

ÇOCUKLUK ÇAĞI NADİR TÜMÖRLERİ

Ayhan DAĞDEMİR*

Kanser çocuk ve adölesanlarda erişkinlere kıyasla daha az görülür. Bunlar başlıca lenforetiküler malign hastalıklar, merkezi sinir sistemi tümörleri, sempatik sinir sistemi tümörleri, retinoblastoma, renal tümörler, hepatik tümörler, kemik tümörleri, yumuşak doku sarkomları ve germ hücreli tümörlerdir (1) Bunun dışında kalanlar özellikle karsinomlar çocukluk çağında daha az sayıda görülürler ve nadir görülen tümörler başlığı altın da incelenirler (1,2). Bu kanserler çoğunlukla olgu sunumu şeklinde literatüre sunulmuş olup seri oluşturacak şekilde kısmen az sayıda yayın mevcuttur. Bu yazıda çocukluk çağının nadir görülen tümörleri yerleşim yerlerine göre gözden geçirilmiştir.

BAŞ-BOYUN YERLEŞİMLİ NADİR TÜMÖRLER:

Nazofaringeal Karsinom:

Nazal kavite ve farinks duvarından ve genellikle de Rosenmüller fossadan köken alan nazofaringeal epitelin primer malignansidir; lenfoepiteliyoma, transisyonel hücreli karsinom ve epidermoid karsinom isimleri de verilmiştir. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin <%1'ini, çocukluk çağı nazofaringeal neoplazmalarının %20-50'sini oluşturur (3). Erişkinlerde erkeklerde belirgin fazla gözlenirken çocuklarda bu predominans belirgin değildir. Belirgin coğrafik dağılım gösterir: İnsidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1/100.000 iken, Asya Ülkelerinde 8-25/100.000'dir (Irk, tütsülenmiş balık vb). Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkisi gösterilmiştir: Tümör dokusunda EBV DNA ve EBNA ekspresyonu gösterilmiştir (3). Dünya Sağlık Teşkilatına göre NK üç ayrı histopatolojik yapıdadır (4): Tip I: Keratinize skuamoz hücreli karsinom (Tip 1), non-keratinize karsinom (Tip 2) ve andiferansiye karsinom (Tip 3). Çocuk ve adölesanlarda en sık andiferansiye tip görülür, çok az bir kısmında non-keratinize karsinom saptanır. Tip 1. Tip 2 ve 3 EBV titrelerinde artış ile birlikte iken tip 1'de böyle bir ilişki gösterilememiştir (5).

Ortanca tanı yaşı 13'tür ve erkek çocuklarda daha sık görülür. Semptomların süresi ortanca 5 aydır. Boyun üst kısmında ağrısız kitle, servikal lenfadenopati en sık saptanan bulgulardır. Lokal tümör infiltrasyonuna bağlı işitme kaybı, seröz otit, tinnitus, nazal obstrüksiyon, epistaksis ve disfaji gelişebilir. Ayrıca trismus, görme kaybı, diplopi, disfaji, tat duyu bozuklukları ve omuz gevşekliği görülebilir. Hastalık en çok akciğer, kemik, mediasten, kemik iliği ve karaciğere metastaz yapar. Yaygın hastalıkta hipertro-

fik osteoartropati (eklem şişliği, çomak parmak, kemik ve eklem ağrıları), dermatomyozitis ve uygunsuz ADH salgısı gibi paraneoplastik bulgular gelişebilir (3-6). Klinik bulgular malign hastalıklardan lenfomalar, rabdomyosarkom, tiroid kanserleri ve beniyen bir durum olan juvenil anjiyofibrom ile karışır (4).

Tanı sırasında olguların %80'inde servikal lenf nodlarına yayılım ve %5 kadarında da uzak metastaz vardır. Nazofarinks bilgisayarlı tomografisi (BT) kemik yapılarla ilişkisini ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku yayılımını iyi gösterir. Metastatik hastalığın araştırılması için toraks BT, Kemik sintigrafisi, abdominal ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda kemik iliği ve beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesi gerekir. EBV VCA IgA ve ZEBRA protein konsantrasyonlarının çalışılması rekürrens monitorizasyonunda yararlı olabilir (4). Tanı biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Evrelendirme American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in önerdiği TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemine göre yapılır. Buna göre çocukların >%70'i evre III ve IV ile başvururlar (2).

