş 5 yaş (5 ay-18 yaş) idi. RMS tanılı hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %65,7; erken evrelerde 5 yıllık sağ kalımı %88,7; ileri evrede %48,4 ($p<0,001$) bulunmuştur. Grup, evre, yerleşim bölgesi ve histoloji prognostik faktörler olarak belirlenmiştir⁽²⁷⁻²⁹⁾. Bu gruptaki biyolojik çalışmalarda, olguların % 36'sında (8/22)p-glikoprotein pozitif saptandı. Pozitiflik, indüksiyon tedavisine yanıt olmaması ile korrele idi ($p=0,03$)⁽³⁰⁾. PCNA indeksinin yüksek bulunması, daha düşük sağ kalımla korrele bulunmuştur ($p<0,0005$)⁽³¹⁾. Tümör örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle p53 proteininin nükleusta birikimi 8/42 (%19) olguda saptanmıştır ve bu progresif hastalık ve düşük sağ kalım hızı ile korrele bulunmuştur⁽⁴⁾. Olguların % 7 (1/15)'sinde p53 germline mutasyonu saptanmıştır⁽⁵⁾.

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında 1972-2003 arasında takip ve tedavi edilen 409 RMS olgusunda, erkek/kız oranı 1.6:1, median yaş 5.4 yaş (15 gün-17 yaş) olarak rapor edilmiştir. 30 yıllık geniş bir seride 10 yıllık sağ kalım % 33 rapor edilmiştir. Son dekadta tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak sağkalımın anlamlı arttığı bildirilmiştir. Grup, evre, histoloji, primer yerleşim yeri, histoloji, tedavi şekli prognostik bulunmuştur⁽³²⁾.

KAYNAKLAR

1. Wexler LTT, Crist WM, Herman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp. 939-972.
2. Kebudi R: Rabdomiyosarkom. *Pediatric Onkoloji* (ed. Alp Özkan), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009, s. 1003-1016.
3. Crist WM, Arnolt A. S. Rhabdomyosarcoma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (16 th ed). WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1556-1558.
4. Ayan İ, Doğan Ö, Kebudi R, Bavbek B, Alatlı C, Dervişoğlu S, Dişçi R, Demiryont M. Immunohis-

Nüks sonrası sağkalım

Nüks sonrası sağkalım % 10-15 civarındadır. IRS çalışmalarında nüks sonrası 5 yıllık sağkalım % 17, median yaşam süresi 10 aydır. Histoloji ve başlangıç evresi nüks olgularda da prognostik bulunmuştur. Botrioid histolojili olgularda 5 yıllık sağkalım % 64 iken, embriyonalde % 26 ($p<0.001$), alveolar olgularda % 5 olarak bildirilmiştir. Embryonal olguların tanıda evre I, grup 1 olgularında nükste sağkalım % 50 iken; tanıda evre 4 olanlarda % 12 olarak bulunmuştur. Evre I, grup 1 olgularda lokal nüks durumunda 5 yıllık sağkalım % 72 iken, uzak metastazlarda sağkalım % 30 bulunmuştur.⁽³³⁾

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoietik kök hücre nakli (YDK+KHR)

RMS'de metastatik/yüksek riskli hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu çalışmaları 2-3 yıllık sağkalım % 19-44 arasında bildirilmiştir. Bu tedavi yöntemini, standard kemoterapi ile karşılaştıran tek çalışmada, anlamlı fark saptanmamıştır^(10, 23, 34).

SONUÇ

RMS ile ilgili klinik çalışmalarında, tedaviler de randomize edilerek, evrelemenin (gruplama, evreleme, risk grupları) önemi, çeşitli prognostik faktörler (yerleşim yeri, histoloji, yaş) belirlenmiş, sağkalım % 70'lere yükselmiştir. Amaç riske göre tedavi uygulayarak yan etkileri azaltmak, sağkalımı artırmaktır. Özellikle kötü prognozlu hastalar için faz I/II ve pencere fazı çalışmalarında çeşitli yeni ajanlar denenmektedir. Biyolojik çalışmalarda elde edilen verilerin de tedavilerde yol gösterici olması ümit edilmektedir.

- tochemical detection of p53 protein in rhabdomyosarcoma: Association with clinicopathological features and outcome. *J Pediatr Hematology-Oncology* 19: 48-53, 1997.
5. Ayan İ, Luca JW, Jaffe N, Yazıcı H, Ekmekcioglu S, Hansen MF. Germline mutations of the p53 gene in children with malignant solid tumors. *J ExpClin Cancer Res* 1998;17:497-502.
6. Diller L, Sexsmith E, Gottlieb A et al. Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. *J ClinInves* 1995: 95: 1606.
7. Horn RC Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 1958;1:181.

8. Asmar L, Gehan EA, Newton WA et al. Agreement among and within groups of pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related childhood sarcomas: report of an International Study of four pathology classifications. *Cancer* 1994; 74: 2579.
9. Qualman SJ, Caffin CM, Newton WA et al: Current practice in pediatric pathology: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: Update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:550-561.
10. Raney RB, Anderson RJ, Barr FG et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V: *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215-220.
11. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, Coşar R, Bilgiç B. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree: case report and review of the literature. *Pediatrics International* 45:4:469-471, 2003.
12. Hays DM, Lawrence W Jr, Wharam M et al. Primary reexcision for patients with microscopic residual tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 5.
13. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the IRS I and III. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3468-3475.
14. Donaldson SS, Mezo J, Breneman JC et al: Results from the IRS-IV randomized in children with rhabdomyosarcoma-A report from the IRSG. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;3:718-728.
15. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I: A final report. *Cancer* 1988; 61:209-220.
16. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71:1904-1922.
17. Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J. Clin Oncol* 1995; 13:610-630.
18. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091-3102.
19. Baker K Scott, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, Breneman JC, Wiener ES, Crist WM. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study *J Clin Oncol* 2000;18:2427-2434.
20. Anderson JR, Link M, Qualman S et al. Improved outcome for patients with embryonal but not alveolar histology rhabdomyosarcoma: Results from Intergroup Rhabdomyosarcoma IV: (abstract 2022) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:526a.
21. Breitfeld PP, Lyden E, Rasey B et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: A report from the IRSG. *Journal of Pediatric Hematology - Oncology* 2001;23:225-233.
22. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, Meyer WH, Parham DM, Rodeberg DA, Michalski JM, Hawkins DS, Arndt CA. Intensive multiagent therapy, including dose-compressed cycles of ifosfamide/etoposide and vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide, irinotecan, and radiation, in patients with high-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 117-22
23. Koscielniak E, Harms D, Henze G et al. Results of treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative Soft tissue sarcoma study EWS-86. *J Clin Oncol* 1999;17:3706-3719.
24. Carli M, Guglielmi M, Sotti G, Cecchetto G, Ninfo V. Soft tissue sarcomas. In: Pinkerton CR, Plowman PN(eds). *Pediatric Oncology, Clinical Problems and controversies.* (2nd ed.), Chapman &Hall, London, 1997, pp. 380-416.
25. Flamant F, Radary C, Rey A et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Results of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-MMT 84. *Eur J Cancer* 1998;34:1050-1062.
26. Frascella E, Pritchard Jones K, Modak S et al. Response of previously untreated metastatic rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy with carboplatin, epirubicin and vincristine. *Eur J Cancer* 1996; 32a:821-825.
27. Kebudi R, Ayan İ, Kaytan E, Görgün Ö, Tokuş G, Yaman F, Vural S, Bilgiç B, Darendeliler E. Evaluation of children with rhabdomyosarcoma. *Medical and Pediatric Oncology (abstract PL065)* 2003; 41: 382.

28. *Rabdomyosarcomlu olgularımızın değerlendirilmesi. Ön sonuçlar. Türk Onkoloji Dergisi* 1993; 8: 1349-1358.
29. Kebudi R, Uludag D. Demographic, clinical and survival features of childhood cancers in Istanbul University, Oncology Institute (1990-2012). 46th SI-OP Congress, *Pediatr Blood and Cancer*, 61; S2, S291, Toronto, Canada, 22-25 October, 2014.
30. Vural S, Doğan Ö, Ayan İ, Kebudi R, Darendeliler E, Tokuç G, Görgün Ö, Demiryont M. Primary multidrug resistance and childhood rhabdomyosarcoma. 3rd International Congress on childhood and soft tissue sarcoma. Abstract Book, Stuttgart, Germany, April 30- May 3, 1997, p. 133.
31. Tokuç G, Doğan Ö, Ayan İ, Kebudi R, Doğan S, Çamlıca H, Ersever G, Olgaç V. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in pediatric rhabdomyosarcomas. *Acta Pediatr Japonica* 1998;40:573-579.
32. Akyüz C, Sari N, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Long-term survival results of pediatric rhabdomyosarcoma patients: a single-center experience from Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Feb; 29(1):38-49.
33. Pappo AS, Anderson VR, Crist WM et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J. Clin Oncol* 1999; 17: 3487-3493
34. Carli M, Colombatti R, Oberlin O et al. High dose melphalan with autologous stem cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2796-2803.



RABDOMYOSARKOM DIŞI YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Dr. Nalan Yazıcı

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Onkoloji-Hematoloji Bölümü

Özet:

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları nadirdir. Heterojen bir hastalık grubu olup bu grupta farklı alt tipler bulunmaktadır. Köken aldıkları dokuya göre adlandırılıp yerleştikleri yere göre bulgu verirler. Bazılarının erişkinde ve çocukta klinik gidişleri farklıdır. Bazı sendromlar ve hastalıklarla ilişkili olabilirler. Tanıda ve tedavide cerrahinin yeri önemlidir, çoğunlukla geniş ve tam eksizyon birçoğunun tedavisini de oluşturur. Histopatoloji yanı sıra son yıllarda sitogenetik ve moleküler genetik bulgular da tanıya yardımcıdır. Radyoterapi ve kemoterapi genellikle adjuvan olarak kalıntı, bölgesel tekrarlayan ya da metastatik hastalıkta kullanılmakla birlikte bazı istisnalar vardır. Prognoz cerrahi, lokal kontrol, histolojik derece ve metastaz durumuna göre değişkenlik göstermektedir.

Summary:

Nonrabdomyosarcoma soft tissue sarcomas are rare. This is a heterogeneous group with different tumors. They are named according to tissue they originate, and have symptoms according to location. Clinical features are different in adults and children in several forms. They might be associated with syndromes. Surgery is mainstay of treatment, and is whole treatment in many of them. Cytogenetic and molecular genetic tests may be helpful besides histopathology. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy are being used in local residual, recurrent and metastatic disease but exceptions do exist. Prognosis is dependent to surgery, local control, histological grading, and metastatic status of tumor.

Giriş ve Epidemiyoloji

Yumuşak doku sarkomları rabdomyosarkomlarla birlikte tüm kanserler içerisinde %1'den az olup 20 yaş altında %7 olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Rabdomyosarkomlar bu grubun yaklaşık yarısını tek başına oluşturmaktadır. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları (RDYDS) nadir olması ve heterojen bir dağılım göstermesi nedeniyle yaklaşımın özellik istediği hastalıklardır.

Bu sarkomların çoğu mezenşimal, bazıları ise primitif nöroektodermden köken alır. Yaklaşık bir düzineye yakın farklı tümör tipi bu grup içinde yer alır. Hem pediatrik hem de erişkinde görülebilir. Nadir görülmesi nedeniyle geniş prospektif klinik çalışmaların oluşturul-

ması ve ortak deneyim elde edilmesini güçleştirmekte, pediatrik gruba zaman zaman erişkinden deneyim aktarılması gerekmektedir.

Yirmi yaş altında Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen sıklıkları ile bu tümörlerin belli başlı olanları Tablo 1'de özetlenmiştir⁽²⁾. Tümörler tendon, kas, sinir, yağ dokusu ve fibröz dokulardan köken aldığı için vücudun her yerinde görülebilirler. Köken aldıkları dokuya göre adlandırılan bu tümörler sinoviyal sarkom, malign fibröz histiyositom, malign periferik sinir kılıf tümörü, fibrosarkom, daha nadiren hemanjiosarkom, hemanjioperisitom, epiteloid sarkom, alveolar yumuşak doku sarkomu (alveolar soft part sarcoma), desmoplastik yuvar-

lak hücreli tümör, yumuşak dokunun şeffaf hücreli sarkomu (yumuşak doku melanomu) ve böbrek dışı malign rabdoid tümör olup leiomyosarkom, gastrointestinal stromal tümör (GIST) ve liposarkomdur. Bazı tipleri çocuklarda oldukça nadirdir. Fibrosarkom ve hemanjioperisitom çocuk ve erişkinde farklı biyolojik özelliklerde olup infantil tipleri kendine has özellikleri ile erken çocukluk çağında sık görülen RDYDS'dır. Yumuşak doku sarkomları 5 yaş altında ve 15-19 yaş grubunda daha sık olmak üzere yaşlara göre farklı dağılım göstermektedir.

	%
Rabdomyosarkom	41.3
Dermatofibrosarkom protuberans	8.4
Sinoviyal sarkom	7.7
Malign fibröz histiyositom	4.9
Fibrosarkom	4.5
Malign periferik sinir kılıf tümörü	3.4
Liposarkom	2.8
Epiteloid sarkom	2
Leiomyosarkom	1.8
Diğer sarkomlar	5.4

Tablo 1. Pediatrik yaş grubunda sık görülen rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku sarkomları ve sıklıkları Spunt S.L and Pappo AS. *J Clin Oncol* 2006; 24; 1958-1959

Bazı genetik sendromlar RDYDS'na zemin hazırlayabilirler. Bunlar arasında Li Fraumeni sendromu ve P53 mutasyonu, herediter retinoblastomda görülen RB gen mutasyonu (örn. leiomyosarkom), nörofibromatosis tip 1 (örn. malign periferik sinir kılıf tümörü), familial adenomatöz poliposis coli (örn. desmoid tümör), Werner sendromu (kemik ve yumuşak doku sarkomları), Rubinstein Taybi sendromu (myojenik sarkom) bunlar arasında sayılabilir. Diğer yandan bazı enfeksiyonların akabinde de yumuşak doku sarkomları bildirilmiş olup bunlar arasında önde gelenler HIV enfeksiyonu (leiomyosarkom, kaposi sarkomu), EBV enfeksiyonları (örn. leiomyosarkom), HHV tip 6 enfeksiyonlarıdır⁽³⁾. Yumuşak doku sarkomlarının ikincil neoplazi olarak primer tümör için radyoterapi alan hastalarda radyoterapi sahasında görülme olasılığı artmıştır. Ayrıca yüksek doz antrasiklin ve alkilleyici ajanlarla tedavi edilmiş hastalarda yine sekonder kanser olarak bu tümörlerin görülebileceğı bildirilmiştir.

Tanı

Cerrahi yaklaşım bu tümörlerin tanısında ve evrelemesinde oldukça öneme sahiptir. Tümörün radyolojik incelemesi, uygun biyopsi tekniğinin planlanması, dokunun tanı için uygun şekilde manipölasyonu önem taşır. Biyopsi planlandığı zaman daha sonra yapılabilecek geniş bir cerrahi rezeksiyon ya da ekstremitte koruyucu yaklaşım için tekniğın, cerrahi insizyonun uygun olması

gerekir. Biyopsiyi yapacak cerrah ile daha sonra tümöre lokal yaklaşımı yapacak cerrahın aynı kiőı olması yararlı olabilir. Tam rezeksiyon mümkün olmadığı durumda biyopsi alınacaksa bu işlem ameliyathanede, klinikte ya da girişimsel radyolojik yöntemle ultrasonografi ya da tomografi eşliğinde yapılabilir. Histopatolojik inceleme ile birlikte son zamanlarda moleküler biyolojik çalışmalar da yapılabildiğinden yeterli doku eldesi açısından in-ce iğne apirasyon yapılmamalı, kalın iğne ile 'tru cut' biyopsi ya da açık biyopsi yaklaşımları tercih edilmelidir. Eksizyonel biyopsiler küçük ve yüzeysel lezyonlar için uygun olup insizyonel biyopsi gerektiğinde horizontal kesiden çok longitudinal kesi tercih edilir.

Çocukluk çağı RDYDS'da patolojik inceleme, kesin tanı, tümörün biyolojik davranışı, tam rezeksiyon yapıldıysa cerrahi sınır ve tümörün histolojik derecesinin belirlenmesi ve tedavinin buna göre planlanması nedeniyle çok önemlidir. Diğer yandan son yıllarda sitogenetik ve moleküler bazı genetik yöntemlerin pratiğe daha çok girmesi ile tanısal anlamda gelişmeler kaydedilmiştir (Tablo 2)⁽³⁾.

Pediatrik yumuşak doku sarkomları için değişik gruplar tarafından geliştirilen histolojik derecelendirmeye göre bu tümörler histopatolojik alt grup, dokuda nekroz varlığı, mitoz sayısı, selüler polimorfizm gibi parametrelere düşük, orta ve yüksek dereceli olmak üzere gruplara ayrılmakta, örneğın infantil fibrosarkom ve hemanjioperisitom 'derece 1' tümör olarak derecelendirilirken alveolar yumuşak doku sarkomu 'derece 3' tümör olarak sınıflanmaktadır. Bu histolojik derecelendirme sistemi metastaz ve mortalite riskini belirlemeye yönelik değerlendirmedir.

Klinik Bulgular

Bu hastalarda tümörlerin en çok yerleşim bölgeleri ekstremitte olup gövde, pelvis, retroperitoneal bölge ve daha nadiren baş boyun bölgesi olmakta ve hastalar çoğunlukla ağrısız kitle ile başvurmaktadır. Semptomlar bulunduğu bölge ya da bası yaptığı organa göre değişmekte birlikte genelde ağrıdır. Bazı tümörler bazı bölgelerde daha sıktır. Örneğın leiomyosarkom ve GIST sindirim kanalında, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör de batın boşluğında sık yerleşir. Yumuşak doku sarkomlarının bazılarında bölgesel lenf nodu tutulumu nadir de olsa görülebilmektedir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, halsizlik gibi genel semptomlar daha çok metastatik hastalarda görülür. Hipoglisemi bir paraneoplastik sendrom olarak hemanjioperisitom, soliter fibröz tümör, leiomyosarkom/GIST ve fibrosarkomla nadir olarak birlikte bildirilmiştir. Hipofosfatemik rikets hemanjioperisitomla birlikte bildirilen bir başka klinik durumdur.

Prognoz

Primer tümör boyutu (<5cm, iyi prognoz), histolojik derecesi, cerrahi eksizyonun genişliği, tümörün metastatik oluşu prognoz ile ilişkilidir. Metastatik grupta prognoz kötü olup primer tümörü 5 cm'in altında, tam rezeksiyonu yapılabilen hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmektedir. Cerrahi sınırda mikroskopik kalıntı, visseral organlarda yerleşmiş tümör, büyük yaş çoğunlukla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

	Kromozom anomalisi	Gen
Konjenital infantil fibrosarkom ve mezoblastik nefroma	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Sinoviyal Sarkom	t(X;18)(p11.23;q11)	SS18-SSX1/SSX4
Dermatofibrosarkom protuberans	t(17;22)(q22-q13)	COL1A1PDGFB
Malign periferik sinir kılıf tümörü	17q11.2	NF1
Liposarkom	t(12;16); t 12:22	FUS, EWS-DDIT3
Alveolar yumuşak doku sarkomu	t(X;17)(p11.2; q25)	TFE3-ASPL
Desmoid tümör	5q21	APC
Yumuşak doku şeffaf hücreli sarkom	t(12:22)(q13;q22)	EWS-ATF1
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör	t(11;22)(p13;12)	EWS-WT1
Epiteloid Sarkom	22q11 rearanjmanları	SMARCB1/INI1

Tablo 2. Bazı yumuşak doku sarkomlarında sık görülen moleküler sitogenetik özellikler

Evreleme

Çocukluk çağında RDYDS için standart bir evreleme sistemi yoktur. Genel olarak cerrahi patolojik esasa dayanan uluslararası rabdomyosarkom çalışma grubunun kullandığı gruplama ve evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Erişkinlerde sık olarak 'American Joint Committee on Cancer' (AJCC) adı ile bilinen grup tarafından geliştirilmiş olan çoğunlukla dermatofibrosarkom, infantil fibrosarkom, kaposi sarkom, anjiosarkom, dura ve visseral organlarda yerleşmiş sarkomlara daha az uygulanabilen evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde tümörün histolojik derecesi, boyut, derinlik, nodal ve uzak metastaz varlığı evreyi belirlemektedir (Tablo 3)⁽⁴⁾.

Evre		Derece	Tümör boyut	Lenf nodu	Uzak metastaz
1	metastatik olmayan, düşük dereceli, yüzeysel ya da derin, 5 cm altında ya da üstünde	1-2	T1a	N0	M0
		1-2	T1b	N0	M0
2	metastatik olmayan, yüksek dereceli, 5 cm altında yüzeysel ya da derin; 5 cm üzerinde yüzeysel	1-2	T2a	N0	M0
		1-2	T2b	N0	M0
		3-4	T1a	N0	M0
3	metastatik olmayan, yüksek dereceli, 5 cm üzerinde, derin	3-4	T1b	N0	M0
		3-4	T2a	N0	M0
		3-4	T2b	N0	M0
4	metastatik lenf nodu ya da uzak metastatik hastalık	herhangi	herhangi	N1	M0
		herhangi	herhangi	N0	M1

T1 < 5cm; T2 > 5 cm, a: yüzeysel yerleşim; b derin yerleşim; N0: lenf nodu metastazı yok, N1 metastaz var; M0 uzak metastaz yok, M1 uzak metastaz var. G1 iyi diferansiye; G2 orta diferansiye; G3 az diferansiye, G4 az ya da indifferansiye tümör. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging handbook. New York: Springer-Verlag, 2002.

Tablo 3. AJCC Evrelemesi

Genel Tedavi Prensipleri

Tüm pediatrik kanserlerde olduğu gibi bu tümörler de multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmelidir. Histolojik alt tipler çocuklarda daha farklı olabildiği için lokal tedavide uygulanan cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri erişkinden bazı farklılıklar gösterebilir. Primer tümör rezeksiyonları çocukta çevre anatomik yapıların yetersizliği ya da küçüklüğü nedeniyle tüm hayat boyu deformite ve fonksiyon kayıplarına yol açabileceğinden dikkatli davranılmalıdır. Ekstremitte koruyucu yöntemler yeni teknolojilerle daha mümkün hale gelmiştir. Radyoterapi doku büyümesine olumsuz etki ettiği için çocuklarda yan etkileri erişkinden fazladır. Kemoterapinin ise çocukluk çağında tartışılmaz erken ve geç yan etkileri vardır.

Tedavide metastatik olmayan hastada cerrahi esas olup mümkünse tümörün etrafındaki yalancı kapsül ve lezyonun çevresindeki 2 cm'lik emniyet sınırı olan sağlam dokuyu da içerecek şekilde kitlenin tam çıkarılmasıdır. Beş santimetrenin üzerindeki lezyonlarda tüm kas kompartmanının çıkarılması gibi daha agresif bir yaklaşım gerekebilir. Cerrahi sınırda tümör varlığı prognoz açısından önemlidir. Çok rutin bir değerlendirme olmamakla birlikte sinoviyal sarkom ve şeffaf hücreli sarkom, anjiosarkom gibi agresif tümörlerde, %15'e varan bölgesel lenf nodu pozitifliği saptandığından bazı merkezlerde sentinel lenf nodu biyopsisi rutin uygulanmaktadır⁽⁵⁻⁷⁾. Bazen lezyonda malignite beklentisi olmadan eksizyonel biyopsi yapılmış olabildiğinden, onkoloji merkezinde bu hastalarda negatif cerrahi sınır sağlamak üzere tekrar cerrahi gerekir. Ekstremitte tümörlerinde geçmişte amputasyon sık uygulanan bir yöntem olup günümüzde primer tedavide çok nadiren kullanılmakta olup metastatik olmayan sık tekrarlayan bölgesel hastalıkta, ya da cerrahi denenmiş ancak tamamen çıkması mümkün olmayan, nörovasküler invazyonu olan tümörlerde tartışılmaktadır. Gövde yerleşimli tümörlerde plevral ve kemik tutulumu olabileceğinden tümör cerrahisinde geniş defektler oluşup sentetik materyal ya da kas flapleri gerekebilir. Karın duvarı, visseral ya da retroperiton tümörleri, çocuklarda erişkine göre nispeten az görülüp cerrahi tedavide bireysel yaklaşım önemlidir. Baş ve boyun bölgesi tümörlerinde plastik cerrahi ve rekonstrüktif tekniklerin de göz önüne alınarak hasta birlikte değerlendirilmelidir.

Adjuvan radyoterapi ve kemoterapi tam cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda düşünülür. Ayrıca cerrahi sınır pozitif olan durumda da lokal kontrol için radyoterapi önemlidir. Bu tümörler için standart radyoterapi protokolleri olmayıp genellikle rabdomyosarkom gibi değerlendirme yapılır. Postoperatif radyoterapi cerrahi

sınır negatif düşük dereceli tümörlerde gerekli olmayıp, 5 cm altında yüksek dereceli tümörlerde de verilmemesi gerektiği yönünde bilgiler vardır. Cerrahi sınırdaki emniyet bölgesinin 1 cm altında olduğu yüksek dereceli tümörlerde lokal kontrolün radyoterapi ile daha iyi sağlandığı bildirilmiştir⁽⁸⁾. Geniş lokal eksizyonun ve güvenli cerrahi sınırın sağlanamadığı tüm olgularda radyoterapi endikasyonu vardır. Tümörün yerleşimine, cerrahi sınırların ve kalıntı hastalığın durumuna göre radyoterapi hacim ve dozları çok değişkendir ancak genelde rezeksiyonu mümkün tümörlerde endikasyon bulunduğu, yeri uygunsa (örneğin ekstremitelerde) 45-50 Gy radyoterapi dozları uygulanır.

Kemoterapi tümörün çıkarılmadığı durumlarda, ya da gözle görülür kalıntı tümör varlığında, metastatik tümör riskinin olduğu yüksek dereceli tümörlerde, pediatrik grupta özellikle infantil fibrosarkom ve sinoviyal sarkom gibi tümörlerde vinkristin, aktinomisin D, siklofosfamid, adriamisin ve ifosfamid içeriğli kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Erişkin çalışmalarının yer aldığı bir meta-analizde bölgesel tedaviye kemoterapi eklendiğinde, bölgesel ve uzak metastaz gelişiminin belirgin olarak geciktiği ve hastalıksız yaşamın uzadığı bildirilmiştir⁽⁹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde Pediatrik Onkoloji Grubu tarafından 1980'li yılların sonunda yapılmış olan bir çalışmada kemoterapi alan grubun sadece lokal tedavi yapılanlara göre daha kötü seyrettiği bildirilmiş, ancak burada kötü histolojik özellikleri olan ve tam rezeke edilemeyen tümörlerin kemoterapi aldığı düşünülürse bu sonucun çok da sürpriz olmadığı yorumuna varılmıştır⁽¹⁰⁾. Halen pediatrik grupta riske dayalı tedavi protokolü ABD'de çocuk onkoloji grubu (COG, Children's Oncology Group) tarafından yürütölmektedir.

Prognoz

RDYDS'lu 121 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cerrahi tam rezeksiyon mümkün olan hasta grubunda beş yıllık genel sağ kalım %89 bildirilirken aynı çalışmada %12.8 hastada lokal relaps, %11.8 hastada da uzak metastaz bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Tanıda tam rezeksiyon olmayan hastalarda genel yaşam %50; metastatik hasta grubunda da %34 gibi düşük oranlara inmektedir.

Yumuşak Doku Sarkom Türleri (alfabetik sıraya göre)

Alveolar soft part sarkom: Coğunlukla ekstremitelerde yerleşir, nadir %1'den az görülür. En çok 3. dekadada ve bayanlarda görülür. Akciğer metastazı tanıda %28-%65 civarında bildirilmiştir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Tedavisi cerrahidir. Kemoterapiye dirençli olarak değerlendirilir. Sunitinib

ve cediranib gibi yeni hedefe yönelik tedaviler denenmektedir.

Şeffaf hücreli sarkom: Nadir daha çok genç erişkin tümörü olup erkeklerde biraz daha sık görölen tümörlerdir. Yumuşak dokunun malign melanomu olarak da bilinir. Nöral krest orijinli tümörler olup tendon, aponevrozlarda yerleşme eğilimindedir. Patolojik görüntü olarak malign melanoma benzese de yavaş büyüyen kiteller şeklinde de görölebilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu yapmaya eğilimlidir. Kemoterapiye rabdomyosarkomlara göre daha az duyarlıdır.

Desmoid tümör: Genelde erişkinde 40 yaş civarı görölmekle birlikte çocuklarda, adolesanlarda da görölebilir. Bölgesel agresif, orta dereceli bir yumuşak doku tümörüdür. Familial adenomatöz poliposis coli olanlarda görölme sıklığı %25'i bulabilir. Tümörlü hastaların da %30'unda APC gen mutasyonu bulunabilir. Üçte biri ekstremitelerde, üçte biri visseral yerleşimli, %10 civarı baş boyun, kalanı da gövdede yerleşir. Tedavide ana prensip total cerrahi eksizyondur. Lokal nüks riski cerrahi sınır negatif olsa bile %15-30 görölebilir. Cerrahi sınır pozitifliğinde ya da opere edilemeyen hastalıkta radyoterapi kullanılmaktadır. Metotreksat, vinblastin, imatinib, meloksikam, adriamisin, dakarbazin gibi çeşitli ajanlarla medikal tedavilerle değişik sonuçlar bildirilmiştir⁽³⁾.

Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör:

Oldukça agresif, adolesan ve genç erişkinde görölen nadir bir malign tümör olup erkeklerde sıktır. Tanıda EWS-WT1 füzyon geni varlığı yardımcıdır. Klinik olarak abdominal-pelvik primer tümör ve serozal metastaz yayılım tipiktir. Değişik kemoterapi protokolleri ile tedavi edilse de cerrahi, radyoterapi, yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli ile 5 yıllık genel sağkalım %15 civarındadır⁽¹⁵⁾.

Epiteloid Sarkom: Pediatrik grupta erişkinde göre biraz daha fazladır. Erkeklerde daha sık görülür. Bazı hastalarda SMARCB1/INI1 geni saptanmıştır. Ülsere cilt lezyonu ya da kitle ile gelebilir. Üst ekstremitelerde yerleşip bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Uzak metastaz potansiyeli taşır, karaciğer, böbrek, kemik ve akciğer metastazı tanımlanmıştır. Distal ve proksimal tip olarak 2 tip tanımlanmıştır. Distal tipte, küçük, 5 cm altında dermal ya da subkutan kitle daha çok olup büyük nekrotik tendon ilişkili ya da fasıyaya ait kitle şeklinde de görölebilir. Tedavi diğer yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi öncelik total cerrahi, adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi; primer çıkarılamayacak tümörlerde neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında cerrahi ile birlikte radyoterapidir.

İnfantil ve Erişkin Tip Fibrosarkom: Pediatrik Onkoloji Grubu derecelendirmesine göre 4 yaşın altında görülenler infantil tip olarak düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Bir yaş altında yumuşak doku tümörlerinin %25-30'unu oluşturur, daha çok ekstremitede yerleŐmeye meyillidir. Bu tip daha az agresif olup büyük  ocuk ve erişkinde görülenlere göre daha iyi tedavi edilebilir. Erişkin tipinde ekstremit  ve diŐer yerleşim yerleri eŐittir. Erişkin tipte infantil tipe göre büyüme daha yavaştır. İnfantil tipte tanıda metastaz daha az olup akciŐer ve kemik metastazı söz konusu olabilir, kemoterapi ve radyoterapi etkindir. Cerrahide amaç negatif cerrahi sınır olsa da morbid olabilecek cerrahilerden kaçınılmalı, multimodal tedavi yaklaşımları tercih edilmelidir. Kemoterapide Vinkristin, aktinomisin D, siklofosfamid kullanılmaktadır. Erişkin tipte öncelik geniş cerrahi ve radyoterapi olup kemoterapi tartışmalıdır.

İnfantil Myofibromatosis: Erişkinde nadir olup daha çok ilk bir yaşta hatta doŐumda bile görülebilir. Erkeklerde sıklıdır. EtyoloŐisi tam bilinmemekte, otozomal dominant ailevi vakalar bildirilmektedir. Benign myofibroblastik hücre proliferasyonu olup tekli ya da çoklu olabilir. Patolojik olarak malign tümörlerdeki bazı özellikleri gösterse de  oŐunlukla klinik gidiŐi iyidir, bazı tümörler histolojik olarak hemanjioperisitoma benzer, hatta geçmişte bu tanıyı almış infantil vakalar myofibromatosis içinde kabul görmektedir. Erişkinde görülen gerçek hemanjioperisitomun sitogenetik özelliklerini göstermez. Bazı tümörler hem infantil myofibromatosis hem de infantil fibrosarkom özelliklerini gösterip 'birleşik infantil myofibromatosis' olarak adlandırılırlar. Yerleşim yeri baş boyun, gövde ve ekstremitelerde benzer oranlardadır. Çoklu tipte iç organ tutulumu %25'i bulabilir. Primer tedavisi cerrahi olsada spontan regresyonlar bildirildiŐinden tedavide çok agresif cerrahiden kaçınılabılır. Prognozu cerrahi ya da gözlem ile %90'ların üzerinde olup visseral tutulum varlıŐında progresif hastalık ve ölüm bildirilmiştir. Vinkristin/aktinomisin D ve vinblastin/metotreksat hastalık stabilizasyonu için uygulanan tedavilerdendir⁽³⁾. ALK rearanjmanları pozitif pediatrik vakalarda bildirilmiş olup agresif hastalarda hedef tedaviler konusunda araştırmalar sürmektedir.

Leiomyosarkom: EriŐkinin aksine çocuklarda nadirdir. HIV enfeksiyonu olan  ocuklarda EBV enfeksiyonunun düz kas hücrelerini tutması neticesinde bu tümöre yatkınlık bildirilirken, karaciŐer transplantı yapılmış, immün supresif hastalarda, ikincil tümör olarak da özellikle herediter retinoblastom bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Gastrointestinal stromal tümörler ayrı bir antite olarak tanımlandıktan sonra geçmişte bu tanı ile rapor edilen vakaların bir kısmının CD 117 pozitif olup GIST olarak tanımlan-

dışı bildirilmiştir. Ekstremit , baş boyun, retroperiton ve uterus yerleşimi sıklıdır. Esas tedavisi geniş eksizyon ve gerekli olduŐu durumlarda radyoterapi ile lokal tedavidir. Metastatik ya da rekürren hastalıkta ifosfamid, adriamisin, dakarbazin, gemsitabin, dosetaksel ve trabectedin uygulanan ilaçlardır⁽³⁾.

Liposarkom: Çocuklarda yaş doku tümörleri lipoblastom, mat re olan lipoblastom ve lipomlar olup lipoblastom ve miksoid liposarkom arasında bir örtüŐme vardır.  oŐunlukla adolesanda ve kızlarda görülür. Çocuklarda eriŐkinin aksine miksoid liposarkom en sık görülen alt tiptir. Yaklaşık yarısı alt ekstremit de görülür. Gövde (medisten, pelvis, retroperiton) baş boyun ve üst ekstremit de de yerleşir. Lenf nodu tutulumu nadirdir. AkciŐer, kemik meme, karaciŐer, meninksler ve yumuşak dokulara metastaz yapabilir. Tedavide geniş eksizyon, mikroskopik rezidüel hastalıkta radyoterapi uygulanır. Metastatik ya da rezeke edilemeyen hastalıkta diŐer yumuşak doku sarkomlarında olduŐu gibi kemoterapi denenmektedir. Trabectedin ile cevap bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Histolojik alt grup, tümörün  ıkarılabilirliŐi, boyutu, histolojik alt grubu, rekürens ve metastaz durumları prognozda etkili olup hastaların genel olarak üçte ikisinde uzun dönem yaşam bildirilmektedir⁽³⁾.

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT): Çocuklarda erişkine göre daha sık olup cinsiyet farkı yoktur.  oŐunlukla Nörofibromatosis tip 1 ile birlikte g r ld Ő nden hastalarda mutlaka NF tip 1 bulguları aranmalıdır. NF tip 1'li hastalarda diŐer vakalara göre daha geniş yaşlarda görülür, hayat boyu %10 oranında MPSKT görülebilir. Majör sinir pleksusları (siyatik, sakral, brakial) boyunca yerleşir. Fibrosarkom benzeri iŐsi hücreli malign tümör olup farklı histopatolojik bulgular gösterebilir. Büyüyen kitle ve aŐrı tipik bulgular olup var olan bir pleksiform n rofibromda hızlı büyüme ve aŐrı çıkışı bu tümörü akla getirmelidir. Daha çok ekstremit de yerleşir diŐer bölgelerde de görülür. AkciŐer, karaciŐer, kemik ve beyin metastazları görülebilir. Tedavi diŐer tümörlerde olduŐu gibi geniş cerrahi ve mikroskopik rezidüel hastalıkta radyoterapidir. Kemoterapi yanıtı özellikle ifosfamid, adriamisin içerikli rejimlerle bildirilmiş olup rezeke edilemeyen ya da metastatik hastalarda kullanılmaktadır. Prognozu sporadik vakalarda NF tip 1'li vakalara göre daha iyidir (%50 vs %30)⁽³⁾.

Sinoviyal Sarkom: Histolojik olarak bifazik ve monofazik olarak adlandırılır, bifazik tip daha sık görülür. Az diferansiye tümörlerde, rabdoid hücre içerenlerde ve %50 den fazla tümör nekrozu içeren tümörlerde prognoz kötüdür. Çocuklarda ek sık rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sakomlarındandır. Adolesanlarda sık görülür. Erişkinlerde daha nadirdir. En sık alt ekstremit de,

daha sonra sırasıyla üst ekstremité, batin ve baş boyunda yerleşir. En sık akciğere metataz yapar, tanıda %10 metastatik olabilir. Tedavide geniş eksizyon ilk seçenek-tir. Mikroskopik-makroskopik kalıntı hastalıkta radyo-terapi ve metastatik ya da nüks hastalıkta kemoterapi

kullanılmaktadır. Prognozda histolojik diferensiasyon yanı sıra tümör boyutu, metastaz varlığı, ekstremité ya da trunkal olması, kemik ve nörovasküler invazyon ol-ması önemli rol oynar⁽³⁾.

KAYNAKLAR

1. Ries LA, Smith MA, Gurney J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999. SEER programPub NO.99-4649
2. Spunt S.L and Pappo AS. Childhood non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas ara not adult type tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1958-1959
3. Okçu FM, Pappo AS, Hicks J, Million L, Andrassy RJ, Spunt SL. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, eds. Pizzo & Poplack 6th edition, 2011 Wolter Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA pp954-986
4. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging handbook*. New York: Springer-Verlag, 2002
5. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 217:72-77.
6. Daigeler A, Kuhnen C, Moritz R, et al. Lymph node metastasis in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1597 patients. *Lagenbecks Arch Surg* 2009; 394: 321-329
7. Maduekwe UN, Hornicek FJ, Springfield DS, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in the satging of synovial, epitheloid, and clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 1356-1363.
8. Blakely MY, Spurbeck WW, Pappo AS, et al. The impact of magrin of resection on outcome in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 672-675.
9. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults: metaanalysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet* 1997; 350:1647-1654
10. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1219.
11. Spunt SL, Pouquette CA, Hurt YS. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: an analysis of 121 patients treated at St Jude's Children Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17: 3697-3705.
12. Kazanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents : a report from the soft tissue sarcoma italian cooperative group. *Ann Oncol* 2000; 11: 1445-1449.
13. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, et al. Clinical presentation, treatmnet, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents and young adults. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 187-193
14. Pappo AS, Parham DM, Cain A, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: clinical features and outcome of 11 patients. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:81-84.
15. Lar DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multi-modal treatment for desmoplastic round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005; 40:251-255
16. Parham DM, Weber BL, Jenkins JJ III, et al. nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. *Mod Pathol* 1995; 8: 705-710.
17. Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. *AIDS-Cancer Match Registry Group*. *JAMA* 2000; 284:205-209.
18. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET 743. In : *ADVANCED SOFT TİSSUE SARCOMAS: A European organization fort he research and treatment of cancer (EORTC) Soft tissue and Bone sarcoma group trial*. *J clin Oncol* 2005; 23:576-584.



KEMİK TÜMÖRLERİ

Dr. Neriman Sarı, Dr. İnci Ergürhan İlhan

(1) Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

Özet:

Kemik tümörleri çocukluk çağında nadir olup büyük bir kısmı benin lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle çok daha az görülen malin kemik tümörleri ile karışabilirler. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu kanser kayıt verilerine göre kemik sarkomları tüm çocukluk çağı malin tümörleri içinde % 6'lık sıklıkla sekizinci sırada yer almaktadır. En sık görünen kemik kökenli malin tümör osteosarkom olup ikinci sıklıkta Ewing sarkomu yer almakta ve en sık yaşamın ikinci dekadında karşımıza çıkmaktadır. Bu makalede çocukluk çağı malin kemik tümörlerinin tanı ve tedavisi tartışılmıştır.

Summary:

In children primary bone tumors are fairly rare. The vast majority of bone tumors are benign lesions. Differential diagnoses of bone tumors are important for early detection of malignant tumors. Primary malignant bone tumors are very rare. According to Turkish Pediatric Oncology Group Cancer Registry data, 6% of all childhood malignancies are primary malignant bone tumors. Specific diagnostic and treatment strategies for the most commonly seen primary bone sarcomas, osteosarcoma and Ewing sarcoma, are reviewed.

Kemiksel yapı fibröz, kıkırdak, hematopoetik ve kemik iliği dokusu ile birlikte “kemik dokusunu” oluştururlar. Benin ve malin tümörler de bu yapıda, köken aldıkları elemana göre sınıflandırılırlar (Tablo 1). Kemik tümörlerinin kemikte yerleşim yerlerine göre sınıflaması da Tablo 2’de gösterilmiştir⁽¹⁾.

Çocukluk ve adolesan döneminde en sık görünen malin kemik tümörleri sırasıyla osteosarkom ve Ewing sarkomudur (EWS). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) 2014 kanser kayıt verilerine göre kemik sarkomları tüm çocukluk çağı malin tümörleri içinde % 6 lık sıklıkla sekizinci sırada yer almaktadır⁽²⁾.

Klinik ve laboratuvar

Hastaların doktora başvurma nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

www.kanservakfi.com

• Ağrı (%90): Aktivite ile artan başlangıçta dinlenme halinde azalan ilerleyen dönemde geceleri de devam eden künt ağrı şeklindedir.

• Şişlik (%60)

• Eklem hareketlerinde kısıtlılık (%45)

Şişlik ve hareket kısıtlılığı ağrıdan haftalar sonra ortaya çıkar,

• Patolojik kırık:%8

• Birden fazla odakta hastalık (%1-2)

• İleri evre hastalıkta ateş, kilo kaybı gibi sistemik şikâyetler

Hastaların yaşı nedeniyle travma öyküsü sıktır. Bu nedenle mevcut şikâyetlerin travmaya ve tendinite bağlı olduğu düşünülür. Kuzey Amerika ve Avrupa’da bile tanı için geçen süre 2-6 ay arasında değişir. Aksiyal yerleşimli tümörlerde (pelvis, vertebra) süre daha uzundur⁽³⁾.

	Benin tümörler	Malin tümörler
Kemik dokudan kaynaklanan tümörler	Osteoid osteoma Osteoblastoma	Osteosarkoma, Parosteal (Juxtakortikal) osteosarkoma Periosteal Osteosarkoma
Kartilaj dokudan kaynaklanan tümörler	Kondroma, Osteokondroma, Kondroblastoma, Kondromiksoid fibroma	Kondrosarkom, Juxtakortikal kondrosarkom, mezenşimal kondrosarkom
Fibroz dokudan kaynaklanan tümörler	Desmoplastik fibrom, Dev hücreli tümör	Fibrosarkom, Malin fibroz histiyositom
Vasküler dokudan kaynaklanan tümörler	Glomus tümör, Lenfangiom, Hemangiom	Anjiosarkom, Hemanjioperistoma
Kemik iliğinden kaynaklanan tümörler		Retikülosarkom, Lenfangiosarkom, Multipl myeloma, Ewing sarkoma, Malin lenfoma
Yağ dokusundan kaynaklanan tümörler	Lipoma	Liposarkom
Nörojenik tümörler	Nörofibroma, Schwannoma	
Diğer bağ dokusundan kaynaklanan tümörler		Malin mezenşimal tümör
Karışık dokulu tümörler	Adamantinoma, Kordoma	
Metastatik tümörler		

Tablo 1. Kemik kökenli Benin ve Malin Tümörler

Epifiz	Diyafiz	Metafizyodiyafiz	Metafiz
Dev hücreli tümör Kondroblastom Enfeksiyon	Malin fibroz histiyositom Miyelom Ewing sarkom Osteoid osteoma Eozinofilik granülom	Nonossifying fibrom Osteoblastom Kondromiksoid fibrom	Basit kemik kisti Anevrizmal kemik kisti Osteokondrom Enkondrom Osteosarkom Kondrosarkom Nonossifying fibrom Kondromiksoid fibrom Dev hücreli tümör

Tablo 2. Kemik tümörlerinin kemikte yerleşim yerlerine göre sınıflaması

Belirgin bir tümör belirtici yoktur. Sıklıkla akut faz reaktanlarında (sedimantasyon, CRP) yükseklik saplanır. Bu nedenle tümör osteomyelit, tendinit ve sinovitis ile karışır. Osteosarkomda Alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği belirgin iken EWS'da Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği daha ön plandadır. Yüksek ALP ve LDH düzeyleri hastalık yaygınlığı ve metastaz varlığı ile ilişkilidir⁽⁴⁾.

Görüntüleme

Radyolojik görüntülemeler biyopsi öncesi yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemelere rağmen yapılması gereken ilk ve en basit tetkik konvansiyonel düz grafidir. Osteosarkomda uzun kemiklerin metafiz bölgesi, Ewing sarkomunda uzun kemiklerin diafiz bölgesi, pelvik kemikler, kosta ve vertebralalar ilk yerleşim bölgesi olabilir. Düz grafide sınırları net seçilemeyen, güve yeniği manzarasında litik ve sklerotik alanların eşlik ettiği kemiği destrükte eden kitle görülür. Kitle komşuluğundaki kortekste kitle büyüdükçe normal periost kalkıp ossifiye olarak "codman üçgeni" veya soğan zarı görünümünde periost reaksiyonu oluşur⁽⁵⁾. Düz grafide bu şekilde bulgular olduğunda veya net değer-

lendirilemediğinde daha ileri tetkiklerin yapılması gerekir. Ultrasonografi yumuşak doku kitlesi hakkında bilgi verebilir ancak kemikle ilgili detaylı bilgi veremez, bu nedenle tercih edilecek bir yöntem değildir. Bilgisayarlı tomografi (BT) mineralize matriksi daha iyi gösterir. Yumuşak doku tutulumu ve intra medüller tutulum ile ilgili kısıtlı bilgi verebilir. Hızlı yapılabilmesi ve küçük çocuklarda anestezi verilme ihtimalinin az olması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak işlem sırasında verilen radyasyon dozu, yumuşak dokunun detaylı görüntülenememesi ve iyodine kontrast madde allerjisi riski sorun oluşturmaktadır⁽⁶⁾.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tek seferde multiplanar görüntü elde edilebilir. Kontrast rezolüsyonu daha iyi olup yumuşak doku, nörovasküler yapılar, eklem aralığı ve kemik iliği tutulumu açısından BT'den daha hassastır. Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı MRG ve MR spektroskopisi gibi özel MRG teknikleriyle tedaviye yanıt değerlendirmesi de yapılabilmektedir. İyonize radyasyon riski yoktur. Ancak metalik yapıların artefakt oluşturmaları, uzun çekim süresi ve bu nedenle anestezi gereksiniminin daha fazla olması dezavantajlarıdır. Aynı kemikte primer lezyondan uzakta "skip" metastazlar olabilir. Bu nedenle tutulu kemik proksimal ve distal ekleme kadar görüntülenmelidir⁽⁶⁾. Primer bölgenin değerlendirilmesinde BT'de yumuşak doku değerlendirmesi için, MRG'de nörovasküler yapıların ve nekrozun değerlendirilmesi için IV kontrast madde kullanılmalıdır. Toraks BT de akciğerlerde metastatik nodül taraması için IV kontrast maddeye gerek yoktur. Ancak mediasten değerlendirmesi gerekiyorsa IV kontrast madde kullanılmalıdır. Akciğer metastazları yuvarlak, sınırları net, daha çok perifer yerleşimli lezyonlardır. Bir cm üzerinde bir veya daha fazla nodül olması veya 5 mm üzerinde üç veya daha fazla lezyon olması "kesin akciğer metastazı" olarak tanımlanırken daha küçük ve az sayıda lezyon olması "olası akciğer metastazı" olarak nitelendirilmiştir⁽⁷⁾. Teknisyum 99 metilen difosfanat (Tc 99 MDP) ile yapılan kemik sintigrafisi kemik yapım ve yıkımının arttığı bölgeleri gösterir. Kemik metastazlarının görüntülenmesinde düz grafiden daha hassastır. Travma, enfeksiyon, artritis ve yüklenmeye bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir. Bu nedenle tümör veya metastaz tanısı için radyolojik korelasyon yapılması gereklidir. Sklerotik metastazların tespitinde oldukça hassastır⁽⁸⁾.

Positron emisyon tomografi (PET) radyoaktif madde işaretli glukozun (18 fluoro-deoxyglucose) metabolik yönden aktif hücrelerce tutulması esasına dayanır. Tomografi ve MRG ile kombine edilip hibrid görüntüler alınarak metabolik yönden aktif olan tümörün tam anatomic yerleşim yeri tespit edilir. Osteolitik lezyonların tanımlanmasında kemik sintigrafisinden daha hassastır.

Aynı zamanda tüm vücut taraması olduğu için kemik dışı metastazların tanımlanmasına ve primer tümörün tedaviye yanıtının değerlendirilmesine olanak sağlar⁽⁹⁾.

Sonuç olarak primer bölgenin MR ya da BT görüntülemesi, toraks tomografisi ve kemik sintigrafisi mutlaka yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlıklı MRG ve FDG PET-BT, PET-MRI gibi daha özel tetkiklerin yapılması merkezlerin tercihine bırakılmalıdır.

Biyopsi

Biyopsi lezyonun en uygun yerinden konu ile ilgili tecrübeli bir cerrah tarafında yapılmalıdır. İnsizyonel biyopsi en çok tercih edilen yöntemdir. Yanlış yapılan bir biyopsi nedeniyle çevre dokular tümör hücresi ile kontamine olacağından lokal rekürens riski artar. Uygun yerden yapılmayan biyopsi ekstremitte koruyucu cerrahi şansını ortadan kaldırabilir. Biyopsi yeri kesin cerrahi sırasında tümenden çıkarılmalıdır. Biyopsi sırasında nörovasküler yapılara dokunulmamalı, korunmalıdır. Biyopsi alınırken tek bir muskuler yapı zedelenmeli, intermusküler alanlar tercih edilmemelidir, geniş alan kontaminasyonundan kaçınılmalıdır. Cilt ve cilt altı yumuşak doku minimal ölçüde zedelenmelidir. Hemostaz sağlanmadan yara yeri kapatılmamalı, hematoma oluşmasından kaçınılmalıdır. Dren yerleştirilmesi gerekiyorsa, insizyona yakın yerden ince bir hat şeklinde geçirilmeli, dren hattı ve çıkış yeri kesin cerrahi sırasında mutlaka çıkarılmalıdır. Biyopsi ile alınan doku patoloji bölümüne taze olarak gönderilmeli, FISH, sitogenetik çalışma için doku ayrılmalı, yeterli doku rutin histopatoloji ve immünohistokimyasal çalışma için %10 nötral formalin içine konmalı, kalan dokular da özel çalışmalar için -70°'de saklanmalıdır⁽¹⁰⁾.

Kemik iliği biyopsisinin tüm yuvarlak küçük mavi hücrelerde olduğu gibi Ewing sarkomlu hastalarda da yapılması gerekir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük evreli hastalarda kemik iliği tutulum riski az olacağından kemik iliği biyopsisi bu hasta grubunda yapılmayabilir.

Evreleme

Kemik sarkomları Enneking tarafından geliştirilen cerrahi evreleme sistemi veya "Tümör-Lenf nodu-Metastaz" (TNM) evreleme sistemine göre evrelendirilir. Her ikisinde de tümörün derecesi (grade), yayılımı (kompartman içi veya kompartman dışı) ve metastaz durumuna göre evreleme yapılır⁽¹¹⁾.

OSTEOSARKOM

Osteosarkom, primer malin kemik tümörü olup, primitif kemik formasyonlu mezenkimal hücrelerden kö-

ken alıp, kemik doku üretimi veya "spindle" hücre stromalı malin immatür kemik oluşumu ile karakterizedir.

Osteosarkom yerleşim yerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır⁽¹²⁾;

- İntramedüller
- Yüzeyel
- İntrakortikal
- Ekstraskeletal
- Multisentrik
- Ghantic (çeneyi tutan)

Çocukluk çağı osteosarkomları yüksek grade'li olup çoğunluğu osteoblastik karakterdedir. Ama kondroblastik, fibroblastik, telenjektatik ya da düşük grade'li daha nadir tipleri de vardır. Osteosarkom en sık ikinci dekatta hızlı adölesan büyüme sırasında görülür ki bu durum hızlı kemik büyüme ile tümör gelişimi arasında bir ilişkinin varlığını düşündürür. Adölesanlarda daha hızlı büyüyen kemiklerin; distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus gibi metafiz bölümüne ilgi gösterirken, daha küçük yaşlarda femur ve tibia'ya nazaran erken büyümenin başladığı humerusta oluşma eğilimi fazladır. Bütün bunlar kemik tümörlerinin, kemik uzunluğunda ve tekrar oluşumunda normalden aşırı olaylar neticesi olduğu, hızlı büyüyen kemik hücrelerinin onkojenik faktörler, mitojenik hatalar ve tümör oluşumuna neden olan diğer transformasyonlara daha fazla hassas olduğu gibi spekülasyonlara yol açmaktadır. Etiyolojide rolü olduğu düşünülen etkenler; Virüsler, iyonize radyasyon ve ilaçlardır. Paget hastalığı, encondrom, encondromatozis (Ollie hastalığı), "multiple" ailevi eksoztoz, fibröz displazi, kronik osteomyelit, kemik infarktları, metalik implantasyonlar gibi benin hastalıklardan sonra sekonder olarak da görülebilir. Osteosarkomda genetik; DNA içeriği (content), Kromozom anomalileri, Germline mutasyonlar, p53, RB (retinoblastom), RECQL4 tam olarak ispatlanamamış etkenler olarak düşünülmektedir⁽¹³⁾.

En sık tutulan kemikler, Femur (% 53), Tibia (% 26), Humerus (% 12) olup daha çok uzun kemiklerin metafiz bölgesini tutan hastalık, aksiyal kemiklerde pediatrik yaş grubunda vakaların %10'undan fazlasında görülmez⁽¹⁴⁾.

Hastalığın tedavisinde cerrahi ve kemoterapi uygulanır. Günümüzde daha çok neoadjuvan dediğimiz cerrahi öncesi kemoterapi uygulanıp daha sonra cerrahi ve takiben tekrar kemoterapi olarak tedavisi planlanmaktadır.

Neoadjuvan Kemoterapi;

- Eklem koruyucu kesin cerrahi için zaman kazandırır
- Avasküler, kollajenöz kapsül oluşması ve cerrahi sınırın daha kaliteli ve uygun olmasını böylece operasyonun daha emniyetli gelişmesini sağlar.
- Mikrometastazları önler.

- Tedavi cevabını gösterir. En önemli prognostik faktörlerden biridir.

Osteosarkom kemoterapisinde kullanılan başlıca 4 ilaç vardır; yüksek doz metotreksat, doksorubisin, sisp-latin, ifosfamid. Bu ilaçlar kombine edilerek ve belli bir şemada uygulanırlar⁽¹⁵⁾. Son yıllarda metastazı olmayan hastaların tedavisine bir immün modülatör olan Mifamurtide [(L-MTP-PE) Muramyl tripeptide phosphotdyl ethanolamine'nin lipozomal şeklidir] eklenmiştir⁽¹⁶⁾. Uygun cerrahi ve kemoterapi protokollerine rağmen metastatik olmayan osteosarkomda 5 yıllık sağkalım oranı % 65-70 arasındadır⁽¹⁵⁾.

EWING SARKOMU

"Ewing Sarkoma Tümör Ailesi" kemiğin ve yumuşak dokunun Ewing sarkomu (EWS), primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve Askin tümöründen oluşur. Bu tümörler benzer histolojik ve moleküler bulgulara sahiptir⁽¹⁷⁾. Kemik kökenli Ewing sarkomu çocukluk çağında osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik sarkomudur. Özellikle uzun kemiklerin diafizi ve pelvik kemikleri tutar. Oldukça yüksek "grade"li bir tümör olup kemik kitlesine büyük yumuşak doku kitlesi de eşlik eder. İlk defa 1921 yılında James Ewing tarafından patolojik kırıkla gelen adolesan bir kız çocuğunda tarif edilmiştir⁽¹⁸⁾. Ewing sarkomun köken aldığı hücreler hala netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılara göre post-ganglionik parasempatetik primordial hücrelerden, bazılarına göre ise mezenkimal kök hücrelerden köken almaktadır^(19, 20).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kanser kayıt verilerine ("Surveillance, Epidemiology and End Results", SEER) göre yıllık insidansı milyonda 3'tür. En sık yaşamın ikinci dekadında (ort yaş:15) ve erkeklerde 1.2 kat daha fazla görülür⁽²¹⁾. Etiyolojisi bilinmemektedir. Osteosarkomun aksine ailesel yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi gösterilememiştir.

Ewing sarkomu küçük yuvarlak mavi hücreli bir tümördür. Bu nedenle hodgkin dışı lenfoma, lösemi, rabdomiyosarkom, nöroblastom gibi diğer çocukluk çağı tümörlerinden ayırt edilmesi gerekir. PAS (+) bir tümördür. "Homer-Wright psedo rözetleri" görülebilir. İmmün histokimyasal çalışmada CD99 %95 sıklıkta pozitifdir. CD99, MIC2 geni tarafından kodlanan bir yüzey glikoproteini olup sensitif ancak spesifik değildir. Lenfoblastik lenfoma, rabdomiyosarkom ve sinovyal sarkomda da pozitif olabilir. Vimentin, NSE, S-100, leu-7 pozitifliği de tanı da yardımcıdır⁽²²⁾. Vakaların büyük çoğunluğunda 22. kromozomda yer alan EWS genini içeren karşılıklı bir translokasyon görülür. En sık EWS-FLI1 füzyon

geninin oluşturduğu t(11;22) (q24;q12) translokasyonu saptanır (% 85). EWS-FLI1 füzyon geninin varlığında prognoz daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber, bu translokasyonların prognoz üzerine etkileri hala tartışmalıdır⁽²³⁾.

Tedavi

Sadece cerrahi ve radyoterapi ile sağlanan lokal kontrol ile hastaların %80-90'ının uzak metastazlar nedeniyle kaybedildiği görülmüş, asıl başarı tedaviye kemoterapinin eklenmesiyle elde edilmiştir. Tedavide genel prensip, biyopsi sonrası uygulanan neoadjuvan kemoterapi, ardından primer bölgenin cerrahi ve/veya radyoterapi ile lokal kontrolü ve tekrar uygulanan adjuvan kemoterapi esasına dayanır. Neoadjuvan tedavi ile kitlenin özellikle kitlenin yumuşak doku komponentinde küçülme beklenmekte, tümör cerrahiye uygun hale getirilmektedir. Tanı anında var olduğu düşünülen mikrometastazlar tedavi edilmekte, tümörün kemoterapiye yanıtı ve nekroz oranı tespit edilmektedir. Günümüzde en çok tercih edilen kemoterapi ajanları vinkristin, doksorubisin, daktinomisin, siklofosfamid, ifosfamid ve etoposiddir⁽²⁴⁾. Neoadjuvan tedavi sonrası hastanın cerrahi açıdan değerlendirilmesi şarttır. Cerrahi uygulanamayan hastalarda veya cerrahi sonrası makroskopik tümörü kalanlarda 55-60 Gy dozunda radyoterapi uygulanması gerekir. Yeterli emniyetli alan ile çıkarılan tümörlerde radyoterapiye gerek yoktur. Ancak cerrahi sınırlarda mikroskopik düzeyde tümör kalmış ise daha düşük dozlarda (45-55 Gy) radyoterapi uygulanır. Bazı merkezlerde kemoterapi sonrası tümörün nekroz oranı düşük ise lokal kontrol yine radyoterapi ile desteklenmektedir⁽²⁵⁾. Adjuvan kemoterapi ile aynı kemoterapi ilaçları kullanılarak tedavi süresi yaklaşık bir yıla tamamlanır.

Cerrahide temel prensip yeterli emniyetli alan bırakarak kitlenin çıkarılması, ekstremitenin korunması ve oluşan defektin uygun bir yöntemle kapatılması esasına dayanır. Osteosarkomla karşılaştırıldığında amputasyonun çok daha nadir uygulandığı görülür. Cerrahi sonrası oluşan defekt otogreftler, allogreftler, endoprotezler veya bunların kombinasyonları kullanılarak kapatılır.

Metastatik hastalık

Ewing sarkomunda tanıda metastaz sıklığı %25 olup en sık akciğer, kemik, lenf bezi ve yumuşak doku metastazlar görülebilir. Tedavide metastaz sayısı ve yeri önemlidir. Tek metastatik lezyonda öncelikli olarak cerrahi düşünülürken çoklu lezyonlarda palyatif amaçlı radyoterapi gündeme gelmektedir⁽²⁶⁾. Bu grup hastada otolog kök hücre naklinin tedaviye katkısı araştırılan çalışmalar yapılmaktadır⁽²⁷⁾.