Nazofarinksin cerrahisi zor olduğundan cerrahinin tedavide yeri genellikle biyopsi ile sınırlıdır. Nazofarinks karsinomunun primer tedavisi radyoterapidir. Primer uygulama alanı içinde nazofarinks, posterior nazal kavite, posterior maksiller sinüs, sfenoid ve kavernoöz sinüsleri içeren kafa tabanı ve supraklavikular bölge dahil olmak üzere servikal lenfatikleri içerir. Önerilen doz 35-65 Gy'dir (6).

Kemoterapi andiferansiye karsinomda özellikle önerilmektedir. Çocuk ve adölesanlarda da bu tip en çok görüldüğünden genellikle radyoterapiye ilave olarak kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Meta-analiz çalışmalarında radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin sağkalım, lokal kontrol ve metastaz sıklığının azaltılmasında belirgin katkısı olduğu gösterilmiştir, ancak neoadjuvan kemoterapinin böyle bir etkisi saptanırken radyoterapi sonrası kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Rekürren hastalıkta kemoterapi uygulanmalıdır. Kombinasyonlarda en çok sisplatin, metotreksat ve 5-floro-urasil (5-FU) kullanılır. Bundan başka bleomisin, epirubisin, interferon B gibi ajanlar da kullanılır (4). Sağkalım erken evre (T1 ve T2) olgularda %75-80'e ulaşırken, ileri evre (T3-T4) olgularda ancak %40 düzeyindedir (3).

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Tiroid Kanserleri:

Tiroid bezinden köken alan kanserler en sık görülen endokrin tümörler olup, 15 yaş altındaki çocukluklarda kanserlerin yaklaşık %1,5'ini, baş-boyun tümörlerinin %7'sini oluştururlar. Görülme sıklığı 7-12 yaşlarında artar, kanserlerin 2/3'ünü kızlar oluşturur(7).

Çocuklarda baş-boyun bölgesine alınan radyasyon tiroid kanseri gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür (2). Çocukluk çağı kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi almış hastalarda tiroid kanserine gelişme riski 53 kat artmıştır (7). Tiroid bölgesine radyasyon alan 5 yaşın altındaki bir çocukta tiroid kanseri gelişme riski daha büyük çocuklara göre 5 kat, erişkinlere göre ise 8 kat daha fazladır (8). Çernobil kazasından sonra tiroid kanserlerinde artış saptanmıştır (9). Dishormonogenezis, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroitidinden sonra tiroid kanseri gelişebilmektedir. Cowden hastalığı, Gardner sendromu, multipl endokrin neoplazilerde de tiroid kanseri daha sık görülmektedir (7).

Tiroid onkogenezisinde büyüme faktörleri (TSH, epidermal büyüme faktörü), TSH reseptör aktivasyon mutasyonları, onkogen aktivasyonu (RET, RAS) ve lokal büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-1, transforme edici büyüme faktörü-a) rol alabilir (7). RET proto-onkogenini (10q11.22) kapsayan ve transmembran reseptör tirozin kinaz molekülünü aktive eden rearrangementler radyasyona bağlı gelişen tiroid kanserlerinde yaygın olarak saptanır (2).