Prognoz

En önemli prognostik faktör tanıda metastaz varlığıdır. Metastatik olmayan hastalarda 5 yıllık genel yaşam hızları kuzey Amerika ve Avrupa'da %70'lerin üzerine çıkmıştır. Ancak bu hız ülkemizde %50 civarındadır⁽²⁸⁾. Genel yaşam hızları sadece akciğer metastazı olanlarda

%30 iken, kemik ve kemik iliği metastazları olanlarda %10'a iner. Diğer kötü prognostik faktörler; aksiyel kemiklerde yerleşim, tümör hacminin 100 ml veya 8 cm üzerinde olması, hiç cerrahi yapılamamış olması, cerrahi sınırların pozitifliği, nekroz oranının %90'ın altında olması sayılabilir⁽²⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Miller, TT. *Bone Tumors and Tumorlike Conditions: Analysis with Conventional Radiography*. Radiology 2008; 246:662-674.
2. Kutluk, T. *Türkiye'de Pediatrik Kanser Kayıtları. XVIII. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 13 - 17 Mayıs 2014, Bodrum*
3. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82:667-674.
4. Marais LC, Bertie J, Rodseth R et al. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase as predictors of metastases in extremity osteosarcoma. *J Bone Oncol*. 2015; 4:80-84.
5. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am*. 2011; 49:749-765.
6. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997; 202:237-246.
7. Whelan JS, Bielack SS, Marina N et al. EURAMOS collaborators. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015; 26:407-414.
8. Ulaner GA, Magnan H, Healey JH et al. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 202:859-867.
9. Quartuccio N, Fox J, Kuk D et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204:153-160.
10. Simon MA, Biermann JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75:616-621.
11. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;415:4-18.
12. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125:555-581.
13. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009; 152:15-32.
14. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44:973-989.
15. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002; 20:776-790.
16. Meyers PA, Chou AJ. Muramyl tripeptide-phosphatidyl ethanolamine encapsulated in liposomes (L-MTP-PE) in the treatment of osteosarcoma. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 804:307-321
17. Khouiry JD. Ewing sarcoma family of tumors. *Adv Anat Pathol*. 2005; 12:212-220.
18. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc N Y Pathol Soc*. 1921; 21:17-24
19. Thiele CJ. Biology of pediatric peripheral neuroectodermal tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1991; 10:311-319.
20. Torchia EC, Jaishankar S, Baker SJ. Ewing tumor fusion proteins block the differentiation of pluripotent marrow stromal cells. *Cancer Res* 2003; 63:3464-3468.
21. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30:425-430.
22. Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol*. 2014; 31:39-47.

23. Van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:1989-1994.
24. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33:3036-3046.
25. Bacci G, Longhi A, Briccoli A, et al. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:766-772.
26. Casey DL, Wexler LH, Meyers PA et al. Radiation for bone metastases in Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:445-449.
27. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3284-3291.
28. Sari N, Toğral G, Cetindağ MF, Güngör BS, İlhan İE. Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54:19-24.
29. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108-3114.



ENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Dr. Mustafa Büyükcavcı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Endokrin tümörler, endokrin bezler veya nöroendokrin dokulardan köken alan ve çocukluk çağında nadir görülen bir tümör grubudur. Bu grubun bir bölümünü de paratiroid adenom, hiperplazi ve karsinomları; adrenal bezlere ait tümörler (adrenokortikal tümörler, feokromasitoma ve paraganglioma) ve gastrointestinal sistemde bulunan nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan karsinoid tümör, gastrinoma, glukagonoma, insülinoma, VIPoma ve somatostatina gibi gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler oluşturmaktadır.

Summary:

Endocrine tumors arising from endocrine glands and neuroendocrine tissues are rare in childhood. Parathyroid adenomas/hyperplasia and carcinomas, adrenal tumors (adrenocortical tumors, pheochromocytoma and paraganglioma) and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (carcinoid tumors, gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, VIPoma and somatostatinoma) arising from neuroendocrine cells found in gastrointestinal system are in this group of tumors.

PARATİROİD TÜMÖRLERİ

Çocuklarda nadir olarak gözlenen paratiroid beze ait tümörler, bezin hiperplazisi, adenomu ve karsinomlarından oluşmakta ve primer hiperparatiroidizme yol açmaktadırlar. Tüm olguların %80'den fazlasını adenomlar, yaklaşık %17'sini hiperplaziler oluştururken karsinomlar çok az sayıda gözlenmektedir. Bilinen çevresel tek risk faktörü baş-boyun bölgesine iyonize radyasyon uygulanmasıdır. Primer hiperparatiroidizm saptanan çocuklarda etyolojinin önemli bir kısmını multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1, MEN tip 2a ve familial izole hiperparatiroidizm gibi ailesel sendromlar oluşturmaktadır^(1,2). Mevcut hiperplazi ve adenomların zamanla malignite kazanması söz konusu değildir.

Klinik bulgular hiperparatiroidizme ait olup halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı, poliüri, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi nonspesifik bulgulardır. Tanının gecikmesi durumunda nefrolitiazis, akut pankreatit, ke-

ratopati veya kemik tutulumuna ait bulgular gelişebilmektedir^(1,3). Olguların % 80'i başvuru sırasında semptomatik olup, asemptomatik olguların bir kısmı diğer sendromlar sebebiyle yapılan taramalar sırasında tanı almaktadırlar⁽²⁾. Laboratuvar olarak D vitamini düzeyi normal olduğu halde hiperkalsemi, yüksek serum alkalın fosfataz düzeyi ve normal/yüksek serum paratiroid hormon düzeyi gözlenmektedir⁽¹⁾. Paratiroid bezdeki tümörün lokalizasyonu ve iskelet sistemine ait lokal ya da difüz değişikliklerin saptanması için ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve sintigrafi gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır⁽²⁾. Paratiroid karsinomu olan olgularda klinik ve laboratuvar bulgular daha ağır seyretmekte, aynı zamanda komşu doku ve organlara metastazlar gözlenmektedir.

Paratiroid tümörlerin tedavisinde mevcut kitlenin cerrahi olarak çıkartılması gerekmektedir. Operasyon

öncesinde radyonüklid madde verilerek bez lokalizasyonunun belirlenmesi cerrahi başarısını artırmaktadır⁽²⁾. Ancak cerrahi öncesinde hiperkalsemi için hidrasyon ve idrardan kalsiyum atılımını artırmaya veya kemik rezorpsiyonunu azaltmaya yönelik tedaviler uygulanabilir. Paratiroid karsinomunda kitleyle birlikte komşu dokuların (aynı taraftaki tiroid lobu da dahil) ve metastazların da eksizyonu önerilmektedir. Kemoterapinin (dakarbazin, siklofosfamid, 5-FU, vinkristin ve doksorubisin kombinasyonları) etkinliği sınırlı olduğu için pek kullanılmamakta, radyoterapi ise lokal lezyonların kontrolüne yardımcı olmaktadır. Paratiroid karsinomu lokal rekürrensler ve komşu organlara yayılma eğiliminde bir tümördür. Beş yıllık sağkalım oranları %40-%85 arasında değişmektedir⁽¹⁾.

ADRENAL TÜMÖRLER

Adrenokortikal tümörler

Adrenokortikal tümörler (AKT) çoğunlukla 5 yaşından önce ortaya çıkmakta ve benign ya da malign karakterde olabilmektedir. Malign AKT, çocukluk çağı karsinomlarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Olguların özellikle Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, multipl endokrin neoplazi (MEN) 1 ve McCune-Albright gibi sendromlara eşlik etmesi alta yatan genetik yatınlığı akla getirmektedir⁽¹⁾.

Klinikte olguların çoğunluğu, bazılarında hiperkortizolizmin de eşlik ettiği virilizasyonla başvurmakta ve alta yatan endokrinopatinin araştırılması sırasında tanı almaktadır. Nadiren aşırı östrojen salınımına ait bulgular da görülebilmektedir⁽⁴⁾. Ancak ilerleyen dönemde karın ağrısı ve karında kitle gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla şüpheli olgularda hormon düzeylerinin (özellikle dehidroepiandrosteron artışı) kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyolojik değerlendirmeler (özellikle BT ve MRG) metastazların araştırılmasıyla birlikte primer kitlenin tanısı hakkında da fikir verebilmektedir. İçerisinde hemorajik-nekrotik alanlar ve kalsifikasyonlar içeren heterojen bir kitlenin varlığı daha çok maligniteyi düşündürmelidir. Ancak adrenal bölgede kitle tespit edilen bir çocuğun ayırıcı tanısında mutlaka hemanjiyom, nöroblastom, leiomyomeiomyosarkom ve germ hücreli tümör gibi antiteler akla getirilmeli, gerekirse histopatolojik tanıya gidilmelidir^(1, 3, 4).

Pediyatrik AKT'lerde asıl tedavi kitlenin eksizyonudur⁽⁵⁾. Kemoterapi (mitotan içeren rejimler) ancak kitlenin çıkarılamadığı veya metastatik olgularda önerilmektedir. Çocuklarda radyoterapinin yeri hemen hemen yoktur. Erken evre olgularda uzun süreli sağkalım mümkünken metastatik olguların 5 yıllık yaşam şansı sifıra yakındır.

Feokromasitoma, Paraganglioma

Nöral-krestten köken alan endokrin hücre ve organlar paraganglia olarak adlandırılmakta ve kromafin dokuları oluşturmaktadır. Adrenal medulladan kaynaklanan tümörler feokromasitoma, adrenal medulla haricindeki kromafin dokulara ait tümörler ise paraganglioma olarak adlandırılmaktadır. Bu tümörlerin yaklaşık %12'si malign karakterdedir⁽¹⁾. Feokromasitomalar dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminleri veya metabolitlerini (homovanilik asit, metanefrin, normetanefrin) sentezlerken paragangliomalar nonfonksiyonel olabilmektedir. Feokromasitoma, özellikle küçük yaşlarda von Hippel-Lindau, MEN2A, MEN2B ve nörofibrinomatosis gibi sendromların bir parçası olarak görülmektedir.

Olguların çoğunluğu katekolamin sekresyonuna bağlı baş ağrısı, çarpıntı, terleme (feokromasitoma triadı), hipertansiyon, solukluk, tremor, ortostatik hipotansiyon ve senkop gibi bulgularla başvurur^(1, 3, 6). Tanı için plazma ve/veya idrar metanefrin düzeylerindeki artışın gösterilmesi önemlidir. Tümör yerinin belirlenmesi açısından görüntüleme yöntemlerinden 123 ve 131 I-metaityodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi oldukça spesifik^(6, 7).

Kromafin tümörlerin primer tedavisi cerrahi eksizyondur. Tam çıkarılamayan veya metastatik olgularda MIBG ile birlikte kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır⁽³⁾. Cerrahi olarak total eksizyonu sağlanan tümörlerde prognoz çok iyi olmakla birlikte, metastatik olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %34-%60 arasında değişmektedir⁽¹⁾.

GASTROENTEROPANKREATİK TÜMÖRLER

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (NET) pankreas, barsaklar ve bunların embriyolojik kalmıntılarında (timüs ve bronşlar gibi organlarda) köken alan nadir bir tümör grubudur. Nöroendokrin tümörler ve nöroendokrin karsinomlar olarak iki gruba ayrılmaktadır⁽⁸⁾. Ayrıca gastrointestinal yolda, akciğer veya timüste yerleşik tümörler "karsinoid tümör"; pankreasta lokalize tümörler ise "pankreatik endokrin tümörler" olarak da sınıflandırılabilir. Karsinoid tümörler, gastrointestinal sistemin çocukluk çağında en sık görülen tümörleridir⁽¹⁾. Olguların çoğunluğu sporadik olmakla birlikte bazı NETler MEN1, von Hippel-Lindau, nörofibrinomatosis tip 1 ve tüberoskleroz gibi sendromlara eşlik etmektedir⁽⁸⁾.

NETlerin bir kısmı gastrin, serotonin, glukagon, ACTH, kalsitonin, insülin ve vazoaaktif intestinal pepit gibi hormonlar salgılamakta ve fonksiyonel olarak ad-

landırılmaktadır. Nonfonksiyonel olanlar ise klinik etkisi gözlenmeyen pankreatik polipeptit gibi hormonlar sekrete etmektedirler. Klinik semptomlar tümörün bulunduğu yer ve büyüklüğü ya da salgıladığı hormonların etkisi ile ilişkilidir⁽⁸⁾. Kromogranin A, pankreatik polipeptit ve nöron spesifik enolaz gibi belirteçler hem tanıda hem de izlemde kullanılmaktadır. Tümör lokalizasyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından MRG ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra oktreotid sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi gibi fonksiyonel yöntemlerden de yararlanılmaktadır^(1, 9).

Gastroenteropankreatik NET lerin en uygun tedavisi mümkünse cerrahi rezeksiyondur. Rezeke edilemeyen olgularda embolizasyon, radyonüklid tedavi, radyoterapi, kemoterapötik ilaçlar, tirozinkinaz inhibitörleri, uzun etkili somatostatin analogları, oktreotid, lanreotid ve interferon alfa gibi ajanlar kullanılmaktadır^(8, 10).

Karsinoid tümör

Karsinoid tümörlerin %55-75'i ince barsaklar ve apendixte görülmektedir. Olgular daha çok karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon ve invaginasyonla gelmekte, tümör tarafından salgılanan vazoaaktif aminlere bağlı karsinoid sendrom (yüzde kızarıklık, diyare, wheezing, dispne ve ödem) nadiren görülmektedir. Şüphelenilen çocuklarda görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra 24 saatlik idrarda 5-hidroksiindol asetik asit bakılmalıdır. Tedavi cerrahi olup tam rezeksiyonun mümkün olduğu olgularda uzun süreli sağkalım %100'e ulaşabilmektedir. Karsinoid tümörler bronşlardan da köken alabilmekte ve çocuklarda primer akciğer malignitelerinin en sık nedenini oluşturmaktadır^(3, 8).

Gastrinoma

Gastrin salgılayan tümörler olup genellikle maligndirler. Aşırı gastrik asit salgılanmasına bağlı peptik ülser (Zollinger-Ellison sendromu) ve bunun komplikasyonu olarak da karın ağrısı, kanama ve perforasyon görülmektedir. Tanıda hipergastrinemi ile birlikte aşırı asit salgısının varlığı önemlidir⁽¹¹⁾.

Glukagonoma

Diabetes mellitus, ciltte döküntüler, diyare ve kilo kaybı şeklinde klinik bulgu vermektedir⁽⁸⁾.

İnsülinoma

Çoğunluğu benign olan bu tümörler hipoglisemiye sekonder terleme, halsizlik, bilinç değişiklikleri gibi semptomlara yol açmaktadır. Bu bulgularla bazı olgular epilepsi gibi yanlış tanılar alabilmektedir⁽¹²⁾. Tanı için plazma glukoz düzeyinin düşüklüğüne eşlik eden bu semptomlar ve glukoz alımıyla bulguların tamamen düzelmesi tipiktir⁽¹⁾. Tümöre yönelik tedaviyle birlikte hipoglisemiden koruma amaçlı sık karbonhidrat alımı da gerekmektedir.

VİPoma

VİPoma, vazoaaktif intestinal peptit (VİP) salgılayan ve bu salgılarla diyare, hipokalemi ve aklorhidriye (Verner-Morrison sendromu) yol açan pankreatik nöroendokrin tümörlerden birisidir. Açlık VİP düzeyinin yüksekliği ile tanı konulmaktadır. Tedavide tümörün çıkarılmasıyla birlikte gerektiği durumlarda somatostatin analogları ve kemoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır^(1, 13).

Somatostatinoma

Pankreas ya da duodenumda lokalize olan bu tümörler sarılık, intestinal obstrüksiyon, gastrointestinal sistem kanaması, hiperglisemi, diyare, malabsorbsiyon ve kolelitiazis gibi bulgularla ortaya çıkmaktadır. Tanıda yüksek somatostatin seviyeleri yol göstericidir. Yakın zamanda HIF2A (Hypoxia-inducible factor 2A) genindeki mutasyonların somatostatinoma, paraganglioma ve polistemiden oluşan bir sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

MEN SENDROMLARI

Çocukluk çağı endokrin tümörlerin çoğunluğu sporadik olmakla birlikte bazıları MEN sendromları ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sendromların bir parçası olarak gözlenen endokrin tümörler aşağıda verilmiştir:

MEN tip 1: Pitüiter adenomlar, paratiroid adenom/hiperplaziler, Gastroenteropankreatik NET, AKT, feokromasitoma.

MEN tip 2A: Medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma, paratiroid adenom/hiperplaziler.

MEN tip 2B: Medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Waguespack SG, Bauer AJ, Huh W, Ying AK. Endocrine tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011, 1068-97.
2. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack BC Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77: 318-22.
3. Iqbal CW, Wahoff DC. Diagnosis and management of pediatric endocrine neoplasms. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 379-85.
4. Chentli F, Bekkaye I, Azzoug S. Feminizing adrenocortical tumors: Literature review. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19: 332-9.
5. Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, Deutschbein T, Germer CT, Reibetanz J. Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature. *Horm Metab Res*. 2013; 45: 130-6.
6. Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, and Treatment. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25: 119-38.
7. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, Taieb D. 15 years of paraganglioma: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22: T135-45.
8. Johnson PR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors in children. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23: 91-5.
9. Khanna G, O'Dorisio SM, Menda Y, Kirby P, Kao S, Sato Y. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in children and young adults. *Pediatr Radiol*. 2008; 38: 251-9.
10. Taïeb D, Garrigue P, Bardiès M, Abdullah AE, Pacak K. Application and Dosimetric Requirements for Gallium-68-labeled Somatostatin Analogues in Targeted Radionuclide Therapy for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *PET Clin*. 2015; 10: 477-86.
11. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11: 433-41.
12. Gozzi Graf T, Brändle M, Clerici T, l'Allemand D. Insulinoma: only in adults?-case reports and literature review. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 567-74.
13. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, Polyzos A. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 1259-65.
14. Yang C, Sun MG, Matro J, Huynh TT, Rahimpour S, Prchal JT, Lechan R, Lonser R, Pacak K, Zhuang Z. Novel HIF2A mutations disrupt oxygen sensing, leading to polycythemia, paragangliomas, and somatostatinomas. *Blood*. 2013; 121: 2563-6.



ÇOCUK VE ADOLESAN TİROİD KANSERLERİ

Dr. Faruk Güçlü Pınarlı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Tiroid nodülleri çocukluk çağında erişkin yaşa göre daha nadir görülmesine karşın malignite oranı erişkinlere göre 5 kat yüksektir. Tiroid karsinomu çocuklarda en sık görülen endokrin malignite ve adolesan kızlarda ikinci en sık kanserdir. Çocukluk çağı tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu iyi farklılaşmış tümörler olan papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu oluşturur. Medüller tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid kanseri çocukluklarda nadirdir. Farklılaşmış tiroid kanserinin en sık belirtisi boyunda primer tümör ya da lenf bezi metastazlarının neden olduğu kitlenin fark edilmesidir. Bu makalede çocukluk çağı tiroid karsinomlarının etiopatogenezi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve tedavi prensipleri kısaca verilmiştir.

Summary:

Although thyroid nodules are less frequently seen in children than adults, malignancy ratio is 5 times higher. Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy in children and the second most common cancer in adolescent girls. The majority of thyroid cancer in children consists of well-differentiated papillary and follicular carcinomas. Medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid cancer are rare in children. The most common findings of differentiated thyroid carcinoma are palpable thyroid nodules or metastatic lymph nodes in the neck. In this paper, the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment principles of thyroid cancer in children are briefly summarized.

Epidemiyoloji

Çocukluk çağında görülen tiroid nodüllerinin prevalansı erişkinlerdekinin üçte birinden az (%1.5'a karşı %5) olmasına karşın malignite oranı yaklaşık 5 kat yüksektir (%25'e karşı %5). Bu yaş grubunda en sık görülen neoplazi folliküler adenomdur⁽¹⁻⁵⁾. Tiroid karsinomu çocuklarda en sık görülen endokrin malignite olmakla birlikte 20 yaş altındaki kanser vakalarının yalnızca %1.8'ini oluşturur⁽⁶⁾ ve bu hastaların %75'i 15-19 yaşları arasındadır⁽⁷⁾. Tiroid kanseri insidansı <10 yaşta 1/milyon/yıl iken, 15-19 yaş arasında 18/milyon/yıldır ve adolesanlarda E/K oranı 1/5'dir. Bir başka deyişle, 15-19 yaş arasında tiroid kanseri en sık görülen kanser sı-
www.kanservakfi.com

ralamasında sekizinci sırada olmasına karşın, bu yaş grubundaki kızlarda görülen Hodgkin lenfomadan sonra ikinci en sık kanserdir^(8,9).

Etiyoloji

Tiroid nodüllerinin gelişiminde iyot eksikliği ve radyasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Ailede tiroid hastalığı öyküsü ve bazı genetik sendromlar da riski arttırmaktadır. Radyasyon maruziyeti tiroid karsinomu gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür⁽¹⁰⁾. Çocukluk çağı kanserinden iyileşmiş olan hastalarda tiroid karsinomu gelişme oranı %10'dur ve boyun bölgesine 20-25 Gy radyoterapi almış olan hastalarda kanser riski 14 kat art-

mıştır^(11, 12). İlginç olarak, radyoterapi almayan kanserli çocuklarda da uzun dönemde tiroid malignite riski yüksektir ve radyoterapi dozu 25 Gy'in üzerine çıkıldıkça tiroid karsinomu riski paradoksal olarak azalmaktadır⁽¹³⁾. Çernobil nükleer kazasında olduğu gibi yüksek doz iyonize radyasyon tiroid kanseri riskini arttırırken, tanısall amaçlı düşük doz radyoaktif iyot verilmesinin tümöre geneze yol açacak düzeyin altında olduğu bildirilmiştir^(4, 14). Pediatrik iyi farklılaşmış tiroid kanser riskinin yüksek olduğu diğer durumlar familiyal adenomatöz polipozis, Cowden sendromu, Carney sendromu, Werner sendromu, Dicer1 sendromu, PTEN hamartoma tümör sendromu ile Hashimoto tiroiditi gibi immün tiroid hastalıklarıdır^(1, 5, 15). RAS-RAF-MEK-ERK (mitogen-activated protein kinase) yolağının aktivasyonunun da tiroid malignitelerinde rol oynadığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Erişkinlerde sık görülen BRAF mutasyonları çocuklarda nadir iken⁽¹⁷⁾, RET/PTC rearrangement'ları pediatrik papiller tiroid karsinomu (PTK)'nda sık görülmektedir⁽¹⁸⁾. Folliküler tiroid karsinomu (FTK) tanısı alan tüm çocuklarda da PTEN mutasyonu çalışılmalı ve özellikle makrosefali saptanan hastalarda PTEN hamartoma tümör sendromu araştırılmalıdır. Medüller tiroid kanseri (MTK) RET protoonkogeninin dominan kalıtılan ya da de novo mutasyonu sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır ve tüm MTK'lı çocuklar MEN Tip2A ve Tip2B sendromları açısından araştırılmalıdır.

Histopatoloji

Çocukluk çağı tiroid karsinomlarının yaklaşık %90'ı "iyi farklılaşmış" histolojiye sahiptir; bunların %70'ini PTK, %20'sini FTK oluşturur. MTK pediatrik olguların %10'undan azını kapsar ve anaplastik tiroid kanseri (ATK) çocukluk çağında çok nadirdir. Çernobil kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocukların çoğunluğunu oluşturduğu 740 hastayı kapsayan bir çalışmada tümörlerin %90'ının papiller, %5'inin folliküler ve %0.4'ünün medüller histolojili olduğu bildirilmiştir^(3, 4).

Klinik

Farklılaşmış tiroid kanserinin en sık belirtisi boyunda primer tümör ya da lenf bezi metastazlarının neden olduğu kitlenin fark edilmesidir. Hastaların büyük çoğunluğu 10 yaşından büyüktür ve palpe edilebilen asemptomatik tiroid nodülleri vardır; ancak palpal nodül olmadan servikal lenf nodu metastazları da ortaya çıkabilir. Tiroid nodülleri çoğunlukla asemptomatik iken toksik nodülü olan hastalarda hipertiroidinin klasik belirti ve bulguları ortaya çıkabilir. Büyük ve fikse tiroid nodülü, servikal lenfadenopati, radyasyon maruziyet öyküsü ve tiroid karsinomunun sık görüldüğü hastalıkların

bulunması maliynite şüphesini arttırır. Çocuk ve adolesan hastalarda bölgesel lenf bezi tutulumu ve tiroid dışına (özellikle akciğerlere) metastaz oranı erişkinlere göre yüksek olmasına karşın, hastalıktan ölüm oranı daha düşüktür⁽³⁻⁵⁾.

PTK ve FTK klinik özellik olarak farklılık gösterirler: PTK çoğunlukla multifokal ve bilateraldir ve hastaların büyük kısmında servikal lenf bezi metastazları bulunur. Akciğer metastazları hastaların %25'inde vardır ve genellikle yaygın bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalarda görülür⁽¹⁹⁻²³⁾. FTK çocuklarda PTK'ya göre genellikle daha az agresif seyir gösterir, tipik olarak tek taraflıdır, lokal olarak invazif değildir, rekürrens riski düşüktür ve agresif varyantları haricinde bölgesel lenf bezi yayılımı nadirdir. PTK'dan farklı olarak lenf nodu yayılımı olmasa bile başlangıçta akciğer ve kemiğe hematogen metastaz yapmaya eğilimli olmasına karşın prognozu çok iyidir⁽⁵⁾. Pediatrik MTK'lı hastalar sendromik bulgularla başvurabilirler; MTK en sık palpe edilen tiroid nodülü ve/veya servikal lenfadenopati ile tanı alır. Herediter MTK tipik olarak bilateral ve multifokaldır; lenf nodu metastazları mikroskobik hastalığın başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkmasına karşın tanı sırasında genellikle servikal bölge tutulmuştur. Sık görülen uzak yayılım yerleri toraks içi lenf bezleri, akciğer, karaciğer, kemik ve kemik iliğidir. MTK hücreleri tümör göstergesi olarak kullanılan kalsitonin ve karsinoembryonik antijen salgırlar^(3, 4).

Tiroid bezini ve boyun lenf bezlerini değerlendirmek amacı ile USG ve akciğer grafisi ilk yapılacak tetkiklerdir⁽²⁾. USG'de nodülün hiperekoik ya da tamamen kistik olması, homojen iç yapı göstermesi, translüsen halo ya da yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar izlenmesi ve düzgün sınırlara sahip olması beniyin özellikleridir. Hipekoik patern, subkapsüler yerleşim, artmış perinodular ve intranodüler vaskülarizasyon, mikrokalsifikasyonlar ve düzensiz sınırlar maliyniteyi düşündürür^(1, 4). Biyopsi yapılacak nodülü belirlerken boyuttan çok bu özelliklerin dikkate alınması önerilmektedir. Tiroid fonksiyon testleri çoğunlukla normaldir. TSH düzeyinin düşük olduğu olgularda hiperaktif nodül olasılığını yüksektir ve tiroid sintigrafisi yapılması gerekir. Yüksek maliynite oranı nedeni ile çocuklardaki tüm hiperaktif nodüllerin çıkarılması önerilmektedir, öncesinde İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmasına gerek yoktur⁽⁵⁾. Tiroglobülin düzeyi beniyin süreçlerde de yükseldiği için rutin olarak istenmemekle birlikte farklılaşmış tiroid kanserinde yapımı arttığı için maliynite tanısı konulduktan sonra mutlaka bakılmalıdır. Tiroid otoantikorları da tiroid karsinomlu hastalarda %25 oranında yüksek bulunur ve tiroglobulin düzeyinin yorumunda güçlüğü neden olabilir^(4, 24). Medüller tiroid karsinomu

pediatrik yaş grubunda nadir görüldüğü için serum kalsitonin düzeyine alınması tartışmalıdır. Radyoaktif iyot ya da ^{99m}Tc -pertechnetate sintigrafisi düşük TSH sap-tanan hastalar dışında yardımcı değildir^(1-5, 24). İİAB ta-nıda ve cerrahi planlamada kullanılan en yararlı yöntem-dir. Pediatrik tiroid nodüllerin ayırıcı tanısında İİAB'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %81 olarak bulunmuştur⁽²⁵⁾. Tanısal olmayan ya da önemi belirsiz atipi varlığında İİAB tekrarı ya da cerrahi önerilmektedir. Benign sito-loji varlığında yıllık fizik muayene ve USG ile izlem önerilmektedir; nodülün belirgin olarak büyümesi duru-munda İİAB tekrarlanır^(24, 26). Büyük ve fiks tiroid kar-sinomu ya da kitlevi metastatik lenf bezi varlığında üst mediasten, retrofarengeal, parafarengeal ve subklavikü-ler bölgelerin değerlendirilmesinde USG yetersiz kala-bileceğinden BT/MRG gereklidir⁽²⁷⁾. Yaygın servikal lenf bezi metastazı olan PTK olgularında kontrastsız akciğer BT de yapılmalıdır ancak minimal tutulumda ge-rekli değildir. Kemik sintigrafisi ya da PET-BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir⁽³⁻⁵⁾. PTK'da akciğer metas-tazı tipik olarak özellikle bazallerde çok sayıda küçük nodüller-milier görünüm- ile karakterizedir. FTK'nın lenf nodu yayılımı sık değildir ancak hematojen yolla akciğer ve kemik metastazları yapmaya eğilimlidir⁽¹⁻⁵⁾.

Evreleme

American Thyroid Association (ATA) 2009 tiroid kanser rehberinde iyi farklılaşmış tiplerde TNM sınıfla-masının kullanılmasını önermiştir. Bununla birlikte, Ev-re I (uzak metastaz yok) ve Evre II (uzak metastaz var)'den oluşan bu sınıflamada mikroskobik düzeyde hastalık, tiroide sınırlı tek lezyon ve yaygın lokal ve böl-gesel lenf nodu metastazı olan hastaların hepsi evre I olarak nitelendirilmektedir. TNM sınıflamasının ötesin-de persistans/rekürrens riskine dayalı bir evrelemeye ge-reksinin vardır. Bu nedenle ATA PTK'da boyunda per-sistan hastalık riskini ve hangi hastaların uzak metastaz açısından taranması gerektiğini belirlemek üzere bir risk sınıflaması önermiştir⁽⁵⁾: Pediatrik PTK ATA risk sınıf-lamasına göre:

1. ATA Pediatrik Düşük Risk

Tiroide sınırlı hastalık, N0, Nx ya da tesadüfi (insi-dental-az sayıda santral boyun lenf nodlarına sınırlı mik-rokobik metastaz) N1a. Bu hastalarda uzak metastaz riski minimaldir ancak özellikle santral lenf nodu dis-seksiyonu yapılmayan hastalarda boyunda rezidü hasta-lık riski vardır.

2. ATA Pediatrik Orta Risk

Yaygın N1a ya da N1b hastalık. Bu hastalarda da uzak metastaz riski düşüktür ancak metastatik lenf nod-

larının inkomplet rezeksiyon olasılığı ve persistan ser-vikal hastalık riski yüksektir.

3. ATA Pediatrik Yüksek Risk

Bölgesel yaygın hastalık (yaygın N1b) ya da lokal invazif hastalık (T4), uzak metastaz olabilir ya da olma-yabilir. Bu gruptaki hastalar inkomplet rezeksiyon, per-sistan hastalık ve uzak metastaz açısından en yüksek ris-ki taşırlar.

Pediatrik FTK'lar invazyon yaygınlığına göre iki gruba ayrılmaktadır: minimal invazif ve yaygın invazif. Yalnızca mikroskobik kapsüller invazyonu ve/veya sı-nırlı vasküler invazyonu olan tümörler minimal invazif olarak sınıflandırılırken, kan damarlarına ya da komşu tiroid dokusuna yaygın infiltrasyon gösteren ve sıklıkla kapsülü olmayan karsinomlar yaygın invazif olarak ni-telendirilir (ATA). Minimal invazif FTK'nın rekürrens ve metastaz riski çok düşük olmakla birlikte, özellikle 3 damardan fazlasını tutan yaygın invazif hastalığın eriş-kinlerde mortalite ve morbiditesi yüksektir^(3-5, 28-30).

Tedavi

Total tiroidektomi tedavinin ilk ve en önemli basa-mağıdır; özellikle <10 yaş, radyasyon maruziyeti ve ai-lede tiroid kanseri varlığında uygulanmakla birlikte, ço-cukluk çağında multifokal hastalık ve/veya metastatik hastalık oranı yüksek olduğu için hemen her zaman ter-cih edilmektedir. Total tiroidektomi adjuvan radyoaktif iyot tedavisini de kolaylaştırmaktadır. Adolesanlarda ve <1cm çapındaki lokalize tümörlerde lobektomi ya da ist-mektomi de gündeme gelebilir. PTK'lı hastalarda total tiroidektominin yeterli olduğu kabul edilmekte, yalnızca tiroid dışına gros uzanımı olan ve lokal ileri evreli yük-sek riskli hastalarda santral kompartmantal profilaktik lenf nodu disseksiyonu yapılabileceği bildirilmektedir. Lenf bezi tutulumu olan olgularda ise kapsamlı ve kom-partmana yönelik disseksiyon yapılmalıdır. Cerrahi ön-cesi lateral boyun lenf bezi tutulumunun sitolojik olarak doğrulanması halinde lateral boyun disseksiyonu (seviye III, IV, anterior V ve II) yapılır. FTK'da benzer bir yak-laşım kabul edilmekle birlikte, minimal invazif tiplerde ipsilateral lobektomi ve istmektominin yeterli olacağı, yaygın invazif tiplerde, özellikle tümör >4cm ve/veya 3 damardan fazla tutulum varsa total tiroidektomi yapıl-ması gerektiği bildirilmektedir^(3-5, 28-30).

Radyoaktif iyot tedavisi artık tiroid dokusunu ablas-yona uğratarak rezidü ya da rekürren tümörün saptan-masını kolaylaştırmak ve iyot tutan hastalığı yok etmek amacıyla yapılmaktadır. Buna karşın ikincil maliynite riski nedeniyle bu tedavi yüksek riskli hastalara (trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus ya da diğer vital organ

invazyonu; kitlevi lenf nodu metastazı; uzak metastazlar) saklanmalıdır. Pediatrik PTK'da ATA sınıflamasında orta ve yüksek riskli hastalara TSH ile uyarılmış tiroglobulin ve ¹²³I sintigrafi sonuçlarına göre ¹³¹I ablasyon tedavisi endikasyonuna karar verilmesi önerilmektedir. İyi farklılaşmış tiroid karsinomlarının TSH'nın trofik etkisi ile büyüme olasılığı nedeniyle TSH baskılayıcı tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi yapamayan ve radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermeyen progresif hastalık varlığında doksorubisin temelli sitotoksik kemoterapi kullanılmışsa da etkinliği sınırlıdır^(4, 5, 24, 31, 32). Son yıllarda refrakter tiroid karsinomu için kullanılan hedef tedavilerden yararı gösterilen en önemli ajan sorafenib'dir⁽³³⁾.

MTK için risk altında olan bireylerde RET mutasyonlarının saptanarak erken yaşta tiroidektomi yapılması gereklidir; aksi takdirde yavaş klinik ilerlemeye karşın kür elde etmek çok güçtür. Profilaktik tiroidektomi sırasında gerekli olmasa da MTK gelişen hastalarda rutin santral kompartmantal boyun disseksiyonu ve lateral boyun tutulumu olan hastalarda lateral kompartman disseksiyonu yapılmalıdır. Yaygın boyun ve mediasten tu-

tulumu olan hastalarda RT uygulanabilir. MTK radyoaktif iyot tutmadığı için ¹³¹I ablasyon tedavisinin yeri yoktur. MTK sitotoksik kemoterapiye de duyarlı değildir; Tirozin kinazları hedefleyerek RET inhibisyonu yapan vandetanib ve cabozantinib ümit vaat eden yeni ajanlardır^(3, 4).

Prognoz ve İzlem

Çocuklarda iyi farklılaşmış tiroid karsinomunda güncel tedaviler ile 10 yıllık yaşam oranı %100'e yaklaşmıştır. Erkek cinsiyet, <10 yaş, papiller dışı histoloji, kapsül invazyonu, yumuşak doku invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, rezidü tiroid dokusu ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır^(4, 5, 8). İyi farklılaşmış tiroid kanserinin tedavi sonrasında izleminde TSH supresyonu, tiroglobulin ve antitiroid antikor düzey takibi, rutin boyun USG ve gereği halinde sintigrafi ve ileri görüntüleme yapılması önerilmektedir^(4, 5, 8). Nadir görülen MTK ve ATK'nın prognozu daha kötü olup, tedavi ve izlemi bu konuda uzmanlaşmış birimler tarafından düzenlenen rehberler çerçevesinde^(34, 35) yürütülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Niedziala M: *Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children*, *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13: 427-453.
2. Osipoff JN, Wilson TA: *Consultation with the specialist, Thyroid nodules*, *Pediatr Rev*, 2012, 33: 75-81.
3. Goldberg JM, Pappo AS, Bishop M. *Rare Tumors of Childhood*. In: Orkin SH, Fisher DE, Gindburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (Eds) *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, Eight Edition, Philadelphia, Elsevier, 2015, 2126-2129.
4. Waguespack SG, Huh WW, Bauer AJ. *Endocrine Tumors*. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Seventh Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016, 926-933.
5. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinanuer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S. *Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer, Thyroid*, 2015, 25: 716-759.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*.
7. Blayer A OLM, Barr R, Ries LA: *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age including SEER incidence and survival: 1975-2000*, 2006, National Cancer Institute.
8. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE: *Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients*, *J Surg Res*, 2009, 156: 167–172.
9. Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, Carozza SE: *Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992–1997*, *J Adolesc Health*, 2003, 32: 405–415.
10. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE, Meadows AT, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, for the Late Effects Study Group: *Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer*, *Cancer Res*, 1991, 51: 2885-2888.
11. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Friedman DL, Neglia JP, Meadows AT, Donaldson SS, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD: *Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large*

- cohort study: an update from the childhood cancer survivor study, *Radiat Res*, 2010, 174:741-52.
12. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Jenkinson HC, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group: Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer, *JAMA*, 2011, 305:2311-9.
 13. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort, 2009, *J Clin Oncol* 27:2356-2362.
 14. Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S: Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present, *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51:748-62.
 15. DeLellis RA: Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*, 2006, 94:662-669.
 16. Yamashita S, Saenko V: Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3:422-429.
 17. Penko K, Livezey J, Fenton C, Patel A, Nicholson D, Flora M, Oakley K, Tuttle RM, Francis G: BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients, *Thyroid*, 2005, 15:320-325.
 18. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM: The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85:1170-1175.
 19. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Segal K: Thyroid cancer in children: management and outcome experience of a referral center, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135:581-584.
 20. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM: Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades, *Surgery*, 1998, 104:1157-1166.
 21. Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H: Papillary thyroid cancer in children and adolescents does not differ in growth pattern and metastatic behavior. *J Pediatr*, 2010, 157:648-652.
 22. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D: Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course, *Thyroid*, 2010 20:375-380.
 23. Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Nakayama H, Hirakawa S, Yukawa N, Rino Y, Masuda M, Ito K: Treatment strategy of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical significance of the initial nodal manifestation, *Ann Surg Oncol*, 2009;16:3442-3449.
 24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid*, 2009, 19:1167-214.
 25. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK: Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis, *J Pediatr Surg*, 2009, 44:2184-2191.
 26. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA: Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, *Diagn Cytopathol*, 2008, 36:442-448.
 27. Hwang HS, Orloff LA: Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer, *Laryngoscope*, 2011, 121:487-491.
 28. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, Beaulieu A, Tanda ML, Sessa F: Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), *Langenbecks Arch Surg* 2014, 399:165-184.
 29. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis, *Cancer*, 2004, 100:1123-1129.
 30. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, Lamba M, Nair BD: Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hürthle cell and papillary thyroid carcinoma, *Pathology*, 2002, 34:239-244.
 31. Hung W, Sarlis NJ: Current controversies in the management of pediatric patients with well-differen-

- tiated nonmedullary thyroid cancer: a review, Thyroid*, 2002, 12:683-702.
32. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, Hamilton J, Wherrett D, Forte V, Daneman D: Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19:1377-1393.
33. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE: The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma, *Thyroid*, 2009, 19:407-412.
34. Wells SA Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 2015,25:567-609.
35. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR, Tuttle RM. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer for the American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. *Thyroid*, 2012,22:1104-1139.



HİPOFİZ ADENOMLARI

Dr. Faruk Güçlü Pınarlı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Hipofiz adenomu ön hipofiz bezinden kaynaklanan benign bir tümördür. En sık belirti ve bulguları hormon salgısına bağlı olmakla birlikte kitle etkisi nedeniyle görme bozuklukları, baş ağrısı ve oftalmopleji de görülebilir. Çocukluk çağı hipofiz adenomları en sık prolaktin, adrenokortikotrop hormon ve büyüme hormonu salgırlar. Bu makalede çocukluk çağı hipofiz adenomlarına tanı ve tedavi yaklaşımı kısaca özetlenmiştir.

Summary:

Pituitary adenoma is a benign neoplasm that arises from the anterior pituitary gland. The most common findings are signs or symptoms related to hormone hypersecretion or visual deficits, headache and ophthalmoplegia as a result of mass effect. Prolactin, adrenocorticotrophic hormone and growth hormone secreting adenomas are the most common pituitary adenomas in childhood. In this paper, a brief discussion summarizing the diagnosis and management of pituitary adenomas in children is made.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hipofiz adenomu (HA), çocukluk çağı supratentoriyel tümörlerinin %1.6-2.7'sini oluşturan, ön hipofiz kaynaklı, genellikle benign monoklonal bir tümördür. Kızlarda ve adolesanlarda daha sık görülür; hastaların %75'den fazlası 12 yaşından büyük çocuklardır. Adolesan çağda ve primer endokrin bozukluk varlığında (örn. ağır primer hipotiroidi) hipofiz bezinde belirgin hiperplazi meydana gelebilir ve neoplaziyi taklit edebilir. Hipotalamik hormonlar korikotropin salgılayıcı hormon (corticotropin releasin hormone -CRH) ve büyüme hormonu (GH) salgılayıcı hormon (growth hormone releasing hormone-GHRH)'un ekotopik olarak salgılanması da hipofiz hiperplazisine ve aşırı hormon üretimine neden olabilir. Var olan bir tümörün infarktı ya da içine kanaması sonucu hipofizer apopleksi ortaya çıkabilir. Çocukluk çağında hipofize metastaz yapan tümörler son derece nadirdir⁽¹⁻³⁾.

www.kanservakfi.com

Hipofiz adenomu gelişimi genetik anormallikler, çevresel faktörler ve hipotalamik, hipofizer ve periferel düzeyde bozukluklara bağlıdır. Hipofiz adenomları ile birliktelik gösteren genetik sendromlar MEN1, Carney kompleksi, tuberoskleroz ve McCune-Albright sendromudur⁽¹⁾.

Klinik Bulgular ve Tanı

Hipofiz tümörlü hastaların başvuru nedeni genellikle hormon fazlalığına ya da kitle etkisinin yol açtığı görme bozukluğu (tipik olarak bitemporal hemianopsi), baş ağrısı ya da oftalmoplejiye bağlı belirtilerdir. Prolaktinin (PRL) fazla salgılanması ya da büyük hipofiz adenomlarının normal adenohipofiz dokusunu basılayarak hormon sekresyonunu engellemesi hastalarda büyüme geriliği ve puberte gecikmesine yol açabilir. Hipofiz tümörleri birden çok hormon salgılayabilir; en sık görülen GH ve PRL birlikteliğidir. Diabetes insipidus benign sella kitlelerinin tipik bulgusu değildir⁽¹⁻³⁾.

Hipofiz adenomu düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken değerlendirmeler kontrastlı MRG, hiper ve hipopituitarizm açısından hormon düzeylerinin bakılması ve görme alanı muayenesidir⁽⁴⁾. MRG yapılamayan hastalarda BT'de kalsifikasyonların gösterilmesi (kraniofarinjioma için patognomoniktir) yararlı olabilir. En büyük çapı ≤ 1 cm olan tümörler mikroadenom, >1 cm olanlar makroadenom olarak tanımlanır.

Prolaktin salgılayan adenomlar (Prolaktinoma, Laktotrof adenoma) çocukluk çağında en sık görülen HA'dır. Prepubertal çocuklarda kitle etkisi ya da gecikmiş puberte başvuru nedeni iken, adolesanlarda amenore (kızlar), galaktore (her iki cinsiyet) ve nadiren jinekoma (erkekler) görülür^(5,6). PRL düzeyleri yüksek olan hastalarda, GH sekresyon olasılığı nedeniyle, IGF-1 düzeyi de istenmelidir. Prolaktinomlar, görme bozukluğu olsa bile, dopamin antagonistleri bromocriptine ya da cabergoline ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir⁽¹⁾.

ACTH salgılayan adenomlar (Kortikotrof adenoma, Cushing Hastalığı) çocuklarda ikinci en sık HA'dır ve hipofiz tümörü tanısı ile ameliyat edilen hastaların 1/3'ünde görülür. Ortalama tanı yaşı 14 olmakla birlikte, prepubertal çocuklarda en sık görülen adenom tipidir. Semptomlar yavaş başlar ve kilo alımı, obezite, büyüme geriliği, strialar, hirsutizm, akne, hipertansiyon ve tipik kuşingoid fenotip ortaya çıkar. Cerrahi ve radyoterapi ile kür elde edilemeyen hastalarda kortizol sentez inhibitörleri kullanılabilir^(1,3).

GH salgılayan adenomlar (Somatotrof adenoma/jigantizm/akromegali) çocuklarda üçüncü en sık HA'dır. Hızlı büyüme, kaba yüz görünümü, frontal belirginleşme, prognatizm, orantısız büyük el ve ayakların yanı sıra kitle etkisine bağlı belirti ve bulgular, puberte gecikmesi ve menstrüel düzensizlikler başvuru nedeni olabilir. IGF-1 düzeyi ilk yapılacak testtir; oral glukoz tolerans testi ve GH testi de yardımcı olabilir. Tedavi cerrahidir; kür sağlanamayan hastalarda somatostatin analogları (octreotide, lanreotide) ve/veya dopamin antagonisti cabergoline ile GH sekresyonu baskılanabilir⁽¹⁾.

Hipofiz kansinömları önceden var olan invazif adenom zemininde uzun bir latent period sonrasında gelişen kraniyospinal ve sistemik yayılım potansiyeli olan ma-

liyn tümörlerdir. Çocukluk çağında son derece nadir görülürler. Sıklıkla beniyin tümörlere benzer şekilde hormon salgırlar ve metastatik lezyonlar nadiren başvuru belirtisidir. Multimodal tedavi yaklaşımına karşın prognoz çok kötüdür ve ortalama yaşam 2 yıldır⁽⁷⁾.

Sınıflama ve Prognoz

Bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında tipik HA, atipik HA ve hipofiz kansinömları (HK) olarak yer almıştır. Atipik HA, metastaz yapmayan ancak agresif davranış gösteren, yüksek mitotik indeksli ve Ki-67 $>3\%$ olan bir tümördür. ACTH salgılamayan pediatrik hipofiz makroadenomlarının hastalıklı yaşam oranı daha düşüktür, yoğun multimodal tedavi gereklidir ve hipopituitarizm riski yüksektir. Hipofiz adenomlarında mortalite düşük olmasına karşın, cerrahi komplikasyonlar ve/veya hipopituitarizm ciddi morbiditeye yol açabilir⁽¹⁾.

Tedavi ve İzlem

Prolaktinoma dışında hormonal olarak aktif tümörlerde transfenoidal rezeksiyon uygun tedavi yöntemidir. Kitle etkisine yol açan ya da hipopituitarizme neden olan makroadenomlarda, hipofizer apoplekside, medikal tedavi tolere edilemez ya da yanıtsız ise ve küçük sella kitleleri ciddi baş ağrısına yol açıyorsa da cerrahi tercih edilmelidir. Tümör çapı 2cm'in üzerine çıktığında ya da kavernöz sinüs invazyonu veya belirgin suprasellar uzanım varsa tam rezeksiyon yapılamayabilir. Kontrol edilemeyen fonksiyonel tümörlerde ya da hormon salgılamayan ancak hızlı büyüyen tümörlerde radyoterapi uygulanabilir^(1,8).

Geç Etkiler ve Komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyonlar hipopituitarizm, kavernöz sinüs kanaması, geçici ya da kalıcı diabetes insipidus, uygunsuz ADH sendromu, BOS kaçağı ve menenjitir. Radyoterapi de yavaş gelişen hipopituitarizm, optik nöropatiye bağlı görme defisiti, nekroz, ikincil neoplazi (en sık meninjioma ve glioma), kognitif bozukluklar ve serebrovasküler olaylara neden olabilir^(1,9).

KAYNAKLAR

1. Waguespack SG, Huh WW, Bauer AJ. *Endocrine Tumors*. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology, Seventh Edition*, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016, 926-933
2. Lafferty AR, Chrousos GP: Pituitary tumors in children and adolescents, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 84: 4317-4323.
3. Kunwar S, Wilson CB: Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 4385-4389.
4. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr: Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res*, 2006, 34: 83-104.
5. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G: Prolactinomas in children and adolescents. *Clinical presentation and long-term follow-up*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 2777-2780.
6. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A: Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13: 261-267.
7. Lopes MB, Scheithauer BW, Schiff D: Pituitary carcinoma: diagnosis and treatment, *Endocrine*, 2005, 28: 115-121.
8. Chandler WF, Barkan AL: Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37: 51-66.
9. Minniti G, Gilbert DC, Brada M: Modern techniques for pituitary radiotherapy, *Rev Endocr Metab Disord*, 2009, 10: 135-144.



NAZOFARİNGKS KANSERİ

Dr. Hilmi Apak⁽¹⁾, Dr. Ferhan Akıcı⁽²⁾

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağında baş-boyun kanserleri oldukça nadirdir. Nazofarengeal kanserler (NFK) erişkinden farklı olarak Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidirler, indifransiye tipi daha siktır ve lokal-ileri evre olarak başvurulur. Dünya sağlık örgütü tarafından nazofarengeal kanserlerin histolojik olarak üç tipi WHO-1, WHO-2 ve çocuklarda en sık rastlanan WHO-3 tipi vardır. Evre, histolojik tip ve radyasyon dozu prognostik öneme sahiptir. Kemoterapi ve sonrasında radyoterapi alan hastalar sadece radyoterapi alan hastalardan daha iyi prognoza sahiptirler.

Summary:

Head and neck malignancies are rare in pediatric patients. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) in children is distinguishable from the adult form by its close association with Epstein-Barrvirus (EBV) infection, a higher rate of undifferentiated histology, and a greater incidence of advanced locoregional disease. The three types of nasopharyngeal carcinoma are characterized by histologic type. Classified by the World Health Organization (WHO), they are WHO-1, WHO-2, and WHO-3, which is most common in children. Stage, histology and dose of radiation, are statistically significant prognostic variables. Patients treated with chemotherapy followed by irradiation had a better outcome than those treated with radiation alone.

Çocukluk çağında orofaringeal kanserler nadirdir^(1,2,3). Nazofaringeal kanserler nazofarinksin epitelyal (skua-möz hücreli) kanseridir. Çocukluk çağında olguların çoğunluğu indifransiye tiptedir. İndifernsiye histoloji de Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidir ve tümör hücrelerinde EBV saptanır.Çocukluk çağında ayrıca hastalık genellikle bölgesel olarak ilerlemiş olarak görülür ve metastaz olasılığı nedeni ile erişkin hastalığından farklıdır. Bu nedenle çocukluk çağında iyi tolere edilen sistemik kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi sağkalımı yükseltmektedir⁽⁴⁾.

Epidemiyoloji

Nazofarinks Kanseri çocukluk çağında nazofarinkste yerleşen kanserlerin %20-50 sini oluşturmaktadır. Asya ülkelerinden Çin’de bazı bölgelerde 100.000’de 15-30

‘a kadar artış göstermektedir⁽⁵⁾. Ülkemizde de diğer ülkeler ile kıyaslandığında yüksek oranlardan söz edilebilir^(6,7,8). Hastalığın endemik olarak görüldüğü ülkelerde aile içi kanserler bildirilmiştir. Bu nedenle Çin’de nazofarinks kanserinin erken tanısı için EBV’ye özel IgA taraması yapılmaktadır. Etiyopatogeneizde Human PapillomaVirus (HPV) tip 11 ve 16’nın da nazofarinks kanseri ilişkisi üzerinde durulmaktadır^(9,10). Bu hastalarda immünolojik yanıtın bozuk olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾. Bu hastalarda lenfosit yanıtının bozulmuş olduğu, periferik kan ve tümör hücrelerinde CD8 hücrelerin az olduğu gösterilmiştir. Bunların dışında sigara, egsoz dumanı, uçucu nitrozamin içeren kurutulmuş bazı besinlerin, aromatik hidrokarbon içeren tütsülerin ve bazı bitki çayları gibi çeşitli dış etmenlerin de EBV reaktivastonu üzerinden bu hastalığın gelişmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür⁽⁴⁾.

Histopatoloji

Nazofarinks kanserleri 3 alt gruba ayrılır. Keratinize yassı epitel hücreli kanser (Tip 1), Keratinize olmayan epidermoid kanser (Tip 2), İndiferansiye kanser (Tip 3)(xii). Tip 1’de hücrelerde ve hücreler arasında keratinizasyon vardır. Tip 2’de iğsi, oval veya uzunca çekirdekli dar sitoplazmalı hücre demetleri veya toplulukları görülür. Tip iki pleomorfik ve lenfosit infiltrasyonu olarak ikiye ayrılır. Tip 3 ise çocukluk çağında en ık görülen ve belirgin çekirdekçik içeren yuvarlak indiferansiye hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri arasında belirgin lenfosit infiltrasyonu olup olmamasına göre iki tipe ayrılır.

Klinik

Boyun bölgesinde, bir ya da iki taraflı, ağrısız, sert, iki haftadan uzun süredir kaybolmayan kitleler hastayı doktora getiren en önemli belirtidir. Lenfadenomegaliler hastaların %70-90’ında boyunda supraklavikuler ve parotis çevresinde saptanır. Hastaların %50’sinde boyun metastazı iki taraflıdır. Nazofarenkse yerleşen tümörler uzun süre sessiz kalıp, komşu organ hasarlarına neden olunca belirti verirler. Özellikle tek taraflı burun tıkanıklığı, burun kanaması ya da burundan kanlı akıntı, genizden konuşma gibi belirtiler gelişebilir. Ayrıca kulak ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, genellikle tek taraflı işitme kaybı, kronik otit, östaki tüpü tıkanıklığına bağlı ortaya çıkabilir. Çene hareketlerinde ve gülerken ağrıya, yumuşak damak hareketlerinde bozukluk ve yutma güçlüğüne neden olabilir. Kafa tabanına yayılarak kranyal sinir felçlerine neden olarak görme kaybı, çift görme, pitoz, disfaji, tat bozukluğu, ses kısıklığına ve baş ağrısına, yol açabilir^(1, 4, 5, 13). Nazofarenks kanserine sahip bazı hastalarda bazen hiçbir belirti görülmezken bazı hastalar da ise klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın yalnız lenf bezlerinde metataz görülebilir. Belirtilerin ortaya çıkma süresi ortalama 5-6 ay olup bir aydan iki yıla kadar uzayabilir, semptom süresi uzadıkça ileri evre hastalık oranı artar^(3, 8). En sık kemikler (%67) olmak üzere, karaciğer(%30), kemik iliği (%23), akciğer(%20) ve mediasten uzak metastaz yerleşim yerleridir. Metastatik hastalıktan dolayı kemik ağrıları ve tutulan organ disfonksiyonları ya da ateş, kas ve eklem ağrıları oluşabilir. Çocuklarda sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonları ve adenoid vejetasyon başta olmak üzere akut lösemi, nazofarenks ve boyunda yerleşim gösteren Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma, nöroblastom, rabdomyosarkom gibi tümörler ayrıricı tanıda akla gelmelidir⁽⁴⁾. Erken evrelerde tedavi şansı yüksek olduğundan hastalığın erken tanısı önem taşımaktadır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene tanı da önemli olup, geniz

bölgesi anatomik olarak muayenesi güç bir bölge olduğundan indirekt muayene her zaman yeterli olmadığından, endoskopik nazofarenks muayenesi de yapılmalıdır. Nazofarenks de genellikle yan duvarda yada tavanda yerleşen üzeri ülserle kitle saptanır. Muayenede boyun lenf bezlerinin yeri büyüklüğü ve kraniyal felçleri belirlenir. Tümör lokalini ve metastazlarını belirlemek için kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme(MRG) yapılır⁽¹⁴⁾. MRG tümör lokalini, boyun lenflerini perinöral yayılımı göstermede, BT ise kemik lezyonlarını saptamada daha üstündür^(14, 15). Ancak son yıllarda pozitron emisyon tomografisinin (PET) yeri; tanı, evreleme ve hastalık izleminde rezidü ve rekürrensleri ayırt etmede MRG ve BT’ ye göre artmıştır⁽¹⁶⁾. Primer lezyondan yada boyun lenf bezlerinden biyopsi yapılarak doku incelemesi ile kesin tanı konur. Hastalık yaygınlığı açısından PET, toraks BT, batin ultrasonografisi, kemik iliği aspirasyonu ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Kraniyal felç varsa beyin omurilik sıvısı incelenmelidir. EBV viral kapsit antijen IgM hastalık izleminde ve rekürrens belirlemede bakılmalıdır^(3, 4, 11). Evrelemede “Amerikan Joint Committee for Cancer Staging System”(AJCC) kullanılmaktadır (Tablo 1). Hastaların %80’den fazlası lokorejional ileri evre hastalıkla başvurmaktadır. Uzak metastaz çocuklarda çok az görülür.

T evresi	Primer Tümör		
T1	Nazofarenkste sınırlı tümör		
T2	Orofareks veya nazal boşluğa uzanmış tümör		
2a	Parafaringeal uzanım yok		
2b	Parafaringeal uzanım var		
T3	Kemik ve/veya paranasal sinüs tutulumu var		
T4	Kafa içi yapılar ve/veya kraniyal sinirler, infratemporal çukur, hipofarinks, orbita veya mastikatoör boşluk tutulumu		
N evresi	Lenf nod hastalığı		
N0	Lenf nod metastaz yok		
N1	Supraklaviküler çukur üzeri tek taraflı lenf nod(lar)<6 cm		
N2	Supraklaviküler çukur üzeri tek taraflı lenf nod(lar)<6 cm		
N3	Lenf nodlarda metastaz		
3a	>6 cm		
3b	Supraklaviküler çukura uzanmış		
M evresi	Uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Hastalık Evresi	T evre	N evre	M evre
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2	N0	M0
	T1-T2b	N1	M0
III	T3	N0-1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVB	T1-4	N3	M0
IVC	T1-4	N0-3	M1

Tablo 1. Nazofarinks Kanser Evreleme Sınıflaması⁽⁴⁾

Tedavi

Nazofarenks karsinomunda esas tedavi diğer hastalıklarda olduğu gibi cerrahi değil, radyoterapi ve kemoterapidir. Tümöre yönelik cerrahi girişim, anatomik yerleşim yeri nedeniyle yeterli sağlam sınırla lokal kontrol sağlanamayacağından uygulanmamaktadır. Cerrahi tedavinin yeri tanı için biyopsi ile sınırlıdır. Nadiren tanı başlangıcında ya da tedavi sonrası boyun lenf nodu diseksiyonu yapılabilir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Tedavi yaklaşımı olarak ilk önce üç kür kemoterapi (KT) verilir, arkasından radyoterapi(RT) yapılır. KT ve RT'nin eş zamanlı uygulanması başarılı sonuçlar vermiştir. Çocukluk çağı nazofarenks karsinomu kemoterapi ilaçlarına oldukça yanıtı olup, siklofosfamid, epirubisin, doksorubisin, vinkristin, 5-florourasil, metotreksat, bleomisin, sisplatin yıllar içinde tek yada kombine olarak adjuvan tedavide kullanılmışlardır. Son 20 yılda sisplatinli metotreksatlı ya da bleomisinli kombinasyonların radyoterapi öncesi kullanılmasıyla yüksek yanıt elde edilmiştir. Üç hafta aralarla 3 kür bleomisin, sisplatin ve epirubisin ile tüm hastalarda objektif yanıt sağlandığı yine 3 haftada bir verilen metotreksat 5FU ve sisplatinle oluşan kombinasyonla %90-%97 yanıt bildirilmiştir^(7, 20, 21). COG adına Rodriguez-Galindo ve arkadaşları metotreksat sisplatin ve 5FU kombinasyonu ile 4 kür indüksiyon kemoterapisini izleyen 61 Gy tümör 50-45Gy boyun radyoterapisi ile %93.7 yanıt ve 4 yıllık sağkalım ve olaysız sağkalım hızını %75 ve %77 olarak bildirmişlerdir⁽²²⁾. Ayan ve arkadaşları neoadjuvan bleomisin, sisplatin ve epirubisin kombinasyonu ve radyoterapi (45-50Gy) ile tedavi edilen 37 olguda 5 yıllık lokorejional kontrol 36/37, sağ kalım ise %86.5 bulunmuştur⁽⁴⁾. Son yıllarda paklitaksel, dosetaksel de iyi sonuçlar bildirilmiştir⁽²³⁾. Uluslararası bir çalışmada da dosetaksel, 5FU ve sisplatin ile kombine edilerek kullanılmış, 3 yıllık genel sağkalım hızının %85.7 saptanmıştır⁽²⁴⁾. Nazofarenks kanserli hastalarda kemoradyoterapiye ek olarak immün uyarıcı interferon kullanılmasının yararı özellikle EBV pozitif NFK interferon- β nın anti tümör ve sitotoksik etkisi çalışmalarla gösterilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası 6 ay kullanılan interferon- β ile yanıt oranı %15-25 arttığını bildiren çalışmalar vardır⁽²⁵⁾. Kemoterapiye bağlı olarak gelişen erken ve geç yan etkiler, ağız içinde mukozit, tad alama, kusma, beslenme bozukluğu, tartı kaybı, iştih kaybı, ilaçların kemik iliğini baskılaması sonucu miyelosupresyon, enfeksiyon, kanama, nefrotoksisite, nöropati,

kardiyomyopati, perikardit, bildirilmektedir^(1, 4, 26). Nazofarenks karsinomu radyoterapiye çok duyarlıdır. Çocuk olgularda lokal kontrol için gerekli olan optimal doz ve saha bilinmemekle birlikte lokal kontrolün 35-85 Gy arası dozlarla elde edebileceğini gösteren çalışmalar raporlanmıştır. Radyoterapi dozu on yaşın üstündeki çocuklarda lokal tümör kontrolü için primer tümör ve klinik olarak tutulmuş lenf bezlerine 65-72 Gy olarak konvansiyonel fraksiyonlarda uygulanmakta olup, daha küçük çocuklarda doz azaltılması önerilmektedir^(1, 4, 6-8, 20, 21, 24). Klinik olarak tutulmamış alt ön boyun bölgelere ise 45-50 Gy uygulanır. Tedavi sahası nazofarinks, nazal boşluğun 2 cm arkasını, arka etmoid sinüsleri, tüm sfenoid sinüsü, kavernöz sinüsü, oksipital kemik tabanını, kafa tabanını, pterigoid çukuru, maksiler sinüsün üçte bir arka tarafını, orta aksiler çukuru orofaringeal duvarını, retrofaringeal iki taraflı servikalve supraklavikular nodları içermelidir. II. ve VI. kranial sinirler tutulmuş ise üst sınır yükseltilmelidir. Optik sinir beyin sapı spinal kord 45-50 Gy'den sonra korunmalı bölgeye göre değişen brakiterapi, foton gibi tekniklerle tamamlanmalıdır. Relaps ve yan etkileri önlemek için, doz, tutulu alan ve korumalara özen gösterilmelidir⁽²⁷⁾. Konformal ve yoğunluk ayarlı radyoterapinin çocuklarda daha az geç yan etki oluşturacağı bildirilmektedir. Yüksek doz radyoterapiye rağmen hastaların yarısında lokorejional ve sistemik relapslar ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır. Radyoterapide gecikme radyoterapi dozu, hastalığın evresi, başlangıçta metastatik olması prognozda önemli faktörlerdir. Çocuklarda radyoterapiye bağlı önemli erken ve geç yan etkiler oluşmaktadır. Erken yan etkiler cilt ve mukoza reaksiyonları, beslenme bozuklukları ve tartı kayıplarıdır. Geç yan etkiler ise boyun kaslarında fibrosis, ağız kurulukları, diş çürükleri, tiroid fonksiyonlarında azalma, trismus, iştih kaybı, retinopati, kranial sinir felçleri, ikincil malignitelere⁽²⁸⁻³¹⁾.