Tiroid bezinde nodül ve/veya servikal lenf nodlarında büyüme en sık başvuru nedenidir (4). Hastalar çoğunlukla ötiroiddir (7). Solunum yolu obstrüksiyonu, ses kısıklığı, disfaji gibi lokal semptomlar ancak tiroid nodülü ve guatr birlikteliğinde görülebilir. Tanı anında çocukların %50'den fazlasında lenf nodu metastazı, %20 kadarında ise akciğer metastazı saptanmaktadır (2)

Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Tiroglobulin düzeyleri yüksek bulunabilir ancak benign olaylar da da yüksek olabildiği için tanıdan ziyade kansinom olgularının postoperatif monitorizasyonunda daha yararlıdır. Ultrasonografi palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında, bazen de nodülün benign-malign ayırımında yardımcıdır. Tiroid sintigrafisinde saptanan soğuk nodüllerin malign potansiyeli yüksek olmakla beraber diğer nodüllerinde bu potansiyele sahip olduğu unutulmamalıdır. Oktreotid sintigrafisi medüller tiroid kansinoma olgularında yararlıdır (7). Tiroidin nodüler hastalıklarının tanısında ve cerrahi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Çocuklarda kooperasyon ve sedasyon güçlüğü, boyunun daha küçük olması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi erişkinlere göre daha zordur. Bu nedenle küçük çocuklarda servikal lenf nodu biyopsisi veya açık biyopsi önerilmektedir. Tiroid nodülleri erişkinlere göre çocuklarda daha az görülür ve bir çocuk-

ta soliter tiroid nodülü varsa bunun malign olma şansı %15-20'dir (2). Tiroid kansinomlarının evrelemede TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (7).

Tiroid kansinom olgularının %60-65'ini papiller kansinom ve %10-20'sini folliküler kansinom oluşturur. Bu iki tümör histolojik olarak diferansiye kansinom adı altında yer alırlar ve tiroid kansinomlarının %80-95'ini oluştururlar. Medüller kansinom %5-10 olguda saptanırken, anaplastik kansinom <%1 olguda saptanır (4).

Tiroid kansinomlarında en çok tercih edilen cerrahi tedavi total ya da totale yakın tiroidektomidir. Lenf nodu tutulumu saptandı ise lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. 1.5 cm'den küçük unilateral mikrokarsinom olgularında lobektomi uygulanabilir. Total tiroidektomi radyoaktif iyotun metastaz ve rekürrenslerin tanı ve tedavisinde kullanımını kolaylaştırmaktadır. Tiroglobulin tümör belirleyicisi olarak total tiroidektomi yapılmış olgularda kullanılabilir. Total tiroidektomi yapılsa bile %20'den fazla olguda akciğer metastazı olduğundan radyoaktif iyot (131I) tedavisi önerilir. Radyoaktif iyot 6 ayda bir tekrarlanan kürlerle uygulanabilir ve çoğu olguda 1 yada 2 uygulama yeterli olmaktadır. Tiroid hormon replasmanı tirotropinin malign hücreler üzerine olacak stimülasyonunu ortadan kaldırmak için ablasyon tedavisini takiben hemen başlanmalıdır (2,7-10). Kemoterapinin tiroid kansinomu tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Büyük kitleli rekürren diferansiye tiroid kansinomu olgularında ve anaplastik kansinomlu olgularda lokal kontrol amaçlı doksorubisin ile birlikte eksternal radyoterapi önerilir (7).

Metastatik hastalık daha fazla olmasına rağmen çocuklarda diferansiye tiroid kansinomlarının prognozu erişkinlere göre daha iyidir. Metastatik olgularda 10 yıllık yaşam şansı %95'lere varırken, erişkin metastatik olguların yaklaşık yarısı 5 yılda kaybedilmektedir (10). Genel yaşam hızları %89-98 arasında değişmektedir. On yaşın altındaki vakaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Tanı anında lokal invazyon ve uzak metastazın bulunması, tümör hacminin >4 cm olması prognozu kötü etkilemektedir (8).

Esteziyonöroblastoma (Olfaktör nöroblastoma):

Nazal nöroepitelyumdan köken alır ve orbitaya, sinüslere veya frontal loba uzanım gösterebilen nazofaringeal bir kitleye neden olur ve buna bağlı semptomlar oluşur. Erkeklerde ve adölesan dönemde görülme eğilimindedir. Metastaz yapması olağan dışıdır. Tedavisi esas olarak cerrahi ve radyoterapidir, seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapi uygulanabilir. Uzun süreli sağkalım %60-80'lerdedir (4).

Oral Kanserler:

Çocuklarda ağızda tümör ve tümör benzeri lezyonların >%90'ı benign karakterdedir. Bunlardan odontojenik olanlar odontom ve ameloblastom, non odontojenik olanlar fibrom, hemanjiom ve papillomdur. Tümör benzeri lezyon-

lar içinde lenfanjiom ve granulom vardır. Bu tümörlerde cerrahi eksizyon büyük oranda yeterlidir. Çocuklarda oral tümör biyopsilerinin sadece %3-13'ünde malign tümör bulunur ve bunlardan Burkitt lenfoma ve rabdomyosarkom en sık rastlananlarıdır. Skuamöz hücreli karsinom son derece nadirdir. Adölesan skuamöz hücreli karsinom olguları Fanconi aplastik anemisi açısından incelenmelidir (4,11).

Tükrük Bezi Tümörleri:

Tükrük bezi tümörlerinin %85'i parotis bezinden köken alır. Çoğu beniyin olmakla birlikte mukoepidermoid karsinoma, asinik hücreli karsinoma, rabdomyosarkoma, adenokarsinom ve andiferansiye karsinoma gibi malign oluşumlar da gözlenebilir (4). Sialoblastom yenidoğanlarda görülen nadir bir tükrük bezi tümörüdür ve primitif embriyonik tükrük bezi yapıları içerir. Tükrük bezi tümörlerinde tedavi esas olarak cerrahi ekzisyonudur. İnkomplet rezeksiyon yapılan olgularda radyoterapi uygulanır (3,4,12).

Laringeal Tümörler:

Laringeal tümörlerin çoğu beniyin özelliktedir. Rabdomyosarkoma larinksin en sık görülen malign tümörüdür ve polip ve papillom gibi beniyin tümörlerle birlikte olabilir ve genellikle ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve boyunda lenfadenopati başvuru nedenleridir. Papillomatozis, papillomavirüs ile birlikteliği bildirilen larinks duvarının beniyin tümörüdür. Lazer cerrahisi teknikleri ile en iyi sonuç alınır. Dörtten fazla cerrahi ekzisyon yapılan olgularda interferon uygulanması önerilir. Rekürren papillomatozisli olguların 1/3'ünde laringeal kanser geliştiği unutulmamalıdır (3,4).

TORAKS YERLEŞİMLİ NADİR TÜMÖRLER:

Meme Kanseri: Çocuklarda en sık görülen meme kanseri fibroadenomdur (13). Genellikle memenin üst dış kadrantlarında yer alır ve menstruasyon sırasında boyutunda artma ve hassasiyet saptanması tipiktir (2). Bu tümörlerin çoğunun biyopsi gerekmeksizin sadece izleme regresyona uğradığı görülmeye karşın nadiren fillodes tümörlerine malign transformasyonu bildirilmiştir (4). Hızlı büyüme fibroadenom şüphesini uyandırır ve biyopsi ya da eksizyon gerekebilir. Çocuklarda meme karsinomu olgularının %15'inin erkeklerde görüldüğünün unutulmaması gerekir (2). Özellikle Hodgkin lenfomalı kızlarda toraksa radyasyon uygulanmış olması karsinom riskini 20 kat arttırır (3). Bu nedenle bu olgularda 25 yaşından sonra veya radyasyondan 10 yıl sonra mamogram önerilir. Lösemi, rabdomyosarkom ve lenfomada (HIV enfeksiyonu ile birlikte) meme metastazı görülebilir (4).

Bronşial tümörler: Bronşial adenom beniyin özellikte olan endobronşiyal tümördür. malign özellikte olan tümörler karsinoid tümör, mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomdur. Bronşiyal tümörlerin %80-85'ini karsinoid tümörler oluşturur. Bu tümörler kısmi bronş obstrüksiyonu sonucu oluşan öksürük nedeniyle prezente olurlar, rekürren pnömoni ve hemoptiziye yol açabilirler.