Hastaların %25-50 sinde hastalık tekrarı veya kemik veya akciğere metastaz ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Progressif hastalarda yaşam kemoterapiye rağmen 8-12 aydır. Relapsın ortaya çıkış zamanı prognozda önemlidir. Tekrarlayan hastalarda paklitaksel, karboplatin ve gemsitabin doksorubisin, interferon kombinasyonları kullanılmakta, buna rağmen 2 yıllık yaşam %10 larda bildirilmiştir^(32, 33). Yalnız lokal bölge de hastalık tekrarladığında ikinci seri ışınlama veya brakiterapi ile %40 hastada 5 yıllık yaşam sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pappo AS, Furman WL. Management of infrequent cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG. eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.1172-1201.
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
3. Ayan I., Kaytan E., Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: From biology to treatment. *Lancet Oncology*, 2003; 4 (1), 13-21.
4. Ayan I. Nazofarinks kanseri. *Pediatric Onkoloji*; Ed: Alp Özkan, İstanbul, Nobel Kitabevi. 2009; 929-40.
5. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal Carcinoma. *Lancet*. 2005; 365: 2041-54.
6. Ozyar E, Selek U, Laskar S et al. Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Rare Cancer Network Study. *Radiation Oncol*. 2006; 81: 39-46.
7. Küpeli S, Varan A, Özyar E, et al. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 454-8.
8. Ayan I, Altun M (1996) Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 485-92.
9. Sham JST, Poon YF, Wei WI, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma in young patients. *Cancer* 1990; 65: 2606-10.
10. Colaco RJ, Betts G, Donne A, Swindell R, Yap BK, Sykes AJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma: a retrospective review of demographics, treatment and patient outcome in a single centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25: 171-7
11. Kebudi, R, Ayan, I, Yilmaz, G, and Badur, S. Epstein Barr virus antibodies in pediatric solid tumors at diagnosis. In *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 3: 459-62.
12. Barnes, L., Eveson, J.W., Reichart, P., Sidransky, D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Third edition. WHO Classification of Tumours, Volume 9, 2005.
13. Huang TB. Nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Chinese Journal Of Oncology [Zhonghua Zhong Liu Za Zhi]*, 1990 Mar; Vol. 12 (2), pp. 123-6.
14. Cho KS, Kang DW, Kim HJ et al. Differential diagnosis of primary nasopharyngeal lymphoma and nasopharyngeal carcinoma focusing on CT, MRI and PET/CT. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Apr; Vol. 146 (4), pp. 574-8.
15. Abdel Khalek, Abdel Razek A, MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jan; Vol. 198 (1), pp. 11-8.
16. ByWei, Junbao; Pei, Su; Zhu, Xiaodong. Review: Comparison of (18) F-FDG PET/CT, MRI and SPECT in the diagnosis of local residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. In *Oral Oncology*. January 2016 52: 11-17
17. Na'ara S; Amit M; Billan S; Cohen JT :Outcome of Patients Undergoing Salvage Surgery For Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* (2014) 21: 3056-3062.
18. Yin Tsang RK; Ho WK; Wei WI and et al. Combined transnasal endoscopic and transoral robotic resection of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head&Neck*, ISSN: 1097-0347, 2012 Aug; Vol. 34 (8), pp. 1190-3; Publisher: John Wiley And Sons.
19. Emanuelli E; Albu S; Cazzador D; Pedruzzi B; Babbighian G; Martini A. Endoscopic surgery for recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Craniofac Surg*. 2014 May; Vol. 25 (3), pp. 1003-8.
20. Ayan I, Meral R, Kebudi R, et al. Efficacy of cisplatin based preradiation chemotherapy in childhood nasopharyngeal carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 277.
21. Mertens R, Granzien B, Lassay L et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005; 104(5):1083-9.
22. Odriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP. Et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103(4): 850-57.
23. Varan A, Ozyar E, Çorapcıoğlu F, et al. Clinical Investigation: Pediatric and Young Adult Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated With Prera-

- diation Cisplatin and Docetaxel Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1116-1120.
24. Casanova M, Özyar E, Patte C, Orbach D, Varan A. et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Dec 14. [Epub ahead of print]
 25. Buehrle M; Zwaan CM; Granz B; Lassay L ve ark. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: Preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer*, ISSN: 1097-0142, 2012 Oct 1; Vol.118(19), pp.4892-900.
 26. Khan MA, Rahman A, Almoukirish S, Jadoon S, Momenah TS Chemotherapy Induced Acute Pericarditis in a Child. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Oct;25 Suppl 2: S81-3.
 27. Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in the young: combined MD Anderson and Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 4: 881-87.
 28. Mei Feng, Weidong Wang, Zixuan Fan. Et al. Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 208.
 29. Yan Z, Xia L, Huang Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in an endemic area: A report of 185 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. September 2013 77(9): 1454-1460.
 30. Hu S; Xu X; Xu J; Xu Q; Liu S. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Pediatric Blood & Cancer*, 2013 Jul; Vol.60(7), pp.1122-7.
 31. Ipekci SH, Cakir M, Kiyici A, ve ark. Radiotherapy-induced hypopituitarism in nasopharyngeal carcinoma: the tip of an iceberg. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jul; 123(7): 411-8.
 32. Venkatramani R, Mascarenhas L. Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with oxaliplatin and doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 Jul; 36(5): e307-9.
 33. carcinoma. *Cancer* 2005;103(3): 569-75.



MALİGN CİLT TÜMÖRLERİ

Dr. İbrahim Bayram⁽¹⁾, Dr. Can Acıpayam⁽²⁾

(1) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocuklarda malign cilt tümörlerinin sıklığı bilinmemektedir. Erişkinlerde daha sık görülen malign cilt tümörleri (bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli deri kanseri ve melanom) çocukluk çağında çok nadirdir. Çocuklarda eksize edilen cilt tümörlerinin sadece % 1-2'sinin malign olduğu saptanmıştır. Malign cilt tümörleri, çocuklarda sıklıkla geç tanınması nedeniyle yüksek mortalite ile ilişkilidir. Malignite için uyarı işaretleri lezyonun yenidoğan döneminde varlığı, hareketsiz ve sert kıvam, hızlı büyümesi, 3 cm'den fazla çap ve ülserasyon olmasıdır. Çocuklarda malign cilt tümörlerinin görülme sıklığının giderek artması ile ilişkili farkındalık artışı tanıyı hızlandıracak ve prognozu iyileştirecektir.

Summary:

The frequency of different malignant skin tumors in children is not known. The more common malignant skin tumors in adults (basal cell carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma) are very rare in childhood. Only 1–2% of skin tumors excised in children turn out to be malignant. Malignant skin tumors in children are associated with a high mortality rate, often related to late recognition. Warning signs of malignancy include rapid growth, firm consistency, diameter exceeding 3 cm, ulceration, a non-movable mass, and presence in the neonatal period. Increased awareness of the increasing incidence of malignant skin tumors in children will hasten diagnosis and improve prognosis.

GİRİŞ

Derinin malign tümörleri arasında bazal hücreli karsinom, yassı epitel hücreli karsinom, malign melanom ve deri eki tümörleri yer alır⁽¹⁾. Primer malign cilt tümörleri çocuklarda oldukça nadirdir. Benign ve metastatik tümörler daha yaygındır. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'den azını oluşturur. Çocuklarda en sık görülen malign cilt tümörleri malign melanom olup, bazal hücreli karsinom ile skuamöz hücreli karsinom diğer rastlanan cilt tümörlerindendir^(2, 3). Çocuklarda eksize edilen deri tümörlerinin sadece % 1-2'sinin histolojik muayene sırasında malign olduğu ortaya çıkar. Malignite için uyarıcı işaretler; hızlı büyüme, sert kıvam, 3 cm'yi aşan çap, ülserasyon, hareketli olmayan kitle ve

lezyonun yenidoğan döneminde olmasıdır. Konjenital melanositik nevüs ve sebase nevus sanıldığından daha düşük malign potansiyeli taşımaktadır; bununla birlikte, bunların çıkarılması genellikle gereklidir⁽⁴⁾.

Çocukluk çağının malign cilt tümörleri ile epidemiyolojik bilgiler az olup tüm tümörleri kapsayan iki seri mevcuttur. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result) sonuçlarına göre malign melanom insidansı ABD'de 1,3/1 milyondur⁽⁵⁾. Primer ve metastatik malign cilt tümörlerinin sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada 36,207 pediatrik hastanın 53'ü malign cilt tümörü (36 primer ve 17 metastatik tümör) tanısı almıştır. Sıklık 1000 hastada 1,4 bulunmuştur⁽⁶⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 21 malign cilt tümörlü hastanın %42,9'u ma-

lign melanom, %23,8'i primer cilt non-hodgkin lenfoma, %14,3'ü Kaposi sarkom, %9,5'i bazal hücreli karsinom ve %9,5'i skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır⁽²⁾.

Cilt bariyerinin bozulduğu durumlar, immün yetmezlik veya genetik bozukluklarda cilt tümörleri görülebilmektedir. Cilt kanserlerinin risk faktörleri arasında; açık tenli cilt rengine sahip olma, aşırı güneş ışınına, yüksek miktarda ve uzun süre X ışınlarına, kömür katranı veya arsenik gibi kimyasallara maruz kalma, ailede cilt kanseri hikayesi olması, genetik tamir bozukluğu hastalıkları sayılabilir^(1,3). Dev hücreli nevüslerde malign melanom sıklığı artmaktadır. Xeroderma pigmentozumda primer cilt bazal hücreli karsinomları ve skuamöz hücreli kanserler görülebilmektedir. HIV enfeksiyonlarından sonra veya transplantasyon sonrası siklosporin kullanan hastalarda sekonder kaposi sarkomları, malign melanomlarda bildirilmiştir. Yanıklara bağlı uzun dönemde skuamöz hücreli karsinom gelişebilmektedir. Organ transplant alıcılarında da cilt kanserleri çok sık görülür, %95 nonmelanom cilt kanseri, özellikle de skuamöz hücreli ve bazal hücreli karsinomdur. Melanom, merkel hücreli ve kaposi sarkomu genel popülasyonla kıyaslandığında organ trasplant alıcılarında siktir^(7,8).

MALİGN MELANOM

Melanom, çocuklarda nispeten nadir olmasına rağmen, çocukluk çağı kanserlerinin % 1-3'ü kadardır. Pediatrik melanom vakalarının % 73-79'u adolesandır (15-19 yaş). Pediatrik melanom yaş grubuna göre dört sınıfa ayrılır:⁽¹⁾ Konjenital (in utero- doğum),⁽²⁾ infantil (doğum-1 yaş),⁽³⁾ çocukluk (1 yaş- ergenlik) ve⁽⁴⁾ adolesans-postpubertal. Melanom için risk faktörlerinden bazıları aralıklı yoğun güneşe maruz kalma, güneş yanığına hassasiyet, çillenmeye eğilim, açık ten, mavi veya yeşil gözler, sarışın veya kızıl saçdır. Çocuklarda ilave risk faktörleri; Xeroderma Pigmentosum, dev konjenital melanositik nevüs, displastik nevus sendromu, atipik nevus, birçok kazanılmış melanositik nevus, melanoma için aile öyküsü ve immünsüpresyondur. Xeroderma Pigmentosum deoksiribonükleik asit (DNA) tamir kusuru nedeniyle ultraviyole (UV) ışığına aşırı duyarlılık ile ilişkili nadir görülen otozomal resesif hastalıktır. Xeroderma Pigmentosum ile hastalar deri malignitesi gelişmesi açısından artmış risk altındadır ve genelde skuamöz karsinom ile ilişkilidir. Hastaların %5'inde özellikle baş boyun bölgesinde çocukluk çağında malign melanoma gelişir. Bu nedenle dikkatli dermatolojik muayene ile takip edilmelidir⁽⁹⁻¹¹⁾.

Konjenital ve infantil melanomlar bir konjenital melanositik nevüs (CMN), ya da bir melanomlu anneden transplasental metastazdan de novo gelişebilir (Şekil 1).

Fetusa maternal melanom metastazı sıklıkla ölümcüldür. Melanomlu hastalarının yaklaşık % 10'unda aile hikayesi vardır⁽⁴⁾. Kalıtsal immün yetmezliklerde normal popülasyona göre 3-6 kat artmış bir risk vardır. Organ transplantasyonları sonrası kullanılan immünsupresif ajan zemininde de malign melanom gelişebilir. Bu hastalarda ciltte görülen değişikliklerin eksizye edilmesi gereklidir. Edinilmiş bağışıklık yetmezliği durumları; organ nakli, önceki maligniteler, önceki kemoterapi ve HIV enfeksiyonudur. İdame kemoterapi tedavisi gören çocuklarda melanositik nevus sayısında artış gösterilmiştir. Ailesel melanomun için genetik temeli üzerinde yapılan araştırmalar CDKN2A lokus mutasyonlar (cyclin-dependent kinase 2A) gösterilmiş ve melanom için güçlü bir aile öyküsü olanlarda CDK4 geni gösterilmiştir^(10, 12, 13).



Şekil 1. Büyük konjenital melanositik nevüs⁽⁴⁾

Klinik Bulgular

Var olan bir nevüsde veya dev hücreli kıllı nevüs üzerinde herhangi bir ülserasyon, ani büyüme veya kanama malign melanom bulgusu olabilir. Normal ciltte renk değişiklikleri, irregülarite, herhangi bir cilt lezyon boyutunda artış, ağrı veya kaşıntı melanomu düşündürülebilir⁽³⁾. Malign melanomdan şüphelenilmesine yol açan yedi nokta: boyut değişikliği, şekil değişikliği ve renk değişimi (majör bulgular), enflamasyon, kabuklanma ve kanama, duyuşal değişiklik, çapın 7 mm ve daha büyük olmasıdır (minör bulgular). İlave bir ya da birden fazla minör bulgu mevcudiyetinde melanom için artan olasılık, bir veya birden fazla majör işaret varsa veya majör bulgu olmaksızın üç ya da dört minör bulgu varsa hızlı tetkik düşünülmelidir⁽¹²⁾.

Evreleme

Pediatrik melanom için evreleme sistemi yetişkin melanom ile aynıdır. Evrelendirmede American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistemi kullanılır^(10, 13, 14) (Tablo 1).

Primer Tümör	pTX: Primer tümör saptanamamış pT0: Herhangi bir primer tümör yok pTis: Melanoma in situ (Clark seviye I) pT1: Tümör kalınlığı $\geq 0,75$ mm ve papiller dermis invaze (Clark seviye II) pT2: Tümör kalınlığı 0,75 mm-1,5 mm ve/veya papiller / retiküler dermal ara yüzü invaze (Clark Seviye III) pT3: Tümör kalınlığı 1,5 mm-4 mm pT4: Tümör kalınlığı >4 mm ve / veya derialtı dokular invaze (Clark Seviye V) ve / veya primer lezyonun içinde satelit lezyonlar
Lenf Nodları	NX: Bölgesel lenf nodu belirlenememiş N0: Hiç bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Boyutu ≤ 3 cm lenf nodu metastazı N2: Boyutu >3 cm lenf nodu metastazı ve/veya in-transit metastaz
Uzak Metastaz	MX: Uzak metastaz saptanamamış M0: Uzak metastaz yok M: Uzak metastaz M1a: Cilt, cilt altı, uzak lenf nodu M1b: Visseral metastaz
Stage	Stage 0: Tis, N0, M0 Stage I: T1-T2, N0, M0 Stage II: T3, N0, M0 Stage III: T4, N0, M0; herhangi bir T, N1-N2, M0 Stage IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M

Tablo 1. Kutanöz Melanom için AJCC Evreleme Sistemi⁽¹⁴⁾

Tedavi

Cerrahi eksizyon tedavinin temel taşıdır. Her tür şüpheli lezyon eksize edilmelidir. WHO 1 mm veya daha az boyuttaki melanomlar için 1 cm'lik eksizyonlar önerilir. İleri evre vakalar erişkinler gibi tedavi edilmelidir. Çoğu melanomlar lokalizedir ve tek başına cerrahi eksizyon ile tedavi edilir ancak lezyonun kalın olması, lenf nodu tutulumu cerrahi sonrası rekürrens riski ile ilişkilidir. Tanı sırasında lenf nodu metastazı olan erişkin hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları % 13-69 arasında değişmektedir⁽³⁾.

Mevcut adjuvan tedaviler kemoterapi, radyasyon tedavisi ve immünoterapidir. Bacillus Calmette-Guerin (BCG), interferon $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) ve interlökin 2 (IL-2) immünoterapiler arasındadır. Bacillus Calmette-Guerin melanom için kullanılan ilk adjuvan tedaviden biridir. Yüksek riskli, rezektabl melanomlu hastalarda yüksek doz interferon $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$), 4 hafta boyunca haftada 5 kez günlük 20 milyon IU /m2 premediasyonla intravenöz infüzyon ardından 48 hafta boyunca haftada 3 kez günde 10 milyon IU /m2 subkutan nüksüz sağ kalım oranını artırmaktadır. Tedavi sırasında aylık fiziksel muayene, iki ayda bir göğüs grafileri, ilk iki ay boyunca her iki haftada bir, sonra aylık kansayımı ve biyokimyasal testler (BUN, Serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri) yapılmalıdır^(13, 14). Clark seviye IV ve V adolesan melanomları melfalan ile %93 başarı ile tedavi edilmektedir. Dakarbazin ve sisplatin de diğer kullanılan ajanlardır. Total cerrahi uygulama lokal evre hastalarda uzun süreli yaşam %100'lerde iken metastatik hastalıkta bu oran %25-60'lara kadar düşmektedir⁽³⁾.

Prognoz

Pediyatrik melanom için en önemli prognostik faktörler yetişkin melanomlarla aynı olmakla birlikte bunlar: tanı anında melanom kalınlığı, ülser varlığı ve yokluğudur⁽¹⁴⁾. Melanom kalınlığı ve invazyon seviyesi uzun süreli sağ kalımın en önemli belirleyicileridir. İnvazif melanomlu çocuk hastaların (Clark seviye IV veya V veya Breslow kalınlığı $>1,0$ mm) üçte ikisinde lenf nodu metastazı gelişebilir. Bu nedenle lenf nodu değerlendirilmesi dikkatle yapılmalıdır⁽¹⁵⁾.

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom dünyada en yaygın melanom dışı deri kanserlerinden biridir. Tüm yaş grupları içinde nonmelanom cilt kanserlerinin %80'ı bazal hücreli karsinom, %20'si skuamöz hücreli karsinomdur. Yaşla beraber görülme sıklığında artış olur. En çok görülen kutanöz skuamöz hücreli karsinom kolay yönetilebilir olmasına rağmen, yüksek riskli alt grubu, ağır morbidite ve mortaliteye neden olabilir^(3, 4, 16). Yüksek risk faktörleri, tümör çapı ≥ 2 cm, az diferansiye histoloji, perinöral invazyon ≥ 0.1 mm, yağ dokusunu aşan tümör invazyonu (kemik invazyonu dışında) dur⁽¹⁷⁾. Hemen hemen tüm bazal hücreli karsinom aksine, deri skuamöz hücreli karsinom metastaz riski ile birlikte dir. Skuamöz hücreli karsinom ultraviyole B ve A dalgaları, albinizm, xeroderma pigmentozum, kimyasal karsinogenler, immunsupresyon, organ transplantasyonları, ülserler, Bowen hastalığı, yanık skarları, aktinik keratoz zemininde gelişebilmektedir⁽³⁾.

Klinik bulgular

Prekürsor lezyonu aktinik keratozdur. Genellikle 2-6 mm boyutunda pembe, kahverengi veya ciltle aynı renkte lezyonlardır. Aktinik keratozlardan skuamöz hücreli karsinom gelişme riski %6-10'dur. Diğer bir lezyon şekli Bowenoid papüllerdir. Burada human papilloma virus 16-18 ile ilişkisi vardır. Keratoksantom veya verrüköz şekilde de görülebilir. Baş boyun yerleşimli olanlar daha invazif seyredeler. İnvazif lezyonların rekürrens yapma riski 5 yılda %8'dir. 2 cm'den büyük lezyonlarda bu oran %15'lere ulaşır. Büyük lezyonlarda yaşam oranları %70'lere düşer. Transplant hastalarında da immünsupresif ajan kullandıklarında rekürrens riski fazladır⁽³⁾.

Tedavi

1 cm'den küçük lezyonlar kürete edilmeli veya kriyo cerrahi uygulanmalıdır. Cerrahi tolere etmeyecek hastalara radyoterapi verilebilir. Metastatik veya rekürrens hastalarda kemoterapi uygulanabilir ancak etkinliği tartışmalıdır^(4, 16). Kemoterapi genellikle lokal ileri evre ve

ya metastatik hastalıkta kullanılır. Çoklu kemoterapi ajanları (metotreksat, bleomisin, doksorubisin ve cisplatin tek başına veya 5-florourasil ile kombinasyon halinde) kullanılmaktadır. Cerrahiye adjuvan olarak kemoterapi kullanmanın yararı rapor edilmemişken, retinoid ve kapesitabin gibi kemoprofilaksiler yeni kütanöz skuamöz hücreli karsinomun önlenmesinde yararlıdır⁽¹⁷⁾.

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Bazal hücreli karsinom, epidermisin bazal tabakasındaki non-keratinize hücrelerden köken alan, insanlarda en sık görülen kanser türüdür. Melanom dışı cilt tümörlerinden en sık görülenidir. Etiyolojisinde albinizm, ultraviyole A ve B dalgaları, immüsupresyon, nevus sebaceus, xeroderma pigmentosum rol oynar. Gorlin sendromu; nevoid bazal hücreli kanser sendromu olup, otozomal dominant geçişlidir. Beraberinde medulloblastom, fibrosarkom, menenjiom gibi diğer tümörler eşlik edebilir. Bazal hücreli kanserde bulgular; inci tanesi gibi, translusen papüller, iyileşmeyen yaralar veya telenjektaziler şeklindedir⁽¹⁸⁾. Bazal hücreli karsinom için tedavi şeklinin seçiminde anatomik bölge, histolojik özellikler, primer veya tekrarlayan tümörler gibi birçok faktör etkilidir. Tedavi modaliteleri içinde basit eksizyon, elektrosikasyon ve küretaj, kriyoterapi, topikal immüno-

terapi, kemoterapi, fotodinamik tedavi ve radyoterapi sayılabilir^(19,20).

KÜTANÖZ KAPOSİ SARKOMLARI

Çocuklarda idiyopatik olabileceği gibi, organ transplantasyonları sonrasında görülür. Küçük mor kırmızı papul şeklindedir. Tedavisi transplantasyon sonrası kullanılan ajanların azaltılması, interferon veya vinblastindir⁽³⁾.

PRİMER CİLT LENFOMALARI

Non-Hodgkin lenfomanın (NHL) primer deri bulgusu, çocuklarda nadirdir, çocuk ve ergenlerde NHL vakalarının yaklaşık % 1'inde görülür⁽²¹⁻²³⁾. Nadirdir, ancak genelde evre I şeklinde olup kısa süreli, tedavi ile sonuçları oldukça iyidir⁽³⁾. Deri lenfomaları çoğunlukla mikozis fungoides ve türevleri ve CD30+ lenfoproliferatif bozukluklar (lenfomatoid papulosis ve anaplastik büyük T-hücreli lenfoma) olarak adlandırılırlar. Çocuk ve ergenlerde olguların %40'ı mikozis fungoidesdir. Mikozis fungoides en yaygın kütanöz lenfoma şeklidir. Klinik progresyon yavaştır. Anaplastik büyük hücreli lenfoma primer deride olabileceği gibi sistemik de olabilir. Çocuklarda, sistemik form daha sık görülür ve deri de etkilendiği zaman prognozu kötüdür⁽²¹⁻²³⁾.

KAYNAKLAR

1. Kayabaşoğlu G. Aurikula Cilt Tümörlerinin Onarımında Alternatif Bir Flep. *Sakaryamj* 2013; 3(1):32-35.
2. Varan A, Gököz A, Akyüz C, Kutluk T, Yalçın B, Köksal Y, Büyükpamukçu M. Primary malignant skin tumors in children: etiology, treatment and prognosis. *Pediatr Int*. 2005; 47(6):653-7.
3. Ali Varan. Malign Cilt Tümörleri, In: Alp Özkan (Ed), *Pediatric Onkoloji*. 2009; 82:1083-1086.
4. Hamm H, Höger PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(20):347-53.
5. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer*. 1986; 58(2 Suppl):598-602.
6. de la Luz Orozco-Covarrubias M, Tamayo-Sanchez L, Duran-McKinster C, Ridaura C, Ruiz-Maldonado R. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30(2 Pt 1):243-9.
7. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. *Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients*. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2):253-61.
8. Kanitakis J, Euvrard S, Claudy A. Skin cancers in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(6):1115.
9. Tashnin Rahman, Jagannath D Sharma, Manigreeva Krishnatreya, Amal C Katak. Basaloid Squamous Carcinoma of Skin Associated with Xeroderma Pigmentosum in an 8-year-old Child: A Rare Entity. *Indian J Dermatol*. 2014; 59(6): 632.
10. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer*. 2003; 39(18):2651-61.
11. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol*. 2009; 27(6):529-36.
12. Austoker J. Melanoma: prevention and early diagnosis. *BMJ*. 1994; 308(6945):1682-6.
13. Thalanayar PM, Agarwala SS, Tarhini AA. Melanoma adjuvant therapy. *Chin Clin Oncol*. 2014; 3(3):26.
14. Navid F, Furman WL, Fleming M, Rao BN, Kovach S, Billups CA, Cain AM, Amonette R, Jenkins JJ, Pappo AS. The feasibility of adjuvant interferon al-

- ha-2b in children with high-risk melanoma. *Cancer*. 2005; 103(4):780-7.
15. Bomm L, Carvalho RV, Lima FF, Oliveira LN, Tolstoy F, Lobão D. Retrospective analysis of melanocytic lesions in children at the National Cancer Institute-RJ. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(2):369-71.
16. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001 29; 344(13):975-83
17. Parikh SA, Patel VA, Ratner D. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:70.
18. Editors of JADPRO. Basal Cell Carcinoma: What You Need to Know. *J Adv Pract Oncol*. 2015; 6(3):283-4.
19. Lewin JM, Carucci JA. Advances in the management of basal cell carcinoma. *F1000Prime Rep*. 2015; 7:53.
20. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015; 88(2):167-79.
21. Oliveira MC, Pereira LB, Rodrigues PC, Sampaio KC, Oliveira BM, Viana MB. Initial cutaneous manifestation of lymphomas in children. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4):799-802.
22. Zaatari GS, Chan WC, Kim TH, Williams DL, Kletzel M. Malignant lymphoma of the skin in children. *Cancer*. 1987; 59(5):1040-5.
23. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, Cerroni L. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21(5):525-33.



ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLERİ

Dr. Murat Elli⁽¹⁾, Dr. İnci Ayan⁽²⁾

(1) İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

(2) Acıbadem Maslak Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Özet:

Adrenokortikal tümörler nadir görülen ve sıklıkla Li-Fraumeni ve Beckwith-Wiedeman Sendromu gibi tümör yatkınlık durumları ile birlikte olan bir tümördür. Her yaşta görülebile de 5 yaş altında daha sıktır. Hastalar tipik olarak Cushing sendrom ve/veya virilizasyon gibi endokrin semptomlarla başvurur. Tümör büyüklüğü, yayılımı, cerrahi çıkarılabilirliği ve tümör ekilmesi prognozu etkileyen faktörlerdir. İleri evre hastalıkta klasik kemoterapi ajanı olmayan mitotane ve cisplatin bazlı rejimlerle kombine olarak kullanılabilir.

Summary:

Adrenocortical tumors are rare but associated with the Li-Fraumeni and Beckwith-Wiedemann syndromes. It may occur at any age during childhood but is more common during the first few years of life. Patients typically present with endocrine symptoms of Cushing syndrome or virilization. Prognosis depends on tumor size, extent of tumor, tumor spilling and resectability. Although responses are seen to mitotane and cisplatin-based chemotherapy, the prognosis is poor for unresectable or metastatic disease.

Adrenokortikal tümörler

Adrenal korteksten kaynaklanan tümörler adrenal medulla tümörlerine göre oldukça nadir görülürler. Adrenokortikal tümörler çocukluk çağının adenomdan karsinoma değişen farklı bir klinik spektrumda değişen nadir tümörlerindendir. Adrenal korteksin her üç tabakasından da kaynaklanabilir. Çocuklarda görülen adrenal tümörlerinin çoğu beniyndir ve perioperatif radyolojik görüntü ve klinik bulgular ile maliyn-beniyndir ayrımı yapmak güçtür.

Epidemiyoloji

Görülme sıklığı tüm yaş grupları için birinci ve dördüncü dekat olmak üzere bimodal dağılım gösterir⁽¹⁾. Adrenokortikal Tümörler (ACT) tüm çocukluk çağı tümörlerinin % 0.2-0.4'ünü, karsinomların %1' ini; adrenal tümörlerin ise % 6'sını oluşturur. Adrenokortikal tümörlerin çocuklarda görülme sıklığı Brezilya dışında

tüm dünyada her bir milyon çocuk (15 yaş altı) için 0.2-0.4 tür. Brezilya güneyinde sıklığı 10-15 kat artmaktadır. Hem adrenal kortikal karsinom hem de beniyndir tümörler 30-50 yaş arasında çok daha sık görülmektedir. Kız çocuklarda daha sık görülmektedir (1,6-1 ile 1-3). Çocukluk çağında adrenokortikal adenom görülme sıklığı erişkinlere göre oldukça nadirdir⁽²⁻⁴⁾.

Tümör biyolojisi

ACT'nin gelişim biyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Çocukluk çağı ACT'lerinin salgıladıkları hormon özellikleri ve moleküler fenotipleri nedeniyle erken postnatal yaşlarda fetal adrenal dokunun bozuk ve/veya olmayan apoptozisine bağlı olduğu düşünülmektedir^(5,6).

Karsinogenezis çok basamaklı olup büyüme faktörleri ve hormonal aktivasyon yoluyla farklılaşmanın kaybolması ve kontrolsüz çoğalmanın kombinasyonu ile oluşur. İnsulin benzeri büyüme faktörünün (IGF II) nor-

mal gelişim ve ACT gelişimindeki rolü oldukça iyi aydınlatılmıştır. Maternal allelin imprint kaybı BWS'da aşırı IGF-II salınımına yol açmaktadır. LFS ailevi tümör sendromunda tümör baskılayıcı gendeki mutasyon özellikle Brezilya'daki olgularda daha sık gösterilmektedir. MEN1, CNC, ve SF1 aşırı ekspresyonu ACT sıklığını arttırmaktadır^(7, 8) (Tablo 1).

Faktör	Kromozom	Klinik	ACT
IGFII	11p15 1,2 ve 3 bölgeler	Beckwith-Wiedemann Sendromu: omphalosel, makroglossi, mikrozomia, organomegali, hemihipertrofi	IGF II ekspresyonu P57 kip 2 ekspresyonu H19 ekspresyonu
TP 53	17p13 Ekson4-8 Ekson 10 (özellikle Brezilya)	Le Fraumeni sendromu: Çoklu kanser sendromudur.	Özellikle Brezilya'daki olgularda mutasyon sıklığı belirgin artmıştır.
MEN 1	11q13	MSS, GIS ve endokrin tümörler	
CarneyComplex (CNC)	2p16 PRKAR1A gene	Otosomal dominant geçişli Pigmentasyon artışı. Endokrin ve nöroendokrin tümörler (testis, meme, cilt, ACT)	
Ailevi adenomatozis Koli (Gardner sendromu)	APC (5q21-q22)	GIS ve endokrin organ tümörleri	
Steroidogenic faktör	9q34 SF1/Ad4BP; NR5A1		Aşırı ekspresyon

Tablo 1. Adrenokortikal tümörlerin sık görüldüğü genetik bozukluklar

Patoloji

Adrenal adenomların küçük ve kapsüllü olmalarına karşın, adrenokortikal karsinomlar tanı sırasında çevre dokuları invaze edecek kadar büyük boyutlara ulaşmış olurlar. Tümörlerin %10-15'ini adenomlar oluşturur. Ağırlığı 10 gramdan 200 grama kadar değişebilir. Hemoraji, kalsifikasyon, fibrozis ve fibrotik bantlar görülebilir. Nekroz yoktur. Karsinomlarda böbrek kapsülüne ve komşu vasküler yapılara invazyon sıktır. Hücrelerde nukleer polimorfizm, atipik mitoz, ve dar sitoplazma karakteristiktir. Nukleoller belirgin olup, eozinofilik sitoplazma görülebilir. Tümör içinde nekroz ve kanama odakları, band oluşumu, fibrozis veya kalsifikasyon görülebilir. Tümör hücreleri inhibin, vimentin, CK5, fokal p53 ve Ki 67 ile immün reaktivite verir. Vena cava invazyonu, nekroz, mitoz, ve atipik mitotik figürlerle olan artmış mitotik aktivitenin prognozu olumsuz olarak etkiledikleri gösterilmiştir^(9, 10).

Klinik özellikler

ACT için klinik özellikler, tedavi ve sonuçlar daha çok erişkin gruplar için tanımlanmıştır. Çocuklarda en

sık ilk 5 yaşta (median 3-4 yaş) sık görülürken 2. pikini adolösan yaşta yapar. Abdominal kitle ya da ağrı ile başvurulabilirlerse de küçük yaştaki çocukların önemli bir kısmında endokrinopati eşlik ederken ileri yaş çocukların çoğunda nonfonksiyonel tümörlerdir⁽¹¹⁾. Çocukların %80-90'ı aşırı hormon salınımına sekonder virilizasyondan hiperkortikolizm ve virilizasyona giden farklı klinik durumlar görülebilmektedir. Virilizasyon (pubik kıllanma, boy uzamada hızlanma, ses değişikliği, penis çapında artış, klitoromegali, ve akne) aşırı androjen yapımı nedeniyle oluşur ve yalnız başına olabileceği gibi %80 e yakın kısmına hiperkortikolizm de eşlik edebilir. İzole Cushing sendromu oldukça nadirdir ve daha çok büyük çocuklarda görülür. Hastaların yarısı hipertansiyon ile başvururken bunların %10'unda hipertansif kriz ve buna bağlı konvulsiyon görülebilir. Nadiren hiperaldosteronizm ve feminizasyon ile başvurulabilir. Çok nadiren daha sık olarak yenidoğan döneminde semptomsuzdur. Hastaların yarısında batında kitle palpe edilebilir. Feminizasyon yapan adrenal tümörlerde erkeklerde en önemli bulgu jinekomastidir. Kızlarda erken puberte bulguları ortaya çıkar^(6, 12, 13). (Tablo 2).

	Çocukluk Çağı ACT	Erişkin ACT
En sık görüldüğü yaş	3-4 yaş	40-50 yaş
Klinik özellikler	Sıklıkla virilizasyon görülür. Cushing sendromu eşlik edebilir.	Sıklıkla klinik bulgu vermez (incidentaloma) bazen hipertansiyon ve Cushing eşlik edebilir
Sıklık	Yıllık 0.3-0.4 olgu/milyon çocuk <15 yaş	incidentaloma: >%4; ACC için 0.7-2/ milyon
En sık rastlanan sitogenetik değişiklikler	11p15 LOH; 9q34 gain	Kompleks özellikte
Patolojik skorlama ve prognoz ilişkisi	Düşük	Yüksek
Prognoz ile ilişkisi	TP53 Mutasyonu	Var
	IGF-II aşırı ekspresyonu	Var
	NOV/CCN3 baskılanması	Var
	SF1 AŞIRI EKSPRESYONU	Var

Tablo 2 Çocukluk çağı ve erişkin adrenokortikal tümör genel özellikleri (El Wakila A 2012)

Tanı

ACT'li çocuklar genellikle endokrin bozukluklar, sıklıkla virilizasyon ile başvurular ve sıklıkla erişkinlerden daha erken tanı alırlar. Geniş anlamda yapılacak bir hormonal değerlendirme en önemli tanısal işlem olma yanında rekürren ve persistan hastalığı tanımlamak için değerlidir. Laboratuvar değerlendirme aynı zamanda konjenital adrenal hiperplazi ve fizyolojik adrenarşın adrenal korteks tümöründen ayırımı da sağlar. Dehidro-

epiandresteron sülfat ACT lerin büyük kısmında iyi bir belirleyicidir. Endokrin değerlendirmede glukokortikoid, androjen, östrojen, mineralokortikoid düzeyleri ve onların yıkım ürünleri değerlendirilir⁽⁷⁾.

Görüntüleme araçları tanı, evreleme ve tedavi planlanmasında önemlidir. Özellikle metastaz olmaması durumunda radyoloji cerrahi tedavinin planlanmasında önemli bir yardımcıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) primer tümörün yerinin, boyutunun, çevre yapılarla invazyon derecesinin, metastaz varlığının ve venöz yapılarının invazyonun saptanmasında gereklidir. Adrenokortikal karsinomda kemik metastazı sıklıkla olmasa da sintigrafi önerilmektedir. En sık yayılım sırasıyla akciğer, karaciğer, periton, bölgesel lenf bezleri, böbrek, beyin ve çok nadir olarak deridir. Santral sinir sistemi görüntülemesi rutin olarak gerekli değildir⁽¹⁴⁾.

Kitlenin boyutu maliyensi açısından en değerli göstergedir. Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlar olarak saptanırlar. Radyolojik incelemede adrenokortikal karsinomda klasik radyolojik görüntüde kanama, nekroz ve kalsifikasyon alanların dışında homojen büyük bir kitle şeklindedir⁽¹⁵⁾. Özellikle MRG ve doppler ultrasonografi ile vena kava inferior ve sağ atrium tümör trombüsü açısından incelenmelidir⁽⁷⁾. Pozitron emisyon tomografi (PET-BT) giderek artan sıklıkla kullanılsa da tanı izlemdeki yeri tartışmalıdır⁽¹⁶⁾. Gelişen radyolojik görüntüleme teknikleri ile erişkinlerde tesadüfi saptanan "insidentaloma" sıklığı çocuklarda çok daha nadirdir ve daha önce nöroblastom, ganglönöroblastom ve teratom daha öncelikle düşünülmelidir.

Evreleme ve prognoz

Adrenokortikal tümörlerin çocuklarda klinik davranışı erişkinlerden farklıdır. Küçük yaşlarda genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım belirgin olarak daha iyidir. Tümör volümü>200 ml, ağırlığı >80 gr, yaşı >3,5, damar invazyon varlığı, total olarak çıkarılamaması, cerrahi sırasındaki tümör yayılımı, histolojik anaplazik görüntü ve yayılım varlığı kötü prognostik faktörlerdir⁽⁶⁾. Evre I: total rezeksiyon, küçük tümör <100 gr ve <200 ml. Evre II: Total rezeksiyon, büyük tümör >100 gr; >200 ml. Evre III: Cerrahi olarak çıkarılamayan, mikroskobik ya da büyük kalıntı, tümör ekilmesi, evre I veya II hasta ancak cerrahi sonrası hormonları normale dönmemesi, retroperito-

neal yayılım. Evre IV: Uzak metastaz varlığı⁽¹²⁾. Evre I de uzun süreli sağ kalım oldukça yüksek iken evre IV te %5-10 a düşmektedir. Aşırı glukokortikoid salgılayan tümörler saf virilize edici tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir. Küçük yaştaki çocuklar erişkinlere göre oldukça iyi prognoz gösterir^(6, 11).

Tedavi ve izlem

Cerrahi ACT'de esas tedavidir. Yayılım varlığında bile mümkün olan en agresif cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Operasyon öncesi iğne biyopsi kontrendikedir. Tümör boyutu ne kadar büyük olursa olsun radikal bir cerrahi yaklaşım ile çevresi ile birlikte yekpare çıkarılmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu gerekebilir. Kolay parçalanabilir bir tümör olduğu için tümör ekilimi ihmal edilmeyecek bir olaydır. Laparoskopik girişimler bu riski artırdığı için çocuklarda tercih edilmemelidir. Cerrahi tedavi öncesi adrenal replasman tedavisi unutulmamalıdır^(6, 17).

İleri evre çocuk hastalarda erişkin protokollerinden oluşturulmuş kemoterapi seçenekleri kullanılmaktadır. Mitotone alışıldık kemoterapötik ajanlardan farklı bir ajan olarak inekstisit türevidir. Sadece ACT de kullanılır. Adrenolitik bir ilaç olan mitotone tümör büyümesinde gerileme ve hormonal kontrol sağlar. Monoterapi şeklinde ya da cisplatin, etoposid ve doxorubisin ile kombine kullanılabilir. Total rezeksiyonun yapılabildiği durumda tedavide yeri yoktur. Diğer sık kullanılan kombinasyon streptozosin ve mitatondur⁽¹⁸⁾. Son yıllarda tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedavi alanında özellikle IGF-IR e karşı monoklonal antikorlar yeni yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine anti-VEGF monoklonal antikor bevacizumab, kapesitabin ile kombine olarak kullanıldığı ve belirgin bir cevap alınmadığı görülmüştür⁽¹⁹⁾.

Uzun dönem izlemde rutin radyolojik tetkikler yanında hormonal değerlendirme önemlidir. Tedavi sırasında mitotone kan düzeyi kontrolü hem etkinlik hem de uzun dönme geç yan etkiler açısından önemlidir. ACTH, plazma renin aktivitesi, tiroid fonksiyon testi, rutin biyokimya hem remisyon izlem yanında hormon replasman tedavisi için gereklidir. Tüm bu hormonal yerine koyma tedavileri Çocuk Endokrin uzmanlarınca planlanıp yakın izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wooten MD, King DK. Adrenal Cortical Carcinoma. *Epidemiology and treatment with mitotane and a review of literature.* *Cancer* 1993; 72:3145-3155.
2. Bornstein, S.R., Stratakis, C.A., Chrousos, G.P. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130:759-771.
3. Brennan, M.F. Adrenocortical carcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 1987; 37: 348-365.
4. Song, J.H., Chaudhry, F.S., Mayo-Smith, W.W., The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190:1163-1168.
5. Wilkin, F., Gagné, N., Paquette, J., et al. Pediatric adrenocortical tumors: molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2048-2056.
6. Michalkiewicz, E., Sandrini, R., Figueiredo, B., et al., Clinical and outcome characteristics of childhood with adrenocortical tumors. An analysis of 254 cases from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 838-845.
7. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer.* 2004; 40:1117-26
8. El Wakila A, Dogfmana M, Latre P, et al. Genetics and genomics of childhood adrenocortical tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011; 336:169-173.
9. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS: Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surgpathol* 2003; 27: 867-81
10. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms: a review. *Am J ClinPathol* 1992; 97:73-83.
11. Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Iqbal CW, Stavlo P, Moir CR. Outcome of adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2008; 43:843-9.
12. Sandrini R, Riberio RC, De Lacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2027-31
13. Çiftçi AO, Senocak ME, Tanyel FC, et al. Adrenocortical Tumors in Children. *J Pediatr Surg* 2001; 36:549-554.
14. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, et al. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group: clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. *Pathol Annu* 1992; 27:1-53
15. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey GE, Perez-Monte JE Adrenocortical neoplasms in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1999; 19:989-1008.
16. Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res.* 2009; 71 Suppl 1:99-104
17. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg.* 2009; 144:465-70.
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366:2189-97.
19. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer.* 2014; 5:232-9.



ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Dr. Fatih Erbey, Dr. Gülyüz Öztürk

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) maliyn hastalıklar yanında birçok maliyn olmayan doğuştan yada kazanılmış hastalıklarda tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde hem yetişmiş eleman sayısında hem de nakil merkezi sayısında artış sonucu bilgi ve deneyimimiz önemli bir noktaya gelmiştir. Bu yazıda nakil tipleri, kök hücre kaynakları, hazırlama tedavileri, çocuklarda HKHN endikasyonları ve nakil sonrası komplikasyonlar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler; Çocukluk çağı, hematopoetik kök hücre nakli

Summary:

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been established as a curative therapy method in various malignant and non-malignant disorders in childhood. In recent years, as a result of increased number of specialist staff and transplantation centers, our knowledge and experience has come to important point. In this article, it was aimed to give information about transplantation type, stem cell sources, preparation regimens, HSCT indications and post-transplantation complications in children.

Key words; Childhood, hematopoetic stem cell transplantation

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağıının bazı maliyn ve non-maliyn hastalıklarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmakta olup, bu hastalıkların bazılarında tedavi protokollerinin bir parçası, bazılarında ise tek küratif tedavi seçeneği olarak yer almaktadır⁽¹⁻⁴⁾. HKHN’nde temel prensip bir hastaya çok yüksek doz kemoterapiden sonra, hastanın kendisinin (otolog) veya doku tipi uygun bir vericinin (allojeneik) hematopoetik kök hücrelerinin verilmesidir. Buradaki temel amaç, hastanın sağlıklı olmayan hematopoetik (thalasemi major ve Fanconi anemisi gibi) veya maliyn hücrelerin (lösemi veya nöroblastom gibi) yüksek doz kemoterapi ile ortadan kaldırılması sonrasında verilen hematopoetik kök hücreler ile sağlıklı hematopoezin tekrar sağlanmasıdır⁽⁵⁾. Genel olarak otolog ve allojeneik

HKHN olmak üzere iki tip nakil yapılmaktadır. Bunun yanı sıra kök hücre kaynağına, donörün kim olduğuna ve İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumuna görede nakiller sınıflandırılmaktadır.

Otolog HKHN

Çocukluk çağıında sıklıkla, lenfoma ve solid tümör tedavilerinin bir parçası olarak kullanılır. Burada verici çocuğun kendisidir. Hastanın tedavisinin belli bir aşamasında kök hücreler kişinin kemik iliğinden ya da sıklıkla aferez yöntemi ile periferik kanından toplanıp, dondurulup, saklanır. Daha sonra yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında eritilerek kişinin kendisine damar yoluyla geri verilir. Burada amaç hastaya yüksek doz kemoterapi verilerek mevcut hastalığın yok

edilmesini sağlamaktır. Toplanan üründe tümör kontaminasyonu riski ve üründen tümör hücrelerinin ayıklanma gereksinimi akılda tutulmalıdır⁽⁶⁾. Son yıllarda otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi maliyn olmayan durumların tedavisinde de otolog HKHN artan sıklıkta kullanılmaktadır⁽³⁾.

Allojeneik HKHN

Bu yöntemde, sağlıklı ve HLA doku grubu uyumlu bir vericiden elde edilen hematopoetik kök hücreler alıcıya, kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren bir hazırlık rejimi sonrasında damar yoluyla verilir. Burada hasta ile verici arasındaki HLA doku grubu uyumu naklin başarısı için son derece önemlidir. Bu nedenle nakil yapılması gereken bir hastaya öncelikle anne, baba ve kardeşlerin HLA doku grubu uyumu olup olmadığına bakılması gerekir. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması sebebiyle, doku grubu uyumlu kardeş bulunamadığı durumlarda aile ağacını da göz önüne alarak genişletilmiş akraba taraması yapılmaktadır. Akraba donörü bulunamayan hastalarda öncelikle ulusal daha sonrada uluslararası kemik iliği bankalarında tarama süreci başlatılarak uygun donöre ulaşılmaya çalışılmaktadır. Tüm bu süreçler sonunda vericisi olmayan veya acil nakil gerektiren hastalarda haploidentik HKHN yapılabilir. Doku grubu iyi uyumlu vericisi bulunamayan her hastanın anne ve babası en az 5/10 HLA doku uyumuna sahiptir. Sonuç olarak allojeneik nakiller donöre göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

- Akrabadan yapılan HKHN

Kardeşten yapılan HKHN

Kardeş dışı akrabadan yapılan HKHN

Haploidentik HKHN

- Akkraba dışı HKHN

Otolog nakillerden farklı olarak, allojeneik nakillerde vericinin doku grubu tam uyumlu olsa bile, minor doku antijenlerinde olabilecek uyumsuzluklar nedeniyle graft versus host hastalığı (GVHH) veya grefti reddetme komplikasyonları gelişebilir. Bu nedenle hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar sadece altta yatan hastalığı yok etmeye yönelik olmayıp aynı zamanda alıcının bağışıklık sistemini baskılayarak yabancı bir kök hücrenin yerleşip çoğalmasını sağlayabilmek içindir. Ayrıca nakilden sonra GVHH'ı önleyebilmek amacıyla siklosporin gibi immünsupresif ilaçların uzun süre kullanılması gerekmektedir^(5,6).

KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

Kemik iliği kaynaklı kök hücre

HKHN için klasik olarak kabul edilen kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Kemik iliği genel anestezi veya spi-

nal anestezi altında arka iliak kanattan toplanır. Toplanan kemik iliğinin yeterliliğinde belirleyici olan çekirdekli hücre sayısıdır. Başarılı bir yamalanma (engrafman) için önerilen çekirdekli hücre sayısı alıcı kilosu başına $2-6 \times 10^8$ 'dir⁽⁷⁾. Vericilerin çoğu birkaç gün içinde normal günlük aktivitelerine dönerler. Toplama işlemi sonrasında kemik iliği 4-6 haftada kendisini yeniler.

Periferik kan kaynaklı kök hücre

Son yıllarda özellikle erişkin vericilerden yapılan nakillerde periferik kan kaynaklı kök hücre artan sıklıkta kullanılmaktadır. Normal şartlarda periferik kanda hematopoetik kök hücre çok az miktarda bulunur. Kemoterapiyi izleyen aplaziden çıkma döneminde periferik kanda öncül hücrelerin 20 kata kadar arttığı, Granülosit-koloni stimüle edici factor (G-CSF) gibi büyüme faktörleri yardımıyla dolaşıma çıkan kök hücre sayısının daha da katlandığı gösterilmiştir (mobilizasyon). Dolaşıma çıkan kök hücreler aferez yöntemi ile periferik kandan toplanır. Başarılı bir yamalanma için önerilen çekirdekli hücre sayısı alıcı kilosu başına $4-5 \times 10^8$ 'dir^(8,9). Periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımıyla ilgili avantajlar, beklenen nötrofil ve trombosit yamalanma sürelerinin daha kısa olması ve bunun sonucunda enfeksiyöz komplikasyonların, hastane kalım süresinin ve transfüzyon gereksiniminin daha az olmasıdır. Ancak toplama işleminin kendisi özellikle de uygun venöz yol sağlama ile ilgili sorunlar, mobilizasyonda kullanılan ilaçların özellikle çocuk donörlerde olası kısa ve uzun vadeli yan etkileri ve artmış graft versus host hastalığı (GVHH) riski, kullanım kararında göz ardı edilmemesi gereken temel noktalar⁽¹⁰⁾.

Kordon kanı kaynaklı kök hücre

Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı, kolay erişilebilirlik, verici için herhangi bir risk taşıması, viral bulaşma ve GVHH riskinin az olması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca nadir doku grubuna sahip olgular için 1-2 HLA uyumsuzluğuyla kullanımı mümkün olmaktadır^(11,12). Kullanımı ile ilgili en kısıtlayıcı etmen ise hücre sayısının sınırlı olmasıdır. Kabul edilebilir en düşük hücre sayıları çekirdekli hücre ve CD34+ hücre için $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ ve $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ 'dir⁽¹¹⁾. Düşük hücre sayıları graft yetersizliğine neden olabilir. HLA uyumu da dikkate alındığında 6/6 HLA uyumlu kordon kanında $>3,0 \times 10^7/\text{kg}$, 5/6 uyumlu kordon kanında $>4,0 \times 10^7/\text{kg}$ ve 4/6 uyumlu olanda ise $>5,0 \times 10^7/\text{kg}$ hücre dozu önerilmektedir⁽¹³⁾. Son yıllarda ex-vivo ekspansiyon, çift kordon kanı ile nakil ve kordon kanı ile eş zamanlı aynı vericiden periferik kan kök hücre infüzyonu gibi kordon kanı naklinde en büyük sorun olan düşük hücre sayısını arttırmaya yönelik uygulamalar denetlenmektedir⁽¹⁴⁾. Kordon kanında HLA-A

ve B için antijen düzeyinde (düşük veya orta çözünür-lükte), HLA-DRB1 için allel düzeyinde HLA uyumu standart uyum olarak kabul edilmektedir.

ÇOCUKLARDA HKHN ENDİKASYONLARI

Çocuklarda Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakil Der-neği (EBMT) tarafından önerilen HKHN endikasyonları 2015 yılında 6. kez gözden geçirilerek güncellenmiştir (Tablo 1)⁽³⁾.

Hastalık	Hastalık durumu	Allojeneik			Otolog
		Kardeş Verici	İyi uyumlu Akıraba Dışı Verici	Alternatif Verici	
AML	CR1 (düşük risk) CR1 (yüksek risk) CR1 (çok yüksek risk) CR2 >CR2	GNR S S S S	GNR CO S S CO	GNR CO CO S CO	GNR CO CO CO GNR
ALL	CR1 (düşük risk) CR1 (yüksek risk) CR2 > CR2	GNR S S S	GNR S S S	GNR CO CO CO	GNR GNR GNR GNR
KML	Kronik Faz Advanced Phase	CO CO	CO CO	CO CO	GNR GNR
NHL	CR1 (düşük risk) CR1 (yüksek risk) CR2	GNR CO S	GNR CO S	GNR CO CO	GNR CO CO
Hodgkin Lenfoma	CR1 İlk relaps, CR2	GNR CO	GNR CO	GNR CO	GNR S
MDS		S	S	CO	GNR
Primer İmmün Yetersizlikler		S	S	S	NA
Talasemi		S	CO	CO	NA
Orak Hücre Anemisi(yüksek risk)		S	CO	CO	NA
Aplastik Anemi		S	S	CO	NA
Fanconi Anemisi		S	S	CO	NA
Blackfan-Diamond Anemisi		S	S	CO	NA
Kronik Granulomatoz Hastalık		S	S	CO	NA
Kostman Sendromu		S	S	CO	NA
MPS-IH Hurler		S	S	CO	NA
MPS-IH Hurler Scheie (ağır)		GNR	GNR	GNR	NA
MPS-VI Maroteaux-Lamy		CO	CO	CO	NA
Osteopetrozis		S	S	S	NA
Diğer Depo Hastalıkları		GNR	GNR	GNR	NA
Otoimmün Hastalıklar		CO	CO	GNR	CO
Germ Hücreli Tümörler		CO	CO	CO	CO
Ewing Sarkom (yüksek risk veya >CR1)		D	D	D	S
Yumuşak Doku Sarkomu (yüksek risk veya >CR1)		D	D	D	CO
Nöroblastom (yüksek risk)		CO	D	D	S
Nöroblastom >CR1		CO	D	D	S
Wilms Tümör >CR1		GNR	GNR	GNR	CO
Osteosarkom		GNR	GNR	GNR	D
Beyin Tümörleri		GNR	GNR	GNR	CO

Tablo 1. Çocuklarda önerilen HKHN endikasyonları (EBMT 2015)⁽³⁾

AML; akut myeloid lösemi, ALL; akut lenfoblastik lösemi, KML; kronik myeloid lösemi, NHL; non-Hodg-kin lenfoma, MDS; myelodisplastik sendrom, MPS; mu-

kopolisakkaridoz, CR; tam remisyon, GNR; genellikle önerilmez, S; standart, CO; nakil merkezinin kararına bağlı, D; deneysel.

Akut Miyeloblastik Lösemi

Düşük risk grubundaki pediatrik akut miyeloid löse-mi (AML) olgularında kemoterapi protokolleri ile iyi sonuçlar alınması nedeniyle nakil birinci tam remisyon-da önerilmemektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. HLA doku grubu uyumlu ak-raba içi vericisi olan düşük risk dışında kalan AML ol-gularına ise allojeneik nakil birinci tam remisyon-da ya-pılmalıdır^(3, 15, 17). Yüksek riskli hastalarda HLA doku grubu uyumlu akaraba içi verici yok ise akaraba dışı veri-ciden nakil birinci tam remisyon-da yapılmalıdır. Infant AML ile AML M0, M6 ve M7 tanılı çocuklarda tedavi başarısı kötüdür, bu nedenle birinci tam remisyon-da al-lojeneik HKHN önerilmektedir. Relaps olgularda ise varsa akaraba içi vericiden, yok ise akaraba dışı vericiden allojeneik nakil endikasyonu vardır^(3, 15). Günümüzde AML kemoterapi protokolleri çok yoğun olduğu için bi-rinci tam remisyon-da otolog HKHN önerilmemekte-dir⁽⁵⁾. İkinci tam remisyon-da olan hastalarda uygun ve-rici bulunamıyorsa otolog HKHN bir seçenek olarak dü-şünülebilir. Ancak günümüzde giderek artan sıklıkta bu olgularda haploidentik HKHN önerilmektedir^(18, 19).

Akut Lenfoblastik Lösemi

Akur lenfoblastik lösemide birinci tam remisyon-da HKHN pek çok merkez tarafından çok yüksek riskli ol-gularla sınırlandırılmıştır. Çok yüksek risk grubundaki olgulara HLA uyumlu kardeş vericisi var ise allojeneik nakil birinci tam remisyon-da yapılmalıdır^(3, 4, 20). Erken kemik iliği relapsı ve erken izole santral sinir sistemi re-lapsı gelişen olgularda HLA uyumlu akaraba veya akra-ba dışı vericiden ikinci tam remisyon-da nakil yapılma-lıdır. Eğer HLA uyumlu verici bulunamaz ise, akaraba dışı kordon kanı veya haploidentik aile içi verici kulla-nılabilir⁽²¹⁾. Akut lenfoblastik lösemide otolog nakil ile ilgili deneyim çok sınırlı olup, geç kemik iliği nüksü ve-ya ekstramedüller relapsı olan çocuklarda düşünülebi-lir^(3, 22).

Kronik Miyeloid Lösemi

Çocukluk çağı kronik miyeloid lösemi (KML) için kanıtlanmış tek küratif tedavi şekli kök hücre naklidir. Ancak tirozin kinaz inhibitörleri ile sağlanan başarı bu hasta grubunda nakil gerekliliği ve zamanlaması ile ilgili tartışmalara neden olmuştur. Diğer yandan, ilacın neka-dar süreyle kullanılacağına dair yeterli bilgi olmaması, uzun dönemli yan etkilerinin (büyüme geriliği, kardiyak ve hepatik komplikasyonlar) bulunması gibi nedenler-

den dolayı HKHN halen önemli bir tedavi seçeneği olarak durmaktadır^(3, 23). Bugün için kronik fazda KML'li çocuklarda en çok kabul gören tedavi imatinib ile başlanıp, iyi yanıt alınmışsa devam edilmesi şeklindedir. Eğer relaps varsa ya da 2. nesil trozin kinaz inhibitörlerine yanıtızlık varsa, HLA doku grubu tam uyumlu akraba içi veya akraba dışı vericisi olanlara nakil yapılması önerilmektedir^(3, 24, 25).

Hodgkin Lenfoma

Kemoterapi veya radyoterapi yanıtızlığı veya tekrarlayan hastalık (12 aydan önce) durumlarında otolog HKHN standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir⁽³⁾. Allojeneik naklin rolü bu hastalarda henüz kesinleşmemiştir ve rutin olarak önerilmez. Ancak kemik iliği tutulumu olanlarda veya kök hücrenin yeterli olarak toplanamadığı durumlarda, doku grubu tam uyumlu kardeş varsa önerilir⁽²⁶⁾.

Non-Hodgkin Lenfoma

Tedaviye dirençli olgularda kemik iliği tutulumu varsa doku grubu tam uyumlu kardeşten allojeneik HKHN, kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda ise otolog nakil rutin olarak önerilmektedir⁽³⁾. İkinci tam remisyon sağlanan olgularda ise doku grubu tam uyumlu kardeşten allojeneik nakil önerilmektedir⁽²⁷⁾.

Miyelodisplastik Sendrom

Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve ikincil AML için pekçok merkez tarafından önerilen tedavi şekli kardeş veya tam uyumlu akraba dışı vericiden allojeneik HKHN'dir^(3, 4).

Primer İmmün Yetmezlikler

Günümüzde immün yetersizliklerin pek çoğunda kabul edilen tek küratif tedavi şekli allojeneik HKHN'dir. Ağır kombine immün yetersizlik, çeşitli T hücre yetersizlikleri, Wiskott-Aldrich sendromu, lökosit adezyon defekti, kronik granulomatoz hastalık, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, ailevi hemofagositik lenfhistiositoz (HLH), X' bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif hastalık bu grupta sayılabilir. Bu hasta grubunda HLA uyumlu akraba içi verici yok ise, akraba dışı vericiden ve alternatif donörden (haploidentik verici dahil) de nakil endikasyonu vardır^(3, 4).

Aplastik Anemi, Blackfan-Diamond anemisi ve Fanconi aplastik anemisi

HLA doku grubu uyumlu kardeş vericisi olan ağır aplastik anemiler için nakil en kısa sürede yapılmalıdır.

Doku grubu uyumlu akraba içi verici bulunamaması durumunda ilk olarak immünsupresif tedavi verilerek 3 ay süre ile yanıt değerlendirmeli. Bu süre sonunda yanıt yok ise iyi uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılmalıdır^(3, 28, 29). Blackfan-Diamond anemisinde steroide yanıtızlık var ve uyumlu kardeş vericisi veya iyi uyumlu akraba dışı vericisi olan olgularda allojeneik HKHN endikasyonu vardır⁽³⁰⁾. Fanconi anemili olgularda HLA uyumlu kardeş, akraba veya akraba dışı vericiden nakil yapılabilir⁽³¹⁾. HLA uyumlu vericisi olmayanlarda akraba dışı kordon kanı ile nakil düşünülebilir.

Hemoglobinopatiler

β- Thalassemi ve orak hücre anemisi için günümüzde kabul edilen tek küratif tedavi şekli HKHN dir. HKHN'nin erken çocukluk döneminde, demir yükü ve hastalık ilişkili komplikasyonlar henüz gelişmeden yapılması önerilmektedir. Bu hastalık grubunda öncelikle sağlıklı ve doku grubu tam uyumlu kardeşten nakil önerilmekte ancak son yıllarda uygun kardeşi bulunmayan olgularda doku grubu iyi uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde de benzer sonuçların alındığı gösterilmiştir⁽³²⁾.

Metabolik hastalıklar

Nakil endikasyonu olan metabolik hastalıklar genellikle lizozomal depo hastalığı grubundandır. Eksik olan enzimin verici kaynaklı hücrelerden retikuloendotel sistem ve solid organlara transferi esasına dayanır^(3, 4). En fazla deneyimin olduğu hastalıklar adrenolökodistrofi, Tip I mukopolisakkaridoz (Hurler sendromu) ve osteopetrozistir.

Solid tümörler

EBMT verileri nöroblastom ve Ewing tümürlü çocuk olgularda otolog naklin yaşam süresini uzattığını göstermiştir^(3, 4, 33). Diğer solid tümörlerde hastalar aşağıda belirtilen bazı özel şartlar varlığında otolog nakilden fayda görebilir:

Germ hücreli tümörler: Relaps veya ilerleyici hastalık varlığında,

Yumuşak doku sarkomu: Evre 4 veya rezeksiyon şansı olmayan relaps sonrası,

Wilm's tümörü: Yüksek risk histolojisi veya relaps varlığında,

Bein tümörleri: Kemoterapiye yanıtız medulloblastom veya yüksek gradlı gliomlar.

Solid tümörlerde allojeneik HKHN genellikle deneyimli merkezler tarafından prospektif çalışmalar kapsamında yapılmaktadır.

Otoimmün hastalıklar

Çocuklarda otolog HKHN dikkatle seçilmiş bazı otoimmün hastalıklarda (juvenil inflamatuvar artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı) yapılabilir. Allojeneik HKHN ise otoimmün sitopenilerde HLA 9/10 kardeş yada akraba dışı donörden veya Evans sendromunda tam uyumlu kardeş yada akraba dışı donörden yapılabilir.

HKHN SÜRECİ

Alıcının nakle hazırlanması

Nakle alınacak hastanın tam bir hastalık öyküsü alınır, fizik incelemesi yapılır ve organ işlevleri açısından tüm tetkikleri yapılır. Diğer yandan ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirilir ve gerekli tedavileri nakil öncesinde yapılır. Ayrıca viral serolojinin durumu gözden geçirilir ve enfeksiyonun olmadığı gösterilir. Daha sonra nakil sırasında tüm kan ürünleri ve ilaçların uygulanabileceği bir damar yolu sağlanmak üzere sıklıkla göğüs bölgesinden bir santral venöz kateter takılır⁽⁶⁾.

Vericinin nakle hazırlanması

Verici, sağlık durumu, karşılaştığı virüsler ve geçirdiği hastalıklar açısından tetkik edilir. Nasıl kök hücre toplanacağı hakkında bilgilendirme yapılır. Uygun zamanda ya kemik iliğinden ya da periferik kandan kök hücreler toplanır⁽⁶⁾.

Hazırlayıcı rejimler

Hazırlama rejimleri, kök hücre naklinden hemen önceki 5-10 günlük dönemde hastalara uygulanan yüksek dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavileridir. Hazırlama rejimleri, hastalığın tipine, yapılacak olan kök hücre nakline ve donör tipine bağlı olarak seçilir^(6, 34). Myeloablative ve yoğunluğu azaltılmış rejimler olmak üzere başlıca iki tipi bulunmaktadır. HKHN’nde kullanılan hazırlayıcı rejimlerin üç ana amacı vardır. Bunlar;

1. Kemik iliğinde yer açılması: Verici kök hücrelerinin “niş”e ulaşması ve yamalanma için gereklidir.
2. İmmüsupresyon: Graftın rejeksiyonunu engellemek için gereklidir.
3. Hastalık eradikasyonu: Özellikle malinitelerde uzun süreli yaşam hastalık kontrolü ile ilgili olduğu için bu grupta hazırlayıcı rejimin temel hedefi hastalığın eradikasyonudur.

Hazırlayıcı rejimin yan etkilerinin çocuklarda erişkinlere göre genellikle daha iyi tolere edilmesi, daha yüksek dozlara olanak sağlamaktadır. Diğer yandan tüm vücut ışınlaması (TVI) gibi radyoterapiye dayalı rejimler büyüme geriliği, pubertal yetmezlik veya gecikme

gibi geç komplikasyonlara neden olabilir. TVI temelli rejimlerle sadece kemoterapi içeren protokollerin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada seyir açısından farklılık gösterilememiştir. Bu nedenle küçük çocuklarda TVI temelli rejimlerden sakınılması, iki yaş altındaki olgulara ise kesinlikle verilmemesi önerilmektedir⁽³⁵⁾. Çocuklarda en sık kullanılan hazırlama rejimi, siklofosamid ile busulfanın birlikte kullanıldığı rejimlerdir. Hazırlama rejimlerinin yan etkilerini azaltmak amacıyla azaltılmış yoğunluklu rejimler gündeme gelmiştir. Azaltılmış yoğunluktaki protokollerde en sık kullanılan temel ajan fludarabindir ve protokollere göre farklı ajanlar eklenmektedir.

Kök hücrenin verilışı

Hazırlama tedavisi sonrasında toplanan kök hücreler tıpkı kan verir gibi santral venöz kateter yoluyla alıcının kan dolaşımına verilir. Kök hücreler kendi yollarını bularak kemik iliğine gider (homing) ve yamanmaya başlar. Bu dönemden sonra alıcıya tam bir destek tedavisi uygulanır. Enfeksiyonlara yönelik profilaksiler, gerektiğinde transfüzyon ve özellikle allojeneik nakillerde GVHH’nı önleyici immün baskılayıcı tedavi yapılır. Nakil öncesi günler ekisi olarak, nakil günü 0. gün ve nakil sonrası günler “+” ile belirtilir. Bunlar hem izleyen ekibin hem de hasta ve ailesinin tedavi sürecinin neresinde olduklarını, hangi riskleri taşıdıklarını ve taburcu olabileceği zamanı anlamasını sağlar⁽⁶⁾.

Kök hücrelerin yamalanması (engrafman)

Verilen kök hücrelerin alıcı kemik iliğine yerleşip, kan üretmeye başlamasına yamalanma denir. Naklin tipine, alta yatan hastalığa ve kök hücre kaynağına bağlı olarak +15. ile +30. günler arasında gerçekleşir. Enfeksiyon, tıbbi girişimler, verilen kök hücre sayısının azlığı gibi durumlarda yamalanma gecikebilir ya da olmayaabilir.

Kök hücre nakli sonrası görülen komplikasyonlar

Kök hücre naklinde görülen komplikasyonlar, hastanın yaşına, organ fonksiyonlarına, alta yatan hastalığın tipi ve derecesine, kök hücre kaynağına, alıcı ve verici arasındaki doku uyumuna ve hazırlık rejimine göre değişir. Hazırlama rejimine bağlı hemotopoetik sistemle birlikte organ ve dokular da etkilenir. İmmüsupresif tedavi kullanımı ise fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışına neden olabilir. Komplikasyonlar oluşma zamanına göre ikiye ayrılır. Kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen komplikasyonlar “erken komplikasyonlar”, 100 günden sonra görülen komplikasyonlar ise “geç komplikasyonlar” olarak adlandırılırlar.

Erken komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar, trombotik-vasküler komplikasyonlar ve non-trombotik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta toplanırlar. Tablo 2 de erken komplikasyonlar ve görülme sıklıkları verilmiştir⁽³⁶⁾.

Komplikasyonlar	Sıklık (%)
Trombotik – Vasküler Komplikasyonlar	
Veno oklüzif hastalık	11-28
Transplant ilişkili mikroanjyopati	2-21
İdiyopatik pnömoni sendromu	8-11
Diffüz alveolar hemoraji	4-5
Engraftman sendromu	8-12
Hemorajik sistit	6.5-25.5
Posterior geçici ensefalopati sendromu	7.7
aGVHH ≥ 2	22-40
aGVHH ≥ 3	10-23
Non – Trombotik Komplikasyonlar	
Mukozit evre ≥ 3	6-40
Enfeksiyonlar	

aGVHH: akut Graft Versus Host Hastalığı

Tablo 2. Çocuklarda HKHN Sonrası Görülen Erken Komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar; kök hücre naklinden 100 gün sonra görülen komplikasyonlardır. Etkilenen organ sistemleri ve klinik tablolar şu şekilde sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Storb R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – Yesterday, today, and tomorrow, *Exp Hematol*, 2003, 31:1-10.
2. Handgratinger R, Kurtzberg J, Egeler RM. Indications and donor selections for allogeneic stem cell transplantation in children with hematologic malignancies, *Pediatr Clin N Am*, 2008, 55:71-96.
3. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015, *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50:1037-1056.
4. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from American Society for Blood and Marrow Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21:1863-1869.
5. Ertem M. Kök hücre nakli endikasyonları, In: Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA (Eds), *Pediatric Hematoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul*, 2011, 819-827.
6. Öñiz H. Kök hücre uygulamaları, In: Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G,

• *Bağıışıklık sistemi*: Enfeksiyonlar, otoimmün sendromlar

• *Endokrin bezler*: Hipotiroidi, hipoadrenalizm, gonadal yetmezlik

• *Kas-İskelet*: Osteopeni, avasküler nekroz, miyopati, miyozit

• *Karaciğer*: Kronik GVHH, Hepatit B veya C, demir birikimi

• *Akciğer*: İnterstitiyel fibrosis, bronşiolitis obliterans ve bronşiolitis obliterans organize pnömoni, geç pnömoni

• *Göz*: Katarakt, keratokonjunktivit

• *Oral mukoza*: Sicca sendromu

• *Diş*: Diş çürükleri

• *Sinir Sistemi*: Lökensefalopati, periferik nöropati

• *Büyüme ve Gelişme*: Boy kısalığı

• *Mesane*: Hemorajik sistit sonrası skarlanma

• *Böbrekler*: Nefropati

• İkincil kanserler

Yeşilipek MA (Eds), *Pediatric Hematoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul*, 2011, 831-8846.

7. Grup SA, Frangoul H, Wall D, Pulshipher MA, Levine JE, Schultz KR. Use of G-CSF in matched sibling donor pediatric allogeneic transplantation: a consensus statement from the Children's Oncology Group (COG) Transplant Discipline Committee and Pediatric Blood and Marrow Consortium (PBMT) Executive Committee, *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46:414-421.
8. Arslan Ö, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells, *Transfus Apher Sci*, 2007, 37:179-185.
9. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation, *Transfus Apher Sci*, 2005, 32:63-72.
10. Majolino I, Aversa F, Bacigalupo A, Bandini G, Arcese W, Reali G. Allogeneic transplant of rhG-CSF-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) from normal donors. GITMO. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo, *Haematologica*, 1995, 80:40-43.
11. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, Boogaerts M, Verfaillie C, Wagner J. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review, *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38:83-93.

12. Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol*, 2006, 67:398-404.
13. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood, *Br J Haematol*, 2009, 147:246-261.
14. Kelly SS, Sola CBS, de Lima M, Shpall E. Ex vivo expansion of cord blood, *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44:673-681.
15. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials, *Leukemia* 2005, 19:2130-2138.
16. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia, *Blood*, 2010, 116:2205-2214.
17. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukemia need stem cell procedures, *Br J Haematol*, 2014, 166:23-33.
18. Marks D, Khattry N, Cummins M, Goulden N, Gren A, Harvey J, et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukemia, *Br J Haematol*, 2006, 134:196-201.
19. Locatelli F, Pende D, Maccario R, Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute leukemias: how NK cells make the difference, *Clin Immunol*, 2009, 133:171-178.
20. Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl):137-148.
21. Peters C, Schrauder A, Schrappe M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts, *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35:9-11.
22. Balduzzi A, Gaipa G, Bonanomi S, et al. Purified autologous grafting in childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: evidence for long-term clinical and molecular remissions, *Leukemia*, 2001, 15:50-56.
23. Jaeger BA, Tauer JT, Ulmer A, Kuhlisch E, Roth HJ, Suttorp M. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment, *Med Sci Monit*, 2012, 18:721-728.
24. Suttorp M, Yaniv I, Schultz KR. Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKIs versus BMT? *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl):115-122.
25. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, Millot F. Managing children with chronic myeloid leukemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years, *Br J Haematol*, 2014, 167:33-47.
26. Claviez A, Canals C, Dierickx D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Blood*, 2009, 114:2060-2067.
27. Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE, Cairo MS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16:223-230.
28. Samarasinghe A, Webb DK. How I manage aplastic anemia in children, *Br J Haematol*, 2012, 157:26-40.
29. Bhatnagar N, Wynn RF, Velangi M, et al. Upfront matched and mismatched unrelated donor transplantation in pediatric idiopathic severe aplastic anemia: A United Kingdom multicentre retrospective experience, *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(S1):0004a.
30. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, et al. Haemopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology Registry, *Br J Haematol*, 2014, 165:673-681.
31. Gluckman E, Wagner JE. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome, *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41:127-132.
32. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernardin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel, *Haematologica*, 2014, 99:811-820.
33. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study, *J Clin Oncol*, 2009, 27:1007-1013.
34. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli, *Türk Ped Arş*, 2014, 49:91-98.
35. Andıç F. Hematopoetik kök hücre naklinde tüm süreç ışınlama, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2014, 23:398-410.
36. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children, *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41:39-42.



KANSERLİ ÇOCUKLARDA CERRAHİ GİRİŞİMLER TEMEL İLKE VE KAVRAMLAR

Dr. Ahmet Çelik⁽¹⁾, Dr. Selim Aksöyek⁽²⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

(2) Özel Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü

Özet:

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde sağlanan ilerlemenin en başta gelen nedenleri, yeni ve hedefe yönelik kemoterapotiklerin kullanılması, tedavi şemalarının iyileştirilmesi, multidisipliner yaklaşım prensiplerinin uygulanmasıdır.

Bu yazıda kanserli bir çocukta, olası cerrahi girişim ve aşamalarına ilişkin temel ilke ve kavramlara Çocuk Cerrahisi açısından değinilmeye çalışılmıştır.

Summary:

One of the main reasons of recent advances in Pediatric Oncology is the use of novel and targeted chemotherapeutics, development of better treatment protocols and implementation of multidisciplinary approach. This article describes briefly the fundamentals of Pediatric Surgery in children with cancer.

1- Giriş

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde, yeni ve hedefe yönelik kemoterapotiklerin kullanılması, tedavi şemalarının iyileştirilmesi, multidisipliner yaklaşım prensiplerinin uygulanması, ilerlemenin en temel bileşenleridir.

Cerrahi açıdan bakıldığında ise tedavinin paydaşları olan, çocuk onkolojisi uzmanı, radyoloji uzmanı, çocuk patolojisi uzmanı ve radyoterapist ile yakın işbirliği, uygulanacak cerrahi tedavi yöntem ve yaklaşım tekniklerinde değişimler getirerek hasta ve hastalığa özelleştirilmiş yaklaşımların oluşturulmasını sağlamıştır. Özellikle solid tümörlerde iyi yapılmış lokal tedavi, günümüzdeki başarının önemli bir bileşeni olup cerrahi girişim bu yönüyle belirleyici olabilmektedir. Modern cerrahi yaklaşım anlayışında, sakat bırakıcı girişimlerin yerini, gerektiğinde diğer tedavi modalitelerinin de devreye sokularak, olabildiğince organ ve fonksiyon koruyucu girişimlere bırakmıştır.

www.kanservakfi.com

Bu yazıda kanserli bir çocukta olası cerrahi girişim ve aşamalarına ilişkin temel ilke ve kavramlara değinilmiştir.

2- Cerrahi Girişim Öncesi (Preoperatif)

Değerlendirme

Kanserli bir çocukta geciktirilmeden, ancak yeterli ve gerekli tanısal incelemeleri de aksatmadan ameliyat hazırlığı yapılmalıdır. Tanı aşamasında genel hasta değerlendirmesinin tüm aşamaları sistematik şekilde yerine getirilerek anamnez, fizik muayene ve laboratuvar aşamaları multidisipliner yaklaşım prensibiyle tamamlanmalıdır. Çocukta olası kanserin tanısal belirteçleri (VMA, HVA, AFP, NSE, Ferritin vb), laboratuvar testleriyle ortaya konmalı, radyolojik değerlendirmeler (US, BT, MR, PET-BT, sintigrafi, anjio-BT vb) için uzmanından görüş alınmalı, cerrahi planlama bu bilgilerin ışığında ayrıntılandırılmalıdır.

Kanser hastaları cerrahi işlem öncesi; konjenital, kalıtsal hastalıklar, anemi ve enfeksiyöz hastalıklar yönü-

le sorgulanmalı, aldıkları tedaviye bağlı immun durumları laboratuvar testleriyle ortaya konmalıdır. Radyoterapi veya kemoterapiye maruz kalan olgularda kardiyopulmoner sorunlara özellikle odaklanmalı, gereğinde ilgili birimlerden görüş alınmalı, özellikle göğüs ve akciğer girişimleri öncesinde fonksiyon testleriyle durum ortaya konmalı, cerrahi sonrası yoğun akciğer bakımı için hazırlıklı olunmalıdır. İşlem öncesi kanama testleri, trombosit sayısı (en az 30000-50000/mm3 olmalı) bilinmeli, büyük rezeksiyonlar ve olası kan kayıplarına karşı kan transfüzyonu için hazırlıklar yapılmalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli, kalsiyum, potasyum, fosfat düzeyleri rutin elektrolitlerle birlikte bakılmalıdır.

Büyük boyun veya mediastinal kitlelerde anestezi indüksiyonuyla solunum kollapsı olasılığı, Feokromasitoma gibi hormon aktif bir tümörde cerrahi öncesi, sırası ve sonrası sorunlara karşı hazırlıklar için anestezi uzmanı mutlaka bilgilendirilmelidir. Çocuğun beslenme durumu belirlenmeli, gerekirse düzeltilmeli, enteral beslenmenin gecikeceği durumlarda parenteral yol için hazırlık yapılmalıdır.

3- Cerrahi Yaklaşım Teknikleri ve Tanımlamalar

Genel anlamda, patolojik, genetik ve biyolojik temellerin belirlenmesi amacıyla doku sağlanması (biyopsiler) ve evreleme, kitlelerin doğrudan etkilerinin giderilmesi, tedavi amacıyla eksizyon ve/veya rezeksiyon uygulanması ve kanser tedavisi sırasında oluşan olumsuz durumların tedavisi aşamalarında cerrahın önemli katkıları vardır.

Temel olarak patolojik değerlendirmeye alınabilecek 5 tip doku örnekleme vardır. Bunlar; a. sitoloji örneği, b. iğne biyopsi, c. insizyonel biyopsi, d. eksizyonel biyopsi, e. rezeksiyon örneği olarak sıralanabilir.

3.1. Biyopsi

Histolojik tanı, tedavide önemli bir belirleyicidir, bu amaçla yapılan doku örnekleme işlemine biyopsi denir ve uygulamada değişik yöntemler tanımlanmıştır. Biyopsi tipi, şüphelenilen histoloji ve tümörün lokalizasyonu ile belirlenir. Başlıca biyopsi yöntemleri şunlardır:

3.1.1. perkütan biyopsiler:

- İnce iğne aspirasyon biyopsisi (sitoloji)

22 ile 25 ga, dış çapı 0.4-0.7 mm iğneler kullanılır. Çocuklarda sınırlamaları: a) Lenfoma ayırıcı tanısı, b) Deneyimli sitopatolog gereksinimi, c) Çok küçük miktar örnek alınabilmesi, d) Tümör yapısı hakkında yeterli bilgi vermemesi. İğne biyopsileri çocuklarda sık görülen küçük, mavi, yuvarlak hücreli (nöroblastom, Ewing sar-

komu, PNET ve lenfoma) kanserlerin ayırıcı tanısında yeterince etkili değildir. Bu yüzden kor veya açık biopsiler tercih edilmektedir.

- Core İğne Biyopsileri (tru-cut / Monopty biyopsi)

Daha kalın iğneler (14-16 ga) kullanılarak yapılır. İnce iğneye kıyasla histolojik kesitlerden, elektron mikroskop ve biyolojik belirleyiciler için yeterli örnek alınabilir. Komplikasyonları ise daha fazladır.

3.1.2. doğrudan görüş altında biyopsiler; (insizyonel ya da eksizyonel)

- Açık yöntem
- Minimal invazif yöntemler (laparoskopi-torakoskopi vb)

Herhangi bir lezyonun biopsisinde reoperasyon ve geniş eksizyon olasılığı akılda tutulmalıdır.

1- İnsizyonel biyopsiler: kitlenin bir bölümünün görülmek üzere çıkarılması işlemidir. Özellikle sarkom tanısında tercih edilmektedir. Minimal invazif yöntemlerle de yapılabilir.

2- Eksizyonel biyopsi-cerrahi işlemler: primer kitlenin veya metastatik yansımalarının (öz. Lenf bezleri) tamamen çıkarılması işlemidir. Bu tanımlama genelde 5 cm ye kadar olan kitlelerin tamamen çıkarılması için kullanılır. Kitle çıkarılırken kenarları işaretlenmeli, cerrahi sınırda tümör olmadığı görülmelidir.

Seçilmiş olgularda minimal invazif girişimle de yapılabilir. Özellikle ekstremitelerde uzunlamasına insizyonlar tercih edilmelidir.

3.1.3. Endoskopik biyopsi (mesane, vajen)

3.1.4. Özel yöntemler

- Stereotaktik biyopsi (beyin tümörleri)

3.2. bazı tanımlamalar:

İnoperabl (inoperable) terimi, hastanın genel durumunun ileri derecede bozuk olması ve intraoperatif ciddi mortalite riskinin bulunması nedeniyle ameliyat edilemeyecek olgular için kullanılan bir tanımlamadır.

İnrezekeabl (unresectable) terimi ise anestezi açısından önemli bir risk taşımayan ancak intraoperatif değerlendirilmede yaşamsal organlara invazyon nedeniyle rezeke edilmesi olası olmayan tümörleri tanımlamak için kullanılır.

Dondurulmuş kesit (Frozen section) inceleme: cerrahi girişim esnasında dokudan alınan örneğin hızlı kesit histolojik çalışılması işlemidir. Hata payı erişimine kıyasla daha fazladır, sarkom tanısı zor (sadece malign diyebilir), lenfoma alt tiplmesi zordur.

Pediyatrik solid kitlelerde debulking: kitlesel lezyonun sınırları gözetmeksizin küçültülmesi işlemidir. Temelde sitoredüktif bir işlem olarak uygulanmıştır ancak her zaman yüksek survi sağladığı söylenemez. Erişkin karsinomlarında sınırlı faydaları bildirilmiştir. Abdominal nöroblastomlar ve rabdomiyosarkomlar, yaygın intraabdominal Non-Hodgkin lenfomalarda, bazı hepatoblastom olgularında da uygulanmıştır. Ancak, günümüzde özellikle çocukluk çağı tümörlerinde kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında sağlanan ilerlemeler nedeniyle bu tür bir yaklaşımdan giderek uzaklaşılmaktadır.

3.3. Evreleme

Hastalığın yaygınlığını belirtmek amacıyla kullanılan bir sistemdir. Kısa formlarla hastalık yaygınlığı 4 veya 5 kategoriye ayrılmıştır. Tümör evrelemesi başlıca şu yöntemlerle yapılmaktadır:

- Klinik evreleme
- Fizik inceleme
- Radyolojik tanımlama
- Biyopsi
- Patolojik evreleme
- Cerrahi evreleme

Bu aşamada cerrahinin sorumluluğu yapılacak cerrahi girişimin tüm bileşenlerinin gerçekleştirilmiş olması aşamasında önem kazanmaktadır. Metastaz varlığının, karşı taraf eksplorasyonunun, lenf bezi diseksiyonu ve örneklemesinin önemi hastalık özelinde sorgulanmalı ve gerçekleştirilmelidir.

3.4. Cerrahi girişimler

Tümör cerrahisinde en önemli soru ilk başvuruda kitle çıkarımının olanaklı olup olmadığıdır. Eğer uzak doku, çevresel doku ve damarsal yayılım varsa primer kitlenin diğer tedavi seçenekleriyle küçültülmesi çıkarımı kolaylaştırabilir. Ancak, özellikle yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda doku ayırımının zorlaştığı ve geniş nekroz nedeniyle histolojik tanımlamanın bazen olanaksızlaştığı unutulmamalıdır.

Tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi tümör cerrahisinde de; her yönüyle preoperatif iyi değerlendirme, alt yapı ve olanakların yeterliliği ve peroperatuvar iyi görüş alanı, iyi hemostaz, dokuya saygı gibi genel ilkelere daima uyulmalıdır. Bu bölümde çocuk kanser hastalarına uygulanan cerrahi girişimlerin kısaca tanımlanması amaçlanmıştır.

3.4.1. Birincil çıkarım (primer rezeksiyon): Kemoterapi ya da radyoterapi öncesinde kitlenin çıkarılmasına yönelik yapılan cerrahi girişimdir. Birincil çıkarımın ana amacı kitlenin tam olarak çıkarılmasıdır. Bunun için

hastanın ameliyat öncesinde çok iyi değerlendirilmesi gerekir. Kitle sınırlarının ve yayılımının tanımlanması başarılı bir çıkarım için en önemli koşuldur. Ameliyat sırasında çevre dokulara zarar vermemeye özen gösterilmeli ve doku bütünlüğü korunmalıdır. Eğer kitlenin çıkarılması bir organda işlev bozukluğuna neden olacak ise biyopsi ile doku örnekleme ardından öncelikle diğer tedavi yöntemleri denenmelidir.

3.4.2. Geciktirilmiş birincil çıkarım (geç primer rezeksiyon): birincil çıkarımın tanısal değerlendirme sonrasında mümkün olmadığı ve biyopsi ile tanı konup kemoterapi veya radyoterapi ile tümörün küçültülmesi sonrası total çıkarım amacıyla yapılan girişimdir. Bu yöntem daha çok nöroblastom cerrahisinde sık başvuru olan bir yaklaşımdır.

3.4.3. Birincil yeniden çıkarım (PRE=primer re-ekzisiyon): Dokudan alınan biyopsi sonrasında uygun hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi vermeden önce kitlenin çıkarılmasıdır. Genellikle ekstremiteleden köken alan solid kitleler için geçerlidir. Günümüzde rabdomiyosarkomlarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Rabdomiyosarkomlarda kitlenin tam çıkarımı prognoz açısından çok önemlidir. Bu nedenle doku biyopsisi ile tanı konduktan sonra yeniden cerrahi girişim yapılarak tümör çıkarılmalıdır.

3.4.4. İkincil çıkarım-second look (sekonder rezeksiyon): Tümörün birincil rezeksiyonu amacıyla girildiğinde cerrahi çıkarımın mümkün olmadığına tanımlanması (inrezektabl olması) sonrası açık biyopsi ile veya bu aşamada tamamının çıkarılamayıp rezidü bırakılarak alınan dokudan kesin tanı konulduktan sonra kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin küçültülmesi uygulanır. Daha sonra kitlenin tekrar intraoperatif değerlendirilip (second look) çıkarılması işlemi ikincil çıkarım olarak adlandırılır. Girişim sayısına göre üçüncül, dördüncül bakış girişimler de bazı durumlarda gerekebilir.

Evre IV veya inrezektabl evre III NB larda ilk cerrahi girişimleri KT sonrası veya öncesi başarısız olmuş veya laparotomi sadece biyopsi ile kalmış olgularda KT sonrası laparotomi işlemi, RMS klinik III veya IV te KT sonrası KT nin etkisinin görülmesi veya rezidü dokunun çıkarılması amacıyla ikincil bakı yapılması sıktır. Bu uygulama özellikle genital RMS larda (evre III ve IV) yaygın uygulanır. IRS- III sonuçlarında göstermiştir ki klinik olarak tam, orta ve yanıtsız demek doğru olmayıp cerrahi olarak dokunun çıkarılması en doğru yorumu yaptırmaktadır. İkincil bakı NB, RMS, bazı germ hücre tümörleri ve bilateral nefroblastomalar için faydalıdır.

3.4.5. Yineleyen(nüks) solid kitlelerde cerrahi girişim: Daha önceden kitle çıkarımı yapılan, kemoterapi

ya da radyoterapi programı bitmiş ya da devam eden hastalarda primer alanda yineleyen kitlelere yönelik olarak uygulanan cerrahi girişimdir. Solid tümör tedavisi sırasında lokal relaps olasılığı vardır. Bir lokal relaps saptandığında tüm gayretler primer bir tümör varmış gibi yapılmalıdır. Fakat her türlü uygulama ve girişim daha agresif ve yoğun olmalıdır. Tedavi öncelikle biyopsi ile relapsın doğrulanması ardından yoğun kemoterapi ve agresif cerrahi şeklinde devam etmelidir. Lokal kontrol sağlanırsa otolog veya allojenik kemik iliği transplanstasyonu gündeme gelmelidir.

3.4.6. Yayılım (metastaz) cerrahisi: Bir solid kitlenin yayılımı lenfatik veya hematogen yollarla olmak üzere başlıca iki şekilde olur. Bu hastalarda kitle çıkarımı adjuvan tedavi sonrasında uygulanmalıdır. Tedaviye karşın devam eden yayılımlarda progresyondan veya dirençten bahsedilebilirken, tedavi sonrasında yeniden kitle gelişimi relaps olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi girişimlerin kendisi de radyolojik olarak yanlış yorumlanabileceği için bu aşamada dikkatli olunmalıdır. Başlangıçta pulmoner metastazlar nefroblastomda önemsenmez ve primer odak tedavisini metastaz ve lokal alana yönelik sistemik kemoterapi izler. Çocuklarda nefroblastom ve hepatoblastomda primer odak rezeksiyonu sırasında pulmoner metastaz rezeksiyonu nadiren olasıdır. Diğer tümörler için tanıda metastaz varsa sadece biyopsi yapılması (primer veya metastaza) önerilen yöntemdir. Gecikmiş primer tümör ve metastaz rezeksiyonu NB, RMS, HB, osteojenik sarkom ve diğer tümörlerde uzun yaşam oranlarıyla birliktedir.

3.4.7. Proflaktik lenf nodu diseksiyonu: erişkin hastalarda yaygın ve genel uygulamadır. Çocukluk çağı tümörlerde sınırlı uygulama alanları vardır. Bazı paratestiküler RMS ve seçilmiş testiküler tümör olgularında retroperitoneal lenf diseksiyonu yapılmalıdır. Üst ekstremitelerde sarkomlarında aksiller diseksiyon veya alt ekstremitelerde inguinofemoral nodlar pozitif ise retroperitoneal inspeksiyon ve diseksiyon gerekebilir. Radikal servikal lenf nodu diseksiyonu erişkinde rutindir ancak çocuklarda nadiren gerekir.

3.4.8. Acil cerrahi girişimler: Bazı solid tümörlerde kitle etkisine bağlı olarak acil cerrahi girişim gerekebilir. Karında yerleşik organ kökenli kitleler akut karın bulgularıyla, kanamayla, barsak tıkanıklıklarıyla başvurabilirler. Yeterli preoperatuvar değerlendirmenin yapılmadığı bu olgularda cerrahi tecrübe ön plana çıkar ki buna hazırlıklı olmak gereklidir: over kökenli bir kitlenin torsiyonla acil eksplorasyonunda evrelemenin tüm bileşenlerinin yapılması ne kadar önemli ise tıkanıklık yapmış barsak kökenli lenfomanın cerrahi sınırların te-

miz olacak şekilde total rezeksiyonu da tedaviye önemli katkılar sağlar.

3.4.9. Mikroskopik rezidü: Cerrahin tümörü tamamen çıkardığı ancak patolojistin tümör sınırlarında mikroskopik olarak tümör bulunduğu durumudur. Bunun bir ileri cerrahin mikroskopik kalıntı olduğuna inandığı oysa aslında makroskopik kalıntı olduğu durumudur. Zamanla karışıklığa neden olmuştur. Genel tanım eğer rezeksiyon sınırı pozitif ise rezidü tümör kaldığıdır.

4. ÇOCUKLARDA SIK GÖRÜLEN SOLİD TÜMÖRLERDE CERRAHİ İLKELER

4.1. Wilms tümörü

Wilms' tümöründe cerrahi yaklaşım önemli yere ve etkiye sahiptir. Halen, Kuzey Amerika (NWTs), Avrupa (SIOP) ve İngiltere (UKW) çalışma grupları arasında tedavi felsefesi açısından ciddi farklar olmasına karşın, sağkalım açısından aralarında anlamlı fark yoktur.

Ayrıntılı radyolojik tanımlamalar ile artık tümörün anatomik yapısı ameliyat öncesinde tam olarak tanımlanabilmektedir. Bu incelemeler arasında karşı böbreğin değerlendirilmesi, tümör boyutu, renal ven ve vena kava da tümör trombüsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu ayrıntılar birincil cerrahi girişim yapılması konusunda karar verilirken en önemli yardımcıdır.

Başarılı bir cerrahi girişim için genel ilkelere uyulması gereklidir. Komplike olmamış tek taraflı Wilms' tümöründe cerrahi yaklaşım, yeterince geniş iki tarafa uzanan genellikle transvers bir insizyon aracılığıyla transperitoneal yolla olmalıdır. Transperitoneal yol tümör yayılımının, hiler ve bölgesel lenf nodlarının, karşı taraf böbreğin değerlendirilmesine olanak sağlar. İşlem radikal nefroüretrektomi, lenf bezi örnekleme ve şüphe halinde karşı böbreğin gözlemlenmesini içerir.

Cerrahi esnasında tümör kapsülünün açılması ve peritoneal yayılım hastalık evresini evre III yapar, bu tür hastalarda lokal nüks olasılığı da belirgin artar. Cerrahi girişimin önemli bileşenlerinden birisi de lenf nodu örneklemesidir. Perirenal, hiler, parakaval ve paraaortik lenf bezleri gözlemlenmeli ve örneklenmelidir, rutin lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur. Üreter en distalden mesaneye en yakın yerinden bağlanarak çıkarılmalıdır. WT nadiren çevre dokulara invazyon gösterir ancak eğer böyle bir durum varsa bu alanlardan da örnekleme (di-afram, kc, psoas vb) yapılmalıdır.

Wilms tümöründe cerrahi girişimde zorluk yaratan başlıca durumlar şunlardır:

- Büyük/dev tümörler- büyük dev tümörden ne anlaşıldığı çok açık değildir. WT genellikle tanı anında bü-

yük boyutlu olup davranış itibarıyla çevre dokulara invazyon göstermediği için yeterince geniş bir insizyon ve diğer cerrahi ilkelere uyularak eksizyonu sorunsuz gerçekleştirilebilir. Ancak bu konuda fikir birliği yoktur ve bazı protokollerin-cerrahların davranışı cerrahi öncesi kemoterapi ile küçültme ardından işlemin yapılması şeklinde olabilmektedir. Çok büyük kitlelerde en sık karşılaşılan komplikasyon tümör yırtılmasıdır.

- Bilateral Wilms' tümörü- Evre-V olarak da bilinen bu durumda cerrahi yaklaşım da kişiye özel olmalıdır. Her iki böbrekten de köken alan kitlelerde "nefroblastomatozis" ile ayırıcı tanının tam olarak yapılması gerekir. Bilateral kitlelerde tedavinin ana amacı kitle boyutlarının en aza indirilmesidir. Zaman içerisinde büyük kitle tarafının çıkarılıp karşı tarafa kısmi nefrektomi yaklaşımı yerine, günümüzde öncelikle her iki böbrekten biyopsi yapılması, lenf örneklemesi ile en yüksek histolojiye göre evrenip kemoterapi verilmesi ve ardından tekrar cerrahi amacıyla değerlendirilerek her iki böbrek için koruyucu girişimler yapılması yönünde davranış önerilmektedir.

Böbrek koruyucu işlemler; parsiyel nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi, tümör enükleasyonu şeklinde de tanımlanmaktadır.

- Parsiyel nefrektomi: böbreğin tümör içeren kısmının cerrahi sınırları temiz olacak şekilde bir kısım normal böbrek dokusunu da içerecek şekilde eksize edilmesidir.

Bu işlemin yapılabilmesi için radyolojik seçim kriterleri;

- Böbreğe sınırlı tek kitle
- Hilus dışında yerleşmiş kitle
- Tümörün bir polde sınırlı olması,
- Tümörle normal böbrek arasında mümkün olduğunca az temas varlığı
- Renal ven veya vena kavaya yayılım olmaması
- Kalan böbreğin fonksiyon görecekte kapasitede (2/3) olması,
- Tümör enükleasyonu: normal bir böbrek parankimi alınmadan tümörün bulunduğu yataktan psödoksül sınırlarıyla çıkarılması işlemidir, zaman zaman telaffuz edilse de tümör yayılım riskleri dolayısıyla WT de önerilmez

- Damarsal yayılım- wilms tümörü trombüs olarak renal vende %15, vena kava inferiora %5 ve sağ atriumda da %1'den daha az olmak üzere yayılım gösterebilmektedir. Bu olgularda trombüs preop radyolojik değerlendirme ile ortaya konduktan sonra kemoterapi ile mümkün olduğunca küçültülmeli ve sonrasında cerrahi

planlanmalıdır. Çoğu olguda günümüz kemoterapötikleri ile küçültülmesi olasıdır. Az bir olguda yeterli geri-leme olmayabilir, bu durumda açık kalp cerrahisi gerekebilir. Cerrahi işlem sırasında vasküler bağlama yapılmadan önce söz konusu damarsal yapıların içerisi palpasyonla trombüs yönünden değerlendirilmeli ve eğer uzanımın distali palpe edilebiliyorsa venotomi yapılarak buradan trombüsün çıkarılmasına çalışılmalıdır.

4.2. Nöroblastom

Nöroblastom en sık sürrenalenden köken almakla birlikte sempatik ganglionların bulunduğu her yerde görülebilir. Günümüzde tedavi yaklaşımı risk gruplarına göre yapılmaktadır. Risk grubunun bileşenlerinden birisi evreleme ve doku histolojisi olup bu aşamada cerrahi girişimler belirleyici olabilmektedir. Cerrahi öncesi radyolojik risk faktörlerinin tanımlanması ardından lokalize bir kitlede primer eksizyon yapılabilecek olgudan başlangıçta irrezekabl olabilen bir olguya kadar değişik bir yelpazeye sahiptir.

Kanlanması zengin olan bir tümör olduğu için cerrahi öncesi hazırlıkları önemlidir. Her tümör cerrahisinde olduğu gibi anatomik yerleşimine göre değişmek kaydıyla yeterince geniş bir insizyon ardından tümörün tam olarak çıkarılması amaçlanmalıdır.

Evreleme için kitle eksizyonu ve aynı taraf ve karşı taraftan lenf örneklemesi yapılmalıdır. Tümör vasküler yapıları sararak büyüme eğilimindedir bu nedenle komşu organlara ait vasküler yapılar ortaya konduktan sonra eksizyona girilmelidir. Vasküler yapılardan ayrılma işlemi bazen kitlenin açılarak diseke edilmesini gerektirir. Bir kısım olguda böbrek yakın komşuluğu ve invazyonu nedeniyle nefrektomi gerekebilir. Mümkün olduğunca organ koruyucu olunmalı gerekirse ikincil veya üçüncül cerrahiler planlanmalıdır. Abdominal orta hat tümörleri ve pelvik tümörlerin eksizyonu oldukça zor olup bu bölgedeki vasküler yapılara olan sıkı ilişki belirleyicidir.

Torakal nöroblastomlar cerrahi çıkartım açısından en sorunsuz olanlarıdır. Burada, "stellat ganglion"un zede-lenmemesine özen gösterilmelidir. Spinal kanala uzanım gösteren tümörlerin cerrahisinde ise çocuk onkolojisi ve beyin cerrahisi ile yakın işbirliği gerekmektedir. Medulla spinalis basılı hastalarda acil laminektomi ve dekompresyon cerrahisi gerekebilir.

4.3. Rabdomyosarkom

Tedavide amaç hastalığın lokal kontrolü ve kaynaklandığı organ ve lokalizasyonun şekil ve fonksiyon açısından korunmasıdır. Eski mutilatif cerrahi girişimler yerine günümüzde cerrahi girişimde temel prensip, koz-

metik ve fonksiyonel olarak dokunun korunup primer tümörün geniş eksizeyondur. Biyopsi geniş ve yeterli dokuyu alacak şekilde planlanmalıdır, ince iğne biyopsilerinden kaçınılmalıdır. İnsizyonlar genellikle longitudinal olmalı, primer eksizeyon planı 5 cm ve daha küçükler için öncelikli düşünülmesi, tümör yatağı işaretlenerek primer-re-eksizeyon olasılığı akılda tutulmalıdır. Evrelemede lenf tutulumu önemli olup rejional lenf tutulumu araştırılmalı tutulan lokalizasyona göre uygun alandan örneklenmelidir. Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle ilk basamak biyopsi şeklinde olup sonrasında yeterince normal dokuyu içerecek geniş eksizeyonla cerrahi işlem tamamlanmalıdır. Cerrahi sınırların temiz olmadığı girişimlerin (debulking vb) prognoza katkısı yoktur. Paratestiküler rabdomiyosarkomlarda insizyon inguinalden olacak şekilde yüksek radikal inguinal orşektomi yapılmalı, puberte sonrası olgularda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir.

4.4. Karaciğer tümörleri

Cerrahi seçenekler arasında kitlenin primer eksizeyonu, total hepatektomi ve transpalantasyon seçenekleri vardır. Bunun belirlenebilmesi amacıyla en iyi radyolojik yöntem olan BT-anjiyografi ile tümörün karaciğer içi segment tutulumu değerlendirilmelidir. PRETEXT (pretreatment tumor extention) sınıflamasına göre anatomik yapı tanımlandıktan sonra uygulanacak tedavi yöntemine karar verilmelidir. Bu hastalar genellikle neoadjuvan kemoterapi sonrasında ameliyat edilirler.

Çocukluk çağında en sık karaciğer malignitesi hepatoblastondur. Bu hastaların da %50' si tanı anında primer cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Söz konusu grup has-

taların %75' i kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyona uygun olabilmektedir. Cerrahi zamanlaması konusunda Avrupa ve Amerika yaklaşımları farklıdır. Avrupa yaklaşımında tüm hastalar önce KT almakta daha sonra cerrahi için değerlendirilmektedir. Tümörün tek odaklı veya çok odaklı olması cerrahi yaklaşımı değiştirmektedir. Çok odaklı Evre 3-4 hastalarda rezidü olasılığı nedeniyle transpalantasyon öncelikli düşünülmalıdır.

Diğer malignite olan hepatosellüler karsinom ise hepatoblastomdan farklı olarak daha az kemosenstiftir ve cerrahi çıkarılabilirlik çok daha önemli yer tutmaktadır.

4.5. Germ hücre tümörleri

Cerrahi yaklaşımın özellikleri bu tip kitlelerin yerleşimine, histolojik alt tipine, hasta yaşına göre değişmektedir. Örneğin puberte sonrası bir testis teratomunda yaklaşım puberte öncesine göre değişebilmektedir. Tümörün hormon aktif olup olmaması belirleyici role sahiptir. Bir kız hastada adneks yerleşimli matür teratom olasılığı yüksek olup bu hastalarda organ koruyucu cerrahi yaklaşımla kitlenin eksizeyonu olasıdır.

4.6. Çocukluk çağı lenfomalarında cerrahi

Gelişen kemoterapotik etkinlikle lenfoma tedavisinde cerrahi girişimler tedavi edici olmaktan çok tanı koydurucu biyopsiler, sistemlerin geçici fonksiyon bozukluklarının giderilmesi gibi amaçlarla uygulanmaya devam etmektedir. Özellikle abdominal yerleşimli lenfomalar, akut batın tablosu oluşturma potansiyeline sahip olduğundan biyopsi, rezeksiyon gibi işlemler daha sık gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andrassy RJ, Hays DM. General principles of surgery. In: Pizzo PA, Poplack DG editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 3rd ed: Philadelphia, NY: Lippincott-Raven, 1997. pp: 273
1. Liu ES, Bernstein JM, Sculerati N, Wu HC. Fine needle aspiration biopsy of pediatric head and neck masses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 60(2): 135-140.
2. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JJ, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001; 10(3):146-152.
3. Ternberg JL. Changing role of surgery in childhood lymphomas. Semin Surg Oncol 1993; 9(6):541-544.
4. Blakely ML, Andrassy RJ, Raney RB, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV. Prognostic factors and surgical treatment guidelines for children with rhabdomyosarcoma of the perineum or anus: a report of Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV, 1972 through 1997. J Pediatr Surg 2003; 38(3):347-53.
5. Hays DM, Lawrence WJr, Wharam M, et al. Primary re-excision for patients with microscopic residual tumor following initial excision of sarcoma of trunk and extremity sites. J Pediatr Surg 1989; 24: 5-10
6. IPEG Guidelines Committee. IPEG Guidelines for thoracoscopic biopsies in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2005; 15(1):95-97.

7. Özcan C, Ergün O, Çelik A, Ergün G, Erdener A. Çocuklarda torakoskopik girişimler. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2003; 17: 58-62.
8. Schamberger RC. Renal Tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Surgery*. Oldham KT, Colomboni PM, Foglia RP, Skinner MA (eds). Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins, 2005 p. 551
9. Kubota M1, Yagi M, Kanada S, Okuyama N, Kinoshita Y, Yamazaki S, Asami K, Ogawa A, Watanabe T. Long-term follow-up status of patients with neuroblastoma after undergoing either aggressive surgery or chemotherapy--a single institutional study. *J Pediatr Surg*. 2004 Sep; 39(9):1328-32.
10. E.Stanton Adkins, Robert Sawin, Robert B. Gerbing, Wendy B. London, Katherine K. Matthay, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a children's cancer group study. *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 39, Issue 6, June 2004, Pages 931-936
11. Andrew M. Davidoff. Neuroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery*, Volume 21, Issue 1, February 2012, Pages 2-14
12. Marcus M. Malek, Kevin P. Mollen, Timothy D. Kane, Sohail R. Shah, Chetan Irwin. Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 45, Issue 8, August 2010, Pages 1622-1626
13. Cynthia Leaphart, David Rodeberg,. *Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma*. *Surgical Oncology*. Vol 16, Issue 3, November 2007, Pages 173-185 *Pediatric Surgical Oncology*
14. Roshni Dasgupta, David A. Rodeberg. Update on rhabdomyosarcoma. *Seminars in Pediatric Surgery*, Vol 21, Issue 1, February 2012, Pages 68-78
15. Gratias EJ, Dome JS. Current and emerging chemotherapy treatment strategies for Wilms tumor in North America. *Paediatr Drugs*. 2008; 10(2):115-24.
16. Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008 Jan; 38(1):2-17
17. Ehrlich PF. Wilms tumor: progress and considerations for the surgeon. *Surg Oncol*. 2007 Nov; 16(3):157-71.
18. Cozzi DA, Zani A. Nephron-sparing surgery in children with primary renal tumor: indications and results. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Feb; 15(1):3-9.
19. Wu HY, Snyder HM 3rd, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol*. 2005 Jul; 15(4):273-6.
20. Misseri R. Adrenal surgery in the pediatric population. *Curr Urol Rep*. 2007 Jan; 8(1):89-94.
21. Rescorla FJ. Malignant adrenal tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Feb; 15(1):48-56.
22. Henry MC, Tashjian DB, Breuer CK. Neuroblastoma update. *Curr Opin Oncol*. 2005 Jan; 17(1):19-23.
23. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol*. 2007 Nov; 16(3):195-203.
24. von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Feb; 15(1):17-24.
25. Çelik A, Ergün O, Aldemir H, Ozcan C, Ozok G, Erdener A, Balık E. Long-term results of conservative management of adnexal torsion in children. *J Pediatr Surg*. 2005 Apr; 40(4):704-8.
26. Nakamura I, Ritchey M. Current management of wilms' tumor. *Curr. Urol rep*. 2010; 11(1):58-65
27. Monika L. Metzger, Jeffrey S. Dome. *Current Therapy For Wilms' Tumor The Oncologist* 2005; 10:815-826
28. Harel M1, Makari JH, Ferrer FA Jr. *Oncology: The Role of Partial Nephrectomy In Wilms Tumor*. *Curr Urol Rep*. 2013, Aug; 14(4):350-8.
29. Strategy Jan Godzinski, Norbert Graf, Georges Audry. *Current Concepts in Surgery for Wilms Tumor—The Risk and Function-Adapted*. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24:457-460.
30. J. Fuchs. Surgical concepts in the treatment of Wilms tumor. An update. *Urologe* 2015. 54:1784-1791
31. Vanden Berg RN, Bierman EN, Noord MV, Rice HE, Routh JC. Nephron-sparing surgery for Wilms tumor: A systematic review. *Urol Oncol*. 2016 Jan; 34(1):24-32.
32. I.R. User, S. Ekinçi, G. Kale, C. Akyüz, M. Büyükpamukçu, I. Karnak, A.O . Çiftçi, F.C. Tanyel, M.E. Şenocak. Management of bilateral Wilms tumor over three decades: The perspective of a single center. *Journal of Pediatric Urology* (2015) 11, 118.e1e118.e6
33. Zakaria OM1, Hokkam EN, Elsayem K, Daoud MY, Alwadaani HA, Al Mulhim AS, Zakaria HM, Sedky FM, Aboyameen OM. Different surgical modalities in management of paediatric abdominal lymphoma. *Gulf J Oncolog*. 2013 Jul; 1(14):14-9.



ONKOLOJİK ACİLLER

Dr. Sema Vural⁽¹⁾, Dr. Nazmiye Yüksek⁽²⁾

(1) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü

(2) Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Çocukluk çağı kanserlerinde kür oranları her geçen gün yükselmekle birlikte, hastalığın kendisi ya da tedavisi ile ilişkili olarak gelişebilen acil durumlar halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu acil durumların erken tanınip, uygun şekilde tedavi edilmesinin hastalığın prognozuna çok olumlu katkısı olacaktır.

Anahtar kelimeler; Çocukluk çağı; kanser; aciller

Summary:

As cure rates for childhood cancers have continued to improve every single day, emergency conditions, either due to their malignancy or its treatment are important causes of morbidity and mortality. Early recognition and proper treatment of these conditions will contribute to an improved prognosis.

Key words; Childhood; cancer; emergencies

Kanser tanısı alan çocuk hastaların izlemi sırasında, hastalığın kendisi ya da tedavisi ile ilişkili olarak hayatı tehdit edebilecek acil durumlar gelişme riski yüksektir. Bu acil durumlar daha çok ilk tanı sırasında görülmekle birlikte, daha sonra tedavi ile ilişkili olarak ya da hastalığın progresyonu ve nüksü sonucu da ortaya çıkabilir. Çocuk kanser hastalarında karşılaşılabileceğimiz acil durumlar tablo 1’de görülmektedir.

FEBRİL NÖTROPENİ

Kemoterapinin morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Nötrofillerin <500/mm3 olduğu veya 500-1000/mm3 olup düşmesinin beklendiği hastada ateşin (oral) bir kez 38.3C veya bir saat boyunca 38C olması olarak tanımlanır. Ateş infeksiyonun ilk ve tek bulgusu olabilir. Tedavi gecikmesinde ölüm riski artacağından odak olmasa da hasta acilen değerlendirilip (tablo 2) tedavi başlanmalıdır⁽¹⁻³⁾.

Tedavi merkezlerin klinik, mikrobiyolojik sonuçlarına göre belirlenmelidir. Günümüzde hastaya, tedaviye, atağa özgü kriterlerle risk değerlendirilmesi yapılarak tedavi planlanması önerilmektedir⁽¹⁾. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği’ne (IDSA) göre yüksek riskli hastalar tablo 3’de gösterilmiştir⁽²⁾. Çocuklara özgü standart sınıflama olmayıp, klinik tablonun ağırlığı, nötropeninin derinliği/uzunluğu, remisyon durumu, katater varlığı, monosit sayısı, CRP düzeyi gibi farklı kriterlerle risk değerlendirilmiştir^(1,3). Yüksek riskte hastanede monoterapi^(1,4,5), özel durumlarda kombinasyon tedavisi⁽¹⁻³⁾; düşük riskte merkez, hasta koşulları uygunsa evde/oral tedavi^(1,3,6,7) önerilir (tablo 4).

Metabolik aciller
Tümör lizis sendromu
Hiperkalsemi
Uyumsuz ADH sendromu
Kardiyotorasik aciller
Vena kava superior /Superior mediasten sendromu
Plevral/perikardiyal efüzyon
Kardiyak tamponad
Nörolojik aciller
Akut bilinç değişiklikleri
Serebrovasküler olay
Konvülsiyon
Spinal kord basısı
Hiperlökositoz
Abdominal aciller
Kanama
Obstrüksiyon/ perforasyon
Enfeksiyon/Tiflit
Genitouriner aciller
Oligüri/anüri
Hipertansiyon
Hemorajik sistit
Hematolojik aciller
Anemi
Trombositopeni
Koagülopati
Nötropeni/nötropenik ateş

Tablo 1: Çocuk Kanser Hastalarında Onkolojik Aciller

Ayrıntılı sistemik muayene (girişim ve katater yerleri, ağız, burun, perianal bölge unutulmamalıdır).
Kan sayımı, periferik yayma
Kreatin, üre, elektrolitler, transaminazlar, bilirubin
İki ayrı damardan, katater varsa her lümeninden ve periferden kan kültürleri
İdrar tahlili ve kültürü
İnfeksiyon düşündürülen bölgelerden kültür
Solunum bulgusu varsa akciğer grafisi

Tablo2. Başvuruda yapılması gerekenler

Nötropeni	Eşlik eden bulgular
Uzun (>7 gün)	Hipotansiyon
Derin (PNL<100 mm3)	Pnömoni
	Yeni başlayan karın ağrısı
	Nörolojik değişiklikler

Tablo 3. IDSA kılavuzuna göre risk faktörleri

Yüksek Risk	Düşük Risk
Hastanede paranteral antibiyotik	Hastayı yakın izleyecek alt yapı varsa
Antipseudomonal β-laktam veya karbapenem	başlangıçta veya hastanede başlanıp evde tedavi verilebilir.
Glikopeptid, gram (-) etkili ikinci bir ilaç eklenmesi için	Hasta uyumlu, tolere edebiliyorsa
Kliniğin kötü olması	oral antibiyotik kullanılabilir.
Dirençli enfeksiyon şüphesi	
Merkezde dirençli patojen olması	

Tablo 4. Risk grubuna göre empirik tedavi planı

Hastalar yanıtızlık, ikincil enfeksiyon, yan etki, kültür sonuçları açısından izlenmeli, modifikasyonda gecikilmemelidir (tablo 5). Kombinasyon tedavisi başlananlarda klinik yanıt var, mikrobiyolojik kanıt yoksa 24-72.

saatlerde ek antibiyotikler kesilebilir. Klinik iyiye ateşin sürmesi modifikasyonu gerektirmez. Ateş sürüyor, klinik kötüye tedavi gram negatif, pozitif, anaerobik etkili ilaçlarla güçlendirilir; 96. saatte tekrar değerlendirilir. Ateş sürüyorsa mantar açısından değerlendirilmeli, riskli hastalara ampirik antifungal başlanmalıdır (tablo 6); düşük risklilerde antifungal için kanıt düzeyi daha zayıftır⁽¹⁻³⁾.

Durum/bulgu	Başlangıç tedavisindeki değişiklik
ATEŞ >5gün süren Nötropenisi süren hastada 5 günden sonra tekrarlayan Nötropeniden çıkarken süren/tekrarlayan	Ampirik antifungal ekle Ampirik antifungal ekle Hepatosplenik kandidiyazis açısından BT, US, MR iste ve antifungal için düşün. Sonuçlar negatifse tedavi edilmemiş/kısmen edilmiş pnömoni açısından toraks BT
KAN AKIMI İNFEKSİYONU Antibiyotik öncesi kültürde izole edilen Gram pozitif Gram negatif Antibiyotik alırken izole edilen Gram pozitif Gram negatif	Vankomisin ekle Hemodinamik olarak stabil ve suş duyarlıysa aynı ab devam. <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> izole edildi veya sefalosporine direnç varsa karbapeneme geçiş Vankomisin ekle Yeni kombinasyon tedavisine değiştir (karbapenem+aminoglikozid)
BAŞ, GÖZ, KULAK, BURUN, BOĞAZ Nekrotizan/marjinal jiniyit Veziküler/ülseratif lezyonlar Sinüste konjesyon, duyarlılık/burunda ülser, tek taraflı rino-orbital şişlik	Antianaerobik (klindamisin/metranidazol) ekle HSV şüphesi ile kültür/PCR. Asiklovir ekle <i>Aspergillus</i> , <i>zygomycetes</i> şüphesi ile KBB konsültasyonu, görüntüleme, antifungal ekle
GASTROİNTESTİNAL Retrosternal yanma Akut karın ağrısı Perianal duyarlılık	Kandida ve/veya herpetiközefajitten şüphelen. Antifungal, yanıt yoksa asiklovir ekle. Bakteriyel de olabilir. 48 saatte yanıt yoksa endoskopi düşün Ateş olmasa bile sağ alt kadranda ağrısında tiflit, apandisit şüphelen, antianaerobik etki sağla (örnsefepime,metranidazol ekle/ karbapeneme geç. Yakın cerrahi izlem Anal fissür, perianalselülit/fistül/apspeden şüphelen; antianaerobik ekle, özellikle nötropeniden çıkan hastalarda gerekirse cerrahi
SOLUNUM SİSTEMİ Nötropeniden çıkarken yeni fokal lezyon(lar) Nötropeni sürerken yeni fokal lezyon(lar) Yeni interstisyel pnömonitis	Nötrofiller çıkarken inflamatuvar yanıtla gizli pnömonik süreç belirlenebilir; dikkatli gözlem. İnvazif pulmoner aspergillozis ilk akla gelmeli. Diğer mantarları dışla. BAL, transtorasik iğne aspirasyondan direkt muayene, kültür. Bulgulara ve lokal epidemiyolojiye göre vorikonazol/L-AMB ekle Balgam/BAL'dan tamı için uğraş. Semptomatikse ampirik TMP-SMTX, makrolid, antifungal eklenebilir. Tanı konulamazsa enfeksiyon dışı nedenler, açık AC biyopsisi gereği için değerlendir

Tablo 5. Başlangıç antibiyotik tedavisindeki modifikasyonlar⁽¹⁾

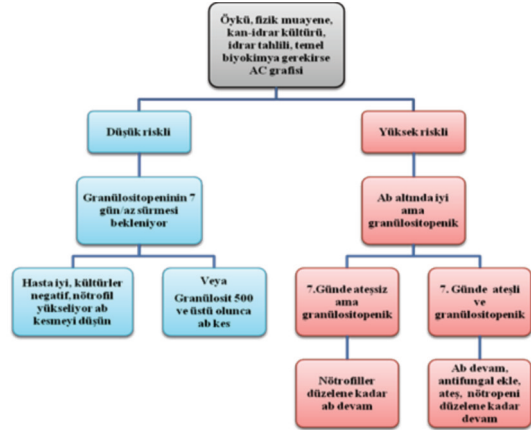
Tedavi süresi klinik, kültür, kemik iliği durumu, merkez koşullarıyla belirlenir. Nedeni bilinmeyen ateşin yönetimi şekil 1'de özetlenmiştir. Çocuk kılavuzuna göre, 48.saatte kültürler negatif, en az 24 saattir ateş yok, ke-

mik iliği toparlanmaya başlamışsa tedavi kesilebilir. Kültürü negatif, 24 saatir ateşsiz, düşük riskli hastalarda kemik iliğinin durumuna bakılmaksızın 72. saatte tedavi sonlandırılabilir⁽³⁾. Bu önerilerin uygulanabilirliği merkez ve hasta durumuna bağlıdır. Gösterilebilen invazif infeksiyon yoksa ampirik antifungal tedaviye nötropeni düzelene kadar devam edilmelidir^(1, 3). Febril nötropenide sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar tablo 7’de gösterilmiştir.