Semptomlar aylar ve yıllarca devam edebilir ve bazen astma tanısı konulabilir. Karsinoid tümörde metastaz ancak %6 oranındadır ve eksizyon sonrası rekürrens %2 kadardır. Buna karşın atipik karsinoid tümör tanısı sırasında %50 oranında metastaz yapmıştır. Okreotid nükleer sintigrafisi metastazları göstermede yararlı olabilir. Bronşiyal tümörlerde prognoz iyidir. Endoskopide bronşiyal tümörlerin çoğu görülebilir olmasına karşın hemoraji riski nedeniyle endoskopik rezeksiyon önerilmez. Bronkografi ve tomografi yardımcı tanı yöntemleridir (4,14).

Akciğerin epitelyum kökenli kanserleri son derece nadirdir ve genellikle ileri evre ve kötü histolojiye sahiptir. Tutulmuş lenf nodları ile birlikte konservatif pulmoner rezeksiyon yapılmalıdır. Segmental bronşiyal rezeksiyon (Sleeve rezeksiyon) mümkünse tercih edilmelidir. Metastaz olmadığı sürece kemoterapi ve radyoterapinin yeri yoktur (4).

Plöropulmoner blastom: Oldukça agresif seyirli bir tümördür. Konjenital akciğer kistlerine eşlik edebilir. Tümör genellikle akciğerin periferine lokalizedir ancak nadiren mediasten, diyafram ve/veya plevra kökenli olabilir (4). Başlıca üç subtipi vardır: kistik (tip I), kistik-solid (tip II) ve solid (tip III). Tip I en iyi prognoza sahiptir (2). Ortanca tanı yaşı 34 aydır. Olgular genellikle solunum sıkıntısı, ateş, öksürük, anoreksi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla başvururlar. Tedavide lobektomi veya pnömonektomi yanında rabdomyosarkom benzeri protokollerin uygulanması önerilir. Radyoterapinin yeri tartışmalı olmakla birlikte çoğunlukla önerilir (3,15,16).

Özofagus kanseri: Başlıca klinik bulgular yutma güçlüğü ve kilo kaybıdır. Bazen kusma, öksürük, hemoptizi ve hematemez gelişebilir. Baryumlu kontrast grafi, endoskopi ve biyopsi ile tanısız yaklaşım yapılır, çoğu skuamöz hücreli karsinomdur, sarkomlarda gelişebilir, erkeklerde daha sık görülür. Beniyin tümörleri arasında leiomyom ilk sıradadır. Nadiren tam rezeksiyon yapılabilen özofagus kanserlerinde prognoz kötüdür. Eksternal radyoterapi, intrakaviter radyoterapi ve platin deriveleri ve etoposid gibi ajanları içeren kemoterapi protokolleri uygulanır (3,4)

Timoma ve Timik Karsinom: Erişkinlerin aksine timoma ve timik karsinom çocuklarda son derece nadirdir bu nedenle çocuklarda timik kitlelerde öncelikle lösemi, lenfoma, germ hücreli tümör gibi daha sık görülen tümörler düşünülmeli ve araştırılmalıdır (2,17). Myasteni gravis, polimiyozitis, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, tiroit, saf eritroid anemi ve hipogamaglobulinemiye eşlik edebilir. Hipertiroidi, Addison ve panhipopitüitarizm gibi endokrin bozukluklar da timomaya eşlik edebilir. Timoma ve timik karsinom genellikle rutin akciğer grafisi çekimlerinde saptanırlar. Öksürük, yutma güçlüğü, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı ve nefes almada zorluk olabilir. Bu tümörler yavaş büyürler ancak potansiyel invaziftir. Tedavide amaç tam cerrahi rezeksiyondur. İnvazif olgularda rad-

yoterapi gereklidir. Platinum içeren kemoterapi protokolleri ileri evre ve radyoterapiye yanıt vermeyen olgularda önerilir. İnvazif olgularda prognoz kötüdür (2-4,17).