Riskli Hastalar	Tetkik önerileri	Ampirik tedavi
Relaps akut lösemiler Akut miyeloid lösemi Yoğun kemoterapi gerekli tümörler Allojeneik kök hücre alıcıları Beklenen nötropeni süresi > 10 gün	Tomografi (Akciğer, klinik şüpheli bölge, iki yay üstü sinüs) Serum galaktomannan (Haftada iki kez)	Kaspofungin Lipozomal amfoterisin B Vorikonazol (İnfeksiyon tipine, merkez özelliklerine, karaciğer, böbrek fonksiyonlarına, profilaksi kullanımına göre seçilir)

Tablo 6. Mantar infeksiyonu için değerlendirme⁽³⁾

Koloni stimulan faktörler rutin olarak önerilmez. Granülosit transfüzyonunda görüş birliği yoktur. Konvansiyonel antimikrobiyal tedaviye yanıtız, nötropenisi süren ancak düzelmesi beklenen hastalarda kullanılabilir⁽¹⁾.



Şekil 1. Nötropenik hastada nedeni bilinmeyen ateşe yaklaşım⁽¹⁾

Her merkezin ve hastanın özelliklerinin farklı olduğu unutulmamalı, tanı ve tedavi yaklaşımları kılavuzların önerliğinde ancak mevcut koşullar dikkate alınarak yapılmalıdır.

METABOLİK ACİLLER

1-Tümör Lizis Sendromu: Tümör hücrelerinin yıkılıp hücre içi metabolitlerinin salınmasıyla oluşan, ölüm, kemoterapi gecikmesine neden olabilen ciddi sağlık sorunudur. Genellikle kanser tedavisi sonrası 12-72. saatte, nadiren tedavi öncesi gelişir; hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi görülür⁽⁸⁾.

İlaç	Spektrum	Günlük doz (maksimum)	Uyarı
Seftazidim	Enterik bakteriler, bazı gram (+) aeroblar	100 mg/kg, 8 saatte bir (6 gr/gün)	Gr (-) etkisi azalıyor, gram (+) etki zayıf. Monoterapiye çok uygun olmayabilir
Sefepim	Enterik bakteriler, gram (+) aeroblar	100 mg/kg, 8 saatte bir (6 gr/gün)	Seftazidime dirençli bazı P aeru, Serratia spp'a etkili gram(+) etki daha geniş
İmipenem	Çoğu gr (-), gram (+) aeroblar, P aeru, Enterokoklar, çok iyi antianaerob etki	50 mg/kg, 6 saatte bir (4 g/gün)	Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia için etkisiz
Meropenem	İmipenem benzer	60-120mg/kg, 8saatte bir (3 g/gün)	İmipeneme göre konvülsiyon daha az
Piperasilin tazobaktam	B-laktamaz üreten gr (-), (+) koklar, gr (-) basiller, anaeroblar	300 mg/kg, 4 saatte bir (12 g/gün)	
Vankomisin	Gram (+)	25-40 mg/kg, 6-12 saatte bir, (3 g/gün)	Ampirik tedaviye rutin olarak eklenmez
Amfoterisin B lipid, lipozomal	Çok geniş antifungal etkili	Ampirik 3 mg/kg, dokümente infeksiyonda 5mg/kg (veya fazla)	D-AmB ile aynı etki, az nefrotoksisite
Vorikonazol	Kandida, aspergillus, trikosporon, bazı scedoporum ve fuzaryum	9 mg/kg 12 saatte bir iki doz sonra 8 mg/kg dokümente infeksiyonda daha yüksek gerekebilir, 12 saatte bir	Oral formu var. Aç karına daha etkili
Kaspofungin	Kandida, aspergillus	1.gün 70, sonra 50 mg/m2, Kandidemide 100, filamentöz mantarlarda 150 mg/m2	
Asiklovir	Herpes simpleks Varisella zoster	750mg/m2 1500mg/m2, 8 saatte bir	Hidrasyon yapılmalı
TMP-SMX	P. jiroveci, gram (+), gr (-) S.maltophilia ve B.cepacia dahil	P. jiroveci için 20 mg/kg İki dozda	Yüksek dozda kemik iliği baskılanmasına neden olabilir

Tablo 7. Febril nötropenide sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar⁽¹⁾

Etyopatogenez: Tümörün yıkım potansiyeli, yaygınlığı, yerleşimi riski belirler (Tablo 8). Böbrek tutulumu, üriner tıkanıklık, nefropati, dehidrasyon, hipovolemi, hipotansiyon, nefrotoksik ilaçlar, yetersiz hidrasyon riski artırır^(8, 9). Ürik asit artışı böbreklerde kristal çökmesine, vazokonstrüksiyona, otoregülasyon bozukluğuna, kan akımı azalmasına, oksidasyona, inflamasyona; fosfor artışı kalsiyum fosfat çökmesine neden olarak böbrek fonksiyonlarını bozar. Sekonder hipokalsemi gelişir. Sitokinler, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve hipotansiyon oluşturarak böbrek yetmezliğini artırır, çoklu organ yetmezliğine yol açabilir⁽¹⁰⁾.

* Orta riskte böbrek tutulumu/fonksiyon bozukluğu, ürik asit, potasyum ve/veya fosfor yüksekliği yüksek risk grubuna geçirir.

Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri: Oligoanüri, bulantı-kusma, letarji, hipertansiyon, kalp yetmezliği, halssizlik, kalp ritim bozukluğu, tetani, mental değişiklikler, konvülsiyon, ani ölüm görülebilir⁽¹⁾. Cairo-Bishop kriterlerine göre⁽¹¹⁾ tedavi öncesi 3, sonrası 7 günde en az

iki kriterin bulunması laboratuvar, en az bir klinik bulgu eklenmesi klinik TLS'dur (Tablo 9-10).

Tümör Tipi	Düşük Risk	Orta Risk *	Yüksek Risk
Burkitt Lenfoma		LDH <2 kat	Evre III/IV ve/veya LDH >2 kat
Lenfoblastik Lenfoma		Lökosit<100 bin ve LDH <2 kat	Evre III/IV ve/veya LDH >2 kat
Diğer Hodgkin dışı Lenfomalar		Intermediate grade NHL EIII/IV+LDH <2 kat ALCL Evre III/IV	Evre III/IV DBCL + LDH ≥2kat
Akut Lenfoblastik Lösemi		Lökosit<100 bin, LDH<2 kat	Lökosit>100 bin/mm3 ve/veya LDH >2kat
Akut Myeloblastik Lösemi	Lökosit <25bin/mm3 LDH <2 kat	Lökosit 25–100 bin, <25 bin ve LDH>2kat	Lökosit>100 bin/mm3
Solid Tümör	Çoğu tümör	Çoğalma hızı fazla, ileri evre hastalık, büyük tm	

Tablo 8. Tümör tiplerine göre Tümör Lizis Sendromu (TLS) riski⁽⁹⁾

	Değer	Değişim
Ürikasit	>8mg/dL	%25 artış
Potasyum	>6mEq/L	%25 artış
Fosfor	>6,5mg/dL	%25 artış
Kalsiyum	≤7 mg/dL	%25 azalma

Tablo 9.Laboratuvar TLS kriterleri⁽¹¹⁾

Derece	Kreatinin	Aritmi	Konvülsiyon
0	<1.5 kat	Yok	Yok
1	1.5 kat	Müdahale gerekmez	
2	1.5-3 kat	Acil olmayan müdahale	Bir kısa genaralize, ilaçla kontrol ediliyor/seyrekle fokal
3	3-6 kat	Semptomatik, ilaçla kontrol edilemiyor/ defibrilatör gereği	Şuuru bozuyor/ ilaca rağmen tekrarlıyor
4	>6 kat	Yaşamı tehdit ediyor	Kontrol edilemiyor (örneğin status)
5	Ölüm	Ölüm	Ölüm

Tablo 10.Klinik TLS kriterleri, derecelendirmesi⁽¹¹⁾

Profilaksi: Riske göre planlandığında (Tablo 11) morbidite, mortaliteyi azaltır; kemoterapi gecikmesini önler^(11, 12). İdrar akımı artırılmalı, ürik asit azaltılmalıdır. Kemoterapiden 24-48 saat önce 2-3 L/m2/gün %0,25 NaCl (hiponatremi/hipovolemide izotonik) başlanır; K,Ca,P eklenmez. İdrar 80-100ml/m2/saat, dansite<1010 olmalıdır. Alkalinizasyonun yararı kesin değildir, kalsiyum fosfat taşlarını artırır. Metabolik asidozda, ürat oksidazın bulunmadığı ürik asit yüksekliğinde kullanılabılır. İyonize kalsiyum izlenmeli, idrar PH 7-7,5'da tutulmalıdır. Fosfor yüksek, idrar alkaliye önerilmez^(8, 12-14). Sıvı üçüncü boşlukta toplanıyor, idrar akımı yetersizse, hipovolem/obstrüktif üropati yoksa furosemid/mannitol verilebilir. Allopürinol ürik asit oluşumunu önler, oluşmuş ürik aside etkisizdir, ksantin-hipoksantin birikebilir. Ürat oksidaz, ürik asidi allantoine çevirir. Ürik asit, kreatinin düzeyini hızlı düşürür, diya-

lizi azaltır, alkalinizasyon gerektirmez. Pahalıdır, uzun vadede böbrek yetmezliğine, mortaliteye etkisi kanıtlanmamıştır. Yüksek riskte kemoterapi gecikmesini önleyebilir^(8-10, 13, 14).

Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
Yakın izlem Artmış hidrasyon Rasburikası	Yakın izlem Artmış hidrasyon Allopürinol (Laboratuvar TLS'derasurikas)	Yakın izlem Normal hidrasyon +/- allopürinol (metabolik değişiklikler, büyük tümör, ileri hastalık, yüksek çoğalma hızı varsa allopürinol, laboratuvar TLS'derasurikas)

Tablo 11. Riske göre profilaksi önerileri⁽²⁾

Tedavi: Elektrolit bozuklukları düzeltilmeli, semptomatik tedavi yapılmalıdır. Tedaviyle düzelmeyen, yaşamı tehdit eden elektrolit bozuklukları, oligüri, bilateral üriner sistem tıkanıklığı, kemoterapiye devam etme isteği varsa hemodiyaliz düşünülmelidir (Tablo 12).

Hidrasyon	%5 Dekstroz 1/4 izotonik idamenin 2-4 katı sıvı. K,Ca,P04 yok
Alkalinizasyon	40mEq/L NaHCO3/Na asetat, gerekirse artır. PH 7-7.5 Üratoksidaz veriliyorsa gerek yok Sitatoksik tedavi başlanınca veya PH>7.5 olursa kes
Diürez	Hipovolemide yapılmaz Furosemid 0.5-1 mg/kg, mannitol 0.5gr/kg 15 dk
Ürikasidin azaltılması	Allopürinol 10 mg/kg/gün veya 300mg/m2/gün Üratoksidaz 0.2 mg/kg/gün 1-2 gün
Metabolik bozukluklarda Hiperkalemi	4-8 saatte bir elektrolit, K,Ca,P04 kontrolü Kayexalat (1gr/kg %50 sorbitol ile) Kalsiyum glukonat (100-200 mg/kg) İnsülin (0.1 U/kg) ve %25 glukoz (2 mL/kg)
Hiperfosfatemi Hipokalsemi	Aliminyum hidroksit (15 mL 4-8 saatte bir) Sadece bulgu varsa kalsiyum glukonat yavaş infüzyon
Diyaliz	Volüm yükü (Plevra/perikardı sıvısı) Böbrek yetmezliği Hiperkalemi Hiperfosfatemi Hiperürisemi Semptomatik hipokalsemi

Tablo 12.Tedavi önerileri⁽⁸⁾

2 -Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu: Antidiüretik hormonun (ADH) plazma konsantrasyonundan bağımsız olarak salgılanıp sıvı retansiyonu ve hiponatremiye neden olmasıdır⁽¹⁵⁾. Kanserli hastada farklı nedenlerle görülebilir (Tablo13).

Merkezi Sinir Sistemi Lezyonları	Akciğer Lezyonları	Tümörler	İlaçlar	Stres
İnfeksiyonlar	İnfeksiyonlar	Lösemi	Vinkristin	Bulantı
Metastaz	Astım	Lenfoma	Siklofosamid	Kusma
Travma	Ventilatör	Beyin Tm	Melfalan	Ağrı
Kanama	Pnömotoraks	Ewing Sarkom	Amfoterisin	Ameliyat
Tromboz			Antinflamatuarlar	
Cerrahi			Tiyazidler	
			Proton pompa inhibitörleri	

Tablo13. Kanserli hastalarda uygunsuz ADH Salınımı (UADHS)nedenleri⁽⁸⁾

Klinik: Hafif hiponatremi genellikle asemptomatiktir. Düzey arttıkça idrarda azalma, kilo alımı, halsizlik, baş/kas ağrısı, bulantı; tedavi edilmezse letarji, konfüzyon, halisünasyon, konvülsiyon, koma görülebilir^(8, 15, 16).

Ayırıcı tanı: Kanserli çocukta ağır hiponatreminin en sık nedeni UADHS iken, hafif hiponatremi genellikle hipotonik sıvı yüklenmesiyle gelişir. Gastrointestinal kayıplar, diüretikler, kalp, böbrek yetmezliği, hipotiroidi, pankreatit, histiyositoz veya suprasellar tümörlerde görülebilen diyabet insipit, merkezi sinir sistemi tümörleriyle böbrek hasarında gelişebilen serebral tuz kaybı da hiponatremi yapabilir. Tanı kriterleri tablo 14’de, serebral tuz kaybından farklar tablo 15’de özetlenmiştir^(8, 17).

Ekstraselüler sıvıda azalmış osmolarite (Posm<275 mOsm/kg su)
Plazma hiposmolaritesiyle uyumsuz idrar konsantrasyonu (Uosm>100 mOsm/kg su)
Taşikardi, turgorda azalma, mukozu kuruluğu gibi hipovolemi veya ödem, asit gibi hipervolemi bulgularının olmaması
Normal tuz-su alımına rağmen artmış (>20-30 mmol/L) idrar sodyum atılımı
Hipotiroidi, glukokortikoid yetersizliği gibi övolemik hiponatremi yapan nedenlerin dışlanması
Böbrek fonksiyonlarının normal olması, diüretik (özellikle tiyazid) kullanılmaması olması

Tablo 14 UADHS tanı kriterleri⁽¹⁵⁾

	Serum osmolaritesi	İdrar osmolaritesi	İdrar/Serum osmolarite	İdrar çıkışı	Plazma volümü	Serum ürik asit
UADHS	Düşük	Yüksek	>1	Az/Normal	Normal	Düşük
Serebral tuz kaybı	Düşük	Yüksek	>1	Artmış	Azalmış	Normal

Tablo 15. UADHS serebral tuz kaybı ayırımı

Tedavi: Su kısıtlaması, intravenöz sodyum klorür verilmesi, alta yatan sorunun giderilmesi tedavinin temelini oluşturur. Hafif hiponatremide sıvı kısıtlaması yerterlidir. İnsensibl ve devam eden kayıpları karşılayacak miktarda izotonik verilebilir. Hemorajik sistit gibi sıvının kısıtlanamayacağı durumlarda izotonik verilir, serbest su atılımını artırıp aşırı ADH etkisini azaltmak için furosemide (1mg/kg) kullanılabilir. Genellikle akut hiponatremide görülen ağır nörolojik bulgularda hipertonic (%3) solüsyon ve furosemidle hızlı müdahale gerekir. Düzeltme hızı ilk ikisaatte 2 mEq/L/saati; ilk 24 saatte toplam 10 mEq/L, 48 saatte 18 mEq/L’yi geçmemelidir. Hızlı artış kalıcı nörolojik hasara neden olabilir^(8, 15, 16).

3- Hiperkalsemi: Serum kalsiyumunun >12 mg/dl olması olarak tanımlanan, çocuklarda nadir (%0,4-1,3) görülen yaşamı tehdit edebilen acil metabolik sorundur^(18, 19). Genellikle hematolojik malignitelerde erken, solid tümörlerde geç dönemlerde gelişir⁽²⁰⁾.

Etyopatogenezi: İki ana mekanizmayla oluşur. Paraneoplastik sendromda tümörlerden ektojik hormon (PTHrP) salgılanır, osteoklastik kemik rezorbsiyonu, böbrekten kalsiyum emilimi, fosfor atılımı arttır. IL1-6, tümör nekrozis faktör, kalsitriol, prostaglandinler,

‘transforming growth factor β ’ salınımıyla da hiperkalsemi gelişebilir. Osteolitik hiperkalsemide ise kemik, kemik iliği metastazlarına bağlı sitokin, prostoglandin artışı osteoklastları aktive ederek kemik rezorbsiyonu yapar. Böbrek yetmezliği, tiyazidler, anti-asitler, adrenal yetmezlik, kırıklar, hareketsizlik kalsiyumu artırır^(18, 19).

Klinik: Farklı sistemlere ait (Tablo 16) bulgular gelişebilir^(18, 19, 20).

Gastrointestinal	Nöromuskuler	Kardiyovasküler	Renal
İştahsızlık	Halsizlik, yorgunluk	Bradikardi	Poliüri/polidipsi
Bulantı-kusma	Letarji	Aritmi	Nöktüri
Kabızlık	Depresyon		
İleus	Hipotoni		
	Bilinç bulanıklığı		
	Stupor, koma		
	Kemik ağrısı		

Tablo 16. Hiperkalsemide klinik belirti ve bulgular

Tedavi: Kalsiyum alınması önlenmeli, böbrek atılımı artırılmalı, kemik rezorbsiyonu azaltılmalı, alta yatan hastalık tedavi edilmelidir. İdamenin 2-3 katı izotonikle artırılmış hidrasyon yapılır; 1- 2 mg/kg/doz 6 saatte bir furosemid verilebilir. Furosemid özellikle küçük çocuklarda dehidratasyon, elektrolit bozukluğu yapabileceğinden gerekmedikçe ve dehidratasyon düzeltilmeden verilmemeli, sıvı-elektrolit dengesi izlenmelidir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Yetersiz yanıtta/ ağır vakalarda kemikten kalsiyum mobilizasyonunu önleyecek ilaçlar kullanılır. Kalsitonin kemik rezorbsiyonunu, böbrek kalsiyum emilimini azaltır, 2-4 U/kg 12 saatte bir cilt altı uygulanır. Çabuk, kısa etkilidir, 48 saatte direnç gelişir. Uzun etki için bifosfanatlar önerilir, ağır vakalarda kalsitoninle verilebilir^(21, 22). Osteoklastların ömrünü ve kemik rezorbsiyonunu azaltır. En sık kullanılan pamidronatla klinik yanıt 1-2, biyokimyasal düzelme 2-4 gündedir, 0.5–1 mg/kg (max 90 mg) 4–6 saatte verilir, 24 saat sonra tekrarlanabilir. İki-10 gün sonra hipofosfatemi, hipomagnezemi, hipokalsemi görülüp 2-4 hafta sürebileceğinden serum düzeyleri izlenmelidir^(18, 19, 22). Son yıllarda zoledronik asidin pamidronattan etkili olduğu bildirilmiştir, hiperkalsemi nüksleri azdır^(22, 23). Çocuklardaki az sayıda çalışmada iyi tolere edilmiştir⁽²⁴⁾.

Lenfoproliferatif hastalıklarda hiperkalsemi genellikle kalsitriol salınımına bağlıdır. Steroidler kalsitriol sentezini, tümör yükünü azalttığı için önerilir^(18, 22).

Kardiyotorasik Aciller

Çocuk onkoloji hastaları kardiyopulmoner komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Bu komplikasyonlar hem tanı, hem de tedavi sırasında gelişebilir. Vena kava superior sendromu (VKS), superior mediastinal sendrom (SMS), perikardiyal efüzyon ve kardiyak tam-

ponad, plevral efüzyon ve pulmoner lökostaz en sık karşılaşılan kardiyopulmoner acil durumlardır^(8, 25).

1- Vena Kava Superior ve Superior Mediastinal Sendrom: Vena kava superior sendromu (VKSS) vena kava superiorun (VKS) kitle, tromboz gibi nedenlerle basılanması ya da obstruksiyonu sonucu, kanınsağ atriума dönüşünün engellenmesiyle, gövdenin üst kısmında ortaya çıkan venöz konjesyon bulgularının oluşturduğu tablodur^(26, 27). Çoğunlukla kollateral dolaşımın gelişmesine izin vermeyecek kadar hızlı büyüyen ön mediastinal kitleler nedeniyle gelişir. Vena kava superior sendromuna trekea basısı da eşlik ediyorsa SMS olarak adlandırılır. Çocuklarda hava yolu daha dar, üst hava yollarının kıkırdak halkaları daha az gelişmiş, trakea ve ana bronş daha kolay basılanabilir olduğundan SMS daha kolay gelişir. Mediastinal patoloji çoğunlukla hem trakea hem de VKS un basısına neden olduğundan çocuklarda bu iki terim birbirinin yerine kullanılmaktadır⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Çocuklarda VKSS nun nedeni %90 malign hastalıklardır ve 2/3 ünü lenfoblastik tip non-Hodgkin lenfoma (NHL), T hücreli akut lenfoblastik lösemiler (ALL) ve Hodgkin lenfomalar (HL) oluşturmaktadır, bunları sarkomlar, nöroblastom, germ hücreli tümörler, timoma ve tiroid kanseri izlemektedir. Nöroblastik tümörler daha çok arka mediastenden kaynaklanmakta, VKS vehava yolu bası bulgularına nadiren neden olmaktadır^(8, 28-30). Tablo 17de VKSS un semptom ve bulguları görülmektedir⁽³¹⁾.

Dispne/ortopne
Öksürük
Yutma güçlüğü,
Göğüs ağrısı
Baş ağrısı
Görme bozukluğu
Yüz/boyun/üst ekstremitelerde ödem
Boyun ve göğüs duvarı venlerinde dolgunluk
Stridor
Vizing
Pletora/siyanoz
Plevral/perikardiyal efüzyon

Tablo 17: Vena kava superior sendromunda semptom ve bulgular

Klinik olarak VKSS düşünülen olgularda yapılması gereken ilk tetkik akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde mediasten kitlesi saptanan hastada bozulan anatomi, trekeal basının daha iyi değerlendirilebilmesi için en uygun tetkik bilgisayarlı tomografidir. Havayolu basısı olmadan izole VKSS bulguları varsa manyetik rezonans (MR) anjiyografi ile venöz akım daha iyi değerlendirilebilir. Görüntüleme ile perikardiyal efüzyon, kalbe ya da ana vasküler yapılara bası saptanırsa ekokardiyografi istenmelidir^(8, 16).

Spontan solunumla gelişen negatif intratorasik basınç, düşük basınçlı damarlar ve hava yollarındaki basıncı azaltır. Sedasyon ve anestezi sırasında kullanılacak pozitif basınçlı ventilasyon, normal negatif basıncın kaybına neden olur, buda VKS gibi ince duvarlı damarlarda ve geniş ama kıkırdak yapısı tam gelişmemiş hava yolunda solunumu ve kalbe venöz dönüşü bozarak, geri dönüşü zor olabilecek bir kardiyopulmoner arreste neden olabilir. Bu hastalarda tanısal biyopsi anestezi gerektirdiği durumlarda risklidir. En az invaziv olan tanı yöntemi seçilmelidir. Tablo 18de VKSS lu hastalara tanısal yaklaşım önerileri özetlenmiştir^(28, 32, 33).

Tam kan sayımı (lösemi)
LDH, ürik asit (lösemi-lenfoma)
α -fetoprotein, β -hCG (teratom)
Kemik iliği aspirasyonu (lösemi, lenfoma tutulumu)
Plevral/perikardiyal sıvı
Periferik LAP biyopsisi (oturur pozisyonda)
Mediastinal kitle biyopsisi (anestezi riski açısından değerlendirildikten sonra)

Tablo 18: Vena kava superior sendromunda tanısal yaklaşım

Tanı koyabilmek için tek olasılık mediastinal kitle biyopsisi ise onkoloji, cerrahi ve anestezi ekipleri en iyi yaklaşımı tartışmalı, hasta kardiyopulmoner yetmezlikte ise tanı için yapılacak işlemlerden önce acil steroid tedavisi uygulanmalıdır. Kortikosteroid ya da radyoterapi sonrası 24-48 saat gibi kısa bir sürede bile alınacak dokunun patolojik tanısının olanaksız hale gelebileceği unutulmamalıdır. Tablo 19 te VKSS lu hastalara klinik yaklaşım önerileri özetlenmiştir^(8, 29).

Yatak başı kaldırılmalıdır.
O2 desteği sağlanmalıdır.
İntravenöz yollar için alt ekstremiteler kullanılmalıdır.
Diüretik gereksinimi açısından değerlendirilmelidir.
Anestezi ve sedasyondan kaçınılmalıdır.
Biyopsi öncesi steroid ya da radyoterapi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir.
Kitle küçülüp, hasta stabil hale gelir gelmez biyopsi alınmalıdır.
Patolojik tanı beklenmeden en olası tanıya yönelik ampirik tedaviye başlanmalıdır.

Tablo 19: Vena kava superior sendromundaki klinik yaklaşım

Çocuklarda ön mediastinal kitle nedenlerinin çoğu kortikosteroide hassas olduğundan ampirik tedavide ilk seçenek olarak uygundur. Ayrıca 100-200cGy dozunda günde 1 ya da 2 kez uygulanan konformal radyoterapi hayati organlara kitle basısını azaltacak şekilde, hızlı küçülmeyi sağlayabilir. Bununla birlikte metil prednizolon kullanımı lenfoid malignitelerde sinerjistik etkisinin yanı sıra radyasyon ilişkili ödemi de önler^(26, 29).

Kanserli çocuk hastalarda venöz tromboz genellikle kalıcı kataterlerle ilişkili olarak gelişir. Bu durumda antikoagülan tedavi gereklidir. Tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı ya da sistemik heparin kullanılabilir. Olgu bazlı bildirimler dışında çocuklarda trombolitikler ve intravasküler stent kullanımı ile ilgili bilgi yoktur⁽⁸⁾.

2- Plevral ve perikardiyal effüzyon: Malignitenin kendisi, inflamasyon ya da enfeksiyona sekonder ekşüda, plevral membran ya da perikardiyal kesenin iki tarafındaki hidrostatik ve ozmotik basınçlardaki dengeşizlik nedeniyle transüda şeklinde olabilir. Çocuklarda malign plevral ya da perikardiyal effüzyonun en sık nedeni hızlı progresyon gösteren non-Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lenfoma ilişkili mediastinal kitlelerdir. Hastalarda öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Geniş plevral effüzyonlar solunum sıkıntısına, geniş perikardiyal effüzyonlar ise kardiyak tamponada neden olabilir. Tanı genellikle akciğer grafisi ile konur. Tedavi ise sıvının uzaklaştırılması ve altına yatan hastalığın tedavisidir.

3- Kardiyak tamponad: Perikardiyal sıvı ya da lösemik infiltrasyon nedeniyle bası, perikardın inflamasyon ya da enfeksiyonu, kalp kası ve endokard kaynaklı tümörlerin oklüzyonu gibi nedenlerle, sol ventrikülün kardiyak outputu sağlayamaması sonucu gelişir. Enfeksiyöz perikardit ya da myokardit tamponadın en sık nedenleridir. Hastalarda Beck triadı olarak adlandırılan hipotansiyon, artmış juguler venöz basınç, azalmış kalp seslerinin yanısıra taşikardi ve ciddi olgularda 10 mmden fazla pulsus paradoksus saptanabilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali ve su şişesi şeklinde kalp silüeti, elektrokardiyografide düşük voltajlı QRS kompleksi, düzleşmiş ya da ters dönmüş T dalgaları saptanır. Etiyolojik neden saptanıp tedavi ona göre planlanmalıdır^(8, 34).

Gastrointestinal Sistem Acilleri

Kanserli çocukta gastrointestinal sistemi (GİS) ilgilendiren acil durumlar hastalığın ya da kanser tedavisinin bir komplikasyonu olarak gelişebilir. Özefajit, intestinal obstrüksiyon-perforasyon, enfeksiyon ve kanama çocuklarda GİS ile ilgili en sık karşılaşılan sorunlardır⁽¹⁶⁾.

1- İntestinal obstrüksiyon: Gastrointestinal lümenin tümör tarafından basılanması, abse ya da tedavi ilişkili ileus gibi nedenlerle gelişir. Açılmayan obstrüksiyon, ülserasyon ve nekroz barsakta perforasyonla sonuçlanabilir. Tümör infiltrasyonu, kortikosteroidler gibi mukoza hasarı yapan ajanların sık kullanımı, sık görülen koagülopati kanserli çocuklarda perforasyona eğilimi artırır^(8, 16). İntussusepsiyon sonucu obstrüksiyon daha çok ALL ve lenfomadaintramural lenfoid hiperplazi nedeniyle gelişir. Abdominal tutulumlu Burkitt's lenfomalı çocukların yaklaşık %18 inde intussusepsiyon ilk belirti olarak bildirilmiştir^(35, 36). Klinik ve radyolojik olarak mekanik obstrüksiyon ve paralitik ileusla karışabilen akut kolonik pseudo-obstrüksiyon, kolonda belirgin dilatasyonla karakterize bir GİS motilite bozukluğudur. Parasempatik aktivitede baskılanma ile birlikte kolonun aşırı sempatik

uyarılması nedeni ile geliştiği düşünülmektedir⁽³⁷⁾. Kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, kanlı gaita gibi semptom ve bulgular akut abdominal bir olayı düşündürmelidir. Oskültasyon ileus ile obstrüksiyonu ayırmada yardımcı olabilir. Barsak hareketlerinin, seslerinin hiç olmaması daha çok obstrüksiyonu düşündürür. İleusta nadir de olsa tınlama, su damlaması-düşmesi gibi sesler duyulabilir.

Laboratuvar ve radyolojik tetkikler hangi hastanın medikal tedaviye yanıt verebileceği, hangi hastanın acil cerrahi müdahale gerektirdiğini saptamamıza yardımcı olabilir. Tam kan sayımıkanaama monitorizasyonu ve nötropeninin saptanmasını sağlayabilir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen üremesi devam eden kan kültürleri abse ya da barsak nekrozu düşündürmelidir⁽⁸⁾. Ayakta direk batın grafisinde dilate barsak ansları, hava/sıvı seviyeleri, kolonda hava bulunmaması obstrüksiyon düşündürmelidir. Ultrasonografi diagnostik olabilir ve lead point varsa gösterebilir, kitle tanısı ve lokalizasyonunun belirlenmesi için BT ve MRI da kullanılabilir. Endoskopi ve laparoskopi invaziv tedavi gereksinimi olan çocukların erken saptanmasına yardımcı olabilir. Nötropenik yada yakın zamanda radyoterapi almış olan çocuklardatanı ve tedavi için baryumlu lavmanlar enfeksiyon ve incelmış barsak mukozasının rüptürolasılığı nedeni ile risklidir⁽¹⁶⁾. Kemoterapi almış çocuklarda yara iyileşmesinin gecikmesi, hematolojik baskılanma sonucunda enfeksiyon ve kanama gibi risklerin yüksek olması nedeni ile mümkün olduğunca oral alımın durdurulması, nazogastrik drenaj gibi konservatif tedaviler uygulanmalıdır ancak barsağın tam obstrüksiyonu düşünülüyorsa, gecikmek daha tehlikeli olacağından cerrahi müdahale uygulanmalıdır⁽⁸⁾.

2- Akut abdominal kanama ve intestinal perforasyon: Etiyolojileri benzerdir ve birlikte de gelişebilirler. En sık Burkitt's lenfoma gibi hızlı büyüyen intestinal lenfomalarda tümörün barsak duvarı ve damarlarını invazyonu ya da GİS mukozasına direk zarar veren kemoterapötiklerle tedavi ve mukoza hasarını indükleyen prednizolon gibi ilaçların kullanımı sonucu gelişirler⁽¹⁶⁾.

Hipotansiyon, taşikardi, ateş gibi vital bulgu değişikliklerine eşlik eden abdominal hassasiyet, bulantı, barsak seslerinde azalma, hematemez, melana gibi bulgular GIS kanama ve/veya perforasyonu düşündürmelidir. Ayakta direkt batın grafisinde diyafram altında serbest hava görülebilir, ileusu düşündüren hava-sıvı seviyeleri olabilir. KontrastsızBT ve USG hava ve serbest hava yokluğundaserbest sıvıyı gösterebilirler. İkisinden birinin kesin tanısı konuncaya kadar her ikisi birlikteymiş gibi tedavi edilmelidir^(8, 16).

Hastanın yakın klinik, hematolojik izlemi, kan ürünleri desteği, anaerobikleride kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması, koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesi ve cerrahiye hazırlanması gerekir. Hafif kanamalarda bazen konservatif tedavi yeterli olabilir de masif kanama ve perforasyonda cerrahi müdahale gerekir⁽⁸⁾.

3- Tiflit: Nötropenik enterokolit olarak ta bilinen tiflit, çekum mukozasının bakteriyel ya da fungal invazyonudur. Yoğun kemoterapilerden sonra uzayan nötropeni atakları sırasında görülür. Mukozit, kök hücrenakli ve antibiyotik kullanımı önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir⁽³⁵⁾. Ateş, sağ alt kadranda ağrı ve kitle saptanan hastalarda düşünülmelidir. Bulantı, kusma, karında distansiyon ve kanlı da olabilen ishal saptanabilen diğer bulgulardır. Perforasyon varlığına göre tabloya peritonit bulguları eşlik edebilir. Etkenleri *Pseudomonas* spp. ve benzeri fırsatçı gam-negatif bakteriler ve anaerob bakteriler, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. gibi enterik çomaklar, enterokok, viridans streptokoklar, staph. aureus gibi gram-pozitif koklar olabilir⁽³⁸⁾. Antibiyotik ve steroid gibi barsak florasını değiştiren ilaçların kullanımı nedeniyle mantarlarda sık saptanan patojenlerdendir^(39, 40). Klinik olarak şüphelenilen hastanın batin USG ya da tomografisinde çekum duvarında 4 mm den fazla kalınlaşma tanı koydurucudur. Oral alımın kesilmesi, nazogastrik drenaj, geniş spektrumlu antibiyotik ve anti fungal tedavi ve parenteral beslenme ile tedaviye başlanmalıdır. Medikal tedaviye rağmen devam eden gastro intestinal kanama, perforasyon ve kontrol edilemeyen sepsis cerrahi endikasyonlarıdır⁽⁴¹⁾.

Nörolojik Aciller

Çocuk onkoloji hastalarında kanser ve kanser tedavisinin nörolojik komplikasyonları sıklıkla ve genellikle hızlı tanı ve tedavi gerektiren acil durumlar olarak karşımıza çıkar. Bilinç değişiklikleri, kafa içi basıncı artışı, spinal kord basısı, inme, konvülsiyonlar sık karşılaşılan acil durumlardır.

1- Akut bilinç değişiklikleri: Metabolik bozukluklar, serebrovasküler olaylar, enfeksiyonlar, ilaçlar, kafa içi kitle ve kanama gibi nedenlerle gelişebilir. Bilinç değişikliği saptanan hastaya tanısal yaklaşım önerileri tablo 20 de verilmiştir^(8, 26, 42).

2- Spinal Kord Basısı: Spinal kord basısı genellikle epidural ya da subaraknoid boşluğa invaze olan tümörler nedeni ile, tanı sırasında görülür. Sırt ağrısı ensik semptom, motor defisitler, dipleji, hemipleji, duyuşal defisitler ya da sfinkter yetmezlikleri en sık bulgulardır. En sık nöroblastik tümörler, Ewing, osteosarkom ve rabdomiyosarkom gibi sarkomlar, NHL, ve germ hücreli tümörlerle ilişkili olarak görülmekle birlikte akut lösemili, Hodgkin lenfomalı ve Wilms tümürlü ve hepatoselüler

kanserli hastalarda da bildirilmiştir^(29, 43). Hastada öykü ve fizik inceleme ile spinal kord basısı düşünüldüğünde acil olarak 1-2mg/kg yükleme, 4x0.25mg/kg idame olacak şekilde deksametazon başlanmalı, MRI çekilerek altta yatan neden saptanmalı ve dekompresif laminektomi, radyoterapi, kemoterapi seçeneklerinden hasta için en uygun olanı seçilmelidir^(26, 44).

Vital bulgular, genel ve travma açısından muayene, ayrıntılı nörolojik inceleme
O2 desteği, gerekiyorsa hidrasyon ve kan basıncını desteği,
Kemoterapi ve narkotik içeren infüzyonların kesilmesi,
Nöbet geçiriyorsa antikonvülviz tedavi başlanması,
Tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, amonyak düzeyi,
İntrakraniyal basınç artışı bulguları varlığında; İntravenöz deksametazon, mannitol, gerekirse entübasyon ve hiperventilasyon (Aşırı hiperventilasyon beyin iskemisi yapabilir.)
Hasta stabilize olduğunda kraniyal BT ya da yapılabiliyorsa MRI
Hidrosefali ya da kitle saptanan hastalarda nöroşirürji konsültasyonu
Olası enfeksiyon için yaşa uygun ampirik antibiyotik + antiviral tedavi
Metabolik tetkikler, koagülasyon testleri, ilaç düzeyleri (opioidler gibi)

Tablo 20: Bilinç değişikliği olan hastaya yaklaşım

Hiperlökositoz: Yeni tanı alan akut lösemili hastalarda lökosit sayısının 100000/mm³ ün üzerinde olmasıdır. Yüksek lökosit sayısı ve buna bağlı gelişen agregat ve trombüsler, kan viskozitesini artırarak küçük kan damarlarında staza ve sonuçta nörolojik, pulmoner ve gastrointestinal komplikasyonlara neden olur, bu hastalar tümör yükünün fazla olması nedeniyle tümör lizis sendromu açısından da risk altındadır. Lökosit sayısı akut lenfoblastik lösemi (ALL) 300000/mm³ ün, akut myeloblastik lösemide (AML) ise 200000/mm³ ün üzerine çıktığında risk artmaktadır^(8, 45). İnfantil ALL, mediasten kitlesi olan T hücreli ALL, hipodiploid ALL ve M4, M5 AML de daha sık görülür. Akut lenfoblastik lösemide hiperlökositoz görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen lökostat nadiren görülür (%2-6). Bu durum lenfoblastlar ile myeloblastların büyüklükleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca myeloblastlar yapışkan yapılarından dolayı agregat oluşturmaya daha eğilimlidir^(16, 46).

Hiperlökositozlu hastalarda klinikte pulmoner hemoraji ve hipoksi, serebral hemoraji ve infarkt görülebilir⁽⁴⁵⁾. Bu hastalarda yoğun hidrasyon, tümör lizis profilaksisi, metabolik ve koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesini takiben kemoterapi başlanmalıdır. Klinik olarak stabil olan çocuklara viskoziteyi arttırmamak için lökosit sayısı düşünceye kadar kan tranfüzyonu yapılmamalıdır⁽²⁹⁾. Hiperlökositoz tedavisinde lökoforez güvenli ve efektif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır, ancak lökostat gelişiminin önlenmesi ve komplikasyonların tedavisindeki rolü tartışmalıdır. Bazı yeni çalışmalarda lökoforezin lökostat ilişkili komplikasyonları ve indüksiyon ölümlerini azaltmadığı sonucuna varılmıştır^(47, 48). Hiperlökositozla ciddi anemi eşlik ediyorsa exchange transfüzyon her ikisi sorunun birlikte düzeltilmesini sağlayabilir⁽⁴⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Ardura MI, Koh AY: Infectious complications in the pediatric cancer patient, in Pizzo PA, Poplac DG (eds), *Principles and Practices of Pediatric Oncology*, 7th ed, Philadelphia, WoltersKluwer, 2016, 1010-57
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al: Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*. 2011, 15; 52(4):56-93
3. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S et al: International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol*, 2012, 10; 30(35):4427-38
4. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S et al: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia, 2013, 29:6
5. Manji A, Lehnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L: A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer*, 2012, 20(10):2295-304
6. Morgan JE, Cleminson J, Atkin K, Stewart LA, Phillips RS: Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia, *Support Care Cancer*, 2016, 13:[Epub ahead of print]
7. Miedema KG, Tissing WJ, Abbink FC et al: Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients - A national multicentre study, *Eur J Cancer*, 2016, 53:16-24
8. Freedman JL, Rheingold SR, Fisher MJ: Oncologic Emergencies in Pizzo PA, Poplac DG (eds): *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. 7th ed, Philadelphia, Wolters Kluwer 2016:983-5
9. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus, *Br J Haematol*, 2010, 149:578-86
10. Scott C, Howard SC, Jones DP, Pui CH: The Tumor Lysis Syndrome, *Brit Jour of Haemato*, 2010, 149: 578-86
11. Cairo MS, Bishop M: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification, *Br J Haematol*, 2004, 127(1):3-11
12. Coiffier B, Altman A, Pui CH et al: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review, *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2767-78
13. Wilson FP, Berns JS: Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances, *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(1):18-2
14. Jones GL, Will A, Jackson GH et al: British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, *Br J Haematol*, 2015, 169(5):661-71
15. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations, *Am J Med*. 2013, 126(10 Suppl 1):1-42
16. Prusakowski MK, Cannone D: Pediatric oncologic emergencies, *Emerg Med Clin North Am*, 2014, 32(3):527-48
17. Cerdà-Estève M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ et al: Cerebral salt wasting syndrome: review, *Eur J Intern Med*, 2008, 19(4):249-54
18. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA: Hypercalcemia in Children and Adolescents, *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(4): 508-515
19. Kerdudo C, Aerts I, Fattet S: Hypercalcemia and childhood cancer: a 7-year experience, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27:23-7
20. McKay C, Wayne WL: Hypercalcemia Complicating Childhood Malignancies, *Cancer*, 1993, 72: 256-60
21. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR et al: Treatment of acutelymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin, *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4:252-55
22. Sargent JT, Smith OP: Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders, *Br J Haematol*, 2010, 149(4):465-77
23. Major P, Lortholary A, Hon J et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials, *J Clin Oncol*, 2001, 19:558-67

24. August KJ, Dalton A, Katzenstein HM: The use of zoledronic acid in pediatric cancer patients, *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56:610-14
25. Mitchlitsch J: *Cardiopulmonary Emergencies in Feusner J, Hastings CA, Agrawal AK (eds), Supportive Care in Pediatric Oncology*, Springer, 2015, 59-69
26. Lanzkowsky L: *Management of Oncologic Emergencies in Philip Lanzkowsky (ed): Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fifth Edition*, Burlington USA, Elsevier; 2011, 839-856
27. Holme H, Nanduri V: Superior vena cava obstruction: Dangers of a missed diagnosis, *Journal of Pediatrics and Child Health*, 47 2011:150-151
28. Kumari I, Gupta S, Punet PS: Superior Vena Caval Syndrome in Children, *M.E.J Anesth* 18 (5) 2006: 933-938
29. Meret H, Lillian S: Supportive Care in Pediatric Oncology *Oncologic Emergencies and Management of Fever and Neutropenia*, *Pediatr Clin N Am* 62 2015: 27-46
30. Salido AG, Moro N, Flores JC: Breathing Difficulties in Children with Cancer, *Med Intensiva*, 2011 35(9):562-568
31. Ertem U: *Onkolojik Aciller, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 2009, 5(4):157-161
32. Perger L, Lee EY, Shamberger RC: Management of children and adolescents with a critical airway due to compression by an anterior mediastinal mass, *J Pediatr Surg* 2008, 43:1990
33. Blank RS, Souza DG: Anesthetic Management of Patients with an Mediastinal mass: Continuing Professional Development, *Can J Anesth/J Can Anesth* 2011 (58):853-867
34. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ: *Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment*, *CA Cancer J Clin* 2011, 61:287
35. Hsiao CC: Ileocecal Burkitt's Lymphoma Presenting as Ileocolic Intussusception With Appendiceal Invagination and Acute Appendicitis, *J Formos Med Assoc* 2010, 109(6):476-479
36. Grajo JR, Kayton ML, Steffensen TS et al: Presentation of Ileal Burkitt Lymphoma in Children *Gastrointestinal Radiology: Radiology Case*, 2012 Aug; 6(8):27-38
37. Lee GE, Lim GY, Lee JW et al: Acute colonic pseudo-obstruction complicating chemotherapy in pediatric oncohaematological patients: clinical and imaging features. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012):377-381
38. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S et al: Risk Factors for Typhlitis in Pediatric Patients With Cancer, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2009, 31(9):630-634
39. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, et al: Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients: experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg.*, 2009, 44(2): 381-5
40. Avci Z, Alioglu B, Anuk D et al: Double invasive fungal infection and typhlitis in children with acute lymphoblastic leukemia, *Pediatr Hematol Oncol.*, 2008, 25(2): 99-106
41. KL Arun, Asha SA, Sandip AS: Neutropenic Enterocolitis in a Child with Acute Myeloid Leukemia Successfully Treated with Early Surgical Intervention-*Indian J Hematol Blood Transfus*, 2013, 29 (3): 181-183
42. Parasole R, Petruzzello F, Menna G et al: Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution *Leukemia & Lymphoma*, 2010, 51(6): 1063-1071
43. Sabnis A, Finlay JL, Mueller S: *Neurologic Emergencies in Feusner J, Hastings CA, Agrawal AK (eds), Supportive Care in Pediatric Oncology*, Springer 2015: 71-96
44. Fawzy M, El-Beltagy M, Shafet M: Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression, *Oncology letters*, 9 2015: 907-911
45. Jain R, Bansal D, Marwaha RK: Hyperleukocytosis: Emergency management, *The Indian Journal of Pediatrics*, 2013:144-148
46. Kong SG, Seo JH, Jun SE: Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res* 2014: 29-35
47. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B et al: Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis, *Leuk Res* 2014, 38(4):460-8.
48. Pastore F, Pastore A, Wittmann G et al: The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML, *PLoS One*, 2014, 9(4):950-62.



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE TEDAVİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ

Dr. M. Asım Yörük⁽¹⁾, Dr. Kudret Çağlar⁽²⁾

(1) Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

(2) Yenikent Sağlık Merkezi, Lefkoşa, Kıbrıs

Özet:

Kanser tanısı almış çocukluk yaş grubu hastaların büyük bir bölümü uzun süreli yaşam kazanabilmektedirler. Kanser tedavisinin yaratmış olduğu başka sağlık sorunları yaşama risklerinin yüksekliği sebebi ile yakın takipleri önemlidir.

Anahtar kelimeler; Kanser, sağ kalım, geç etkiler

Summary:

The majority of children diagnosed with cancer will become long-term survivors. However they have a high risk of medical late effects following cancer therapy as a result, require long-term follow-up care.

Key words; Cancer, survival, late effects

Giriş

Sidney Farber'ın 1948 yılında çocuklar için ilk kemoterapiyi başlatmasından beri pediatrik onkoloji sürekli gelişmektedir⁽¹⁾. Takip eden dekadlarda kanserli çocukların tedavi ve bakımında olağanüstü gelişmeler olmuş ve günümüzde %90 yaşam oranlarına ulaşılmıştır⁽²⁾. Hastalarda bu yaşam süresini uzatan tedavi yöntemleri aynı zamanda uzun süreli yan etkilere neden olmakta ve hayatta kalanların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Hayatta kalan hastalarda kanser veya tedavisine bağlı olarak birçok kronik veya geç ortaya çıkan sağlık problemleri oluşmuştur.

Kanserin kendisi, tedavisi, genetik yatkınlık ve çevresel etkenler gibi faktörler çocukluk çağı kanserlerinin hayatta kalanlarına çocukluk yaşlarında var olmayan uzun süreli fizyolojik ve psikolojik sekeller bırakır.

Sağlıkla ilgili uzun vadeli olumsuz sonuçlar "geç etkiler" olarak adlandırılmaktadır.

Geç etkiler, kanser tedavisinin 3 ana tedavi yöntemlerinden biri veya bir kaçına bağlı gelişebilir:

1. Kemoterapi,
2. Radyoterapi
3. Cerrahi

Kanser tedavisinde geliştirilen yeni hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının da geç etkilere neden olabileceği de unutulmamalıdır.

Geç etkilerin en büyük kısmından radyoterapi sorumludur. Kemoterapi geç etkilere hem radyoterapi hem de cerrahiden daha az oranda sorumludur⁽³⁾.

Çocukluk kanseri nedeniyle tedavi edilen erişkinlerde yapılan araştırmalar geç etkilerin aşağıdaki morbiditeler üzerinde büyük payı olduğunu göstermektedir.

1. %60 - >%90 kişide bir veya daha fazla kronik sağlık problemi gelişmektedir.

2. %20 - %80 kişide yetişkin döneminde şiddetli veya hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Sağ kalan hastalarda öğrenme ve hafıza bozuklukları, anksiyete, depresyon, işitme kaybı, kardiyak disfonksiyon, katarakt, obezite, tiroid problemleri, infertilite ve diğer medikal problemler (sekonder kanserler) ortaya çı-

kabılır. İş bulma, sosyal yaşama adapte olma sıkıntıları yaşayabilirler.

Sağ kalan çocukluk çağı kanser hastaları multidisipliner uzman ekipler tarafından izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Bu bakım ve izleme hastanın hastalığı, almış olduğu tedavi, genetik yatkınlık ve eşlik eden hastalıklara karşı risk temelli yaklaşım, hayat boyu izlem, süreyans ve koruma önlemlerini kapsamalıdır.

Kardiyovasküler sistem

Sağ kalan hastalardan antrasiklin ve torasik radyoterapi alanlar uzun süreli kardiyak ve pulmoner toksisite riski altındadır. Kardiyak riskler kümülâtif doz, yaş ve cinsiyete bağlı olup kardiyomyopati, perikardit, valvüler hastalık, perikardiyal kalp hastalıkları, ritm bozuklukları ve koroner arter hastalıkları şeklinde kendini gösterir.

Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin ve epirubisin) ve antrosenedion (mitoksantron) mitokondrial apoptozise neden olarak kardiyomyositlere doğrudan hasar verirler.

Antrasiklin kullanımı ile konjestif kalp yetmezliği arasında kuvvetli bir ilişki olup sıklık uzun süreli takipte artmaktadır. Antrasiklinlere bağlı kardiyomyopati riskleri aşağıdaki faktörlere bağlıdır⁽⁴⁾:

1. Kümülatif doz (250 mg/m² – 300 mg/m²'den daha yüksek)
2. Özellikle 5 yaşından küçük olmak
3. İlacı aldıktan sonra geçen sürenin uzaması

Bu faktörlerden en anlamlı olanı kümülâtif dozdur⁽⁵⁾.

Deksrazoksanın antrasiklinlerin kardiyak toksisitesinden koruyucu bir ajan olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Eşzamanlı olarak yapılan akciğer ve kardiyak radyoterapinin de kardiyomyopati riskini arttırıcı etkisi vardır⁽⁶⁾. Antrasiklinler doğrudan kardiyomyositlere hasar verirken radyasyon tedavisi etkilenen organların ince damarsal yapılarına zarar verir. Radyoterapinin kalp üzerine geç yan etkileri özellikle perikardit, pankardit, kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, kapak hastalıkları ve ileti defektleridir. Bu kardiyak geç etkiler total radyasyon dozuna, radyoterapi alan kalp hacmine ve radyasyon fraksiyon dozuna bağlıdır. Kardiyak doz 35 Gy'i aştığında kardiyak geç etki riski artmaktadır.

Merkezi sinir sistemi

Nörolojik ve bilişsel geç etkiler en sık olarak doğrudan merkezi sinir sistemine yönelik tedaviler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Merkezi sinir sistemine yönelik tedaviler şunlardır:

1. Kraniyal radyoterapi

2. Yüksek doz metotreksat veya sitarabin ile sistemik tedavi

3. İntratekal kemoterapi

En sık olarak beyin tümörlü veya akut lenfoblastik lösemi hastaları etkilenmektedir.

Nörolojik ve bilişsel geç etkilerin oluşmasındaki risk faktörleri şunlardır⁽⁷⁻¹³⁾:

1. Kızlar

2. Tedavi anında daha küçük yaş

3. Tümörün yerleşimi

4. Yüksek kraniyal radyasyon dozu

5. Kraniyal radyoterapi ve kemoterapinin (sistemik veya intratekal) birlikte verilmesi

6. Düşük sosyoekonomik düzey

Santral sinir sistemine olası geç etkiler şunlardır:

1. Planlama ve organize etme güçlüğü

2. Dikkat eksikliği

3. Hafızada yetersizlik

4. Göz motor koordinasyonunda bozulma

5. Öğrenme eksikliği

6. IQ azalması

7. Davranışsal değişiklikler

8. Ataksi

9. Hemiparezi

10. Nöbetler

11. İlerleyici demans

12. Periferik Nöropati (risk faktörleri; vinkristin, vinblastin, sisplatin, karboplatin, taksanlar)

Radyoterapi alan ve almayan yaşayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında görüntüleme çalışmaları lökoensefalopati, serebral lakün, serebral atrofi ve distrofik kalsifikasyonları içeren çeşitli merkezi sinir sistemi anormalliklerini göstermiştir. Bunlardan beyin ak maddesindeki bütünlük ve hacminin bozulması nörolojik ve bilişsel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Bilişsel bozuklukların önlenmesi kraniyal radyasyon dozunun azaltılması, radyoterapi yerine santral sinir sistemine penetre olan kemoterapötik verilmesi, radyoterapi sonrası parenteral metotreksat vermekten kaçınmak ve erken önlem almak ile sağlanabilir.

Sindirim sistemi

Çocukluk kanserlerinden hayatta kalanlarda dış gelişiminde anormallikler, tükürük bezi disfonksiyonu,

kraniofasial gelişimde anormallikler ortaya çıkar. Diş gelişiminde anormallikler dişlerin çıkmaması, hipodonti, mikrodonti, diş minesi hipoplazisi ve diş kökü malformasyonlarını kapsar⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Diş gelişmesini etkileyen kanser tedavileri baş ve boyuna uygulanan radyoterapi, kemoterapi ve hematopoetik kök hücre naklidir. 5 yaşından daha küçük çocuklar diş bozuklukları açısından daha fazla risk altındadır. Baş ve boyuna uygulanan radyoterapi sonrası oluşan kserostomi yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilmektedir. Azalmış tükürük sekresyonu diş çürükleri, ağız içi enfeksiyonlara yatkınlık, uyku bozuklukları ve çiğneme, yutma, konuşma bozukluklarına neden olabilir^(19, 20).

Gastrointestinal yol kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin akut toksisitelerine çok hassastır. Kanser ve tedavisi üst ve alt gastrointestinal sistemin geç etkiler riskini arttırabilir. Yüksek doz kemoterapi ve abdominal radyoterapi sindirim sistemi geç yan etki riskini arttırır. Abdominal cerrahi adezyon riskini arttır ve hastalarda postoperatif barsak tıkanması oluşabilir.

Sindirim sisteminde oluşan geç etkiler; özefagus dismotilitesi, gastroözefageal reflü, gastrit, enterit, kolit, gastrointestinal motilite disfonksiyonu (diyare, konstipasyon, barsak tıkanması) ve daha sonra gelişecek malign hastalıklardır.

Hepatobiliyer komplikasyonlar şunlardır:

1. Hepatik belirteçlerin asemptomatik yükselmesi
2. Kolelitiazis
3. Fokal nodüler hiperplazi
4. Mikroveziküler yağlı değişiklikler
5. Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi

Kas ve iskelet sistemi

Büyümekte olan çocuk ve adolesanların kas iskelet sistemik cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkilerine çok duyarlıdır.

Kas iskelet sistemine etkili olan geç yan etkiler şunları kapsar:

1. Kemik ve eklem problemleri
2. Deformite ve fonksiyonel kayıplar, eklem kontraktürü
3. Obezite ve kas zayıflığı

Yaş ve doza bağlı olarak radyoterapi normal kemik ve kas gelişmesini engeller. Baş bölgesine uygulanan radyoterapi özellikle 5 yaş altındaki ve 20 Gy ve üstü radyoterapi alan çocuklarda kraniofasial bozukluklara neden olabilir^(21, 22). Radyoterapi ayrıca kısa boy, skoliyoz, kifo ve ekstremiteler boylarında eşitsizliğe neden

olabilir. Ayrıca bu hastalarda kırık ve osteonekroz sıklığında artma görülmektedir. Risk faktörleri östrojen yetersizliği, kız cinsiyet, kortikosteroid kullanımı ve kranial radyoterapidir.

Kemik mineral kaybını etkileyen tedavi ilişkili etkiler kemoterapi ve radyoterapidir. Yetersiz beslenme ve fizik aktivite kemik mineral birikiminde defisite neden olabilir. Osteonekroz (aseptik veya avasküler nekroz) özellikle kortikosteroid kullanan hematolojik hastalıklarda görülen bir komplikasyondur^(23, 24). Bifosfonatlar, kalsiyum bileşenleri kemik mineral dansitesinde azalma durumunda kullanılacak ilaçlardır.

Solunum sistemi

Belirli kemoterapötik ilaçlar, torasik radyoterapi, pulmoner/göğüs duvarı cerrahisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu solunum fonksiyonunu riske atmaktadır.

Akciğer parankimine yönelik radyoterapi akciğer volumünde azalma, akciğer ve göğüs duvarında deformiteye neden olur. Kronik akciğer sekelinin olası sonuçları verilen radyasyon dozuna, ışınlanan akciğer hacmine ve fraksiyonel radyasyon dozuna bağlıdır⁽²⁵⁾. Pediatrik kanserlerin tedavisinden sonra görülen kronik akciğer komplikasyonları restriktif veya obstrüktif kronik pulmoner hastalık, akciğer fibrozisi ve spontan pnömotorakstır.

Pediatrik kanser tedavisinde kullanılan potansiyel pulmoner toksik etkiye sahip kemoterapötik ajanlar bleomisin, busulfan, karmustin ve lomustin'dir. Pulmoner toksik kemoterapi ile birlikte uygulanan torasik radyoterapi veya torasik/göğüs duvarı cerrahisi pulmoner fonksiyon bozukluğu riskini arttırır⁽²⁶⁾. Bleomisine bağlı pulmoner fibrozis doza bağımlı olup 200 U/m² – 400 U/m² den daha yüksek dozlarda gelişmektedir. Bu doz pediatrik kanser prokollerindeki dozlardan daha yüksektir.

Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren ABVD kemoterapi protokolü ile birlikte verilen radyoterapi zamanla düzelen asemptomatik pulmoner disfonksiyon sıklığında belirgin artışa neden olmuştur. Bununla birlikte 12 siklus ABVD protokolünü takiben 21 Gy radyoterapi alan çocukların %9'unda grade 3 ve grade 4 pulmoner toksisite görülmüştür⁽²⁷⁾. Nadiren bleomisine bağlı pulmoner veno-oklüziv hastalık görülebilmektedir.

Hematopoetik kök hücre tedavisi olan hastalar aşadakilere bağlı pulmoner toksik etkilere karşı daha fazla risk altındadır.

1. Varolan pulmoner disfonksiyon (astım, pretransplant tedavi)

2. Siklofosfamid, busulfan veya karmusitin içeren hazırlama rejimleri

3. Total vücut ışınlaması

4. Graft versus host hastalığı

Kronik pulmoner toksik etkilere katkıda bulunan diğer faktörler enfeksiyon, astım, kronik graft versus host hastalığı ve akciğerde tümör yayılımıdır.

İkincil kanserler

Günümüzde çocukluk yaş grubunda kanser tanısı almış bireylerin hastalıktan kurtulma ihtimallerinin %70'in üzerindeki bir oranda olacağı beklenmektedir^(28, 29). Bunun yanında çocukluk yaş grubu kanser hastalığından kurtulmuş bireylerin %60-70 oranındaki bir kısmının hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı gelişen en az bir tıbbi yetersizlik veya komplikasyon ile mücadele eder durumda olacağını gösterilmiştir⁽²⁸⁻³²⁾. Bu komplikasyonların en yıkıcısı ise ikincil kanserlerdir.