Kalp Tümörleri: Kalp tümörlerinin çoğu beniyen özellikte olup miksom, rabdomyoma ve nörofibromlardan ibarettir. Malign teratom ve rabdomyosarkom malign tümörlerin başlıcalarıdır. Çocukluk çağında en sık görülen beniyen tümör olan rabdomyomalı olgularda tüberoskleroz birlikteliği %96'lara varmaktadır. Rabdomyomaların çoğu spontan regresyon gösterirler. Kalp tümörlerinde hastalar ritim bozukluğu, kalpte büyüme, perikardiyal efüzyon veya konjestif kalp yetmezliğine ait semptomlarla başvururlar (3,4)

Mezotelyoma: Akciğer, kalp ve abdominal organların etrafını saran zardan gelişen tüm mezotelyoma olgularının sadece %2-5'i ilk iki dekatta gözlenir. Erişkin mezotelyomalarının etiolojisinde yer alan asbestin çocuklarda yeri bilinmemektedir. Radyasyon alanlarında mezotelyoma gelişebilir. Mezotelyoma çocuklarda genellikle yavaş seyirlidir ve daha iyi prognoza sahiptir. Difüz ve invazif tiplerinde prognoz kötüdür (4). Radikal cerrahi eksizyon yanında özellikle Ewing sarkomu tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar kullanılır (2). Radyoterapi palyatif amaçlı önerilir. Multimodal tedavi ile erken evrelerde 5 yıllık yaşam %50 dolayındadır (3)

ABDOMİNAL YERLEŞİMLİ NADİR TÜMÖRLER:

Mide kanseri: Gastrik kansinomların sadece %1-3'ü 30 yaşın altında ve %0.05'i çocuk ve adölesanlarda saptanır. Epigastrik bölgede rahatsızlık, kilo kaybı ve iştahsızlık en sık rastlanan şikayetlerdir. Bu yakınmalara demir eksikliği anemisi eşlik edebileceği gibi metastaz olana kadar da semptom vermeyebilir. Çocuklarda mide kökenli malignensilerin çoğunluğunu lenfomalar veya diğer yumuşak doku sarkomları oluşturur ve <%5 olguda kansinom saptanır (3). MALT lenfomaların Helicobacter Pylori enfeksiyonu ile ilişkisi vardır. Tanı genellikle gastroskopi sırasında şüpheli lezyonlardan alınan biyopsi ile konur (18,19). Mide kansinomu tedavisinde negatif cerrahi sınırlarla birlikte tümörün tam rezeksiyonu önerilir (3). Subtotal gastrektomi ve lenf nodu rezeksiyonu yapılmalıdır. Tam rezeksiyon yapılamayan olgularda radyoterapi ile birlikte 5-FU ve irinotekan gibi kemoterapötik ajanların kullanımı önerilir. Nitrozoüre, sisplatin, doksorubisin, etoposid ve mitomisin-C kullanılan diğer kemoterapötik ajanlardır (3,4,20).

Pankreas kanseri: Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda pankreas kanseri denilince başlıca pankreatoblastom ve Frank tümörü akla gelir. Son derece nadir görülen ekzokrin tümörleri içinde erişkinlerde olduğu gibi duktal adenokarsinom en sık görülenidir (2). Çoğunlukla zayıflama ve ağrı şikayeti vardır ve genellikle büyük abdominal kitle ile prezente olur. Pankreas başında yerleşmiş tümörler mekanik obstrüksiyon ile sarılık, intestinal kanama, venöz obs-

trüksiyonla varis kanaması, asit oluşturabilir (2,3).

Eskiden infantil pankreatik kansinom denilen pankreatoblastom çocuklarda en sık görülen pankreas tümörüdür. Ortalama 4,5 yaşta tanı alırlar. Ağrı, bulantı, kusma ve karında kitle ile başvururlar. Serum alfa-fetoprotein yüksekliği pankreatoblastom şüphesini uyandırır. Hepatoblastom benzeri protokollerle tedavi edilmesi önerilir (3,4,21).