Primer hastalığın tedavisinin tamamlanmasının üzerinden en az iki ay geçmesinden sonra gelişen benign veya malign olabilecek ikincil neoplazmlar sadece alınan tedavilere bağlı olmamakla birlikte bireylerin genetik, immun ve hormonal yapıları, yaşam şekilleri ve kendilerine ait çevresel etkenlerin tümünün katkısı ile bu sürecin başladığı bildirilmektedir⁽²⁸⁻³²⁾. Relaps dışı olan geç mortalitenin en önde gelen sebebinin ikincil neoplazmlar olduğu bilinmektedir (standardize mortalite oranı, 15.2; 95% confidence interval [CI], 13.9–16.6)⁽²⁸⁾. Kanser tedavisi görmüş bireylerde normal bireylere göre 6 kat daha yüksek oranda yeni bir kanser hastalığı gelişme riski olduğu bildirilmiştir^(28, 31). Risk yaş ile birlikte belirgin artış göstermektedir. İkincil kanser gelişme riskinin en yüksek olduğu grup retinoblastom tanısı ile tedavi görmüş hastalarda saptanmış olup, hodgkin lenfoma ve lösemi tedavisi görmüş hastalardaki risk oranları da bu oranı takip ettiği gösterilmiştir⁽²⁸⁻³²⁾.

Hodgkin lenfoma tanısı ile izlenmiş bireylerde tedavi süresince özellikle radyoterapi alanı içinde yer almış meme ve tiroid dokularından malign oluşumlar gelişebildiği, aynı zamanda alınan tedavilere bağlı kolon ve akciğerden köken alan neoplastik oluşumların riskinin de belirgin artış gösterdiği saptanmıştır⁽³⁰⁾. Çocukluk yaş periodunda kanser tedavisi almış bireylerin uzun dönemli izlemlerinde, birden çok ikincil neoplazm gelişiminin sık karşılaşılan bir durum olduğu bildirilmiştir⁽²⁸⁻³²⁾. İkincil neoplazm gelişme sıklığı ve histolojik tipi, geçirilen primer neoplazmin türüne, alınan tedavinin tipine, kümülâtif ilaç dozlarına ve hastanın genetik yapısının durumu ile direkt ilişkilidir⁽²⁸⁻³²⁾. Kemoterapi alımı ile ilişkili gelişebilecek ikincil neoplazmlar sıklıkla mye-

lodisplastik sendrom ve AML iken radyoterapiye bağlı gelişebilecek ikincil neoplazmlar ise sıklıkla solid neoplazmlardır^(28, 31, 32). Kanser tedavisi görmüş kişilerin ikincil gelişebilecek neoplaziler dikkate alınarak yakın izlenmesi gerekmektedir⁽²⁸⁻³²⁾.

Endokrin sistem

Çocukluk yaş grubunda kanser tedavisi görmüş ve özellikle radyasyon tedavisi almış bireylerde tedavi yaşı, tedavinin dozu ve süresi ile direkt ilişkili olarak hormon üreten organlar etkilenmektedir^(28, 33-35). En sık görülen klinik durumlar gonadal disfonksiyon, primer hipotroidi ve GH eksikliğidir⁽³³⁻³⁵⁾. Troid bezi radyoterapi alanı içinde kalan tedavilerde en sık etkilenen organdır⁽⁷⁾. Hipotroidi, hipertroidi, guatr ve nodül gelişimi ile etkilenme kendini gösterebilir. Radyoterapi sonrası 2-5 yıl içinde hipotroidi gelişmesi en sıklıkla görülebilen bir durumdur^(28, 34). Sadece TSH yüksekliği veya sadece T4 düşüklüğü ile görülebileceği gibi her iki değişiklikle de kendini gösterebilir. Tiroid bezinin etkilenme düzeyi; radyoterapi tedavi alanı içindeki konumu, tedavinin doz ve süresi ile direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Benign ve malign tiroid nodüllerinin gelişim riski radyoterapi dozunun 20 Gy ile 29 Gy arasında olması ile üst seviyeye ulaşır, 30 Gy üzeri tedavilerde hücre ölümü olduğu için bu risk oldukça düşer⁽³⁴⁾. Benign karakterli gelişimlerin en sıklıkla görüleni adenomlar iken malign karakterli gelişimlerin en sıklıkla görüleninin papiller karsinom olduğu bildirilmektedir^(28, 34). Alkileyici ajanların kullanımı, antrasiklinler ve bleomisin kullanımının radyoterapi kullanılmamış olsa bile tiroid kanseri gelişme riskini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir⁽³⁴⁾.

Hastalık yerleşimi, yayılımı, yapılan cerrahi müdahale veya radyoterapi alanı içinde yer almış olmasına bağlı olarak hipofiz bezi veya hipofiz hipotalamus aksı olumsuz etkilenebilmektedir^(28, 33). Santral diabetes insipidus bazı tümöral hastalıkların tanısında semptom olarak görülürken kranial radyoterapiye bağlı olarak gelişebilecek geç etki de olabileceği bildirilmektedir⁽³³⁾. Öte yandan ön hipofiz hormonlarının eksikliği veya hipofiz hipotalamus aksının bozulması alınan kranial radyoterapi tedavisi sonrasında oldukça sık görülen klinik durumlardır^(28, 33). En sıklıkla klinikte görülen, kranial radyoterapi alan hastaların yaklaşık yarısında görülen GH eksikliği ve takiben LH/FSH eksikliği ile TSH eksikliğidir⁽²⁸⁻³⁴⁾. Kranial radyoterapi alan hastalarda en erken görülen olumsuz etki GH üzerine olmakta ve düzeyi düşmektedir. Diğer hormonların etkilenmesi ancak yüksek düzeyde radyasyon dozunda görülmekle birlikte GH'un düşük dozlarda da ciddi oranda etkilenebildiği gösterilmiştir^(28, 33).

Hipotalamus bölgesine 50 Gy üzerinde alınan radyoterapi veya hipofiz alanına uygulanan cerrahi sonrası hipoprolaktinoma gelişebileceği, gecikmiş pubertenin, galaktore ve infertilitenin sebepleri arasında olduğu gösterilmiştir^(28, 33).

Kanser tedavisi alan bireylerde artmış metabolik sendrom riski, bozulmuş glukoz metabolizması ve özellikle abdominal radyoterapi alan bireylerde diabetes mellitus gelişme riskinin belirgin arttığı saptanmıştır⁽³⁵⁾. ALL ve kranial radyoterapi almış beyin tümörlerinde artmış tedaviye bağlı obezite riski gösterilmiştir^(28, 35).

İmmün sistem

Kanser tedavisinin etki mekanizması dolayısı ile immün sistem üzerine olan ciddi negatif etkileri tedavinin devamında en büyük sorun olmasına rağmen geç dönem etkiler içerisinde immün sistem ile ilgili kısıtlı veri literatürde bulunmaktadır⁽²⁸⁾. Cerrahi veya fonksiyonel splenektomi hayat kaybına yol açabilen bakteriyel enfeksiyon riskini artırmaktadır. Yüksek doz radyoterapi, kemik iliği nakil süreci ve tedavi sırasında gelişebilecek fonksiyonel aspleni durumu geç dönemde ciddi hayati sorunları beraberinde getirmektedir⁽²⁸⁾. Bu sebeple tüm kanser tedavisi görmüş bireyler yakın takip edilip tedavi şekli ve zamanına göre uygun aşılamaya yapılmalıdır^(36, 37).

Kemoterapi ve radyoterapi tedavileri sonrası immün sistemin kolayca toparlayacağı öngörülmesine rağmen lenfoid sistemin her zaman tam anlamı ile normalleşmeyeceği ile ilgili bazı ipuçları elde edilmiştir⁽²⁸⁾. Çocukluk çağı lösemileri ile birlikte doğuştan immün sistem yanıt ve DNA tamir mekanizması bozuklukları görülebileceği gibi lösemi tedavisi sırasında da gelişebileceği bildirilmektedir. Önce yapılmış olan aşılardan antikor düzeylerinin bir yıl içerisinde humoral immünitedeki bozukluk sebebi ile düşmüş olduğu ve yeniden aşılanma gerekliliğinin ortaya çıktığı tedavi almış ALL hastalarında gösterilmiştir^(28, 36, 37). Uzun süreli takiplerde uygun aşılanmanın önemle uygulanması ve aşı ile oluşturulan koruyuculuğun değişik aralıklar ile izlenmesi önerilmektedir. Koruyuculuğu azalan bireylerin tekrar aşılanma programına alınması aşı ile önlenilecek hastalıkların yol açabileceği sorunları önlemede etkin yoldur.

Üreme sistemi

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi hipotalamus hipofiz aksına olumsuz etkilerinin yanında gonadlar üzerine olan negatif etkileri ile de üreme yetisi ciddi şekilde etkilenmektedir^(28, 38, 39). İnfertilite, hastalığın üreme organ ve dokularındaki tutulumu ve alınan sitotoksik tedavinin tip, doz ve kombinasyonları ile doğrudan etkilidir. Orşiektomi veya ooferektomi germ hücre sayısını

azaltarak üretkenliği etkilediği gibi kullanılan alkilleyici ajanların türleri, kümülatif dozları, kullanılan yaş, tedavi uzunluğu ve hastanın cinsiyeti de üreme sisteminin etkilenme düzeyini belirlemektedir⁽³⁸⁾. Hipotalamus hipofiz aksına veya gonadlara alınan radyoterapinin doz süresi ve uygulanan yaşa bağlı olarak ciddi üreme bozuklukları görülebilir. Kalıcı infertilitenin gelişmesi bahsi geçen etmenlerin yanında kişiye özgün genetik yapıya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Cerrahi (orşiektomi veya ooferektomi; retroperitoenal lenf nodu diseksiyonu), radyoterapi (hipotalamus hipofiz aksına veya testise), kemoterapi (alkilleyici ajanlar, prokarbazin gibi DNA üzerine etkili ajanlar) ve kök hücre nakilleri testis ve over dokusunu ve fonksiyonunu ciddi şekilde etkilemektedir^(28, 38, 39). Radyoterapi sonrası 3 ile 6 hafta arası bir sürede sperm sayısının belirgin düştüğü, doza bağlı olmakla birlikte 1 ile 3 yıl arası bir süre sonra tekrar toparlayabileceği gösterilmiştir. Radyoterapi ile birlikte alkilleyici ajanların kullanılmasının etkiyi iyice artıracak geriye dönüşü imkansız kılacağı bildirilmektedir⁽³⁹⁾. Tüm batin radyoterapi dozu 20 Gy veya üstü olması over fonksiyonlarını ciddi oranda etkilemektedir. Tedavi alınan dönemdeki yaş üreme sistemine olan etkinin şiddetinde belirleyicidir. Yüksek doz radyoterapi ve prokarbazin kullanımı hangi yaşta olursa olsun ve 13-20 yaşlar arasında siklofosfamid kullanımının over fonksiyonlarını daha yüksek oranda etkileyebileceği gösterilmiştir⁽³⁹⁾. İnfertilite kanser tedavisi görmüş kişilerin hayatlarında geç yan etkiler arasında en önde gelen durumdur. Multidisipliner yaklaşımlar ile bu etkinin en aza indirilmesi hedeflenmektedir.

Özel duyular

Duyma: Kanser tedavisi sonrası erken veya geç dönemde işitme kaybı görülebilmektedir. Özellikle platin birleşenlerinin kullanımı, kranial radyoterapi veya iki tedavinin birlikteliği özellikle yaşın küçülmesi ile artan etki ile ototoksitite görülmektedir^(28, 40). Sisplatine bağlı işitme kayıpları genellikle kümülatif dozun 400 mg/m² üzerine ulaşması durumunda konuşma frekansının da içinde bulunduğu bantta ciddi oranda hissedilmektedir⁽⁴⁰⁾. Kranial radyoterapinin tek başına verilmesi durumunda ototoksik olabilmesi için kümülatif dozun 35 ile 45 Gy arasında uygulanması yeterli olmaktadır⁽⁴⁰⁾. 35 Gy altındaki dozlarda ototoksik etki nadirdir. Duyma kaybının kanser tedavisi sırasında gelişebileceği dikkate alınarak kullanılacak tedaviler bu açıdan özenle seçilebilir ve uzun dönemde kanser tedavisi alan hastalar yakın takip edilirlse sosyal hayatta, öğrenme ve iletişim kurmada büyük sorun yaratabilecek bir komplikasyon önlenbilir.

Orbital ve optik etkilenim: Retinoblastomlu hastalara uygulanan radyoterapi, tüm vucut ışınlama, baş boyun tümörlerindeki ışınlama, özellikle rabdomyosarkomlarda ve beyin tümörlerinde uygulanan ışınlamalarda optik alan olumsuz etkilenmektedir^(41, 42). 30 Gy ile 65 Gy arasında komplikasyonlar görülebilmekle birlikte 10 Gy ile 18 Gy bandındaki tedavilerde dahi katarakt gelişimi bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Kraniofaringeomalarda görme yetisinin etkilenmesi hastalığın yerleşimi ve cerrahi tedavinin etkisi ile görülebilmektedir. Steroid ile birlikte kranial radyoterapinin uygulanması katarakt gelişimini artırmaktadır. Siklosporin yüksek doz kullanımının da yüzeysel keratopatiye sebebiyet verebileceği bildirilmektedir^(28, 41, 42).

Üriner sistem

Üriner sisteme kanser tedavisi sırasında oluşabilecek akut yan etkiler iyi bilinmekte birlikte uzun dönemdeki geç etkiler hakkında bilgiler sınırlıdır^(28, 43-45). Tedavi süresi ve şekline bağlı olarak böbrek etkilenmesi farklılaşabildiği gibi platin türevi kemoterapiler, ifosfamid ve

metotraksat tabanlı tedaviler ve böbrek lojuna uygulanan radyoterapi uzun vadede yüksek tansiyon ve böbrek parankiminde kalıcı hasarlar yaratabilir^(43, 44). Yüksek tansiyon albüminüri ve hipofosfatemisi olarak klinikte görülebilir. Kanser tedavisi almış kişilerin en az %28,1 bölümünde uzun dönemde en az bir böbrek fonksiyonunda bozulma veya yüksek tansiyon bildirilmiştir^(43, 44). Kronik böbrek yetmezliğine giren Wilms' tümörü sebebi ile tedavi alıp yaşama dönen birçok hastada WT1 mutasyonuna eşlik eden renal parankim bozukluğuna predispoze olabilecek genetik değişiklikler saptanmıştır⁽⁴⁴⁾. Tedaviye sekonder gelişen mesane komplikasyonlarının özellikle pelvik veya santral sinir sistemi cerrahileri sonrası, siklofosfamid ve ifosfamid gibi alkileyici ajanların kullanımı ve pelvik radyoterapi sonrası görülebileceği bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾. Alkileyici ajanların radyoterapi ile birlikte kullanımının hemorajik sistite sebebiyet verme riskini belirgin arttıracığı saptanmıştır⁽⁴⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Wolff JA. History of pediatric oncology. *Pediatr Hematol Oncol. Apr-Jun 1991*; 8 (2):89-91.
2. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five year Follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood. Jun 15 2008*; 111(12):5515-23.
3. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al.: Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA 2007 Jun 27*; 297 (24):2705-15.
4. Armenian SH, Gelehrter SK, Chow EJ: Strategies to prevent anthracycline-related congestive heart failure in survivors of childhood cancer. *Cardiol Res Pract 2012*; 713294, 2012
5. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al.: Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer 2006*; 42 (18): 3191-8.
6. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al.: High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol 2012*; 30 (13): 1429-37.
7. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, et al.: Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med 2007*; 161 (8): 798-806.
8. Robinson KE, Kuttlesch JF, Champion JE, et al.: A quantitative meta-analysis of neurocognitive sequelae in survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer 2010*; 55 (3): 525-31.
9. Reeves CB, Palmer SL, Reddick WE, et al.: Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *J Pediatr Psychol 2006*; 31 (3): 272-80.
10. Ellenberg L, Liu Q, Gioia G, et al.: Neurocognitive status in long-term survivors of childhood CNS malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuropsychology 2009*; 23 (6): 705-17.
11. Butler RW, Fairclough DL, Katz ER, et al.: Intellectual functioning and multi-dimensional attentional processes in long-term survivors of a central nervous system related pediatric malignancy. *Life Sci 2013*; 93 (17): 611-6.
12. Patel SK, Mullins WA, O'Neil SH, et al.: Neuropsychological differences between survivors of supratentorial and infratentorial brain tumours. *J Intellect Disabil Res 2011*; 55 (1): 30-40.
13. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, et al.: Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective

- cross-sectional study. *J Cancer Surviv* 8 2014; (4): 688-96.
14. Zeller B, Tamnes CK, Kanellopoulos A, et al.: Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17): 2078-85.
 15. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al.: Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005; 103 (1): 181-90.
 16. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al.: Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115 (24): 5817-27.
 17. Maciel JC, de Castro CG Jr, Brunetto AL, et al.: Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (3): 361-5.
 18. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, et al.: Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011; 117 (10): 2219-27.
 19. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al.: A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18 (8): 1039-60.
 20. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al.: A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010; 18 (8): 1061-79.
 21. Gevorgyan A, La Scala GC, Neligan PC, et al.: Radiation-induced craniofacial bone growth disturbances. *J Craniofac Surg* 2007; 18 (5): 1001-7.
 22. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al.: Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1489-95.
 23. Sala A, Mattano LA Jr, Barr RD: Osteonecrosis in children and adolescents with cancer - an adverse effect of systemic therapy. *Eur J Cancer* 2007; 43 (4): 683-9.
 24. Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, et al.: Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 906-15.
 25. Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, et al.: Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest* 2011; 140 (4): 881-901.
 26. Mulder RL, Thönissen NM, van der Pal HJ, et al.: Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer. *Thorax* 2011; 66 (12): 1065-71.
 27. Fryer CJ, Hutchinson RJ, Krailo M, et al.: Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8 (12): 1971-80.
 28. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2015 Dec 8.
 29. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al.: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 102 (14): 1083-95, 2010.
 30. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al.: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 21 (23): 4386-94, 2003.
 31. Berger C, Trombert-Paviot B, Casagrande L, et al.: Second malignant neoplasms following childhood cancer: a study of a recent cohort (1987-2004) from the childhood cancer registry of the Rhône-Alpes region (ARCERRA) in France. *Pediatr Hematol Oncol* 28 (5): 364-79, 2011.
 32. Bhatia S, Sklar C: Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2 (2): 124-32, 2002.
 33. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al.: Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 168 (3): 465-72, 2013.
 34. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al.: Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 174 (6): 741-52, 2010.

35. Nottage KA, Ness KK, Li C, et al.: Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol* 165 (3): 364-74, 2014.
36. Leung W, Neale G, Behm F, et al.: Deficient innate immunity, thymopoiesis, and gene expression response to radiation in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol* 34 (3): 303-8, 2010
37. National Center for Immunization and Respiratory Diseases: General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60 (RR02): 1-60, 2011
38. Romerius P, Ståhl O, Moëll C, et al.: High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int J Androl* 34 (1): 69-76, 2011.
39. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al.: Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 15 (11): 1215-23, 2014.
40. Grewal S, Merchant T, Raymond R, et al.: Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 125 (4): e938-50, 2010.
41. Shields JA, Shields CL: Pediatric ocular and periocular tumors. *Pediatr Ann* 30 (8): 491-501, 2001.
42. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al.: Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (5): 1489-95, 2000.
43. Shnorhavorian M, Friedman DL, Koyle MA: Genitourinary long-term outcomes for childhood cancer survivors. *Curr Urol Rep* 10 (2): 134-7, 2009.
44. Jones DP, Spunt SL, Green D, et al.: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 51 (6): 724-31, 2008.
45. Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al.: Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52 (4): 439-46, 2009.



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDEN SAĞ KALANLARDA GÖRÜLEN İKİNCİL KANSERLER

Dr. Elvan Çağlar Çıtak⁽¹⁾, Dr. Didem Atay⁽²⁾

(1) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

(2) Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji KIT Ünitesi

Özet:

Çocukluk çağı kanserlerindeki tedavi başarısı giderek artmakta, uzun dönem sağ kalanlar ve bunu sağlayanlar geç dönem yan etki gibi yeni onkolojik sorunlarla yüz yüze kalmaktadırlar. Uzun dönem izlenen kanser olgularında, tedaviye bağlı en sık ve en önemli yan etki ikincil kanser gelişimidir. Bu normal dokulara ciddi şekilde toksik olan kemoterapi, radyoterapi ya da hematopoietik kök hücre nakli sonucu gerçekleşmektedir. Doktorların amacı bu toksisiteyi ve ikincil kanser gelişimini azaltmaktır. Bu yazıda ikincil kanser gelişim epidemiyolojisi ve etyolojisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler; Çocukluk Çağı, kanser, ikincil tümör

Summary:

With continuing improvements in the successful treatment of pediatric cancers, long term survivors and their providers are faced with new oncologic issues regarding long-term morbidities. In the long-term follow-up of patients, the development of secondary malignant disease is common and it is one of the most severe side effects of cancer treatment. This result was achieved through the use of chemotherapy radiotherapy, or hematopoietic stem cell transplantation which are severely toxic to normal tissues. Physicians aim to decrease this toxicity and reduce the development of secondary cancers. In this study, the epidemiology and etiology of second malignant neoplasms are reviewed.

Key words; Childhood, cancer, secondary malignancy

Giriş

Çocukluk çağı kanserinde birçok tedavi yönteminin eş ya da ardışık olarak uygulanması ile sağ kalım oranlarında son 40 yılda belirgin bir artış sağlanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım beklentisi 1970'li yılların ortalarında %58 dolaylarında iken 2000'li yılların başlarında %80'lerin üzerine çıkmıştır⁽¹⁾. Sağ kalım oranlarının artması ile birlikte tedaviye bağlı gelişen geç yan etkiler özellikle ikincil kanserlerde artış göstermiştir.

İkincil kanserler birincil tümörün tedavisinin tamamlanmasından en az 2 ay sonra histolojik olarak farklı bir tümörün belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾. Fakat

yapılan birçok epidemiyolojik çalışma ikincil tümörlerin genellikle yıllar sonra ortaya çıktığını göstermektedir. Epipodofilotoksin kullanımına bağlı ikincil lösemiler en erken ilk tanıdan 0.8 yıl sonra görülmektedir^(3,4). Birçok ikincil kanser ise birincil tümörden en az 2 yıl sonra saptanmaktadır. İkincil kanser gelişimi her yıl %0.5 oranında artış göstermekte olup birikim sıklığı 50 yılda %25 olarak tahmin edilmektedir⁽⁵⁾.

Tüm kanserli olgularda ikincil kanser gelişim oranının %6-10 olduğu bildirilmektedir^(3,5). Çocukluk çağı kanserlerinden yaşayanlarda ikincil kanser gelişim olasılığının sağlıklı bireylere göre 3.6-10 kat artış göster-

diği, 25 yıl içerisinde toplam riskin ise %7.6-%21.9 oranında olduğu bildirilmektedir^(6,7). Çocukluk çağı kanserinden yaşayanlar çalışmasında (The Childhood Cancer Survivor Study, CCSS) ikincil kanser gelişim oranı 5 yıl yaşanlarda %20.5 olarak belirlenmiş ve sağlıklı bireylere göre 6 kat kanser gelişim riskinin artmış olduğu raporlanmıştır. Amerika'da bulunan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 1973-2010 yılları arasında 1800 ikinci kanser olgusu vardır; bu olguların büyük bir kısmı ilk 10 yıl içerisinde saptanırken 30 yıl içerisinde bile gelişen olgular olduğu rapor edilmiştir⁽⁸⁾. Dolayısıyla çocukluk çağı kanserinden iyileşen bireylerde ikincil kanserler önemli bir morbidite nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda ikincil kanserlere bağlı ölümler diğer ölüm nedenlerle bağlı ölümlerin önüne geçmeye başladıkları rapor edilmektedir.

Ülkemizde ikincil kanser gelişimi açısından yapılan çalışmalara bakıldığında; Çağlar ve ark., 1971-2000 yılları 26'sında (%1,7) ikincil kanser geliştiği belirlenmiştir⁽⁹⁾. Kebudi ve ark, ise 1989-2005 yılları arasında tedavi gören ve tedavi sonrası 3 yıl yaşayan 1300 çocuk hastanın sekizinde (%0,6) ikincil kanser geliştiğini saptamışlar ve takip süresi uzadıkça bu oranda artış olabileceğini bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾.

Etyolojik Faktörler

İkincil kanser riskleri açısından incelendiğinde, normal topluma göre; kemik kanseri riski 19 kat, meme kanseri riski 16 kat, merkezi sinir sistemi kanserleri 10 kat, tiroid kanseri riski ise 10 kat yüksek olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Ayrıca hastanın cinsiyetinin kız olması, küçük yaşta tedavi görmesi, kemoterapide alkile edici ajanların kullanılması, ilk tanının Hodgkin lenfoma ya da yumuşak doku kanserlerinden biri olması ikincil kanserler riskini artıran etmenler arasında sayılmıştır⁽¹¹⁾. Bazı kanser türlerinde ise ikincil kanserlerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir ve bunlar ilk tanıdan daha çok uygulanan tedavi modaliteleri yanında ek genetik değişimler ile ilintilidir (Tablo 1).

İyonize Radyasyon

Radyoterapinin (RT) tedaviye eklenmesi ikincil kanser gelişim riskini arttırmaktadır. İyonize radyasyon birçok farklı mekanizma ile ikincil kanser gelişimine neden olmaktadır. Düşük doz radyasyonun ise DNA bazlarında, DNA zincirlerinde kırılmalara neden olduğu bilinmektedir⁽¹²⁾. Baz hataları ya da tek zincirde kırılmalar bir araya gelerek hücre çoğalması sırasında DNA çift sarmalını etkilemektedir. Ayrıca DNA tamir sistemlerinde oluşan hatalar da ikincil kanser gelişimini artıran önemli bir etmendir. Birincil tümör bölgesi dışında uzak

bölgelerde RT'ye ikincil tümör gelişimi için öne sürülen hipotezlerden biri de oluşan inflamasyonun hücreler arası iletişim ve sitokiler aracılığı ile uzak bölgelere iletilmesi ve burada tümör gelişimine zemin hazırlamasıdır^(13,14). RT Hodgkin lenfomada, santral sinir sistemi tümörlerinde, solid tümörlerde ve kök hücre nakli öncesi tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. RT'nin uygulandığı yaş, radyasyon dozu ve RT sonrası geçen süre ikincil kanser gelişiminde önemli bir etmendir.

Risk Faktörü	İkincil Kanser Tipi	Genetik Anomali	Tedavi Sonrası Geçen Süre	Ek Risk Faktörleri
Kemoterapi, Alkile edici ajanlar	AML M1 MDS ikincil AML M2	Monozomi 5/7 ya da parsiyel kromozom 5/7 delesyonu	5-7 yıl	Doz bağımlı Ek epipodofiltoksin kullanımı
Antrasiklinler	AML	AML 1-ETO (akaRUNX1-RUNX1T1) t(8;16)(p11;p13.3) (nadir)	2-3 yıl içinde akut başlangıç	Yüksek kümülatif doz Ek alkile edici ajan kullanımı
Epipodofiltoksinler	AML M2/M4/M5	MLL yeniden yapılanması (nadir) MLL yeniden yapılanması (sık) t(8;21)(q22;q22) AML 1-ETO (aka-RUNX1-RUNX1T1)	2-3 yıl içinde akut başlangıç	Sık aralıkla kullanım Kümülatif doz Asparaginaz, antimetabolit ve alkile edici ajanlarla birlikte kullanım
İyonize Radyasyon	Meme, akciğer, tiroid, kemik, sarkomlar, Merkezi sinir sistemi tümörleri, melanom dışı cilt kanseri	Kansere zemin hazırlayan hastalıklar (NF1, Retinoblastom, Li-Fraumeni sendromu, Ailevi Non polipozis kolorektal kanser sendromu, DICER1 sendromu, Von-Hippel-Landau sendromu vb)	10-15 yıl 30 yıla kadar	<10 yaş maruz kalma Meme/tiroid kanseri için mediastene >30 Gy ışınlama Herhangi bir dozda ışına maruz kalma sarkom riskini artırır
Hematopoietik Kök Hücre Nakli	AML, PTLH, SHK		PTLH ve SHK için 5 yıla kadar 10-15 yıl	Birincil kanser için kullanılan kemoterapötikler Tüm vücut ışınlama Graft Versus Host Hastalığı

Tablo 1: İkincil Kanser Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Çocuklar RT'ye erişkinlerden 10 kat daha duyarlıdır. Çocukların vücut yüzeylerinin erişkinlere kıyasla daha küçük olması da tümör dışı odakların daha fazla RT'ye maruz kalmasına neden olmaktadır⁽¹²⁾. Cinsiyet açısından bakıldığında kızlarda artmış sitokrom p450 aktivitesi ve östrojen hormonu nedeniyle RT duyarlılığına neden olmakta ve ikincil kanserler daha fazla gelişmektedir⁽¹⁵⁾. Uygulanan RT dozu da önemli bir faktördür. Yüksek dozlarda hücre ölümüyle birlikte alanda yeni hücre oluşumu çok daha fazla olmakta ve buna bağlı olarak ikincil kanser gelişim riski artmaktadır.

CCSS tarafından yayınlanan raporda iyonize radyasyona maruz kalmanın ikincil kanser gelişim göreceli riskini 2.7 kat artırdığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Alman çocukluk çağı kanser kayıt sisteminde göre ise değişik kemoteraplere oranla RT'nin 2.05 kat ikincil kanser gelişimini artırdığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. RT sonrası ikincil kanser gelişimi için geçen süre ise 10-15 yıl olarak belirlenmiştir.

RT'ye bağlı olarak melanom dışı cilt kanserleri, meme ve tiroid karsinomları, kemik tümörleri ve menenjiom gibi benign santral sinir sistemi tümörlerinin gelişim riskinde artış vardır⁽²⁾. Çocukluk çağında RT uygulanan Hodgkin lenfomalı olgularda meme ve akciğer kanseri, kraniyal koruma veya tedavi alan lösemili olgularda beyin tümörleri, retinoblastomlu hastalarda osteosarkom görülme riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir^(2, 12).

Tümör tiplerine göre RT ile ikincil kanser gelişim riski üzerine birçok çalışma yapılmıştır. CCSS verilerine göre Hodgkin lenfomalı olgularda tedavi sonrası meme kanseri gelişimi %23 olarak belirlenmiştir⁽²⁾. Metayer ve ark yaptıkları çalışmada ise meme kanseri gelişim riskinin 23 kat arttığını göstermiştir. Mantle alan RT uygulaması (>35 Gy), kız cinsiyet ve tedavi sırasında 12-16 yaş arasında olmanın meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Özellikle Hodgkin lenfomada 10 yaş altında RT uygulaması tiroid ve solunum yolu kanserlerinin gelişim riskini 50 kat arttırmaktadır. St. Jude Çocuk Hastanesinde 1961-1998 yılları arasındaki lösemili olgular irdelendiğinde 30 yıllık ikincil kanser gelişim sıklığının %10.85 olduğu belirtilmiştir. Bu olgularda gelişen tüm ikincil kanserlerin %28'inin merkezi sinir sistemi tümörü olduğu bunlarında yaklaşık yarısının menenjiom olduğu saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

İkincil tümör geliştiren olguların %11.7'si merkezi sinir sistemi tümörleri nedeniyle RT alan olgulardan oluşmaktadır. Ewing sarkomda uygulanan RT dozuna bağlı olarak ikincil kanser için olasılık oranı (Odds ratio) 15.6-114.1 arasında değişmektedir⁽²⁾.

Tüm bu veriler incelendiğinde RT dozunun düşürülmesi için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca RT'nin verililiş şekli de önemlidir. Konformal RT'de birincil tümör dışında da etraf dokulara da ışın saçılmaları olmaktadır. Bunu azaltmak için yoğunluğu ayarlanmış RT (IMRT) adı verilen teknik geliştirilmiştir. Işın saçılımı diğer yöntemlere oranla daha az olmakla birlikte IMRT'ye bağlı ikincil kanser sıklığının azalıp azalmayacağı ile ilgili veriler halen yetersiz olup çalışmalara gereksinim vardır. Proton ile yapılan RT'de foton ile yapılan RT'ye göre daha az yan etkiler olduğu üzerinde durulmaktadır.

Genetik Yatkınlık ve Kansere Zemin Hazırlayan Sendromlar

Kanser gelişiminin moleküler temellerinin anlaşılması ve giderek bu konudaki bilgilerin artmasıyla ikincil kanser ve çoklu birincil tümör gelişimi anlaşılmaktadır. Beklide bu konuda en çok çalışılan 17. kromozomun kısa kolunda yer alan p53 genidir. Çoğunluğu missense (yanlış anlam) mutasyonu olan somatik mutasyonlar hematolojik kanserlerden meme, kolon ve over kanserlerine kadar görülebilir. Germline mutasyon varlığı ise otozomal dominant kalıtılan, erken başlangıçlı meme, merkezi sinir sistemi, adenokortikal, yumuşak doku tümörleri ile osteosarkom, lösemi gibi kanserlerin gelişimi ve ailede erken dönemde kansere yakalanan bireylerde artışla karakterized Li-Fraumeni sendromunun gelişimine neden olmaktadır. Li-Fraumeni sendromu bireylerin %13-17'sinde germline mutasyon olduğu, göreceli kanser gelişim riskinin ise 6.4 kat yüksek olduğu belirlenmiştir^(5, 19, 20). Ayrıca birincil tümörden 30 yıl sonra %57'sinde ikincil tümör geliştiği belirtilmektedir.

Diğer önemli bir gen de 13q14.1-q14.2'de yerleşmiş olan retinoblastom genidir. Bilateral retinoblastomlu olguların neredeyse tamamına yakınında gende mutasyon varken; unilateral olguların yaklaşık %15'inde germline mutasyon vardır. Germline mutasyon taşıyan olgularda ikincil olarak yumuşak doku sarkomu, osteosarkom, melanom ve merkezi sinir sistemi tümörleri gelişim riski yaklaşık 20.4 kat artmıştır⁽²⁾. Nörofibromatozis Tip 1 olan olgular hayatları boyunca %10-20 oranında merkezi sinir sistemi, yumuşak doku karsinomu ve malign periferik sinir kılıf tümörü gibi kanserlerin gelişimi ile karşı karşıyadırlar⁽⁵⁾. Optik gliomu ya da Nörofibromatozis tip 1 olan olgulara RT uygulandığında ikincil kanser gelişim riski yaklaşık 3 kat artmıştır⁽⁵⁾.

Ataksi telenjektazi gelişiminden sorumlu olan gen ATM genidir. Bu gen protein kinazları kodlamakta ve hücre döngüsünde G1/S kontrol noktasının düzenli çalışmasını sağlar. Bu gendeki değişimler sıklıkla RT ilişkili ikincil kanserlere neden olur. Ataksi telenjektazili olgularda 70-250 kat lenfoma ve lösemi riskinde artış söz konusudur⁽²¹⁾.

Bir diğer genetik faktör ise tiopürin-S-metiltransferaz enzim aktivitesi ile ilintilidir. Sağlıklı popülasyonda %10 bu gene ait polimorfizm söz konusudur. Gendeki defekt ikincil kanser gelişimine neden olur. Ayrıca glutatyon-S-transferaz ve NAD(P)H:kuinon oksidoredüktaz'daki polimorfizmler de Akut Lenfoblastik Lösemi gelişimine katkı sağlar⁽²²⁾.

Bunlar dışında multipl endokrin neoplazmlar, Turcot sendromu, herediter polipozis koli, ailesel adenomatöz

polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, fosfatase ve tensin homolog (PTEN) hamartom tümör sendromu, Gorlin sendromu gibi kansere zemin hazırlayıcı genetik patolojilerde de önemli bir yere sahiptir^(23, 24).

Birey ile İlişkili Faktörler

Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşen bireylerde sigara tüketimi Hodgkin hastalığı ve akciğer kanseri için riski arttıran bir dış etkindir⁽²⁵⁾. Alkol ise ağız, özofagus ve karaciğer kanseri gelişiminde rol almaktadır. Yanlış beslenme alışkanlıkları ve hormonal etmenlerin de kolon, meme, over, uterus ve prostat kanseri ile ilişkisi ortaya konmuştur. O nedenle çocuk ve ergenlerin tedavi sonrası ve sonrasında beslenme alışkanlıklarına önem verilmelidir.

Kemoterapötik Ajanlar

Alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleri ikincil kanser gelişimi ile ilişkileri kurulmuş ilaçların başında gelmektedir. Ortanca olarak epipodofilotoksin kullanımından 1-3 yıl, alkile edici ajan kullanımından 4-6 yıl sonra ikincil kanserler gelişebilmekte ve 10-15 yıl içerisinde ise plato yapmaktadırlar⁽²⁾. Nitrozüreler, siklofosfamid, sisplatin, bisulfan ve tiotepa kemoterapide kullanılan alkile edici ajanlara örnektir. Siklofosfamid ve analogları ile sisplatin birçok tümör için tedavide kullanılmaktadır⁽²⁾.

Alkile edici ajanlardaki akilli grupları DNA moleküllerinin iplikçikleri arasına ya da iplikçik içerisine girerek kovalant bağ oluştururlar. Özellikle iplikçik içerisine girdiklerinde genetik materyal kaybına neden olurlar. Bu durum endonekiazlar ya da alkiltransferazlar aracılığı ile düzeltilmeye çalışılır. Şayet hücrede alkiltransferaz aktivitesi yoksa hücreler çoğalırken aktarılan DNA hasarı ile ikincil kanserler gelişir⁽²⁶⁾. CCSS çalışmasında alkile edici ajan kullanımı ile ikincil kanser gelişim riskinin 1.4-2.2 olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların kullanımı ile özellikle Akut Myelositik Lösemi riski artmaktadır.

İkincil hematolojik kanserler

Hodgkin lenfoma (HL), non-Hodgkin lenfoma (NHL), akut lenfoblastik lösemi (ALL), sarkomlar, over ve testis kanserleri için verilen geleneksel kemoterapiye ikincil olarak gelişen miyelodisplastik sendrom (t-MDS) ve akut miyeloid lösemi daha önceleri de tanımlanmış bilinen bir komplikasyondur. Geleneksel tedavi sonrası yirmi yılda t-MDS/AML sıklığı %0.8-6.3 arasında bildirilmektedir. Ortanca t-MDS/AML gelişme zamanı 3-5 yıl arasındadır, risk ilk dekat sonrasında belirgin olarak azalır. HL, NHL için olog hematopoetik kök hücre

nakli (HKHN) sonrasında t-MDS/AML hastalık tekrarı dışında mortalitenin en önemli nedenidir, nakil sonrası 5 yılda sıklığı %1.1-24.3 arasında değişmektedir⁽²⁷⁻³⁰⁾. Nakil sonrası ortanca t-MDS/AML gelişme zamanı 12-24 ay arasındadır, geleneksel kemoterapiye kıyasla t-MDS/AML gelişmesi için öncesindeki latent dönem daha kısadır ve t-MDS/AML gelişme riski daha yüksektir.

Kemoterapötik ajanlar arasında alkilleyici ajanlar, topoizomeraz II inhibitörleri, radyasyon tedavisi ve bu tedavilere daha büyük yaşlarda maruz kalmak t-MDS/AML gelişmesi için yüksek riskli etkenleri oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamasına göre kemoterapiye ikincil oluşan iki tip t-MDS/AML sınıflaması vardır; bunlar alkilleyici ajan/radyasyona bağlı t-MDS/AML ve topoizomeraz II inhibitöre bağlı t-MDS/AML'dir⁽³¹⁾. Alkilleyici ajana bağlı t-MDS/AML genellikle mutajen ajana maruz kaldıktan 4-7 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların üçte ikisi MDS ile kalani miyelodisplastik değişiklikler ile birlikte AML ile kendini göstermektedir⁽³²⁾. Hastalar sıklıkla sitopeni ile başvurur. Birçok dizinde displazi çoğunlukla mevcuttur. Kromozom 5 [-5/del (5q)] ve 7 [-7/del (7q)]'yi ilgilendiren anomalilerin görülme sıklığı artmış olup, sıklıkla M1 veya M2 tipinde akut lösemi tablosu ile birlikte dir⁽³³⁾. Alkilleyici ajana bağlı t-MDS/AML'lerin aksine topoizomeraz II inhibitöre bağlı t-MDS/AML'lerin öncesinde sıklıkla miyelodisplastik bir faz yoktur, sıklıkla belirgin monositik komponent içeren net bir akut lösemi tablosu görülür⁽³⁴⁾. Topoizomeraz II inhibitörü tedavisinin verilmesi ile löseminin ortaya çıkışı arasındaki latent dönem ortanca 2-3 yıldır. Tipik olarak bu durumda ortaya çıkan t-AML kromozom band 11q23 veya 21q22'yi tutan dengeli translokasyonla birliktelik gösterir⁽³⁵⁾.

t-MDS/AML'nin tedavisi konvansiyonel kemoterapidir, fakat prognozu oldukça kötüdür (ortanca sağkalım 6 ay). Bu nedenle allojeneik HKHN gereklidir. Allojeneik HKHN sonrası sağkalıma etki eden 4 faktör tanımlanmıştır; bunlar 35 yaşdan büyük olma, kötü risk gösteren sitogenetiğe sahip olma (7. Kromozom anormallliği veya kompleks sitogenetik anormallik), remisyonda olmayan t-AML veya ileri evre t-MDS ve HLA tam uyumlu kardeş veya iyi tam uyumlu verici dışı vericilerle HKHN'dir. Bu durumlarda 5 yıllık sağ kalım sırasıyla hiçbir olanlarda, 1, 2, 3, veya 4 risk faktörü olanlarda %50, %26, %21, %10 ve %4 olarak bulunmuştur⁽³⁶⁾.

Klinisyenler kanser tedavisi sonrası ikincil AML gelişimi olasılığının farkındayken ikincil ALL gelişme riski nadir olarak gözlenir ve çoğu kez dikkate alınmaz⁽³⁷⁻³⁹⁾. Bu olguların birincil kansere ikincil mi geliştiği yoksa ikinci birincil kanser olarak mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. İkincil ALL primer ALL tedavisi sonrası

bildirildiği gibi diğer çeşitli kanserlerin arkasından da bildirilmiştir. Birincil ALL sonrası ikincil ALL gelişmesi nadirdir; çoğu olgu muhtemelen yanlış olarak tekrarlayan ALL tanısı almıştır. St. Jude hastanesinde yapılan 30 yıllık periyodu içeren bir çalışmada 2304 birincil ALL'li hastadan sadece 2 tanesine ikincil ALL tanısı konulmuştur⁽⁴⁰⁾. Son yıllarda immünglobulinlerin ve T hücre yeniden düzenlenmesinin (rearrangement) moleküler yöntemlerle tespiti ikincil ALL tanısını koyabilmeyi mümkün kılmıştır. Bu yöntemle bakıldığında Zuma ve ark. 366 tekrarlayan ALL olgusunun %0.5-1.5'inin gerçekte ikincil ALL olduğunu tespit etmişlerdir⁽³⁷⁾. Bu hastaların tümünde ikinci ALL tanısı anındaki malign klon ilk ALL tanısını aldığındaki malign klondan farklılık göstermekteydi. Hastalarda tam remisyon süresi 1.7-6.5 yıl arasında değişmekteydi. İkincil ALL konusundaki bilgilerimiz tanıda kullanılacak modern tekniklerin gelişmesiyle artacaktır.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ikincil kanserler

Çocukluk yaş grubunda HKHN yüksek riskli kanser hastalarında önemli bir tedavi seçeneğidir. HKHN olmuş çocuklarda ikincil kanser gelişme sıklığının genel popülasyona göre 8 kat artmış olduğu bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Bu oran 10 yaş altında nakil olmuş çocuklarda 60 kat artmış olarak tespit edilmiştir. HKHN açısından bakıldığında nakil öncesi seçilen hazırlama rejimi, nakil öncesi radyoterapi almış olmak ve nakil sonrası graft verus host hastalığı (GVHH) gelişimi ikincil kanser gelişimi açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Majhail ve ark. yaptığı bir çalışmada nakil öncesi hazırlama rejimi olarak busulfan-siklofosamid kullanan çocuklarda solid tümör nedeniyle tedavi görmüş çocuklara göre ikincil kanser gelişme riskini 1.4 kat daha fazla bulmuşlardır⁽⁴²⁾. HKHN'de kullanılan kemoterapi ajanlarına maruz kalma sonrası t-AML/MDS gelişme riskinin çok artmış olduğu da sık tanımlanmış bir durumdur. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma nedeniyle otolog nakil yapılmış 2739 hastada ikincil t-AML/MDS gelişme için 7 yıllık kümülatif sıklık %3.7 olarak bildirilmiştir⁽⁴³⁾. Siklofosamid içeren rejimlerle karşılaştırıldığında ikincil t-AML/MDS gelişme risk oranı Meklorethamine (RR: 2.0-4.3) ve klorambusil (RR:3.8-8.4) kullananlarda (alkilleyici ajanların kullanımı sonrası iyi bilinen ikincil t-AML/MDS gelişimi riskine uygun olarak) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. HKHN öncesi total vücut ışınlaması alan 10 yaş altı çocuklarda ikincil solid tümör gelişme riskinin 55 kat artmış olduğu, 10-19 yaş arası çocuklarda ise 4 kat artmış olduğu gözlemlenmiştir⁽⁴⁴⁾.

GVHH sonrası genellikle ikincil solid tümörler, özellikle cilt ve orofarenks bölgesi squamöz hücreli kanserleri gelişir. GVHH'na eşlik eden risk faktörleri 24 aydan uzun süren immun baskılayıcı tedavi, azatiopürin tedavisi (özellikle siklosporin ile kombine kullanımı) ve ağır (Grade III ve üstü) GVHH varlığıdır. HKHN sonrası görülebilen post transplant lenfoproliferatif hastalıkta bir diğer önemli ikincil kanser nedenidir. Bu durumda özellikle agresif lenfomalar görülür.

Kanser	COG ^{19,20}	ACS ^{21,22}	Not/Diğer
Genel öneriler: Gelecek için aileye hastanın tıbbi özeti hazırlanıp teslim edilmeli, İkincil kanser riski ve taraması için aileye eğitim verilmeli			
Tarama: Hipertansiyon, obezite, depresyon alkol ve tütün kullanımı taramaları			
Meme Kanseri			
Fizik muayene	R: ASC Önerileri YR: 25 yaşından sonra 6 ayda bir	SR: 20-39 yaşlar arası her 3 yılda bir 40 yaşından itibaren yılda bir	
Mamografi	Radyoterapi den 8 yıl sonra, 25 yaşından sonra yıllık (hangisi önce gelirse)	SR: 40 yaşından sonra yıllık	mamografi ile beraber meme MR istenebilir
Kolorektal Kanser	SR: ACS önerileri Tedaviden 10 yıl sonra ya da 35 yaşından itibaren her 5 yılda bir (hangisi önce gelirse), YR öyküsü varsa 21 yaşından itibaren kolonoskopi	SR: 50 yaşından itibaren 1. seçenek: her 5 yılda bir GKG+flexible sigmoidoskopi 2. seçenek: her 5 yılda bir çift kontrast baryum grafi 3. seçenek: her 10 yılda birkolonoskopi	
Akciğer	Yıllık akciğer muayenesi ACS önerileri	Yıllık akciğer muayenesi YR: 55-74 yaş arası ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü olanlarda, halen içen ya da son 15 yıl içinde sigarayı bırakanlarda düşük doz akciğer tomografisi	
Endometrial	ACS önerileri	YR öyküsü: 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi	
Serviks	ACS önerileri	21 yaşından sonra veya ilk ilişkiden 3 yıl sonra (hangisi önce gelirse) yıllık PAP smear	Eğer yaş >30 ise ya da 3 arka arkaya PAP smear negatif ise 2-3 yılda bir tarama
Oral	Yıllık muayene		
Cilt	Aylık kendi kendini muayene Yıllık kontrol		

1 Kişisel veya ailevi herediter non-poliposis kolorektal kanser/familiyal adenomatöz poliposis öyküsü varsa

COG: Children's Oncology Group; ACS: American Cancer Society; SR: standart risk; YR: yüksek risk; GKG: gaytada gizli kan

Tablo 2. Pediatrik kanserden sağ kalan hastalar için ikincil kanser gelişimini önlemede izlem önerileri

İkincil kanserler için sürveyans ve tarama önerileri

Günümüzde giderek daha fazla hasta çocukluk çağı kanserlerinden sağ kaldığı için ileri dekatlarda ikincil kanser gelişimi açısından sürveyans ve tarama önem kazanmıştır. Özellikle tedavi sonlandıktan 20 yıl sonrası ikincil kanserler açısından önemli bir zamandır. Hastaları takip ederken sadece primer kanser relapsı üzerine odaklanılmamalı, ikincil gelişen diğer sistem kanserlerinde dikkat edilmelidir. Birçok kanser grubunun (Children's Oncology Group-COG, American Cancer Society ve diğer ülkelerin toplulukları) ikincil kanser tarama rehberleri yayınlanmıştır⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾. Bu öneriler kısaca Tablo 2'de özetlenmiştir, ayrıntılı rehberlere referans adreslerden açık erişimle ulaşılabilir. Hekimler hastaları ve yakınlarını ikincil kanserler açısından bilgilendirmeli ve eğitmelidirler. Yapılan çalışmalarda ancak bu hastaların %18'inin spesifik öneriler aldığı gözlenmiştir. Mamografi ve pap smear taraması için birçok hasta genel

olarak kanser taramasında bilgi sahibi iken hastaların sadece yarısından azının meme, kolorektal ve cilt kanserleri riskinden haberdar olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; İkincil kanserler hastalar ve yakınları için belki de kabullenilmesi ve yüzleşmesi en zor tedavi sonrası uzun dönem yan etkidir. Ömür boyu risk devam ettiği için pediyatrik onkologlar hasta ve yakınlarını takibe ve taramaya devam etmeli, erişkin yaşa geldiklerinde erişkin onkoloji merkezlerine yönlendirmelidir. Kanser gelişimi için eklenecek potansiyel risk faktörlerinden kaçınılmalı, hastalar özellikle tütün ve alkol kullanımı açısından uyarılmalıdır. Moleküler bilgilerimiz ve teknik geliştikçe hastalıkların spesifik genetik karakteristiklerini daha iyi tanımlayıp, spesifik tedavi yöntemleri gelişmesi sağlanacaktır. Tedavilerin modifiye edilmesiyle hastaların kür şansı artarken uzun dönem yan etkilerden korunma da mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. 2013; [http://seer.cancer.gov/csr/1975-2010/browse/csr.php.section 528&page5sect_28_tanle.08.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2010/browse/csr.php.section%20528&page5sect_28_tanle.08.html)
2. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J Cancer* 2014; 135:1764-1773
3. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:124-132
4. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:618-629
5. Varan A, Kebudir R. Secondary malignant neoplasms after childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28:345-353
6. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the late effects study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4386-4394
7. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:745-751
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat. Research Data (1973-2010), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission. 2013
9. Caglar K, Varan A, Akyuz C, et al. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: a center's 30-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 374-8
10. Kebudi R, Ayan İ, Gorgun O, et al. Second malignant tumors in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 553
11. Robison LL, Gren DM, Hudson M, et al. Long term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005; 104(Suppl): 2557-2564.
12. Kumar S. Second malignant neoplasms following radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:4744-4759
13. Prise, KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nat. Rev.Cancer* 2009; 9:351-360
14. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc. Nat.Acad. Sci. USA* 2005; 102:13040-13045
15. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Nat Cancer Inst*. 1996; 88:183-192
16. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1083-1095

17. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18:2435-2443
18. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297:1207-1215.
19. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010; 47:421-428
20. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009; 27:1250-1256
21. Taylor AMR, Metcalfe JA, Thick J, Mak Y-F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996; 87:423-438
22. Perentesis JP. Genetic predisposition and treatment-related leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:541-548
23. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 2009; 24:1526-1535
24. Vazquez E, Castellote A, Piqueras J, et al. Second malignancies in pediatric patients: imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics*. 2003; 23:1155-1172
25. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1530-1537
26. Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36:536-540
27. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013; 40:666-675
28. Howe R, Micallef IN, Inwards DJ, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:317-324
29. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood*. 2000; 95:1588-1593
30. Stone RM. Myelodysplastic syndrome after autologous transplantation for lymphoma: the price of progress? *Blood*. 1994; 83:3437-3440
31. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; 100:2292-2302
32. Karp JE, Sarkodee-Adoo CB. Therapy-related acute leukemia. *Clin Lab Med* 2000; 20:71-9
33. Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med. Pediatr. Oncol* 2001; 36:536-540
34. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, et al. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2002; 99:1909-1912
35. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocation involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1991; 78:1147-1148
36. Litzow M, Tarima S, Perez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115:1850-1857
37. Zuna J, Cave H, Eckert C, Szczepanski T, Meyer C, Mejstrikova E, et al. Childhood secondary ALL after ALL treatment. *Leukemia* 2007; 21:1431-1435
38. Geetha N, Sreedevi Amma N, Kusumakumary P, Lali VS, Nair MK. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignancy: report of a case and review of literature. *Pediatr. Hematol. Oncol* 1999; 16:267-270
39. Hunger SP, Sklar J, Link MP. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 1992; 10:156-163
40. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297:1207-1215
41. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21:1352-1358
42. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic

- cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011; 117:316-322
43. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after auto transplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood* 2003; 101:2015-2023
44. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113:1175-1183
45. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. 2008; www.survivorshipguidelines.org, October 1, 2013
46. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22:4979-4990
47. Scottish Collegiate Guidelines Network. Long term follow up of survivors of childhood cancer. 2013; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign132.pdf>. Accessed October 1, 2013
48. American Cancer Society. Childhood Cancer: Late Effects of Cancer Treatment. 2012; <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002043-pdf.pdf>. Accessed October 1, 2013
49. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:88-105
50. United Kingdom Children's Cancer Study Group LEG. Therapy Based Long Term Follow Up, 2nd edn. April 2005; http://www.cclg.org.uk/dynamic_files/LTFU-full.pdf. Accessed October 1, 2013



PEDİATRİK PALYATİF BAKIMIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE KANSERDE FİZİKSEL SEMPTOM KONTROLÜ

Dr. Kamer Mutafoğlu^(1, 2), Dr. Fatma Demir Yenigülbüz⁽²⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Palyatif Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Özet:

Kanserli çocuklar için palyatif bakım, kanser tanısı (hatta öntanısı) ile başlayıp, çocuğun yaşamı boyunca süren, fiziksel, emosyonel, sosyal ve manevi sorunları gidermeye çalışan aktif ve bütüncül bir yaklaşımdır. Modern palyatif bakım, çocuk için beden-zihin-ruh bütünlüğüne yönelik bakımı verebilmek ve aileye destek sağlayabilmek için geniş bir interdisipliner yaklaşım gerektirir. Bu entegre bakım, ya sağkalan izlemiyle, ya da yaşam sonu bakım veya as desteği ile devam etmelidir. Palyatif bakım çocuk nerede ise orada, yani kanser merkezlerinde, devlet hastanelerinde, hospislerde, ve hastaların evlerinde kesintisiz olarak sürdürülmelidir. Burada, bu geniş kapsamlı yaklaşımın sadece bir ana bileşeni, fiziksel semptom yönetimi, kısaca sunulmuştur.

Summary:

Palliative care for children with cancer is an active and wholistic approach to care, from the point of diagnosis (or recognition) throughout the child's life, embracing physical, emotional, social and spiritual sufferings. Modern palliative care requires a broad interdisciplinary approach to provide a wholistic care of the child's body, mind and spirit, and also giving family support. This is an integrated approach which either extends to the survivor follow up, or end of life care and bereavement support. It should be available wherever the child is, including cancer centers, community hospitals, hospice, and in children's homes. In this paper, only one of the major components of this broad approach, physical symptom management, is briefly presented.

Çocukluk çağı kanserlerinde palyatif bakım hizmeti, halen pek çok sağlık profesyonelinin algıladığı şekilde küratif şansını yitirmiş hastalara, bir palyatif bakım serisinde verilecek bakım ile sınırlı olmayıp, çok daha geniş kapsamda ele alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü çocuklar için palyatif bakımı şöyle tanımlamaktadır: “Çocuklar için palyatif bakım çocuğun bedensel, zihinsel ve manevi gereksinimlerinin birlikte aktif bakımı olup, aileye destek sağlamayı da içerir. Hastalığın tanısı ile başlar, çocuğun hastalığa yönelik tedavi alıp almamasından bağımsız olarak devamlılık gösterir. Sağlık çalışanları çocuğun fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak sı-

kıntı yaratan sorunlarını değerlendirmeye ve hafifletmeye/gidermeye çalışmalıdırlar. Etkin palyatif bakım, aileyi içine alan ve var olan toplumsal kaynakları kullanan geniş bir multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşım kaynaklar sınırlı olduğunda bile başarıyla uygulanabilir. Üçüncü basamak sağlık kurumlarından çocuğun evine kadar her ortamda verilebilir”⁽¹⁾.

Hasta ve ailesinin, kanser tanı ve tedavisine bağlı gelişebilecek tüm fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi sorunlarını proaktif bir yaklaşımla yönetme ilkesine dayanan palyatif bakım, kanserin ön tanımlar içinde olduğu ilk andan başlayıp, tüm tanısal girişimler ve tedavi süreç-

lerine entegre edilmelidir. Küratif amaçlı tedavi başarı ile sonuçlanırsa, palyatif bakım ilkeleri sağkalan izlemi boyunca gereksinimlere uygun olarak sürdürülmelidir. Sürecin sonunda hasta kaybediliyorsa, “yaşam sonu bakım” ilkeleri ve sonrasında da aileye “yas desteği” ile devam etmelidir. Dolayısıyla, hasta ve ailesi nerede tedavi ve bakım alıyorsa, palyatif bakım orada kesintisiz olarak devam etmelidir.

Çocukta kanser gibi yaşam tehdit eden bir hastalık varlığında, tüm aile bireylerinin bu durumdan çok önemli oranda etkilendiği ve tüm ailenin desteğe gereksinimi olduğu gerçeğinden yola çıkarak, günümüzde kabul edilen modern palyatif bakım konsepti, “hasta ve aile odaklı bir yaklaşım” ile verildiği bir modeli desteklemektedir⁽²⁾. Pediatrik palyatif bakım ekiplerinin, “bütüncül, hasta ve aile odaklı bir yaklaşım” ile hizmet sunabilmesi için hekimler, hemşireler, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, fizyoterapistler, eczacılar, çocuk gelişim uzmanları, oyun terapistleri, integratif tıp uzmanları gibi çok farklı disiplinlerden profesyonel ve gönüllülerin işbirliği yapması gereken interdisipliner ekipler halinde çalışması gereklidir⁽³⁾.

Bu yazımızda, palyatif bakımın geniş kapsamı içinde sadece kanserli çocuklarda sık görülebilen fiziksel semptomların yönetimine dair kısa genel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

PEDİATRİK PALYATİF BAKIMDA TEMEL FİZİKSEL SEMPTOM KONTROLÜ

1. AĞRI

Kanser tanı ve tedavisi sürecinde anne-babaların en büyük korkularından birisi çocuklarının ağrı çekmesidir. Yenidoğandan ergenlik sonuna kadar farklı gelişimsel evre özellikleri hem ağrının değerlendirilmesinde hem de yönetiminde (seçilecek ajanların özellikleri, yaşa ve kiloya göre doz hesaplanması, farklı yaş gruplarında farklı farmakokinetikler gibi) bazı farklılıklar yaratır. Öncelikle iyi bir ağrı öyküsü ve fizik inceleme ile altta yatan patoloji tanımlanmaya çalışılmalıdır.

Çocukta ağrı değerlendirmesinde “QUEST” prensipleri olarak özetlenen aşağıdaki prensipler kullanılır⁽⁴⁾.

- Çocuğa sor
- Ağrı ölçeklerini kullan
- Davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri değerlendir.
- Ebeveynin katılımını sağla
- Ağrının nedenini dikkate al
- Harekete geç ve sonuçları değerlendir

Ağrı Ölçekleri

Ağrının ölçümünde ≥ 3 yaş çocuklar için en yaygın kullanılan ölçek Wong Baker FACES (Yüzler) ölçeğidir. Erişkinde kullanılan sayısal ölçekler ise >5 yaş çocuklarda uygulanabilirse de, daha çok $>7-8$ yaş çocuk ve ergenler için tercih edilir. Yenidoğan, infant, bilişsel yetersizliği olan çocuk gibi pre-verbal ya da nonverbal çocuklarda ise ağrı ile ilişkili davranışların gözlemine dayanan ve çocuğun çıkardığı sesler, yüz ifadesi, motor yanıtlar, vücut postürü ağlama, aktivite, uyku ve avutulabilirlik gibi kriterlerin değerlendirildiği davranışsal gözlem ölçekleri kullanılmalıdır. Bunlardan en yaygın kullanılanlar FLACC, RPPS, CRIES ölçekleridir⁽⁵⁾.

Ağrı Yönetimi

Çocukta ağrı yönetiminde erişkinde olduğu gibi DSÖ basamaklı ağrı yönetimi prensipleri kullanılır⁽⁶⁾. Analjezikler gerek duyuldukça değil saate göre, düzenli zaman aralıklarıyla verilmelidir. Çocukta mümkünse, en az invazif yol olan oral yol tercih edilmelidir. Tedavi çocuğun ağrısına, tedavi yanıtına ve diğer biyopsikososyal faktörlere göre düzenlenmelidir.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AĞRI YÖNETİM BASAMAKLARINA UYGUN AĞRI TEDAVİSİ

1. Basamak: HAFİF AĞRI (Ağrı ölçeğindeki skor 1-3)

Tedaviye parasetamol veya NSAI (non-steroidal anti-inflamatuar) ilaçlar ile başlanır.

Birinci basamak ajanlarla tedavi etkinliği değerlendirilir: Ağrı kontrol edilmişse aynı ajanla devam et, ağrı kontrol edilememiş : orta şiddette ağrı için olan öneriler izlenir.

Endikasyon durumunda adjuvan ajanlar eklenmelidir. Adjuvanların, gereksinim duyulan total analjezik dozunu azaltmaya yardımcı olabileceği, analjeziklere bağlı olası yan etkileri önleyebileceği ya da azaltabileceği unutulmamalıdır.