Pankreasın papiller ve kistik tümörü olan Frantz tümörü daha çok genç kadınlarda görülür ancak olguların yaklaşık 1/3'ü 16 yaş altındadır. Görüntüleme yöntemleri ile değişen derecelerde kistik değişiklikler gösteren iyi sınırlı bir kitle saptanır. Malign potansiyeli düşüktür ve tek başına cerrahi eksizyonla kür sağlanabilir. Son derece nadir metastaz yapar. Çocuklarda prognoz erişkinlere göre daha iyidir. İnoperabl rezidüel hastalık veya progresif hastalıkta kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir (2,22)

Pankreasın ekzokrin tümörleri duktal adenokarsinom, malign papiller kistik kansinom, insülinoma, gastrinoma, skuamöz hücreli kansinom, asinik hücre kansinomu. Prognoz erişkinde olduğu gibi kötüdür, kemo ve radyosensitif değildir. Erken tanı konan ve total olarak çıkarılan tümörlerde prognoz daha iyidir, çeşitli cerrahi yöntemler içinde pankreatikoduodenektomi standard ameliyat yöntemidir. Radyoterapi deneyimi çocuklarda azdır (2,4).

Kolorektal kanserler: Bazı polipozis sendromları (familial adenomatöz polipozis, Turcot, Oldfield, Gardner, Peutz-Jegher, Rendu-Osler-Weber sendromları) ve lifli besinleri az tüketme, fazla pişmiş kırmızı et tüketimi gibi beslenme alışkanlıkları ilgisi olan kolorektal kansinomun 20 yaş altında insidansı yaklaşık 1/1 milyondur. Çocuklarda 15 yaş civarında pik yapar ve erkeklerde daha sık saptanır. Pestisit ve herbisitlerin çok kullanıldığı bölgelerde daha sık saptandığı bildirilmiştir. Ülseratif koliti olanlarda da risk artar ve nörofibromatozis tip I olgularında multipl kolon kansinomları bildirilmiştir (3).

Çocuklarda saptanan kolorektal kanserlerin %20-30'unda tanımlanabilir bir genetik yatkınlık vardır. Normalde barsak lümen duvarını oluşturan hücrelerin proliferasyonunu inhibe eden ve polip gelişimini önleyen APC (adenomatöz poliposis coli) genindeki bir defekt sonucu multistep tümörögenezisin meydana geldiği familial adenomatöz polipozis koli sendromunda kolon kanseri riski artmıştır (3). Bu olgularda kolon kanseri riski nedeniyle profilaktik kolektomi önerilmektedir ve daha erken rezeksiyonu gerektirecek semptomatoloji olmadığı sürece bu işlem 15-18 yaşlarda gerçekleştirilmelidir (23).

Kolorektal kanserlerde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre semptom verir. Erişkinlerden farklı olarak sağ kolona yerleşme olasılığı yüksek olduğundan sessiz seyredebilir. Konstipasyon veya ishal şeklinde veya dışkı kalibrasyonundaki değişiklikler, iştah azalması, kilo kaybı, karın-

da kitle, dışkıda kan, tenezm yakınmaları olabilir (4). Kolorektal kanser barsağın mukozal yüzeyinden başlar, nadiren eş zamanlı olarak birden fazla kanser tipi bir arada olabilir veya multipl lezyonlar aynı veya farklı histoloji ve evrede olabilir. Şüpheli olgularda dışkıda gizli kan, karsinoembriyonik antijen, direkt veya fiberoptik kolonoskopi, konvansiyel radyografik çalışmalar önerilir. Tümör yayılımının araştırılması için toraks ve batin BT, kemik sintigrafisi (eğer pozitifse kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi) yapılmalıdır. Son yıllarda PET-BT'nin hepatik ve peritoneal yayılımı göstermede diğer yöntemlere göre daha hassas olduğu saptanmıştır. Kolonoskopi veya laparotomi ile biyopsi alınmalıdır. Erişkinlerin aksine çocuklarda kolorektal kanserlerin yarısından fazlası kötü diferansiye müsinöz adenokarsinomdur. TNM sistemine göre evrelendirme yapılır (3,24).

Kolorektal kanserde cerrahi uygulanmazsa kür beklenmesi neredeyse olanaksızdır. Cerrahide tümörü besleyen major vasküler yatakla birlikte tümürlü organ veya dokunun enblok olarak rezeksiyonu temel prensiptir. Anastomoz uçlarında en az 5 cm'lik sağlam barsak bulunmalıdır. Ayrıca cerrahi sırasında evreleme amaçlı olarak büyümüş veya tutulum olduğu düşünülen lenf nodları da çıkarılmalı, karaciğerden ve overlerden biyopsi alınmalı, tam omentum rezeksiyonu da yapılmalıdır (3,4,25).

Rektosigmoid bölgenin veya anüsün tümör ile tutulumu tani sırasında inoperabl olarak kabul edilir, bu olgularda rezeksiyon öncesi 5-FU içeren kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Kemoterapide kullanılan diğer ajanlar irinotekan, oksaliplatindir. EGFR ve VEGFR monoklonal antikörleri olan cetuximab ve bevacizumab'ta son yıllarda kullanıma giren ajanlardır İntraoperatif radyoterapi mezenter veya mezenterik lenf nodlarına metastaz yaptığı bilinen hastalarda önerilir. İleri evre olgularda sadece birkaç hastada kür elde edilebilmiştir (3,4,24,25).

Karsinoid tümör: En sık apendikse olmak üzere, bronş, özofagus, ince barsak, kolon, appendiks, pankreas veya overde lokalize olabilen, bazen de primer tümörün saptanamadığı tümörlerdir. Kızlarda daha sık rastlanır. Lenf nodu metastazı, omentuma yayılım veya tümör boyutu >2 cm olmadıkça tedavi gerekmez. Bu tümörler kromafin hücrelerden derive olduklarından kan ve idrarda serotonin artışı ile karakterize karsinoid sendrom tablosuna olurlar: 5-hidroksitriptamin ve histamin artışına bağlı olarak periyodik flushing, ishal, bronkokonstriksiyon, periferik vazomotor semptomlar ve siyanoz atakları ortaya çıkar. İdrarda 5-hidroksi-indol asetik asit artmıştır, octreotid sintigrafisi ve 24 saatlik idrarda 5-hidroksi-indol asetik asit düzeyi ölçümü tanıyı doğrular. Tedavi cerrahidir, tümör malign karakterde ve metastazlar varsa doksorubisin içeren kemoterapi yararlı olabilir. Octreotid ve ondansetron gibi ajanlar semptomlarda palyasyon sağlayabilir (3,14).

Adrenal Korteks Karsinomu: Adrenal korteks karsinomları çocuklarda 3.5 yaşta ve erişkinde 57 yaşta pik insidan-

sa sahiptir. Çocuklarda adrenokortikal karsinomların çoğu hormonal olarak aktiftir ve virilizasyon bulguları ile gelir. Ayrıca Cushing sendromu ve hipertansiyona ait semptomatoloji ve karında kitle ile de başvurabilirler. Nadiren insidentaloma şeklinde tarama sırasında saptanır. Adrenokortikal karsinomlu çocuklarda sıklıkla Li-Fraumeni sendromu vardır. Ayrıca Beckwith-Wiedemann sendromu, hemihipertrofi ve MEN tip I'e de eşlik edebilir. Şüpheli olgularda radyolojik görüntülemeler yanında sürrenal korteks hormonları çalışılmalı ve deksametazon süpresyon testi yapılmalıdır. Kitleden yapılan biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesinde adenom ve karsinom ayrımı zor olabilir. Komplet radikal cerrahi rezeksiyon küçük tümörlerde küratif olabilir. İnkompert rezeksiyon yapılan olgularda kemoterapi ve/veya mitotan uygulanır. Radyoterapi, genellikle önerilmez (2-4,26).

Renal Hücreli Karsinom (Grawitz tümörü, Hipernefroma):

On beş yaş altında son derece nadir olmakla birlikte 15-19 yaş arası dönemde görülen böbrek tümörlerinin 2/3'ünü oluşturur. Von Hippel Lindau sendromu, tuberoskleroz