2. Basamak: ORTA ŞİDDETTE AĞRI (Ağrı ölçeğindeki skor 4-6)

Önceleri parasetamol ve NSAI'lerle kontrol altına alınamadığında zayıf opioidlerin eklenmesinin önerildiği bu basamaktaki ağrı kontrolü, zayıf opioidlerin NSAI'lardan etkin olmadığını gösteren çalışmalardan sonra değişmiştir. İlk seçenek olarak güçlü opioidlerin düşük dozları ile başlayıp, titre edilmesi önerilir⁽⁶⁾. Opioid analjezikler orta/şiddetli ağrı tedavisi için mutlak gereklidir. Bu durumda opioid analjeziklerin yerine kulla-

nılabilecek başka seçenek yoktur. Uzun klinik deneyim, farklı yollarla verilebilmesi, ucuz olması, diğer opioidlerden daha az etkin olmaması, bilinen ve yönetilebilen bir yan etki profilinin olması avantajlarıyla morfin ilk sıra tedavi için önerilen opioiddir. Morfine bağlı solunum depresyonu çok nadirdir ve kademeli doz artırımı ile önlenabilir.

3. Basamak: ŞİDDETLİ AĞRI (Ağrı ölçeğindeki skor 7-10)

Hasta tolere ediyorsa ve kontrendike değilse non-opioid ajanlara devam et. Ek olarak bu basamakta güçlü opioidler kullanılır: morfin, fentanil, hidromorfon, metadon, oksikodon bu basamakta etkindir. Adjuvan analjeziklerin tedaviye eklenmesi unutulmamalıdır.

Opioid analjezikler için başlangıç dozunu belirleyen ana faktörler yaş, çocuğun daha önce opioid alıp almadığı ve önerilen verilme yoludur. Bu faktörlere göre belirlenecek başlangıç dozları için önerilen rehber Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgili rehberidir⁽⁶⁾.

Ağrı Yönetiminde Non-Farmakolojik Yaklaşımlar

Yaşa uygun non-farmakolojik yöntemler ağrıyı azaltmakta kullanılabilir. Bu yaklaşımlar, erken dönemde diğer girişimlerle beraber kullanıldığında en etkindir. Analjeziklere alternatif değildirler, farmakolojik ajanların etkinliğini artırıcı rolleri vardır. Gevşeme yöntemleri, meditasyon, refleksoloji, yoga, hipnoz, biofeedback, reiki, aromaterapi, masaj, sanat tedavisi, müzik tedavisi, terapötik dokunma, akupres, akupunktur gibi çok çeşitli integratif tedaviler semptom yönetimine eklenebilir⁽⁷⁾.

II. AĞRI DIŞI SEMPTOM YÖNETİMİ⁽⁸⁻¹¹⁾

Anoreksi ve Beslenme Sorunları

Anoreksi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Çocuğun sevdiği yiyeceklerin sunulması, yiyeceklerin küçük porsiyonlarda ve çocuğun hoşlanacağı tarzda bir sunumla verilmesi yardımcı olabilir. Terapötik yaklaşım sınırlıdır: 5 - 7 günlük kürler halinde düşük doz kortikosteroid denenebilir. Ancak yan etkileri dikkate alınmalıdır. Bazı durumlarda oral beslenme problemleri nedeniyle perkutan endoskopik gastrostomi gerekebilir.

Asit

Maliyen tümörlerin terminal döneminde sorun olabilir. Parasentez semptomatik rahatlama için zorunlu olursa, 24 saatte toplam vücut sıvısının %10'undan fazlası boşaltılmamalıdır. Spironolakton semptomatik rahatlama sağlayabilir. Asitli hastada ısrarlı besleme girişimleri ve hidrasyon çabalarının, semptomları ağırlaştıracığı unutulmamalıdır.

Bulantı-Kusma

Öncelikle nedene yönelik tedavi yaklaşımı yapılmalıdır. İlaçlar, enfeksiyonlar, gastrointestinal sorunlar, metabolik disfonksiyon, beyin metastazı, intrakraniyal basınç artımı, radyoterapi, ve anksiyete bulantı kusma nedeni olabilir. Etyolojiye uygun olarak 5-HT₃ antagonistleri kemoterapiye bağlı emeziste etkindir. Ancak diğer etyolojilere bağlı bulantı kusmada da kullanılmaktadırlar. Metoklopramid, haloperidol gibi dopamin antagonistleri prokinetik ajanlardır ve diskinetik sendroma neden olabilirler. Prokinetik ajanlar antikolinergik ajanlar veya amitriptilin ile birlikte kullanılmamalıdır. Difenhidramin adjuvant antiemetik olarak sıklıkla kullanılır. Benzodiazepinler (lorazepam) psikojenik bulantı kusma tedavisinde ve terminal hastalıkta kullanılan ajanlardır. Dekametazon beyin metastazı ya da beyin ödemi durumunda etkindir. Terminal hastalıkta barsak obstrüksiyonu durumunda somatostatin analogu okreotid kullanılabilir.

Üriner Retansiyon

Sıklıkla nörojenik mesane veya opioid yan etkisi ile ortaya çıkar. Opioidlere bağlı ise öncelikle nazik mesane masajı, sıcak uygulama, sıcak banyo denenmelidir. Üriner kateterizasyon çok zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır. Gerekirse opioid analjezik tercihi, daha az üriner retansiyon yapan fentanil lehine değiştirilebilir.

İnkontinans

Yeni gelişmişse aile için yeni bir "kayıp". Büyük çocuk için bir "saygınlık kaybı" sorunudur. Bez kullanımı gerekiyorsa, çocuğa dikkatli ve uygun bir dille anlatılmalıdır.

Kanama

Birçok maliyen hastalıkta herhangi bir evrede ve akciğer yetmezliğinde olabilir. Kanama aile için çok dramatik bir semptomdur. Kanama olasılığı var veya henüz başlamışsa, bunun görülebileceği, hatta artabileceği konusunda nazikçe uyarmak ailede yaratacağı distres ve şoku azaltmada yardımcıdır.

- Küçük kanamalarda traneksamik asit (25 mg/kg/ doz günde 3-4 doz oral veya 10-20 mg/kg/doz günde 2-3 kez IV)
- Tümör kanamalarında topikal adrenalin 1:1000 gazlı bezle ya da doğrudan kanama alanı üzerine uygulanır.
- Dişeti kanaması: traneksamik asit ile (IV kullanılan formu suyla %50 seyreltilerek) gargara şeklinde

- KC disfonksiyonuna bağlı koagülasyon bozukluğu: Vitamin K oral (önleyici) veya enjeksiyon (akut kanamada)

- Terminal hastalarda görülebilen masif kanama: Kanamanın çocukta ve ailede yaratacağı paniği azaltmak için yanlarında bulunmak gerekir. Hastaya 5-10 mg IV, SC veya bukkal midazolam verilmesi hem hastayı hem aileyi yatıştırır. Masif kanama riski olan çocukların yatak çarşaflarında kırmızı renk kullanımı önerilmektedir. Yeşil renk de bir diğer tercih olabilir.

Konstipasyon

Öncelikle nedeni araştırılmalıdır: Azalmış besin alımı, hareketsizlik, nörolojik ve metabolik (dehidratasyon, hiperkalsemi ve hipokalemi) nedenler gibi. Kabızlığın en sık nedenlerinden birisi ilaçlardır: Opioidler, antikoagülerler, antikonvulzanlar ve diğerleri. Anal fissür ağrı ile anal spazma neden olur.

Çocukta konstipasyonun tedavisinde dikkat edilmesi gereken prensipler:

- Tadı kötü ilaçları vermek bir savaşa dönüşebilir
- Oral yol, rektal yola tercih edilmelidir. Çocukların çoğunun rektal yola direnci vardır.
- Konstipasyonda laksatifler, prokinetik ajanlar (metoklopramid) kullanılabilir. Eritromisin barsak motilitesini artırıcı yan etkisinden yararlanılabilir.
- Opioid tedavisi alan çocukta önleyici olarak laksatif kullanılması çok önemlidir. Opioid ilişkili konstipasyonda diğer önlemler yetersizse oral nalokson denenebilir.

Konstipasyonda:

- Öykü al ve fizik inceleme yap. Abdominal incelemede sol iliak fossada sosis şeklinde kitle palpe edilebilir (invajinasyon). Rektal incelemede rektum boş olabilir ya da sert gaita ile dolu olabilir. Fekal impakta bağlı taşma şeklinde diareye karşı uyanık ol.
- Laktuloz ile başla, dozu bir hafta içinde kademeli artır.
- Yarar görmezse senna (sinameki) ekle
- Opioid tedavisi alan çocukta 1. ve 2. basamak atlanarak makrogol başlanır (movikol ya da sodium pikosulfat gibi)
- Konstipasyon nedeniyle çocuk çok huzursuz ise ve;
- Rektal tuşede sert gaita varsa –gliserin supposituar.
- Rektal tuşede yumuşak gaita varsa –bisakodil supp.
- Rektum boşsa –bisakodil supp. veya yüksek fosfat enema ile gaitanın aşağı inmesini sağla

- Rektumu manuel boşaltmak gerekiyorsa, topikal anestetik krem/jel kullanmak hatta özel durumlarda sedasyon anestezisi altında yapmak tartışılabilir.

Öksürük

Mümkünse önce altta yatan patolojiyi tedavi edilmelidir. Palyatif bakımda çoğu kez semptomaya yönelik tedavi verilir.

- Nemlendirilmiş hava ya da oksijen yardımcı olabilir
- Nebulize normal salin, nebulize salbutamol denebilir. Ancak bazen nebulizer ve maskeler çocukta stress yaratır. Tedavi ekibi bu yaklaşımın yarar-zararını aile ile tartışmalıdır.
- Fizyoterapi yardımcı olabilir
- Terminal hastada öksürüğü baskılamak için kodein veya morfin kullanılabilir.

Dispne

Dispne solunumun normalden hızlı ve zorlamalı olduğu yolunda objektif bir gözlemden çok, solunumun rahat olmadığı şeklinde subjektif bir duygudur. Ölüm korkusu yaratabildiği için çok korkutucu bir semptom olabilir. Altta yatan patolojiye uygun olarak yönetilmesi önemlidir:

- Anemi dispneye neden olabilir. Terminal kanserde daha sıktır. Terminal fazda transfüzyon kararı öncesi yarar-zarar dengesi tartılmalı ve bu karar aile ile tartışılmalıdır.
- Serebral tümörler solunum merkezini etkileyerek ya da KİBAS'a neden olarak dispne yaratabilir. Deksa-metazon kısa dönemde yardımcıdır ancak uzun dönemde hastalık progresyonu ya da steroid yan etkileri etkisini sınırlar.
- Solunum sıkıntısı tanımlayan her çocukta oksijen tedavisi gerekmebileceği unutulmamalıdır. Oksijen vermeye karar verilirse, sakın bir ebeveyn ya da bakıcı tarafından kucaklanıp desteklendiği bir pozisyonda nazal kanül ile oksijen vermek en uygunudur. Maske ile uygulama ek anksiyete yaratabilir. Destek önlemler solunum sıkıntısı duygusunu azaltmakta etkindir. Relaksasyon, hayal kurma, hikaye anlatma gibi non-farmakolojik yöntemler çok yararlı olabilir.

- Terminal dispne tedavisinde oral veya subkutan morfin analjezik dozunun ¼ dozunda başlanarak kullanılabilir. Morfin anksiyeteyi azaltır, ağrıyı keser, solunum merkezinin aktivitesini azaltır, pulmoner arter basıncını düşürür. Ağrı için opioid almakta olan çocuktaki dispne de ise dozu %25-50 artırmak yardımcı olur.

• Anksiyete ve dispne birbirini tetikler. Bu nedenle ilk yaklaşım çocuğu ve aileyi sakinleştirmek olmalı. Öncelikle anksiyete giderilmeli, sonra oksijen tedavisi endikasyon ve yararı tartışılmalıdır. Benzodiazepinler (lorazepam, diazepam, midazolam) solunumu baskılamadan anksiyeteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Bu amaçla morfinle birlikte dispne tedavisinde kullanılır.

• Nebulize normal salin, nebulize bronkodilatörler (salbutamol veya ipratropium) semptomatik rahatlama sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO) Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en> Son ulaşma tarihi 15.02.2016
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. *Pediatrics*. 2000 Aug; 106(2 Pt 1):351-7.
3. Papadayaou D, Bluebound-Langner M, Goldman A. The Team. In: Wolfe J, Hinds P.S, Sourkes B.M, eds. *Textbook of Interdisciplinary Pediatric Palliative Care*. 1st ed. Elsevier Saunders 2011: pp 55-63.
4. Baker, C, Wong, D. Q.U.E.S.T.: A process of pain assessment in children, *Orthopaedic Nursing*, 6(1):11-21, 1987.
5. de Melo GM, Lélis AL, de Moura AF et al. Pain assessment scales in newborns: integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Dec; 32(4):395-402.
6. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf
7. Friedrichsdorf SJ, Kuttner L, Westendorp K, McCarty R. *Integrative Pediatric Palliative Care*. In: Culbert TP, Olnass K, eds. *Integrative Pediatrics*. 1st ed. Oxford University Press 2010: 569-593
8. Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care. *The Rainbows Children's Hospice Guidelines*. 8th Ed. 2011 http://www.togetherforshortlives.org.uk/assets/0000/1052/Basic_Symptom_Control_in_Paediatric_Palliative_Care_2011.pdf
9. Craig F, Goldmann A. *Palliative Care for Children*. In : Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten CF, eds. *Textbook of Palliative Medicine*. 1st ed. Hodder Arnold 2006: 925-934.
10. Goldman A, Hain R, Liben S, eds. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford: Oxford University Press 2012.
11. Friedrichsdorf SJ, Collins JJ. *Management of Non-Pain Symptoms in Pediatric Palliative Care*. *Med Princ Pract* 2007; 16(suppl 1): 3-9.

Bu yazıda, pediatrik palyatif bakımın genel özellikleri yanı sıra fiziksel semptom kontrolüne kısaca değinilmiştir. Kanserli çocukta palyatif bakım fiziksel, psikolojik, sosyal, gelişimsel ve manevi boyutu ile çok geniş kapsamlı interdisipliner bir yaklaşım olup, ülkemizde bu alanda verilebilen hizmetler henüz çok sınırlıdır.



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE DESTEK BAKIM

Dr. Ceyhun Bozkurt⁽¹⁾, Dr. Haldun Öñiz⁽²⁾

(1) İstanbul Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji ve Kemik İliğı Nakil Ünitesi

(2) Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliğı Kuzey Genel Sekreterliğı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve Kemik İliğı Transplantasyonu Kliniğı

Özet:

Günümüzde, çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Bununla birlikte yoğun tedavilerin yan etkilerini asgari düzeye indirmek ve uzun dönemde yaşam kalitesinde düzelme sağlamak bir diğer temel amaçtır. Hastalığın ve antikanser tedavinin oluşturduğu ağrının kontrolü yanında kemik iliğı baskılanmasının neden olduğu febril nötropeni, anemi, trombositopeninin tedavi edilmesi, çoklu faktörlere bağı kanama ve trombozların önlenmesi, deri ve ağız bakımı, bulantı -kusmanın önlenmesi ile uygun ve yeterli beslenmenin sağlanması, santral venöz giriş araçlarının yerleştirilmesi ve bakımı, organ toksisitelerini önleme ve belirleme yöntemleri, hasta ve ailesinin uyumunu kolaylaştıran ve günlük yaşamdan kopmamasını sağlayan psikososyal yaklaşımların hepsi destek bakım kapsamına girmektedir.

Summary:

Nowadays tremendous improvement has been achieved in survival of childhood cancer. Besides this improvement, another main aim is to reduce side effect of intensive therapy, to obtain high quality of life in long-term follow up. Prevention of pain due to cancer and anti-cancer therapy, treatment of anemia, febrile neutropenia and trombocytopenia due to supresion of bone marrow, prevention of bleeding and trombosis, mouth and skin care, prevention of nausea and vomiting, supplying sufficient nutrition, implementation of central venous catheter, prevention of organ toxicity, supportive psychosocial applications that makes easier adaptation of patient and patients family, as supportive care measures.

Giriş

Günümüzde, çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım hızlarında belirgin artış sağlanmasında ve yaşam kalitelerinde anlamlı ölçüde düzelme görülmesinde, uygulanan yoğun antikanser tedavi yöntemleri kadar ilaçların tümör hücreleri yanında vücudun normal hücrelerini de etkileyen toksik etkilerinden korunmasını amaçlayan destek bakım yöntemlerindeki ilerlemelerin de büyük katkısı bulunmaktadır^(1, 2).

Hastalığın ve antikanser tedavinin oluşturduğu ağrının kontrolü yanında kemik iliğı baskılanmasının neden olduğu lökosit sayısında düşme ve immünbaskılayıcı et-

kilere bağı gelişen enfeksiyonların, anemi, trombosit düşüklüğü ve diğer trombotik komplikasyonlara bağı kanamaların önlenmesi, deri ve ağız bakımı, bulantı-kusmanın önlenmesi ile uygun ve yeterli beslenmenin sağlanması, venöz giriş araçlarının yerleştirilme ve bakımı, organ toksisitelerini önleme ve belirleme yöntemleri, hasta ve ailesinin uyumunu kolaylaştıran ve günlük yaşamdan kopmamasını sağlayan psikososyal yaklaşımların hepsi destek bakım kapsamına girmektedir.

Doktorların ve hemşirelerin, bu yan etkiler ve olası ortaya çıkma süreleri, nasıl önlenebilecekleri ya da en aza indirilebilecekleri, ortaya çıktıklarında nasıl yöneti-

lecekleri hakkında bilgili olmaları yanında, hasta ve ailesinin evde ortaya çıkabilecek yan etkiler hakkında eğitilmeleri, hastanın önceki doz toleransının bilinmesi ve erken müdahale de sonucu etkileyen önemli etkenlerdir.

Bu bölümde, her biri kendine özel bölümde incelenmeyi gerektiren bu yan etkiler ve alınacak önlemler, ana hatları ile kısaca gözden geçirilmiştir.

Ağrı ve kontrolü

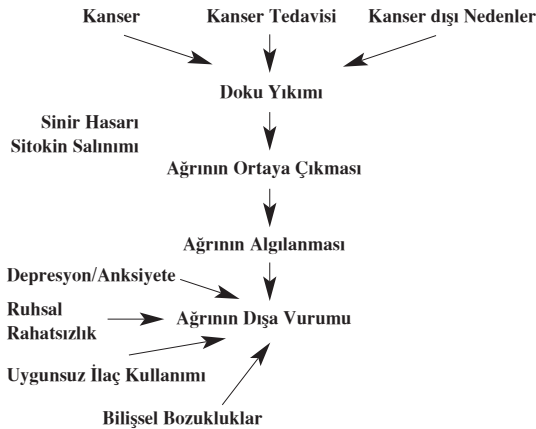
Ağrı kontrolü, hasta ve ailenin konforu ve tedaviye uyumu açısından olduğu kadar kontrolsüz ağrı sonucu ortaya çıkan kortizol ve nörokemokinlerin, immün sistem fonksiyonlarını, yara iyileşmesini, tümör büyümesini, gastrointestinal fonksiyonları olumsuz etkilemeleri nedeniyle tedavi açısından da önemli bir hasta hakkıdır⁽³⁾.

Oluşum nedenleri ele alındığında ağrılar; tümörün invazyonuna bağlı kemik ve periferik sinirlerin basısı sonrası gelişen kanser ilişkili ağrılar; yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi, lumbal ponksiyon gibi girişimler ya da tedavi sonrası ortaya çıkan tanı ve tedavi ilişkili ağrılar ve kanser ilişkili olmayan ağrılar olarak başlıca üç grupta incelenebilirler^(4, 5).

Klinik özelliklerine göre de ağrılar üç gruba ayrılmaktadır⁽⁶⁾:

a. Somatik Nosiseptif (İnflamatuvar) Ağrı: Kemik metastazı, yara ve mukozit nedeniyle oluşan zonklayan, sızlayan, yakan, saplanan, sıkın tarzda, duyarlılığın olduğu yada derin ağrılardır. Genellikle olduğu bölge ile ilişkili duyulanırlar. Kemik metastazıyla ilişkili ağrılarının şiddeti hareketle artabilmektedir.

b. Visseral Nosiseptif (İnflamatuvar) Ağrı: Karaciğer metastazı, barsak tıkanması, üriner retansiyon gibi nedenler ile oluşan sızlayan, bıçak gibi saplanan, kımiren, kramp tarzında ağrılardır. Lokalizasyonu belirlemek zordur.

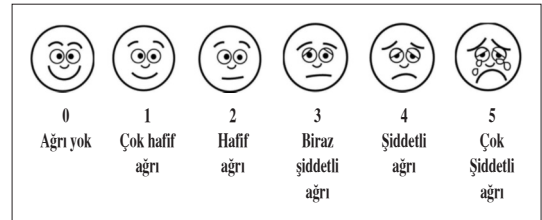


Şekil 1. Ağrı Yolağının Oluşumu

Kategoriler	0	1	2
Face (Yüz ifadesi)	Özel bir ifade yok	Hafif kaşlarını çatma yüzünü eksiştirme	Yüzünü buruşturma dişini sıkma
Legs (Bacaklar)	Normal pozisyonda	Gergin rahatsız	Sağa sola tekmeler savurma
Activity (Hareketler)	Sakin	Öne arkaya dönme	Yay gibi kıvrılma dönme
Cry (Ağlama)	Ağlama yok	Sızlanma İnleme şeklinde ağlama	Bağır bağır ağlama Çığlıklar atma
Consolability (Avutma)	Rahat	Sarılma ve dokunmayla avutabilme	Hiçbir şekilde avutulmama

Tablo 1. FLACC Ağrı Değerlendirme Skalası

c. Nöropatik Ağrı: Yanma, karıncalanma, tırmalanma, kaynama, uyuşukluk tarzında hissedilen ağrılardır. Normal uyarılar ağrıya ya da ağrının şiddetli hissedilmesine yol açabilir. Sinir trasesi boyunca hissedilebilirler. Şekil 1'de kanserde ağrı oluşumu yolağı özetlenmiştir⁽⁶⁾. Genel olarak ağrılı çocuğu objektif değerlendirmek çocuğun gelişim evresi, mental durumu, sosyal çevresi, bireysel bilişsel yetenekleri ile ilişkilidir. Bu konuda değerlendirme, 3 ay altında N-PASS (Yenidoğan, ağrı, ajitasyon, sedasyon) ölçeği ile, 3 ay ile 3 yaş arasında veya kendini ifade edemeyen çocuklarda FLACC ölçeği ile (Tablo 1), 3-8 yaş aralığında olan veya kendini ifade edebilen çocuklarda Wong-Baker ağrı ölçeğindeki yüz ifadeleri ile (Şekil 2), 8 yaşından büyük çocuklarda ise Wong-Baker ağrı ölçeğindeki sayısal değerlendirmeler ile yapılmaktadır⁽⁷⁻⁹⁾.



Şekil 2. Wong-Baker Yüzleri Ağrı Çizelgesi

Ağrının tipini, hastanın ağrı eşliğini, kolaylaştıran faktörleri belirleyerek hastaya uygun ağrı kesici ve destek tedavilerini vermeyi, yanıtı izleyerek tedavinin yeniden planlanmasını ve hastanın sürekli izlenmesini amaçlayan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ağrı kontrolünün başarısında önemlidir⁽⁶⁾.

İlaç tedavisinde standart olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın basamak tedavisi kullanılmaktadır. Birinci basamakta parasetamol ve ibuprofen gibi non-steroid antiinflatuar ve analjezik özelliği olan ilaçlar önerilmektedir. Parasetamol düşük yan etki profili nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ibuprofen özellikle kemik metastazına bağlı ağrılarda etkili olmakla birlikte antitrombotik etki ve gastrit oluşturabilmesi nedeniyle trombotik hastalarda dikkatli davranılmalıdır. Parasetamol'ün 10-15 mg/kg/doz 4-6 dozda oral ya da in-

travenöz uygulanması, Ibuprofen'in 10-15 mg/kg/doz 4-6 dozda oral uygulanması önerilir⁽¹⁰⁾. Pediatrik kullanımıyla ilgili çok az çalışma olan intravenöz preparatı ülkemizde yoktur.

İkinci basamakta kodein önerilmektedir. Ülkemizde kodein preparatı olmadığı için zayıf opioid ve oldukça düşük düzeyde solunum sistemi depresyonu etkisi olan tramadol ikinci basamak tedavide kullanılabilir. Kodein'in 0.5-1 mg/kg/doz 4-6 saatte bir ağızdan (maksimum 60mg/doz), Tramadol'un ise 1-2 mg/kg/doz 4-6 saatte ağızdan yada intravenöz (maksimum doz 8 mg/kg/gün ya da 400 mg/günü geçmemeli) uygulanması önerilir⁽¹⁰⁾.

Üçüncü basamakta morfin tedavisi altın standarttır. Alternatif olarak fentanil ve metadone önerilmektedir. Önerilen morfin dozu 0.05-0.1 mg/kg/doz 4-6 saat aralıklarla oral ya da intravenöz yolla, Fentanil için ise 1 µg/kg intravenöz yada 1 µg/saat cilde yapıştırılan bant yada 10 µg/kg oral yolla uygulamadır⁽¹⁰⁾. Fentanil morfinin yaklaşık 100 katı analjezik etkiye sahiptir. Yapıştırma bant preparatlarının etkinliği 12-16 saatte başlayarak 72 saate kadar sürmektedir. Ülkemizde 12.5, 25 ve 50 µg'lık preparatları bulunmaktadır. Bu preparatların hasta için ideal olan dozu ayarlama gibi zorlukları bulunmaktadır.

Ağrı kontrolünün olmadığı durumlarda bir üst basamak tedaviye geçilmeli, hasta opioid kullanıyorsa opioid değişimi yapılmalı, değişime rağmen ağrı yanıtı iyi değilse diğer alternatif tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir⁽¹⁰⁾.

Aileleri ve bazen de hekimleri endişelendiren opioid ilaç kullanımına bağlı bağımlılık, özellikle adolesan döneminde zayıf ağrı kontrolü olan ve psikososyal sorunları bulunan hastalarda bir risk olarak düşünüldüğünden üçüncü basamak tedavinin, gerekli olduğu durumlarda, uygun doz ve zamanda uygulanması genel kabul gören tıbbi görüştür.

Opioid grubu ağrı kesici ilaçlar hasta yada hastaya bakan kişinin kontrol ettiği sürekli infüzyon yöntemleri ile de etkin bir ağrı kesici olarak kullanılmaktadırlar. Bu tedavi yönteminin altı yaşından büyük hastalarda hastanın kendisinin, daha küçük yaşta hastalar için ise hastaya bakan ebeveyn yada diğer kişilerin kontrolünde uygulanması önerilmektedir. Morphine 20 µg/kg/saat başlangıç ve 20 µg/kg/doz her ihtiyaç olduğunda 8-10 dakikada bir intravenöz infüzyon, Hidromorfin 4 µg/kg/saat başlangıç ve 4 µg/kg/doz her ihtiyaç olduğunda 8-10 dakikada bir intravenöz infüzyon, Fentanil ise 0.5 µg/kg/saat başlangıç ve 0.5 µg/kg/doz her ihtiyaç olduğunda 8-10 dakikada bir intravenöz infüzyon şeklinde önerilmektedir⁽¹¹⁾. Özellikle nöropatik ağrılarda gabapentin, pergabalın, trisiklik antidepressanlar, serotonin antagonist-

leri, antipsikotikler ve özellikle inatçı mukozit ve nöropatik ağrılarda intravenöz lidokain, ağrının fizyopatolojisini orta çıkaran, kolaylaştıran etmenleri ortadan kaldırmak amacıyla kullanılabilir.

Ağrı kontrolünde, nöral sinir blokajı, implant tedavileri gibi girişimsel tedaviler, egzersiz tedavileri, davranış tedavileri, hidroterapi, sıcak-soğuk uygulamaları vb. rehabilite edici tedaviler, stres kontrolü, psikoterapi gibi psikolojik tedavi yöntemleri, akupunktur, masaj tedavileri, yürüyüş tedavileri gibi alternatif yada tamamlayıcı tedavi yöntemleri de uygulanan diğer yöntemlerdir.

Febril nötropeni

Febril nötropeni, çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavi sürecinde gözlenen, uygun tedavi yönetimi olmadığında fatal sonuçlanabilen, acil müdahale edilmesi gereken bir tablodur. Febril nötropeni gelişen hasta mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir^(4, 12). Hasta, mutlak nötrofil sayısının (MNS) 500/mm³'nin altında olduğu yada 500-1000/mm³ arasında olup düşme hızına bağlı olarak 24-48 saat içinde 500/mm³'nin altına düşmesinin beklendiği durumlarda en az bir defa aksiller bölgeden 380C'yi geçen ateş ölçümünün olması yada bir saat boyunca subfebril (37,50C'nin üstünde) seyreden ateş tablosunun olması hali febril nötropeni olarak tanımlanır^(13, 14). Ateş olmadan da mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olduğu ve sellülit, pnömoni, akut gastroenterit gibi klinik bulguların gözlemlendiği durumlar da febril nötropeni kapsamında ele alınmalıdır.

Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmamış ateşli nötropeni durumu nedeni açıklanmayan ateş, mikrobiyolojik etken saptanmış ya da saptanmamış olsa da klinik bulguların saptandığı enfeksiyon klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, kültür çalışmaları, PCR çalışmaları gibi tetkikler ile mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon ise mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon olarak tanımlanır.

Febril nötropeni hastalarda MNS <100/mm³ olması, beklenen nötropeni süresinin (>10 gün) uzun olması, primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında), hastalığın remisyonunda olmaması, yüksek doz kemoterapi uygulanması, ağır mukozit varlığı, renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları, şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği olması, pnömoni, tiftitis varlığı yüksek risk oluşturan durumlardır.

Febril nötropeni tablosuna, Staphylococcus aureus, Bacillus spp., Koagülaz-negatif stafilkoklar, Clostridium difficile, Streptokoklar (alfa-hemolitik ve grup D), Enterokoklar gibi gram-pozitif, Escherichia coli, Kleb-

siella spp., Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia gibi gram-negatif ve Mycobacterium spp., Peptostreptokoklar, Clostridium spp., Bacteroides spp. gibi anaerob bakteriler, İnfluenza, Herpesvirüs grubu, Parainfluenza, Herpes simpleks, Enterovirüsler, Herpes zoster, Sitomegalovirüs, Respiratuar sinsityal virüs, Adenovirüs gibi virüsler ve C. albicans, C. krusei, C. tropicalis, C. A. fumigatus, A. Flavus, Zygomycetes, Fusarium, Pneumocystis carini gibi funguslar yol açabilir. Febril nötropeniye yol açan bakteriyel etken olarak son yıllarda, yaygın kateter ve etkin gram negatif antibiyotik tedavisi kullanımına bağlı olarak, gram pozitif bakterilerin ön plana çıktığı görülmektedir⁽¹⁵⁾.

Tanı aşamasında, öyküde hastada febril nötropeniye yol açan faktörler (primer hastalık, kullanılan ilaçlar, dozları, süreleri), hastadaki ateş dışında olan klinik bulgular (öksürük, ishal, mukozit ağrısı vb) sorgulanmalı, fizik incelemede oral mukoza ve perianal bölge dahil tüm sistem muayenelerinin ayrıntılı yapılması, kateter ve girişim yerlerinin ayrıntılı incelenmesi gerekir. Hastanın nötropeni ile birlikte anemik ve trombositopenik olabileceği göz önünde bulundurulmalı, elektrolit dengesizliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzimleri yönünden tam biokimya tetkikleri yapılmalıdır. Kültür örneklemeleri hayati önem taşımaktadır. Özellikle kan kültürü örneklerinin uygun miktarda ve yeterli sayıda alınması gerekir. Pediatrik febril nötropeni kılavuzuna göre ateşi devam eden hastalarda ilk 3 gün her gün, daha sonraki günlerde ise günde 3 defa daha kan kültürü örneği alınması önerilmektedir⁽¹³⁾. Kan kültürlerindeki bakteri üreme oranları merkezlere göre değişebilmektedir. Bakteri üreme oranları %18-84 gibi geniş bir yelpaze içinde olabilmektedir^(15, 16). Kan kültürlerinin yanı sıra, idrar kültürü; klinik bulguları varsa gaita, lezyon yada balgam kültürleri de alınmalıdır. Boğaz kültürü, sonucu yorumlama yanlışlarına yol açabildiği için rutin önerilmemektedir. Akut faz reaktanları (CRP, prokalsitonin, IL-6, IL-8 vb) değerlendirmeleri özellikle tedaviye yanıt izleme konusunda yararlı olabilmektedir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında enfeksiyon şiddetini ayırtmada prokalsitoninin CRP'ye oranla daha iyi bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır⁽¹⁷⁾. PCR çalışmaları da olası viral, fungal yada bakteriyel etkenleri ortaya koymada kullanılmaktadır. PCR yöntemi ile klasik kültür tekniklerine oranla yanlış negatif sonuç oranının yüksekliği dezavantaj iken klasik kültür yöntemlerinde üremeyen bakterileri ortaya koyması da bir avantaj olarak görülmektedir⁽¹⁶⁾.

İlk tanı esnasında hastanın semptomu ile ilişkili görüntüleme tetkikleri (Ör: Tiflitis şüphesi olan hastada

batın ultrasonografi, öksürük ve akciğer dinleme bulguları olan hastada direkt akciğer grafisi vb.) yapılabilir. Rutin akciğer grafisi çekilmesi dinleme bulgusu olmayan hastalarda maliyet/etkinlik yönünde önerilmemektedir. Tedaviye rağmen ilk 4-5 gün ateşi devam eden olgularda olası bir fungal enfeksiyonu görüntülemek için klinik duruma göre paranazal sinüs ve/veya yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi çekilmesi önerilir.

Tedavide monoterapi yada kombinasyon tedavileri ilk kullanılan seçeneklerdir. Antibiyotik seçiminde, mortalite riski yüksek olan gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkin olan geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir. Bu amaçla monoterapide 3-4. kuşak antipsödomonal etkinliği olan sefalosporinler (seftazidim, sefepim), tazobaktam-piperasillin, sefope-razon-sulbaktam kombinasyonu yada karbapenem grubu ilaçlar ilk tercih olarak seçilmelidir. Antibiyotik seçimlerinde hastane bakteri florasının ve direnç durumlarının bilinmesi oldukça önemlidir. Kombinasyon tedavisinde yukarıda sayılan ilaçlar ile aminoglikozit kombinasyonları en sık yapılan tercihlerdir. Kolay direnç gelişimi riski nedeniyle gram pozitif etkinliği güçlü olan glikopeptitlerin sınırlı sayıda endikasyonda kullanımı önerilmektedir. Sık kullanılan antibiyotik kombinasyonlarının etkinlikleri değerlendirildiğinde aralarında bir farklılık gözlenmemiştir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Genel olarak, birinci basamak glikopeptid kullanımı kateter ilişkili enfeksiyonlarda, MRSA veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonunda, kan kültüründe gram-pozitif bakterilerin üremesi durumunda, hipotansiyonda, kardiyovasküler bozukluklarda, yoğun kemoterapi (örneğin; belirgin mukozal hasar yapan yüksek doz Ara-C) rejimlerinde, ağır mukozit varlığında önerilmektedir.

Tedavi kılavuzlarında, antibiyotik tedavilerine rağmen 96-120. saate kadar uzayabilen inatçı ateş tablosunda ampirik geniş spektrumlu antifungal tedavi uygulaması önerilmektedir⁽²¹⁾. ECİL-4 klasifikasyonuna göre birinci basamak olarak lipozomal amfoterisin-B ve kaspofungin A-1 düzeyinde kanıtı sahip bulunmaktadır. Kanıtlanmış aspergillus enfeksiyonlarında vorikonazol kullanımı A-1 kanıt seviyesine sahiptir. Zigomiçes yada mukor enfeksiyonlarında amfoterisin-B ve Posokonazol B-1 kanıt düzeyine sahiptir⁽²²⁾.

Herpes enfeksiyonları gibi tespit edilmiş klinik bulguları olan hastalar yada klinik veya laboratuvar olarak CMV viremi yada enfeksiyonu olan hastalarda asiklovir, gansiklovir gibi antiviral ajanlar kullanılabilir. Transplant hastalarında CMV viremi için genel kabul gören tedavi sınırları CMV viral yükünün bazal yük

değerlerinin 3 katına çıkması ya da 1000 kopyanın üstünde olması olarak kabul edilmektedir⁽²³⁾.

Rezistan ağır nötropeni tablosunda olan ve fungal enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda granulosit süspanسیونun verilmesi, IgG değerlerinin 500 mg/dl nin altında olduğu durumlarda immunglobulin uygulanması diğer destek tedavi yöntemleridir. Granulosit stimule edici faktör kullanımının, nötropeni ve hastanede kalış süresini kısalttığı fakat genel sağ kalım süresi üstüne etkisinin olmadığı düşünülmektedir^(4, 12). Hastaların genel olarak tek kişilik izole odalarda izlenmesi önerilmektedir. Ülkemiz koşullarında bunu her zaman sağlamak mümkün olmadığından diğer hastanın febril nötropeni tablosunda olmadığı iki kişilik odalar kullanılabilir.

Hematolojik destek bakım

a - Anemi: Hastalarda, genellikle infiltrasyon/metastaz, enfeksiyon ya da ilaçların oluşturduğu kemik iliği baskılanması sonucu, daha az oranda da akut ya da kronik kan kaybına ve alloantikörlerin gelişmesi, eritropoetin yapımının azalmasına bağlı olarak gelişebilen aneminin, yorgunluk, aktivite azalması, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, çarpıntı, solunum sıkıntısı (dispne), bayılma gibi yaşam kalitesini bozan bulguları yanı sıra tedavinin devamlılığını ve etkinliğini de olumsuz etkilemesi nedeniyle düzeltilmesi gerekir^(4, 24, 25).

Hastalarda aneminin gelişmeden önlenmesi en uygun yöntem olsa da her zaman mümkün olamamakta ve genellikle hastalar tanı sırasında ağır anemi ile başvurmaktadır. Düzeltme işleminde sıklıkla kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ya da rekombinan insan eritropoetini, kan kaybı gibi akut nedenlerde ise tam kan transfüzyonu kullanılır. Ancak immünolojik reaksiyonlar (alloimmünizasyon, hemolitik reaksiyonlar, graft versus host hastalığı), enfeksiyon (bakteriyel ve viral), ateş, hipotermi, dolaşım ve demir yüklenmesi, iv girişim komplikasyonları gibi transfüzyon riskleri ve hasta yararı göz önüne alınarak transfüzyon kararı verilmesi gerekir⁽²⁴⁾.

Transfüzyon gerekliliğine karar vermede tek bir hemoglobin (Hb) değeri bulunmamaktadır. Genellikle, dokulara yeterli oksijen taşınması için Hb değerinin 7 gr/dl ve üzerinde olması gerektiği kabul edildiği için, Hb 7 gr/dl altına düştüğünde uygulanırsa da yoğun kemo-radyoterapi uygulanması sırasında, anemi olmadığı halde hipoksi bulguları gözlemlendiği ya da hemodinamik durum bozulduğu durumlarda da transfüzyon uygulanabilir. Graft versus Host hastalığı ve lökosit reaksiyonlarını önlemek amacıyla kemoterapi alan tüm çocuklara ışınlanmış ve lökositleri uzaklaştırılmış kan ürünleri verilmelidir. Yüklenmeye yol açmadan, hızlı ve kolay uygu-

lanan, kan reaksiyon riski düşük olan eritrosit süspanسیونları 10-15 ml/kg dozunda uygulanır. Bu miktar çocukta Hb'ini 2-3 gr/dl yükseltir. Transfüzyon, gerektiğinde 8 saat ara ile tekrarlanabilir^(4, 24-26).

Uzun dönemde risk oluşturmayacak bir tedavi amaçlanarak geliştirilen, haftada üç gün subkütan yolla 100-300 U/kg/gün dozunda 2 hafta ile 8 ay arasında uygulanması ile Hb değerlerinde 1-2 gr/dl yükselme sağlandığı belirtilen rekombinant insan eritropoetin preparatı, oldukça pahalı olması nedeniyle pratikte çok yaygın kullanılmamaktadır^(24, 27).

b - Trombositopeniye bağlı kanama: Üretimde azalma ya da tüketimde artma nedeniyle sıklıkla karşılaşılan trombosit sayısındaki düşüklüğe bağlı kanamalarda tedavi yaklaşımı trombosit sayısına ve düşme hızına, klinik tabloya ve etyolojik faktöre ve yapılacak girişime göre belirlenir^(4, 24).

Genelde trombosit sayısının 10000/mm³'in altına düşmesiyle, ALL'de 15000/mm³, AML'de 20000/mm³, cerrahi girişim için 50000/mm³, göz ve beyine cerrahi girişimde 100000/mm³'ün altındaki değerlerde trombosit süspanسیونu verilmesi önerilir^(26, 28).

Bir ünite tam kandan elde edilen random trombosit süspanسیونu 50-70ml plazma içinde 5-10x10¹⁰ trombosit içerirken günümüzde yaygın kullanılan aferez yolu ile elde edilen trombosit konsantralarında ortalama 3-5x10¹¹ trombosit bulunur. Çocukta her 10 kilo için bir random ünite ya da 10 ml/kg aferez ürün verilmesi gerekir^(25, 28).

Hastaların travmalara karşı korunmaya çalışma, kaşıci enjeksiyondan mümkün olduğunca kaçınma, tüm girişimlerde en az beş dakikalık baskı uygulama kanama riskini azaltır. Ayrıca trombosit sayısını azaltacak girişimlerden ve aspirin, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, antikoagülanlar gibi trombosit fonksiyonlarını değiştirebilecek ilaçlardan kaçınılır^(4, 24).

c - Diğer nedenlerle kanama ve tromboz: Çocuklarda ayrıca, trombosit fonksiyon bozukluğu, ağır beslenme bozukluğunda ya da bazı antibiyotiklerin kullanımından sonra görülen K vitamini eksikliği ve yaygın tümör ya da enfeksiyondan kaynaklanan yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), karaciğer yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve L-asparaginazın neden olduğu hipofibrinojenemiye bağlı koagülopati, protein C ve S ve antitrombin-III azalması gibi nedenlere bağlı olarak da, hafiften ölümcül bir klinik tabloya kadar değişen kanamalar görülebilir. DİK'te altta yatan durumun antibiyotikler ya da kemoterapötikler ile düzeltilmesi, taze donmuş plazma ve trombosit süspanسیونları, beslenme bozukluğu ya da uzun süreli antibiyotik kullanımında K

vitaminin yerine konulması, L-asparaginaz kullanımı ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda fibrinojen düzey izlemi, taze donmuş plazmadesteği uygulanabilir^(4, 24, 28).

Yine kanser aktivitesine, total parenteral beslenmeye, immobilizasyona, venöz katetere ya da Faktör VLeiden, protrombin, metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonlarına, Protein C, S ve antitrombin-III eksikliğine lipoprotein a yüksekliğine bağlı olarak trombozlar gelişebilir.

Hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi, riskli hastalara tromboprofilaksi verilmesi ya da yakın izlem, santral venöz kateteri açık tutma, uzun süreli hareket-sizlikten kaçınma, tromboz bulguları saptandığında klasik ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin ve/ya trombolitik tedavi başlanması, organ ya da ekstremitte kaybına gidebilecek durumlarda cerrahi müdahale uygulanabilir^(24, 26, 28-30).

4- Kardiyolojik destek bakım

Pekçok yoğun antikanser kemoterapi rejimine giren etkin sitotoksik ilaçlar olan antrasiklinlerin en önemli yan etkileri kardiyomyopati'dir. Demir üzerinden oluşturdukları serbest radikallerle ve hücre içindeki glutatyon miktarını azaltarak myositte oksidatif hasar oluşturmurlar^(1, 31).

Toksisite çok düşük dozlarda bile görülebildiğinden bugün güvenli uygulama dozlarının olmadığı düşünülür. Çocukların çoğunda >400 mg/m² dozlarında kardiyak fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. >250 mg/m² dozlarında çocukların 2/3'ünde kalp fonksiyonlarında azalmaya neden olabilirler. Toplam birikim dozu yanında bir kerede uygulanan dozun büyüklüğü ve uygulama süresi, antrasiklin türü (epirubisin < daunorubisin / doksorubisin < idarubisin-mitoksantron), eş zamanlı olarak siklofosamid gibi bir diğer ilaç ya da mediastene radyoterapi verilmesi, beslenme durumu, yaşın küçük olması ve cins (kız>erkek), kardiyotoksisite gelişimindeki diğer risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır⁽³¹⁻³³⁾.

Kardiyotoksisite sıklıkla ekokardiyografi ile belirlenen sessiz bir seyir gösterse de çok farklı klinik şekiller gösterebilir. Akut toksisite kardiyak ritim bozulması şeklindedir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Uygulanan antrasiklin dozundan bağımsızdır. Nadiren ventriküler veya atrial fibrilasyonu takiben ölüm görülür. Tedavi sırasında akut ya da tedavi bittikten sonra yavaş gelişen sol kalp yetmezliği kliniği görülür^(1, 31).

En çok kullanılan parametre ekokardiyografik olarak sol ventrikül kısalma fraksiyonunun (LVFS) <%29 olması ya da tedaviden önceki başlangıç değere göre >%10 azalma belirlenmesidir. MUGA sintigrafisi ya da

endomyokardial biyopsi (pratikte uygulama olanağı yok) tanıda kullanılan diğer yöntemlerdir^(1, 31).

İlacın bolus şeklinde verilmek yerine 2-4 günlük yavaş infüzyonlar şeklinde verilmesi, toplam dozun azaltılması, lipozomal daunorubisin ve doksorubisin kullanımı, uygulama sırasında düzenli ekokardiyografik değerlendirme ve doz arttıkça değerlendirme sıklığını artırma ile toksisite bulguları belirlendiğinde antrasiklinlerin tedaviden çıkarılması ya da ilaç verilmesinden önce dexrazoxane (ICRF-187) gibi kalbi koruyucu ajanların kullanılması ile kardiyotoksisite gelişimi önlenmeye çalışılır⁽¹⁾.

5 - Solunumsal destek bakım

Akciğer toksisitesi çok sık olmayıp daha çok bleomisin ile ilişkilidir. Daha az oranda metotreksat, busulfan, CCNU tedavisinden sonra da görülebilir. Hastalar öksürük, ateş, solunum güclüğü ile gelebilirler. Akciğer grafisinde interstisyel pnömoni görünümü, takipne, oksijen satürasyonunda düşüklük enfeksiyondan ayırımı gerektirir. Solunum fonksiyon testi ile akciğer hastalığının şekli belirlenebilir. Radyo-kemoterapi sonrası en sık vital kapasite, akciğer hacimleri ve total akciğer kapasitesinde azalma ve karbon monoksit difüzyon testi ile belirlenen pulmoner kapiller kan hacminde azalma görülen restriktif bulgular saptanır^(1, 32, 33).

6 - Gastrointestinal destek bakım

Gastrointestinal sistem mukozasında hücre yenilenme hızının yüksekliği nedeniyle tedavi sürecinde sıklıkla tedavinin başlamasından 5-7 gün sonra başlayan, bölgesel duyarlı ve eritemli alanlar gibi hafiften yaygın ilerleyici inflamasyon, atrofi ve ülserasyonlarla karakterize, ağız boşluğunu ve devamındaki tüm gastrointestinal kanal mukozasını etkileyen, tedavinin kesilmesinden sonra 10-14 günde düzelen ve mukozit olarak adlandırılan sorunlar ortaya çıkar. Yerleşim yerine göre stomatit, özefajit ya da proktit olarak adlandırılabilir⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Ağızdaki destek dokular ve tükrük bezlerinin olumsuz etkilenmesi sonucu tedavi sürecinde ağız kuruluğu ve tat hissinde azalma (hipogezi), alışılmamış tat algısı (disgezi), tat hissi olmaması (agezi) gibi tat bozuklukları görülür. Ağız hijyeni kötü olan ya da ağızda çürük diş olan hastalarda mukoza bütünlüğünün kaybolması kanamalara, ağız içindeki normal flora bakterilerinin vücuda girebileceği bir odak oluşturarak yerel ya da yaygın enfeksiyon gelişimine, şiddetli ağrıya ve yutma güçlüğüne, sonuç olarak iştah kaybına ve beslenmenin bozulmasına, kemoterapinin aksamasına ya da dozunun azaltılmasına neden olabilir⁽³⁴⁻³⁷⁾.

En iyi tedavi yaklaşımı önlem almaktır. Tedavi öncesinde diş hekimliği desteği alınarak hastanın ağız hijyeni ve çürük diş yönünden değerlendirilmesi ve ailesinin ağız ve diş bakımı konusunda eğitilmesi, ağzın yemeklerden sonra izotonik, sodyum bikarbonat ve kalsiyum fosfat solüsyonları ya da klorheksidin glukonat gibi antiseptikler ile çalkalanması ve fırçalanması ile ağız içinin temizlenmesi, yumuşak diş fırçası ve diş ipi kullanılarak diş bakımı ve temizliği yapılması mukozit sıklığını azaltmada önemli bir adımdır. Tüm önlemlere rağmen mukozit gelişebilir. Bu durumda destek bakıma odaklanılır. İyi hemşire bakımı, yeterli sıvı alımının sağlanması, mukozayı irrite edici baharatlı, asidik ve tuzlu besinlerden kaçınılması daha kolay alınabilecek, çok sıcak ya da soğuk olmayan yumuşak yiyeceklerle beslenmeleri yönünden çocukların cesaretlendirilmesi mukozit sıklığını ve şiddetini azaltabilir. Çocukların, yüksek proteinli gıdalar, güçlendirilmiş süt ürünleri, meyve suları ve katkılı besinlerle ek kalori almaları sağlanır. Mukozal yüzeylerin devamlılığının korunması ve protein sentezinde gerekli yapı taşı olan glutamin kullanımı ile mukozitin şiddeti ve süresi azaltılabilir. Ağrının giderilmesi ve enfeksiyon gelişiminin önlenmesine çalışılır. En sık görülen yüzeysel mantar enfeksiyonları topikal antifungal ilaçlarla kontrol edilebilir. Viral etkene bağlı veziküler lezyonlarda asiklovir kullanılabilir^(4, 34-37).

Sert, düzensiz ve farklı aralıklarla, rahatsız edici ya da ağrılı şekilde dışkılama olan kabızlık (konstipasyon), vinka alkaloidleri kullanımı, karıncı tümörler, dehidratasyon, diyetle yeterli lifli besinlerin alınmaması, hastalığın psikolojik etkisi ve alışkanlıkların değişimi sonucu görülebilir. Proktit tablosunun da eşlik etmesi nedeniyle yumuşatıcılar, ılık oturma banyoları, ağrı giderici (EMLA, anestol vb) kremlerle birlikte antibiyotik ya da antifungal içeren rektal kremler rahatlatma sağlayabilir. İshal (diyare) ise yumuşak ya da sıvı kıvamda, sık aralıklarla, rahatsız edici ya da ağrılı şekilde dışkılama olup, kemoterapi gören hastaların büyük kısmında barsak mukozasının kaybına bağlı olarak görülür. Sıvı alımı artırılır, iritan yiyecekler azaltılır düşük laktozlu, yüksek kalori ve proteinli yiyecekler, oda ısısında verilir⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Tanıya, tümör yerleşimine ve tedavi rejimine bağlı olarak çocukların beslenme gereksinimi farklılık gösterdiğinden çocukluk çağı kanserlerinde %8-32 oranında malnütrisyon görülür. Hastalardayetersiz beslenmenin önlenmesi kadar normal gelişimin de sürdürülmesi amaçlanır. Barsakların işlevsel ve yapısal bütünlüğünü koruması dışında kolay, güvenilir ve ucuz olması nedeniyle öncelikle enteral yolla, yüksek kalorili ve çocuğun sevdiği gıdalarla beslenmenin sürdürülmesi amaçlanır.

Ağızdan alımın yeterli olmadığı ve vücut ağırlığının %5'inden fazlasının kaybedildiği durumlarda nazogastrik ya da uzun süreli destek gerekeceğinin düşünüldüğü durumlarda perkütan gastrotomi sondası ile enteral beslenme uygulanabilir. 1-2 ml/kg/saat dozunda başlanır ve kalori ve protein ihtiyacını karşılayacak doza ulaşana kadar hergün 1 mg/kg/saat artırılır⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Enteral beslenmenin tolere edilemeyeceğinin düşünüldüğü büyük cerrahi girişimlerde, tüm karnı dolduran tümörlerde, karın radyoterapi, ağır enfeksiyon, mukozit ya da gastroenterit gibi durumlarda total parenteral beslenme (TPN) uygulanır. Septik komplikasyonlar, kateter enfeksiyonlarından kaçınmak amacıyla, çocuk enteral alabilecek duruma gelir gelmez TPN azaltılarak kesilir ve enteral beslenmeye geçilir⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

Kemoterapötikler merkezi sinir sistemi ve barsaklarda nörokimyasal reseptör odaklarını uyarak bulantı ve kusma oluştururlar. Kemoterapötiklerin bulantı yapıcı etkilerini önlemede bir çok ilaç kullanılabilir en etkili serotonin antagonistleridir. Santral olarak beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonda ve periferik olarak vagal sinir uçlarında işlev gören bu ilaç grubundan ondansetron 0,15 mg/kg, tropisetron 0,2 mg/kg, granisetron ise 0,04 mg/kg dozlarında kemoterapiden 30 dakika önce ağız ya da damar yolu ile verilir. Etkileri kortikosteroidler (0,2 mg/kg deksametazon) ve antihistaminikler (6 saatte bir 1 mg/kg/doz hidroksizin) ile güçlendirilebilir. Antiemetik etkili olan, ancak çocuklarda sıklıkla ekstrapiramidal bulguların ortaya çıkmasına neden olan fenotiazinler ve metoklopramid günümüzde pek kullanılmamaktadır⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

6 - Hepatolojik destek bakım

Kemoterapötiklerin çoğu karaciğerde metabolize edildiğinden bilirubin ve enzim düzeylerinin yükselme derecesine göre doz değişiklikleri yapılması gerekebilir. Enzimlerin normalin beş katı ya da üzerine çıktığı durumlarda ilaçlar enzimler ve bilirubin düzeyleri normale dönene dek kesilir. 6-thioguanin ve aktinomisin-D preparatları ile hepatik venül tıkanıklıklarının oluşturduğu bilirubin ve enzim yükselmesi ile birlikte olabilen asit, karaciğer büyümesi ve trombositopeni ile giden veno-oklüziv hastalık tablosu gelişebilmektedir. Düzelme olana kadar kemoterapinin kesilmesi, antikoagülan ve trombolitik destek tedavilerin ve defibrotid adlı ilacın kullanılması gerekir^(1, 32, 33, 46).

7 - Nefrolojik destek bakım

Cisplatin, ifosfamid gibi, yüksek doz siklofosfamid ve metotreksat kullanımı sırasında, böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda, böbreğe radyoterapi alan hastalarda

ve susuz kalan hastalarda böbrek toksisitesi riski artar. Tedavi sırasında sıvı yüklenmesi, günlük alınan ve çıkarılan sıvı ve kilo izlemi, gerektiğinde doz değişiklikleri yapılması böbrek hasarını en aza indirebilir. Amifostin kullanımı hastayı böbrek hasarına karşı koruyabilir^(1, 32, 33, 47).

Siklofosfamid ve ifosfamid gibi ilaçlarla görülebilen hemorajik sistit ise, tedavi öncesi ve sırasında sıvı yüklemesi yapılması ve mesane koruyucusu olan üromiteksan (MESNA) adlı ilacın tedaviye eklenmesiyle önlenir.

8 - Nörolojik destek bakım

Kemoterapötikler işitme kaybı, düşük ayak, gözkapığı düşmesi, halsizlik, parestezi, ağrı, konstipasyon, ileus ve ensefalopati gibi geniş nörotoksite tablosu oluşturabilirler. Kranial radyoterapi sonrasında sıklıkla öğrenme güçlükleri, dikkat ve hafıza bozukluğu görülebilir^(1, 32, 33, 48).

9 - Dermatolojik destek bakım

Tedaviye bağlı olarak genellikle geçici olarak saç dökülmesi (alopesi), kullanılan ilaca göre başlangıcı, süresi ve şiddeti değişen aşırı duyarlılık tepkimeleri (ürtiker, eritema multiforme, follikülit), akral eritem (el-ayak sendomu), hiperpigmentasyon, telenjektazi, ışığa duyarlılık (fotosensitivite), hiperkeratoz, ülserasyonlar, radyasyon etkisinin tekrar ortaya çıkması gibi deri reaksiyonları görülebilir. Tepkimeye neden olan ajan kesilerek anti-histaminic ve steroid tedavi uygulanması, akral eritemde serin kompres, alkolsüz merhem ve analjezik uygulama, pigment artımı ve telenjektazilerin tedavi sonrası gerileyebileceği bilgisinin verilmesi, ışıktan korunma ve cilt temizliği ile rahatlatma sağlanır^(49, 50).

10 - Ekstravazasyon ve venöz kateter uygulama ve bakımı

Deneyimli ve yetenekli kişilerce uygulansa da özellikle küçük çocuklarda uzun süreli ve güvenli damar yolu sağlamak ve ekstravazasyon denilen, kemoterapötiklerin ciltaltı dokuya sızarak ağrı, nekroz hatta doku kay-

bına neden olabildiği hoş olmayan durumlardan kaçınmak oldukça zor olduğundan, günümüzde küçük hastaların hemen hepsine tedavi öncesi kimi Broviak, Hickman ya da plazmaferiz kateterleri gibi eksternal, ama çoğunlukla tamamı deri altına yerleştirildiği için internal olarak nitelenen port kateterler cerrahi olarak yerleştirilir⁽⁵¹⁾.

Eksternal kateterler, iğne gerektirmeme avantajına karşılık sık başlık değişimi, özel yıkanma, bakım ve heparinizasyon gerektirmeleri ve enfeksiyon gelişme olasılığının yüksekliği gibi dezavantajlara sahiptir. Port kateterlerde ise yıkama ve temizliği zor olmadığından bakım gereksinimi ve enfeksiyon riski daha az, özel iğne gerektirmeleri nedeniyle yerleştirme sırasında geçici travma oluşturma, iğnenin uygunsuz hareketine bağlı kanama ve ekstravazasyon riski ise daha fazladır^(52, 53).

Kateterli hastalarda ateş acil yaklaşım gerektirir. Kateter ve kan kültürleri alınır ve sonuç alınana kadar yukarıda bahsedilen risk faktörleri göz önünde tutularak iv antibiyotik tedavisine başlanır. İyi izlem ve uygun yaklaşımla kateter çıkarılması gerekmez. Kateter tıkanması da sık görülen bir durumdur. Basıncı serum fizyolojik uygulama, heparin, ürokinaz (5000 U) ya da TPA (1 mg) kullanılarak açılırlar. Dikkatli yaklaşımla, birçok kateter tüm tedavi boyunca bir yıldan uzun süre sorunsuz kullanılabilir^(52, 53).

11 - Psikososyal destek bakım

Hastaların yaşlarına göre hastalık algı ve tepkileri farklılık gösterdiğinden içinde çocuk onkoloji hemato-onkoloji uzmanları yanında hemşireler, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve öğretmenlerden oluşan tedavi ekibinin, çocuk ve ailesi ile hastanın özelliklerini göz önüne alarak gerçekleştirdiği uyumlu çalışmalar, tedavisi sırasında çocuğun yaşına uygun, tedavisini aksatmayacak şekilde hastane okullarında eğitiminin devam etmesinin, kültürel ve sosyal geziler yapmasının sağlanması, hastane içinde düzenlenen çeşitli kutlamalarda yaşına uygun görev almalarına fırsat verilerek sosyal etkinliklerinin sürdürülmesi, onları hayata bağlayarak tedaviyi olumlu şekilde etkilemektedir^(54, 55).

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth edition, Oxford, Academic Press, 2010: 921-51
2. Bryant R: *Managing Side Effects of Childhood Cancer Treatment*. *J Pediatr Nurs* 2003; 18(2): 113-25
3. Weydert JA: *Interdisciplinary Management of Pediatric Pain: Time for More Integration Techniques in Regionale Anesthesia and Pain Management* 2013; 17: 188-94
4. Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth edition, Oxford, Academic Press, 2010: 857-921
5. Krane EJ, Casillas J, Lonnie KZ: Pain and Symptom Management. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology", Sixth Edition, New York, Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 1256-87
6. Hui D, Bruera EA: Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(16): 1640-6
7. Habich M, Wilson D, Thielk D et al: Evaluating the Effectiveness of Pediatric Pain. *Journal of Pediatric Nursing* 2012; 27: 336-45
8. Emir S, Cin Ş: Çocuklarda Ağrı: Değerlendirme ve Yaklaşım. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; 57: 153-60
9. Verghese ST, Hannallah RS: Acute pain management in children. *Journal of Pain Research* 2010; 3: 105-23
10. Portenoy RK, Ahmed E: Principles of Opioid Use in Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(16): 1662-70
11. Vasquenza K, Ruble K, Chen A et al: Pediatric Pain Management in Bone Marrow and Stem Cell Transplants. *Pain Management Nursing* 2015; 16: 156-16
12. Koh AY, Pizzo PA: Infection Complications in Pediatric Cancer Patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology", Sixth Edition, New York, Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 1190-242
13. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N: *Pediatric Febrile Neutropenia Tanımlar ve Tanı Yöntemleri*. *Flora* 2004; 9: 73-105
14. Taçyıldız N, Kutluk T: *Pediatric Febrile Neutropenia Risk Grupları ve Ampirik Tedavi Seçenekleri*. *Flora* 2004; 9: 73-105
15. Agyeman P, Kontny U, Nadal DT et al: A Prospective Multicenter Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Swiss Pediatric Oncology Group 2003 Fever and Neutropenia Study. The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33: 219-25
16. Meyouhas YS, Sprecher H, Moscoviz D et al: Molecular-based Diagnosis of Bacteremia in the Setting of Fever With or Without Neutropenia in Pediatric Hematology-Oncology Patients. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2013; 35: 500-3
17. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Predictive Value of Serum Biomarkers in the Assessment of Fever During Neutropenia in Children With Cancer. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013; 32: 390-6
18. Demirkaya M, Çelebi S, Sevinir B: Randomized Comparison of Piperacillin-Tazobactam Plus Amikacin Versus Cefoperazone-Sulbactam Plus Amikacin for Management of Febrile Neutropenia in Children with Lymphoma and Solid Tumors. *Pediatric Hematology and Oncology* 2013; 30: 141-8
19. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y et al: Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer* 2012; 58: 579-83
20. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M et al: Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 28: 299-310
21. Lehrnbecher T, Philips R, Alexander S et al: Guideline for Management Fever and Neutropenia in Children with Cancer and/or Ongoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 42: 1-12
22. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncology* 2014; 15: 327-34
23. Boeckh M, Ljungman P: How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009; 114: 5711-9

24. Agarwal AK, Hastings CA, and Feusner J: *Hematologic supportive care for children with cancer*. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 6th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011: 1152
25. Karapınar D: *Kanserli çocukta anemiye yaklaşım*. "Çetingül N, Kansoy S (Ed): *Çocukluk Çağında Onkolojik Aciller ve Destek Sağaltımı*. III. *Pediatric Onkoloji Sempozyumu Kitabı-2002, İzmir*" içinde, İzmir, 2003, sayfa: 41-7
26. Yazıcı N, Varan A: *Kanserli çocuklarda hematolojik destek tedavisi*. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(1): 86-97
27. Yılmaz D, Çetingül N, Kantar M, Öniş H, Kansoy S, Kavaklı K: *A Single Institutional Experience: Is Epoetin Alpha Effective in Anemic Children with Cancer? Pediatric Hematology and Oncology* 2004; 21: 1-8
28. Ören H: *Pediatric onkoloji hastalarında kanama ve tromboz*. "Çetingül N, Kansoy S (Ed): *Çocukluk Çağında Onkolojik Aciller ve Destek Sağaltımı*. III. *Pediatric Onkoloji Sempozyumu Kitabı-2002, İzmir*" içinde, İzmir, 2003, sayfa: 25-39
29. Ommenn CH, Chan AKC: *Supportive care in pediatric cancer: The road to prevention of thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2014; 40: 371-81
30. Celkan T: *Onkolojik aciller ve destek tedavi: Kanser ve tromboz*. "Özkan A (Ed): *Pediatric Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009*" içinde, sayfa: 1305-14
31. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipschultz SE: *Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management*. *Future Cardiology*. 2012; 8(4): 1-5
32. Uysal KM: *Kemoterapötiklerin kullanımı ve yan etkileri*. "Çetingül N, Conk Z (ed): *Pediatric Onkoloji Hemşireliği Kurs Kitabı, İzmir, 2005*" içinde, sayfa: 17-29
33. Bör Ö: *Hematolojik malignitelerde tedavi ve uygulama prensipleri: Kemoterapötik ajanlar*. "Anak SS (Ed): *Pediatric Hematoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011*" içinde, sayfa: 743-9
34. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM: *Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer*. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17(4): 340-50
35. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S: *MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy*. *Cancer* 2014; 120: 1453-61
36. Aydın GB, Yalçın B: *Kanserli çocuk hastalarda ağız bakımı*. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(1): 41-52
37. Sevinir B: *Onkolojik aciller ve destek tedavi: Mukozit*. "Özkan A (Ed): *Pediatric Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009*" içinde, sayfa: 1283-300
38. Bryant R: *Managing Side Effects of Childhood Cancer Treatment*. *J Pediatr Nurs* 2003; 18(2): 113-25
39. Sarı N, Büyükpamukçu M: *Çocukluk çağı kanserlerinde malnütrisyon ve beslenme*. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(1): 18-30
40. Çehreli R: *Kanserli hastada beslenme*. "Çetingül N, Kansoy S (Ed): *Çocukluk Çağında Onkolojik Aciller ve Destek Sağaltımı*. III. *Pediatric Onkoloji Sempozyumu Kitabı-2002, İzmir*" içinde, İzmir, 2003, sayfa: 91-107
41. Kantar M: *Onkolojik aciller ve destek tedavi: Kanserli çocukta beslenme*. "Özkan A (Ed): *Pediatric Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009*" içinde, sayfa: 1327-31
42. Kısmet E, Dağdemir A, Özkan A: *Onkolojik aciller ve destek tedavi: Bulantı ve kusma*. "Özkan A (Ed): *Pediatric Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009*" içinde, sayfa: 1273-81
43. Yıldırım Y: *Destek tedavileri: Bulantı-kusma*. "Anak SS (Ed): *Pediatric Hematoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011*" içinde, sayfa: 965-72
44. Aksoylar S: *Çocukluk çağında kemoterapiye bağlı bulantı – kusma ve yönetimi*. "Çetingül N, Kansoy S (Ed): *Çocukluk Çağında Onkolojik Aciller ve Destek Sağaltımı*. III. *Pediatric Onkoloji Sempozyumu Kitabı-2002, İzmir*" içinde, İzmir, 2003, sayfa: 65-79
45. Aydın GB, Yalçın B: *Kanserli çocuklarda bulantı ve kusma*. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(1): 31-40
46. Corbacioglu S et al: *Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD associated complications in children at high risk: final results of a prospective phase II/III multicenter study*, EBMT annual meeting 2010
47. Skinner R: *Nephrotoxicity of cancer treatment in children*. *Pediatric Health* 2010; 4(5): 519-38
48. Çetingül N, Aydınok Y, Kantar M et al: *Neuropathologic Sequelae in the Long-term Survivors of*

- Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Hematology and Oncology* 1999; 16: 213-20
49. Chemecky CC, Conrad KJ. Kemoterapi uygulamasıyla ilişkili deri mmanifestasyonlarının hemşirelik bakımı. Alopesi, kemoterapiye bağlı deri reaksiyonları. In: Yasko JM (Ed): "Kemoterapiye bağlı belirtilerin denetimi ve bakımı", Çeviri Birol Çotuk, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul, 1994: 27-50
50. Kantar M, Çetingül N, Öñiz H et al. Skin toxicity after administration of low-dose cytarabine. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 33(4): 420-1
51. Doğru Ö. Onkolojik aciller ve destek tedavi: Ekstravazasyon. "Özkan A (Ed): *Pediatric Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009*" içinde, sayfa: 1301-4
52. Şanlı K. Port kateter uygulamaları ve temel ilkeler. "Çetingül N, Conk Z (ed): *Pediatric Onkoloji Hemşireliği Kurs Kitabı, İzmir, 2005*" içinde, sayfa: 65-8
53. Yazıcı N, Akyüz C. Kanserli çocuklarda tamamı cilt altına yerleştirilen kalıcı santral venöz kateterler. *Katı Pediatric Dergisi* 2005; 27(1): 53-64
54. Çakırgil G. Destek tedavileri: Psikososyal yaklaşım. "Anak SS (Ed): *Pediatric Hematoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011*" içinde, sayfa: 984-92
55. Balyılmaz H. Kemoterapi alan çocuklarda günlük yaşam aktivitelerinin yönetimi. "Çetingül N, Conk Z (ed): *Pediatric Onkoloji Hemşireliği Kurs Kitabı, İzmir, 2005*" içinde, sayfa: 137-42



KANSER VE ETİK

Dr. Sema Yılmaz, Dr. Burcu Tufan Taş

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Etik doğru ve yanlış davranış kavramıdır. Günümüzde tıbbın temel etik ilkelerinin tek bir bütünlük içinde ele alınması gerektiği vurgulanmıştır. Klinik etik, tıbbın temel amaçlarından olan sağlığı korumak, yaşam kalitesini yükseltmek, zamansız ölümü engellemek, ağrıyı ve acıyı dindirmek amacıyla doktor-hasta arasındaki ilişkinin tanımlanması ve müşterek hak ve sorumlulukların bilinmesidir. Kanser etiği ise kanserli hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırma, hastanın ailesi, doktoru, diğer sağlık görevlileri ve toplum ile ilişkili değerler bütünüünün ifadesi olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde "Hasta Hakları Yönetmeliği" kapsamında kanser hastalarının haklarını koruyan yasal düzenleme ve kanser hastalarının erken tanı ve tedavi olanaklarına ulaşabilmelerini sağlayan idari ve maddi düzenlemeler mevcuttur.

Summary:

Ethics is the concept of right and wrong behavior. Today, it is emphasized that the fundamental ethical principles of medicine need to be addressed in a single integrity. Clinical ethics is to protect the health, one of the fundamental purpose of medicine, improve quality of life, prevent untimely death, define the relationship between doctor and patient for relieving of pain and sorrow and the knowledge of the mutual rights and responsibilities. The ethical cancer is defined to improve the quality of life of cancer patients and the expression of the whole values related to patient's family, doctors, other health professionals and community. In our country, the administrative and financial regulations are available for protecting the rights of cancer patients that provides access to early diagnosis and treatment options within the scope of "Patients' Rights Directive" legislation.

Etimolojik olarak etik, Yunanca karakter, alışkanlık, gelenek anlamına gelen "ethos" sözcüğünden köken alır. Türkçe'de ise etik yerine sıklıkla ahlâk kelimesi eş anlamlı olarak benimsenmiştir⁽¹⁾. Etiğin tıptaki rolü hakkında fikirlerini ortaya koyan ilk hekim, M.Ö. V. yüzyılda yaşamış Hippokrates'dir diyebiliriz. Ona atfedilen yemin metni bugün bile hâlâ özgünlüğünü ve değerini koruyan bir mirastır. Çocuk kavramına ve çocuk hastalıklarına ilişkin doktorların nasıl davranması gerektiğiyle ilgili belirgin bir etik öneriye bu yemin metninde rastlanmamaktadır⁽²⁾. Kısaca belirtilecek olursa, etik doğru

ve yanlış davranış kavramıdır. Günümüzde tıbbın temel etik ilkelerinin hangi alan olursa olsun tek bir bütünlük içinde ele alınması gerektiği vurgulanmıştır. Klinik etik, tıbbın temel amaçlarından olan sağlığı korumak, yaşam kalitesini yükseltmek, zamansız ölümü engellemek, ağrıyı ve acıyı dindirmek amacıyla doktor-hasta arasındaki ilişkinin tanımlanması ve müşterek hak ve sorumlulukların bilinmesidir. Kanser etiği ise kanserli hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırma, hastanın ailesi, doktoru, diğer sağlık görevlileri ve toplum ile ilişkili değerler bütünüünün ifadesi olarak tanımlanmaktadır. Ülke-

mizde “Hasta Hakları Yönetmeliği” kapsamında kanser hastalarının haklarını koruyan yasal düzenleme ve kanser hastalarının erken tanı ve tedavi olanaklarına ulaşabilmelerini sağlayan idari ve maddi düzenlemeler mevcuttur. Ayrıca kanser alanında tedavide başarı arayışları yoğun olarak devam ettiği için hem klinik hem de deneysel araştırmalar açısından “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” ile de idari düzenlemeler yapılmış ve etik kurullar oluşturulmuştur⁽³⁾.

Ülkemizdeki kanser hastalarının haklarını koruyan idari ve maddi düzenlemeler aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

1. Son yıllarda kanser tedavisi ile ilgili tanı ve tedavi olanakları artmış ve bu olanakların daha kolay ulaşılabilir olmaları sağlanmıştır.
2. Hasta hakları konusunda hukuki düzenlemeler yapılmıştır ve güncel gereksinimler doğrultusunda eklemeler yapılmaktadır.
3. Klinik araştırmalar ile ilgili etik kurullar oluşturulmuştur.
4. Türk Tabipler Birliği etik kurullar ve bildirgeler ile etik ilkelerin yerleşmesine katkıda bulunmaktadır.
5. Tıp fakülteleri çekirdek müfredatında “Tıp Etiği” yer almaktadır.
6. Multidisipliner Tümör Konseyleri (MDTK)’nin önemi anlaşılmış ve bu konuda Sağlık Bakanlığı ile Uzmanlık Dernekleri arasında işbirliği için ilk adımlar atılmıştır.
7. Yazılı ve görsel basının yaygınlaşması, bilişim teknolojilerinin varlığı haberleşme ve bilgi paylaşım olanaklarını artırmaktadır.

Kanser etiği, hastalığın tanısı anında başlayıp, tedavi/bakım sırasında da devam eden değerleri kapsamaktadır. Etiğe uygun davranmak için öncelikle kanser hastasının haklarını bilmek gerekir.

Kanser hastalarının hakları

1. Tarafsız bir şekilde tüm tedavi seçenekleri hakkında bilgi alma
2. Cerrahi, ışın tedavisi, ilaç tedavisi, solunum desteği, testler ve muayene gibi yaşamsal önemi olabilen tedavi ve işlemleri reddetme
3. Karar vermeden önce başka birisiyle (aile üyeleri, arkadaşları, hemşireleri, sosyal araştırmacılar, diğer hekimler ve diğer hastalar gibi) seçenekleri tartışma
4. Herhangi bir zamanda tedaviden çekilme
5. Hastalığı ve tedavisiyle ilgili tüm gerçekleri bilme
6. Kendisiyle ilgili tüm kararlara katılma
7. Kendisinin yerine karar vericiyi seçme

8. Mahremiyetinin korunmasını dileme hakkına sahiptir⁽⁴⁻⁸⁾.

Bu hakların gözetilmesi için klinisyenlerin sorumlulukları vardır. Bunlar:

1. Kanserli her hastanın “tekliğine” değer verilmesini
2. Kanserli her hasta için “en iyi” olanın yapılmasını
3. Kanserlin önlenmesi, erken teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi yönünde hastaların/toplulun “bilgi düzeyinin yükseltilmesini”
4. Kanser tedavi ve bakım sistemindeki tüm kaynakların “eşit paylaşılmasını”, sağlık çalışanlarının enerjisinin eşit kullanılmasını.
5. Sağlık çalışanlarının kanserli hastaların ölebileceği gerçeğini kabullenerek, yaşamlarının son anına kadar “şefkatli hizmet” sürdürmesini sağlamaktır⁽⁴⁾.

Kanser tedavi/bakım sisteminin yapılandırılmasında ve yürütülmesinde temel etik ilkeler gözetilmelidir. Beauchamp ve Childress⁽⁹⁾ tarafından ortaya konan bu ilkeler kısaca özerklik/özerkliğe saygı (respect for autonomy), zarar vermemek (nonmaleficence), yararlı olmak (beneficence), ve adaletlilik (justice) olarak ifade edilmektedir.

1. Özerklik ilkesi (bireye saygı ilkesi)

Bireyin kendi inançlarına, değerlerine ve yaşam planlarına göre karar verme hakkı ve yeteneğine sahip olduğunu savunmaktadır. Dolayısıyla kanser hastasının kendi tanı ve tedavisiyle ilgili sağlanan bilgi ve önerileri anlayarak, başka bilgi kaynaklarıyla kontrol ederek karar vermesine fırsat verilmesini gerektirir. Hekimin hastasının kendisiyle ilgili kararlara katılımını sağlaması, dolayısıyla kendi hakkında karar verme hakkını kullanmasına fırsat vermesi ile ilgili etik yükümlülüğü “aydınlatılmış onam” alması ile başlar. Hekim hastasına hastalığın tanı ve tedavi yöntemlerini, varsa diğer tedavi yöntemlerini, her bir tedavi yönteminin hastaya sağlayabileceği yararları, tedavi sırasında ortaya çıkabilecek olası zararları, riskleri, katlanmak durumunda kalacağı sıkıntıları ve yükleri hakkında bilgileri açıklamalıdır. Kanser tedavi ve bakımında özel bir öneme sahip olan aydınlatılmış onam verme, aydınlatılmış seçim yapma, önerilen tedaviyi kabul ya da reddetme hakkı etiğe uygun kanser bakım sisteminin çatısını oluşturmaktadır. Hastanın anlayabileceği ifadelerle açıklanması gereken bu bilgiler tanı dahil tüm gerçeği içermelidir^(5, 10). Her bir hastanın kendi bedenine ne yapılacağını belirleme, diğer bir deyişle; “kendi hakkında karar verme hakkı”, birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de “Hasta Hakları Yönetmeliği” ile koruma altına alınmıştır^(11, 12).

Bilgi eksikliği ya da yanlış anlama olmaksızın kanser hastası önerilen tedavi ya da bakımı reddediyorsa, bu

red onun ölümüne neden olabilecek olsa bile hastanın tedaviyi reddetme hakkına saygı gösterilmelidir. Eğer tedaviyi red kararı karar verme kapasitesi olmayan bir hastanın vekili tarafından (vekil onam) verilmişse, bu kararın hastanın göreceği yarar ve zararın dengelenerek verilip verilmediğine ve hastanın değerlerine, inançlarına, beklentilerine dayandırılıp dayandırılmadığına bakılmalıdır^(11, 13, 14). Bazen hasta tedavinin herhangi bir safhasında yeterliliğini kaybettikten sonra kendisine nelerin yapılmasını istediği ya da istemediği ile ilgili sözlü, yazılı, hatta bazen tanıklı dilek bildiriminde bulunmuş olabilir. Hasta bilincini yitirmeden önce, bilincini kaybettiğinde kendisine yapılmasını istediği ya da istemediği tıbbi uygulamalar konusunda tercih bildirmiş ve bunu belgelemişse, bu özerk karara saygı göstermek etik açıdan arzu edilen bir durumdur. “Yaşayan dilek” olarak isimlendirilen bu tercihler çoğunlukla hastanın kendisine herhangi bir yarar sağlamayacak olan tedaviyi sonlandırma; kaybedilen fonksiyonları geri kazanamayacak durumda olduğunda canlandırmama ya da yaşamı destek tedavileri, yapay beslenmeyi sürdürmeme ile ilgili olmaktadır. Kanser bakımında görev yapan hekim, yaşayan dileği bulunan hastasının öngörülen tedavi ya da uygulamadan elde edeceği yarar ve zararı dengelemeli, hastanın makul kararına (geçmiş onamına) saygı göstermelidir^(5, 9, 13, 14).

2. Kötü davranmama ilkesi

Hastaya zarar vermekten kaçınmak, zarar görmesini engellemekle ilgili etik gerekçeler sunan bu ilke; aşırı kırılğan, hassas ve savunmasız, korkmuş bir durumda olan kanser hastasının uygulanan tedaviden zarar görmeyeceğine dair beklediği taahhüdün sağlanması konusunda bir etik yükümlülük yüklemektedir. “Kötü davranmama ödevi” olarak isimlendirilen bu yükümlülük hekimin en eski etik yükümlülüklerinden birisidir (zarar verme)^(5, 9). Bu ilke bağlamında sakınılması gereken tutum ve davranışlar şu şekilde örneklendirilebilir: kanser hastasına acı gerçeğin, kötü haberlerin duyarsız bir şekilde söylenmesi, dindirilebilecek acı, acının devamına izin verilmesi, aşırı ya da gereğinden az tedavi yapılması, hastaya herhangi bir yarar sağlamayacak olan külfetli tedaviyi sürdürerek daha fazla acı, sıkıntı çekmesine izin verilmesi ve hastanın olanlar hakkında bilgilendirilmemesi. Dolayısıyla bu gibi etiğe uygun olmayan uygulamaların kanser bakım sisteminde yer alması, sistemin etiğe uygunluğunu ortadan kaldırmaktadır^(4, 5, 10).

3. Yararlılık ilkesi

Hekime, hastası için yararlı, iyi olanı yapma, zararı engelleme ve iyiliği yükseltme ödevini yüklemektedir. Bu nedenle hekim, hastasının kanseri yenmesini sağlayarak “iyiliği” yükseltmeli, yaşam kalitesini artırmalı,

yarardan fazla zarar görebileceği uygulamayı yapmama, en azından yarar ve zararı dengelemelidir. Yararlılık ilkesi hekimin, hastası ve ailesiyle duyarlı iletişim kurması, onun ağrı, acısını dindirmesi, hasta için anlam ifade eden ve yaşam kalitesini yükselten tedavileri önermesi ve uygulaması, tedavinin sağladığı yarar ve zararı dürüstçe dengelemesi yönünde etik gerekçeler sunmaktadır. Bu gerekçelere dayalı etik ödevler hekimin, kanserli hastasının yarar görebileceği tedavi için cesaretlendirmesi, hastasının ne kadar yarar için ne kadar zararı göze alacağına kendisinin karar vermesine olanak tanınması yönünde sorumluluğunu vurgulamaktadır^(4, 15).

4. Adalet ilkesi

Her kanserli hastanın neyi hak ettiğine, yasalara uygun olarak hangi sağlık hizmetlerinden yararlanabileceğine ve neyi/neleri talep edebileceğine açıklık getirmektedir. Özellikle kanser hastalarının da en az diğer hastalar kadar eşit hizmet alabilmesine özen gösterilmesini bekleyen adalet ilkesi; kanserli oldukları için diğer hastaların sahip olduğu olanaklardan yoksun bırakılmasının ahlaka uygun olmadığını vurgulamaktadır^(8-9, 10, 13, 16). Bu bağlamda kanser tedavi ya da bakımında görev üstlenmiş olan hekimin, tıbbi kaynakları adil paylaşılmasına rehberlik edecek ölçütlere ihtiyacı bulunmaktadır. Genel kabul gören yegâne ölçüt her bir karar için tıbbın amaçlarının gözetilmesidir^(4, 13). Bu amaçlar:

1. Sağlığı yükseltmek, hastalığı önlemek,
2. Semptomları, ağrıyı ve acıyı ortadan kaldırmak,
3. Hastalığı tedavi etmek,
4. Zamansız ölümü engellemek,
5. Kaybedilen fonksiyonları geri kazandırmak ya da mümkün olan en iyi noktada korumak,
6. Hastaları durumları ve prognozu konusunda eğitmek, danışmanlık etmek,
7. Tedavi/bakım sırasında hastaya zarar vermekten sakınmak şeklinde özetlenebilmektedir.

Kanser bakım sistemi içinde nadir bulunan tıbbi kaynakların adil paylaşılmasıyla ilgili kurum politikalarının oluşturulması da, hekimin hangi hastaya hangi hizmetleri nereye kadar sunacağı konusundaki yaşayabileceği ikilemleri azaltabilmektedir. Örneğin; “Sürdürülen ya da önerilecek olan tedavinin başarı olasılığı ne kadar olduğunda hastanın tedavisi, bakımı sürdürülmeli/uygulanmalıdır? Ventilatörde kalma süresi ne olmalıdır? Yapay beslenme ne kadar sürdürülmelidir?” gibiciddi etik ikilemler yaratabilen bu ve benzeri durumlarda verilecek kararın adalet ilkesi tarafından savunulabilir olması için, her hasta için verilen her bir tıbbi kararda;

1. Tıbbi endikasyon/endikasyonlar,
2. Tıbbın amaçları gerçekçi belirlenmiş olmalı,
3. Elde edilecek en fazla yarar, maliyeti aşmalı,
4. Hastanın/vekilin ya da hekimin talepleri haklı çı-kartılabilmeli,
5. Başkasının tedavi alma hakkı çiğnenmemiş olma-lıdır^(5, 9, 13).

Eğer önerilen ya da planlanan tedavi tıbbın amaçla-rından herhangi birinin başarılmasına imkân vermiyorsa (arzu edilen amaca hizmet etmiyorsa), elde edilecek ya-rar bireye, kuruma ve topluma getireceği zarardan çok küçükse, tedavi nafile, gereksiz olarak değerlendirilmek-tedir. Böyle bir tedavinin yapılması, sürdürülmesi ko-nusunda hekimin etik yükümlülüğü bulunmamaktadır. Aksine hekim kaynakların adil paylaşımını sağlamakla ilgili yükümlülüğü gereği nafile olan-tıbbi açıdan yararı bulunmayan tedavileri sürdürmemelidir^(13, 17). Ülkemizde de Hasta Hakları Yönetmeliği ile tıbbi kaynakların adil dağıtımında “ihtiyaca göre” ölçütü kabul edilmekte-dir⁽¹⁸⁾.

Erişkin hastalarda belirlenmiş koşullar içerisinde hastanın özerkliğinden söz edebiliyoruz. Ancak 18 ya-şından küçük hastalar için özerkliği sınırlandıran bir ge-rekçe bulunmakta mıdır? Bu bağlamda çocuk hastalarda hasta özerkliğine saygı ilkesinin ve aydınlatılmış (bilgi-lendirilmiş) onam işlemi ayrıca ele alınmalıdır. Çocuk hastalardaki aydınlatılmış onamla ilgili olarak en önemli etik öğe, yeterlilik sorunudur. Çocukların karar verme yeteneğinin sınırlı ya da hiç olmadığını varsayarak, yani yeterliliklerini sorgulayarak onların haklarını korumanın önemine sıklıkla işaret edilir. Tıp ve hemşirelik litera-türünde bu konuda DECIDE örneği farklı bir bakış açı-sına sahip olup, sorunu tanıma, etik yönden inceleme, seçenekleri düşünme, sonuçları irdeleme, davranışa ka-rar verme ve sonuçları değerlendirme (PESSDS) gibi tezleri içermektedir⁽¹⁹⁾. Yeterlilik konusunda çocuk ya-şının, sosyal ve entelektüel gelişiminin önemi büyüktür. Bu nedenle çocuk hastalarda etik ve yasal açıdan dok-torlar tedaviyi gerçekleştirmek için ebeveynlerinden izin almak durumundadırlar. Aynı şekilde tıbbi ekibin de ço-cuk hastaların tedavisi sürecinde yaşanan sorunlarda ai-lesi ile temasta olması önemlidir. Yetişkin çocuklar da buna dâhil olmak üzere, aile onayı olmadan tedavi eden

doktorlar hukuki açıdan risk altındadırlar. Buna rağmen bu risk ABD’de kuramsal düzeyde kalmaktadır. Bu ül-kede son 10 yıl içinde 15 yaş ve üstünde, onay veren ço-cuklarla ilgili olarak, ailesinden onay almadığı için hiç-bir mahkeme doktorları sorumlu tutmamıştır. Aileler de bu konuda verilmiş tıbbi karara itiraz etme gibi bir giri-şimde bulunmamışlardır⁽²⁰⁾.

Çocuk etiğini ilgilendiren temel konulardan bazıları şunlardır:

- Bilgilendirilmiş (aydınlatılmış) onam-onay
- Ailenin tıbbi sorunlarda çocuk üzerindeki kararları
- Karar verme yeteneği ve çocuk
- Tedavi reddi-ötanazi
- Yoğun bakım birimlerinde yaşamının sonuna gel-miş çocukların durumu
- Seyri ümitsiz çocuk hastaların durumu
- Tıbbi araştırmalarda çocuk

Kanser tanısının ilk konulduğu yıllarda çocuklara hastalıkları hakkında bilgi vermenin zararlı olabileceği ve etik olmadığı düşünülüyordu. Son yapılan çalışma-larda tanının açıklanmadığı çocuklarda emosyonel prob-lemelerin daha fazla olduğu saptandı. Hastaya alıştırarak gerekirse psikiyatrist eşliğinde hastalığı hakkında bilgi verilmeli, uygulanacak kemoterapi yada diğer protokol-ler anlatılmalıdır. Hastayı incitmek, onu üzmemek için bilginin gizlenmesi, bilerek yanlış yönlendirilmesi sık karşılaşılan bir uygulamadır. Hasta hekim ilişkisinin hukuka uygunluk ölçütlerinden birisi hastanın kişilik haklarına bir başka deyişle özerkliğine saygıdır. Hasta-nın kendisi hakkında doğru ve nitelikli bilgiye ulaşması ve kararlarını hür iradesi ile verebilmesi etik ve hukuk tarafından korunan temel kişilik haklarından biridir. Bu hasta hekim güveni ve uyumu için ve tedavinin devam-lılığı için önemlidir.

Sonuçta, çocuğun karar ve onay verme sürecinde doktor veya hemşirenin isteklerine katılmasının sağlan-masında ebeveynler de destekleyici görev üstlenmeli-dirler. Unutulmamalıdır ki, çocuk hasta da belli özellik-lerinin dışında bir bireydir ve onun duygu ve düşünce-lerini ön planda tutmak, onun adına alınacak tıbbi ka-rarlarda yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cevizci A. Etiğe giriş. İstanbul: Paradigma yayınları, 2002: 3.
2. Üstün Ç. Tıp sanatının ustası Hippokrates. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 156, İzmir 2003: 39-42.
3. Demirel T. TÜBA Ulusal Kanser Politikaları Çalıştayı Raporu, TÜBA Kanser Çalışma Grubu, 27-28 Haziran 2014.
4. Latimer E. Ethical challenges in cancer care. *J Palliative Care* 1992; 8:65-70.
5. Singleton J, McLaren S. Ethical Foundations of Health Care. *Responsibilities in Decision Making*. London: Mosby, 1995; 29-55.
6. Etchells E, Sharpe G, Walsh P, Williams JP, Singer PA. Bioethics for clinicians: consent. *Canadian Medical Association Journal* 1996; 155:177-80.
7. Etchells E, Sharpe G, Burgess MM, Singer PA. Bioethics for clinicians: disclosure. *CMAJ* 1996; 155:387-91.
8. Pellegrino ED, Thomasma DC. *For the patient's good*. New York: Oxford University Press, 1988; 103:106-8, 137.
9. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Fifth edition. Oxford University Press 2001: 12. *Türk Ped Arş* 2013; 48: 1-6. *Türk Arch Ped* 2013; 48: 1-6. Üstün ve ark. *Tıpta çocuk ve etik / Children and ethics in medicine*.
10. Gillon R. *Autonomy and consent. Moral Dilemmas in Modern medicine*. In: Lockwood M, ed. New York: Oxford University Press, 1988; 111-25.
11. Resmi Gazete (1 Ağustos 1998; Sayı: 23420): Hasta Hakları Yönetmeliği. Sayfa: 67-76.
12. 1995 Değişiklikleriyle T.C. Anayasası. Alfa Basım Dağıtım, 1996.
13. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. *Clinical ethics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1992; 52-7.
14. Scully T, Scully C. *Making medical decision. A fire-side book*. New York: 1989; 103-4, 73-274.
15. Morrison RS, Siu AL, Leipzig RM, Cassel CK, Meier DE. The hard task of improving the quality of care at the end of life. *Arch Intern Med* 2000; 160:743-7.
16. Bernard A, Jirillo A, Pegoraro R, Bonavina MG. Allocation of public sources in oncology: which role can ethics play? *European Society for Medical Oncology* 2007; 18:1129-31.
17. Palda VA, Bowman KW, McLean RF, Chapman MG. "Futile" care: do we provide it? Why? A semistructured, Canada wide survey of intensive care unit doctors and nurses. *Journal of Critical Care* 2005; 20:207-13.
18. Ersoy N. Attitudes of truth telling in Turkey. *EJAIB* 2001; 11:68-74.
19. Aydın E. Çocuklarda aydınlatılmış onam sorunu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 148-52.
20. Avcı K. *Pediyatri alanında hemşirelerin etik sorunların çözümüne yönelik yaklaşımlarının incelenmesi*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2007: 15-6.



PEDİATRİK ONKOLOJİDE EN SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLAR VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Hemşire Yeşim Ören⁽¹⁾, Hemşire İlknur Yayla⁽²⁾

(1) Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Vaka Yönetici Hemşiresi

(2) Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Hemşirelik Hizmeti Müdürü

Özet:

Türkiye’de her yıl yaklaşık 2500-3000 çocuk kanser tanısı almaktadır. Çocuğa kanser tanısı konulmasıyla birlikte çocuk ve aile için yaşamı tehdit edici durumları da başlar. Bu nedenle ailelerin gereksinimlerinin tanınması ve karşılanmasına yönelik oluşturulacak girişimleri planlama önemlidir. Pediatrik onkolojide yaşanan semptomların, hastalara verilen doğru hemşirelik bakımı, eğitimi ve girişimi ile daha az yaşandığı, bu hastaların yaşam kalitesinin arttığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Summary:

2500-3000 children are diagnosed with cancer every year in Turkey. Diagnosing a child with cancer brings along life threatening conditions for the child and the family. Therefore it is important to make plans for identifying and providing for the needs of both. Appropriate nursing care, continuous family education and correct treatment strategies have been proven to improve the quality of life of the children with cancer.

Giriş

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda en yaygın ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde çocuk ölümlerinde ilk 4 sıra içinde yer almaktadır. Günümüzde kanser tanısı konulmuş çocukların % 70’i iyileşmektedir; ancak %30 kadarında ise hastalığın tekrarlaması, tedaviye yanıt vermemesi ve ölüm yaşanmaktadır. Devlet istatistik enstitüsü 2002 verilerine göre kanser, ülkemizde 5 yaş ve üstü ölüm nedenleri arasında ikinci nedendir. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha nadir olup, tüm kanserlerin %0,5’i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir⁽¹⁻³⁾.

Çocukluk çağı kanserlerinin %30’unu lösemiler, kalan %70’ini solid tümörler oluşturur⁽⁴⁾. Kanser tanı, tedavi ve takibi multi disiplinler bir yaklaşım gerektirir⁽⁵⁾.

Kanser hastalarının yaşadığı semptom yükleri hastanın yaşına, cinsiyetine, primer kanser alanına, evresine, tedavisine, başka bir kronik hastalık varlığına göre değişkenlik göstermektedir. Kanser hastalarının bakımında önemli parametrelerden biri de, hastanın yaşam kalitesi www.kanservakfi.com

sini arttırmaktır. Bu sebeple kemoterapide yaşam kalitesini bozan bu semptomların yönetimi çok önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır^(6, 7).

Pediatrik onkoloji hastalarında yapılan çalışmalar çocukların ishal, bulantı-kusma, mukozit, iştahsızlık, ağrı, enfeksiyon, yorgunluk ve uykusuzluk sorunlarıyla sık karşılaştıkları bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bal Yılmaz ve ark.’larının yapmış olduğu bir çalışmada ebeveynlerin çocuklarında, saç dökülmesini çok sık (%48,3); yorgunluk (%49,4), bulantı-kusma (%34,8), kaygı-endişe (%24,7) ve tad değişikliğini (%23,6) orta düzeyde; kabızlık-ishal (%28,1), ağrı(27), uyku güçlüğü (%12,4) ve solunum güçlüğüünü (%7,9) çok az düzeyde gözlemledikleri saptanmıştır⁽⁹⁾.

Pediatrik Onkolojide Sık Görülen Semptomlar

I. Bulantı-kusma

Çocuğun altta yatan klinik durumundan ya da tıbbi tedaviden kaynaklanan sık yaşanan bir semptomdur. Bulantı-kusma, fiziksel sorunlar ve tümör nedeniyle sindi-

rim sisteminin tıkanması ya da sıvı elektrolit dengesizlikleri sonucunda da gelişebilir^(2, 10, 11). Kemoterapinin ilk küründe bulantı-kusmayı önleyici ilaçların uygun şekilde kullanılmış olması ileride oluşabilecek bulantı-kusmaları engellemede çok önemli olduğu gibi gecikmiş kusmaların da daha az şiddetle olmasını sağlar. Kızlarda erkeklere göre, adölesanlarda ise diğer yaş gruplarına göre daha yüksek oranlarda bulantı-kusma görülmektedir. Kemoterapi ilaçlarına bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde temel prensip, henüz emetik uyarı gelmeden reseptörlerin bloke edilmesi ve bu etkinin yeterli sürede devamının sağlanmasıdır. American Onkoloji Derneği Birliği bulantı ve kusmanın kontrolünü hemşirenin sorumluluğu olarak tanımlamaktadır^(2, 5, 11, 12). Kemoterapi sonrası bulantı-kusmanın sıklığı, sürekliliği çocuğun yaşam kalitesini yakından etkilemekte, günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya neden olabilmektedir^(2, 5, 10, 12).

Hemşirelik girişimleri;

- Çocuk ile konuşulur ve bulantısının nedeni belirlenir,
- Bulantı ilacı yemeklerden en az yarım saat önce verilir,
- Yemekten sonra çocuğun uygun pozisyonunda(semi-fowler-yarı oturur) yatması sağlanır, pozisyon yavaş bir şekilde değiştirilir,
- Ağız bakımı hijyenik olarak hekimin önerdiği ilaçlarla ve sayıda yapılır,
- Fiziksel çevrenin temiz ve kokusuz, hasta giysilerinin rahat olmasına özen gösterilir ve hastanın dikkati başka yönlere çekilmeye çalışılır,
- Çocuğun diyetine yüksek kalorili ve yüksek proteinli yiyecekler ve vitaminler eklenir, bulantı-kusmadan bir süre sonra yemek yeme için zorlanmamalı, az ve sık beslenmenin önemi üzerinde durulmalıdır. Sıcak yiyeceklerin kokusu bulantı hissinin artırabileceği için hastaya soğuk yiyecekler (sandviç) tercih etmesi önerilir. Mümkünse sevdiği yiyecekler verilir, öğünlerde sıvı alımından, tatlı, kızartma, yağlı ve baharatlı gıdalardan kaçınılmalı ve kuru gıdalar tercih edilmelidir,
- Eğer hasta iletişime geçemeyecek kadar küçükse veya iletişime geçmeyi reddediyorsa mutlaka ebeveynlere tüm konularla ilgili bilgi ve eğitim verilir, yapılan her uygulama ebeveynlerle işbirliği kurularak yapılır^(2, 5, 6-8, 10-15).

II. Diyare

24 saatte 2 veya 3 kezden fazla sulu dışkılamadır. Kemoterapi sonrasında gastrointestinal sistem değişiklikleri yaşama oranı yüksektir. Literatürde, kemoterapi uygulanan hastaların yaklaşık % 75'inde diyare olduğu

düşünülmektedir. Kemoterapiye bağlı diyare, bazen önemli bir sorun olabilir ve kontrol altına alınmaz ise hastanın yaşamını tehdit edebilir.

Kemoterapiye bağlı diyare, bağırsakda aktif çoğalan yüzeysel tabakanın harabiyete uğraması sonucunda yüzey tabakanın yok olmasına bağlı gelişmektedir. Özellikle fluoropyrimidin ya da irinotekan içeren tedavi protokollerinde diyarenin görülme sıklığı %50-80 gibi yüksek oranda olabilir. Enfeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, antibiyotikler ve enteral beslenme gibi durumlar diyareye neden olabilir. Sıvı elektrolit kaybı nedeni ile dehidratasyona ve elektrolit denge bozukluğu eksiklikleri meydana gelebilir^(2, 8, 12, 13, 16).

Hemşirelik girişimleri;

- Neden olan faktörler değerlendirilir, hastanın bağırsak alışkanlığı sorgulanır ve bağırsak sesleri günlük takip edilir, diyarenin başlangıcı, gaita sayısı, içeriği ve süresi takip edilir,
- Aldığı-çıkarıldığı sıvı yakından takip edilir (idrarın rengi ve miktarı önemlidir), dehidratasyon bulguları (göz küreleri, ciltte ve mukoz membranda kuruluk), sıvı elektrolit kayıpları, abdominal ağrı, halsizlik değerlendirilir,
- Kilo takibi(aynı saatte, aynı incelikte kıyafet ve aynı tartı) ve vital bulguların takibi yapılır,
- İrinotekan kullanımından 24 saat sonra oluşan diyareler, kolinerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı erken oluşan diyarelere karşı dikkatli olunur,
- Diyetisyenle işbirliği içinde çocuğa uygun beslenme programı hazırlanır, yağsız peynir, yoğurt, pirinç lapası, muz, elma, ayran, balık, tavuk haşlanmış patates, beyaz ekmek yedirilir. Gastrointestinal sistemi uyaran ve irite edebilen tahıl, fındık, yağlı besinler, taze meyve suları, çiğ sebzeler, acı, baharatlı, gaz yapan yiyecekler ve süt verilmez, kısa aralıklarla hafif ve sindirimi kolay yiyecekler ve ılık ve bol içecekler alması sağlanır,
- Perianal bölgenin temizliğine dikkat edilir, hastanın mahremiyeti korunur, cilt bakımına önem verilir ılık duş ve nemlendirici kremler kullanılır,
- Eğer hasta iletişime geçemeyecek kadar küçükse veya iletişime geçmeyi reddediyorsa mutlaka ebeveynlere tüm konularla ilgili bilgi ve eğitim verilir, yapılan her uygulama ebeveynlerle işbirliği kurularak yapılır^(2, 6-8, 12, 13, 15).

III. Konstipasyon

48 saatten daha uzun süre dışkılama olmamasıdır. Kanser hastalarında konstipasyonu değerlendirmeye

ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hindistan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kanserli hastaların % 19,5'inin konstipasyon deneyimlediğini bildirmişlerdir. Kanser ve tedavisine bağlı konstipasyonun yönetiminde non-farmakolojik uygulamaları içeren açık bir rehber ve kayıt yoktur; ancak kanserli hastalarda görülen konstipasyonun yönetiminde genel popülasyonda görülen kronik konstipasyonun önlenmesine uygulanan girişimler kullanılabilir.

Kemoterapinin nörotoksik etkileri, hareketsizlik, antidepresanlar, narkotikler, kas gevşeticiler, antihistaminikler, dehidratasyon, analjezikler ve yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler konstipasyona neden olabilir. Bu durum hastaların günlük yaşam aktivitelerini, besin alımını ve sosyalizasyonunu etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. Yapılan bir çalışma sıvı ve lif alımının artırılması ve egzersizle birlikte laksatif kullanımının azaldığı ve spontan bağırsak hareketlerinin arttığı saptanmıştır. Benzer sonuçlar kontrolsüz çalışmalarda da elde edilmiştir^(2, 8, 10, 15, 16).

Hemşirelik girişimleri;

- Konstipasyonun nedenleri değerlendirilir, hastanın bağırsak sesleri, dışkılama sayısı ve dışkının kıvamı günlük olarak takip edilir,

- Eğer hasta bezlenmiyorsa, sürgü yerine tuvalet kullanımı önerilir, her gün aynı saatte bağırsak boşaltımı için tuvalete yönlendirilir ve mahremiyeti korunur,

- Diyetle lifli yiyeceklerin bulunması ve yeterli sıvı alımı sağlanır, defekasyonu uyaran içeceklerin alımı önerilir (portakal suyu vb),

- Hasta yakınlarına eğitim verilir ve işbirliği içinde çalışılır,

- Hareket egzersizi yaptırılır, aktivitesi artırılmaya çalışılır. Eğer hasta yatağa bağımlı ise yatak içinde pozisyon verilir ve egzersizleri planlanır^(2, 8, 13, 15, 16).

IV. Ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği'nin (IASP) tanımı-na göre ağrı; olmuş ya da olası doku hasarına bağlı hoş olmayan duygusal ve duyuşal deneyimdir. WHO'nun tahminlerine göre, her gün yaklaşık 4 milyon insan kanserle ilgili ağrı çekmektedir⁽⁷⁾.

Kanser hastalarının yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen semptomların başında ağrı gelir. Ağrının kontrol altına alınması önemlidir çünkü kontrol edilemeyen ağrı çocuğun yaşantısını fizyolojik ve psikolojik olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Çocuk günlük aktivite ve gereksinimlerini yerine getirmek istemeyebilir. Çocukluk çağı kanserlerinde hastaların ortalama % 62'sin-

de onkolojik tedavi başlamadan önce ağrı yaşanmaktadır. Tedavi sırasında ise evre, tanı ve tedavi yöntemlerine göre değişmek üzere çocuk hastaların % 25-80'i ağrıdan yakınmaktadır. Kanser ağrısı, tümör ve tümöre bağlı gelişen vücuttaki yapısal değişiklikler, tedaviler, kanserle ilişkili olmayan faktörler, hareketsizlik, enflamasyon, sinirlerin baskı altında kalması, etkilenen organa kan akışının azalması ya da engellenmesi nedeniyle görülebilmektedir. Küçük çocuklardaki ağrıların %67-80'i girişimlere ve tedaviye bağlı, %20-33'ü kansere bağlı nedenlerden kaynaklanmaktadır^(2, 5, 8, 11, 17, 18).

Kanser ağrı çalışmalarında ağrının nosiseptif veya nöropatik olmak üzere iki temel kategorisi ayırt edilmektedir. Ancak kanser ağrısında ağrının psikojenik boyutu da unutulmamalıdır. Psikosomatik ağrı; psikojenik ağrı olarak tanımlanır⁽¹⁹⁾.

Ağrı subjektiftir ve değerlendirmek için objektif hale getirilmelidir. Çocukluk çağında ağrının derecelendirilmesi zordur. Ancak çocuğu dikkatlice dinleyip, gözlemleyerek, nörolojik ve fizik muayeneyle, hastalığın evrelendirilmesi ve uygun ölçek kullanılmasıyla ağrının kontrol düzeyi değerlendirilir. Ağrı kontrolünde amaç sadece ağrının giderilmesi değil aynı zamanda hastanın normal yaşam kalitesinin de sürdürülmesidir^(8, 10).

Hemşirelik girişimleri;

- Kapsamlı ağrı değerlendirmesi yapılır. Yatan hastalarda yaşam bulguları ile birlikte her gün, ayaktan tedavi alanlarda ise her tedavi küründe ağrı değerlendirilir ve nasıl değerlendirileceği öğretilir. Çocuklarda ağrı algısında gelişim düzeyi, ailenin tutumu, hastaneye yatırılmanın etkileri, ağrının sembolik anlamı ve ağrıya karşı ortaya çıkan fizyolojik yanıt etkilidir. Hemşire ağrıyı değerlendirirken bu özellikleri de dikkate almalıdır,

- Çocuklarda ağrı değerlendirmesi için çocuğun gelişim dönemine ve düzeyine göre çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Süt çocukluğu ve küçük çocuklarda veya kendini ifade edemeyen çocuklarda gözleme dayalı parametrelerle ağrı değerlendirilir. Genellikle gözleme dayalı bir uygulama olan FLACC (face: yüz ifadesi, legs: bacaklar, activity: aktivite, crying: ağlama, consolability: avutulabilirlik) kolay kullanılabilen bir yöntemdir. Daha büyük çocuklarda yüz ölçütleri (gülen-ağlayan) veya renk skalaları kullanılabilir. On üç yaşından büyüklerde ise 0-10 arası sayısal skalalar kullanılabilir,

- Yapılacak işlemlerle ilgili olarak çocuğun anlayabileceği şekilde bilgilendirme yapılır, çocuğun cesaretlendirilmesi için ebeveyninin bu işlemde aktif olarak olması sağlanır, hasta ve ailesi ile güvenli hasta ilişkisi ku-

rulur ve ağırlı ile baş etme yöntemleri konusunda bilgi verilir,

- Gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılır,
- Hasta ortamında ses ışık ve gürültü açısından uygun fiziksel çevre sağlanır,
- Ağrı kontrolünde ilaç dışı yöntemlerde yer alır. Bu yöntemler dikkati başka yöne çekme, meditasyon, müzik terapisi, mizah, oyun oynama, ebeveynlerle birlikte olma, çocuğu kucağa alma, sıcak ve soğuk uygulama, pozisyon verme, sanat terapisi, masaj yapma ve egzersizdir^(2, 5, 6, 8, 11, 15, 17, 18).

V. Beslenme bozukluğu

Uygun bir beslenme kanser tedavisinin başarısı ve özellikle hastalıktan kaynaklanan komplikasyonların gelişme riskinin azaltılması açısından çok önemlidir ve tedavi sırasında uygun beslenmede güçlükler yaşanmaktadır. Yeni tanı konulan hastaların yaklaşık % 50'si kaşeksi yaşarken, ileri evre kanser tanısı almış hastalarda bu oranın % 80 olabildiği bildirilmiştir. Çocuk kanser tanısı konulduktan sonra kaşeksi, anoreksia, kilo kaybı, malnütrisyon ve besin alımında değişiklik olabilir. Çocukdaki beslenme bozukluğunun derecesi hastalığın tipine ve evresine göre değişebilir. Kilo kaybı hastanın yaşam kalitesini düşürür ve genel durumunu bozabilir. Çocukların kullandığı steroidlerin yan etkilerine bağlı olarak kiloda artış olabilir. Amaç, var olan kiloyu devam ettirmek, ya da kayıp varsa yerine koyarak malnütrisyonu düzenlemektir. Tümörler iştahı baskılayan proteinleri sentezleyerek çocuğun tat duygusunu ve yiyeceklerle olan ilgisini kaybetmesine yol açar. Malnütrisyonun hastalığın prognozu üzerine etkisi net olarak belli değildir. İyi beslenen lokalize tümörlü çocuklarda prognoz iyi iken, akut lenfoblastik lösemide prognoza etkisi olmadığı bildirilmiştir^(2, 5, 8, 14-16).

Yapılan bir çalışmada; kanser hastalarında beslenmenin değerlendirilmesi doktorları, hemşireleri, diyetisyenleri ve sosyal hizmetlileri içeren multidisipliner bir takım tarafından yapılmalıdır⁽¹²⁾.

Hemşirelik bakımı;

- İştahsızlığa neden olan faktörler araştırılır ve tedavi ona göre düzenlenir, aileye ve çocuğa eğitim verilir, ortam çocuğa uygun hale getirilir, yeterli ağız hijyeni sağlanır,
- Kilo takipleri haftada bir yapılır, küçük kilo kayıpları bile çocuk için önemli olabilir, hasta evde ise aileye kilo takibinin haftada bir yapılacağı bilgisi verilir,
- Hastanın sevdiği kalorisi yüksek gıdalar hazırlanır, az ve sık bir şekilde diyetine uygun beslenmesi sağlanır,

yumuşak ve püre şeklinde besinler verilir, keskin kokulu yiyeceklerden ve tatlı besinlerden kaçınılır, meşrubat ve meyve suyu tüketimi kısıtlanır, yemek sırasında sıvı alımı azaltılır, çocuk çok fazla yemek için zorlanmamalıdır, bunun sonunda kusma olabilir,

- Besinler içindeki bakteriyel kontaminasyonu önlemek için, şişelenmiş yiyecekler tercih edilmeli, yiyecekler taze iken pişirilmeli, soyulamayacak veya yıkanamayacak ince kabuklu meyvelerden ve sebzelere kaçınılır, küflenmiş peynirden ve pastörize olmamış süten uzak durulur, kurutulmuş meyve ve yemişler verilmemelidir,

- Yeterli beslenemeyen çocukların hekimine bilgi verilmeli ve diyetisyenle işbirliği içinde çalışılır,

- Yemeklerden en az yarım saat önce hastaya 5-10 dakika egzersiz yaptırılır, yemek sırasında her türlü stresten uzak kalması sağlanır,

- Hastanın ailesi veya arkadaşlarıyla birlikte yemek yemesi için teşvik edilir^(2, 5, 7, 8, 11, 14, 15, 19).

VI. Ağız yarası

Ağız yaraları kanser tedavisinin en yaygın yan etkilerinden birisi olup mukozmembranın ağırlı enflamasyon ve ülserasyonudur^(8, 11, 20, 21).

Mukozitler iki ana mekanizma sonucu meydana gelir;

1) Kemoterapi ya da radyoterapi tedavisine bağlı olarak doğrudan toksisite ve bu tedavilerin sonucunda oluşan sinir iletilisinin baskılanması ile oluşur.

2) Mukozitlerin patogeneğinde, radyoterapi ya da kemoterapi sonucuna bağlı olarak bazal epitelyal doku tabakalarında hücre yenilenmesinin azalması ve bu hücrelerin yerine gelecek olan hücrelerin yetersiz olması rol oynar⁽¹³⁾.

Ağız yarası; sistemik kemoterapi, baş ve boyuna radyoterapi uygulanması gibi kanser tedavisi alan hastaların ortalama % 40'ında gelişir. Bulgular genellikle kemoterapi aldıktan 5-14 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Pediatrik kanser hastalarında ağız komplikasyonu gelişme oranı yetişkinlere göre 3 kat daha fazladır. Yapılan araştırmalara göre çocuklarda kemoterapi sonrası %90 oranında ağız yarası gelişmektedir. Kemoterapi alan hastalarda düzenli olarak günde 4 kez ağız bakımının enfeksiyon insidansını % 50 azalttığı bildirilmiştir. Stomatit kanser tedavisinin sık görülen bir komplikasyonu olsa da, Amstrong hemşireleri geliştireceği ve uygulayacağı ağız bakım protokolleri ile stomatitin önemli ölçüde azaltılabileceğini bildirmiştir. Oral mukozit profilaksisi veya tedavisi için, klorheksidin, benzidamin, nistatin, serum fizyolojik, tuz ve soda, klotrimazol vb. pek çok

antimikrobiyal ajan denenmiş olmakla beraber hiç birisinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Kemoterapi süresince yapılan ağız bakımında, kullanılan kimyasal ajanların etkinliğinden çok, yapılan bakımın sıklığı daha fazla önem taşımaktadır^(2, 11, 21).

Ağız yaralarında yatınlığı belirleyen en önemli faktörler; kullanılan ilaçlar, ilaç dozu, uygulama sıklığı, mevcut kanserin tipi ve kemik iliğinin baskılanma derecesidir^(9, 20). Genellikle ağrı, kanama, ülserasyon, ağız kuruluğu, tat değişikliği ve beslenme bozukluğu birbirini izler. Konuşmada güçlük ve yutma güçlüğü olur, sıvı ve besin alımının ağırlı ve yetersiz olması sonucunda dehidratasyon ve malnütrasyon oluşabilir^(5, 22).

Hemşirelik girişimleri;

- Hasta ve yakınlarına mukozitin önlenmesi ve yönetiminde ağız bakım teknikleri hakkında eğitim verilir. Kemoterapiden önce, ağız-diş dokularının ayrıntılı klinik ve radyolojik muayenesi ile yumuşak dokularda, dişlerde ve kemikteki patolojik değişimler tespit edilmeli ve gerekli tedaviler yapılmalıdır,

- Dudaklar kuru ise vazelin ya da E vitaminli prepe-
ratlar ile yumuşatılır,

- Bu dönemde hastanın beslenmesi devam ettirilir, vitamin ve proteinden zengin bir diyet verilir. Yumuşak, iyi pişmiş, ılık ve küçük parçalar halinde az miktarda sık sık beslenme sağlanır, bol sıvı alınmasına dikkat edilir. Asitli, tuzlu, sıcak, ekşi, baharatlı besinlerden kaçınılır,

- Ağız bakımı düzenli yapılır, hasta bebek ya da küçük çocuksa ağız bakımı; ağız bakım çubuğu veya gazlı bezi bikarbonatlı su ile ıslatarak, yumuşak hareketlerle dişler üzerindeki bakteri plağını uzaklaştırarak diş ve dişeti bakımı yapılır. Büyük çocuklarda ise yumuşak kıllı bir diş fırçası kullanılır,

- Yemeklerden önce ve sonra ağız bakımı verilir, ağız bakımında kullanılacak malzemenin niteliğine karar verirken çocuğun oral mukoz membran durumu değerlendirilir. Ağız mukozasında pıhtı varsa lezyon iyileşmeden pıhtıya dokunulmaz, lezyonlar ağırlı ise analjezik verilebilir veya lokal anestezi içeren solüsyonlarla ağız gargarası yapılır,

- Ağızda yara olup olmadığı günlük kontrol edilir. Bunu için sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiği, hastanın genel fiziksel ve beslenme durumu ve ağız boşluğunun gözlenmesi/muayenesi gibi subjektif ve objektif kriterleri içeren derecelendirme sistemi kullanılır^(2, 5, 7, 8, 11, 19, 21, 22).

VII. Yorgunluk

Kanserli çocuklarda sık görülen semptomlardan biri olan yorgunluğun nedeni multifaktöriyeldir. Literatürde kanser tedavisi gören çocuk ve genç hastalarda kansere bağlı yorgunluğun %70-100 oranında görüldüğü bildirilmektedir. NCCN(National Comprehensive Cancer Network)'in kansere bağlı yorgunluk yönetimi panelinde, kansere bağlı gelişen yorgunluğun tanımı ise en son şu şekilde yapılmıştır. Kanserle ilgili yorgunluk "her zaman yapılan işlevleri engelleyen kanser veya kanser tedavisi ile ilişkili olan yaygın, sürekli ve subjektif yorgunluk hissidir"^(2, 7-10, 13).

Hastalığın doğal seyri, kemoterapi ve radyoterapinin toksik birikimi, bulantı-kusma, malnütrasyon, hiper metabolizmanın eşlik ettiği tümör büyümesi, diyare, kronik ağrı, depresyon, anksiyete, anemi, elektrolit bozuklukları, uyku sorunları ya da hastalığa eşlik eden diğer sorunların giderilmesine yönelik kullanılan ilaçların yan etkisine bağlı olarak gelişebilir. Barsevick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kanser tedavisi alan hastalarda enerjiyi koruma ve aktivite yönetimine yönelik girişim uygulanan hastaların anlamlı olarak daha az yorgunluk yaşadığı bildirilmektedir^(2, 6-10, 13, 15). Yorgunluk, kontrol altına alınmadığında bireyin günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Hemşirelik girişimleri;

- Yorgunluğun nedenleri belirlenir, hasta ve yakınlarına yorgunluk hakkında eğitim verilir,

- Uykusuzluk varsa, çevresel faktörler önlenir, çocuğun gece en az 7-8 saat uyuması, gündüz uyku periyotları oluşturulması sağlanır,

- Aktivite kısıtlaması yapılır, dinlenme periyotları oluşturulur. Okula gitme, en çok tolere edilebilecek dönemlerde dikkate alınarak planlanır,

- Tedavinin tipine göre hafif egzersizler seçilir, enerji seviyesinin artmasına yardımcı olunur. Önemli uygulamalar enerjisinin en yüksek olduğu saatlerde yapılır,

- Proteinden zengin ve bol kalorili besinlerin verilmesi sağlanır, sıvı alımı artırılır,

- Dikkati başka yöne çekme, dinlenme-uyku, masaj, beslenme desteği, sosyalleşme gibi ilaç dışı yöntemlerde kullanılabilir,

- Hasta anemi belirti bulguları yönünden değerlendirilir,

- Hasta yorgunluk düzeyini izlemesi için her gün günlük tutmaya teşvik edilir^(2, 6, 8, 10, 13, 15).

KAYNAKLAR

1. Kebudi R., *Türk Onkoloji Dergisi*, 2006, Cilt 21, Sayı 1, Sayfa(lar) 037-041
2. Akgün Kostak M., Akan M., *Türk Onkoloji Dergisi*, 2011, Cilt 26, Sayı 4, Sayfa(lar) 182-192
3. Akdeniz Kudubeş A., *Türk Onkoloji Dergisi*, 2014; 29(3):120-124
4. Kebudi R., *Klinik Onkoloji Derneği, Çocukluk Çağı Kanserlerinde Gelişmeler*, 1-3
5. Özkan A., *Pediatric Onkoloji Kitabı, Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İstanbul*, 2009, 1267-1335
6. Uğur Ö., *Türk Onkoloji Dergisi*, 2014; 29(3):125-135
7. Yılmaz Esencan T., Doğan Merih Y., Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Cilt:41 Yıl:2010 Sayı:1 Sayfa:35-42
8. Baysal E., XVIII. Ulusal Pediatric Kanser Kongresi, *Pediatric Onkoloji Hastalarının Evde Bakımı*, S:164-168
9. Bal Yılmaz H., Karayağız Muslu G., Taş F, Başbakkal Z., Kantar M., *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24(3):122-127
10. Gül İnan D., Bingöl H., XVII. TPOG Ulusal Pediatric Kanser Kongresi, *Semptom Kontrolü*, 103-120
11. İlhan İ., Kutluk T., *Pediatric Onkoloji El Kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri*, 2009, 39-102
12. Ertem G., *Dirim tıp gazetesi*, 2008; Sayı:83 (56-63)
13. Molinas Mandel N., Onat H., *Kanser Hastasına Yaklaşım Kitabı, Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İstanbul*, 2012, 489-518
14. Çorapçıoğlu F., XVIII. Ulusal Pediatric Kanser Kongresi, *Onkoloji Kliniğinde Nutrisyon Desteği*, S:108-112
15. Can G., *Onkoloji Hemşireliğinde Kanuta Dayalı Bakım Kitabı, Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İstanbul*, 2010, 45-243
16. Can G., *Onkoloji Hemşireliğinde Kanuttan Uygulamaya Konsensus Kitabı, Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İstanbul*, 2014, 159-175
17. Akdeniz Kudubeş A., XVIII. Ulusal Pediatric Kanser Kongresi, *Kanserli Çocuklarda Nonfarmakolojik Ağrı Yöntemi*, S:138-146
18. Karaman S., XIII. Ulusal Pediatric Kanser Kongresi, *Ağrı Tedavisinde Farmakolojik Yöntemler*, 135-137
19. Gönderen H. S., Kapucu S., *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* (2009) 69-75
20. Yavuz B., Bal Yılmaz H., Karaman N., *Türk Onkoloji Dergisi*, 2011, Cilt 26, Sayı 4, Sayfa(lar) 157-162
21. Çavuşoğlu H., *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:398-406
22. Kılınç G., *2012 DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 26, Sayı 1, (Nisan) 2012, 75-83.



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa



T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fizik, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS, ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

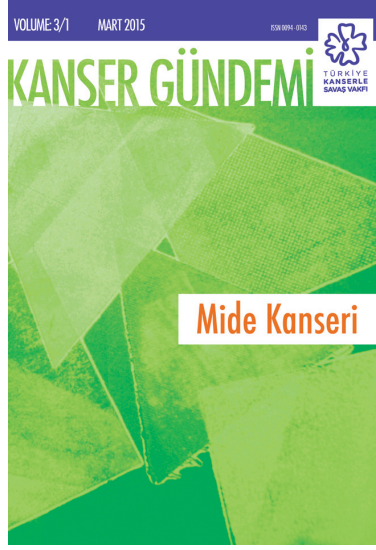
Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'ne gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'ne teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir. Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'ni destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi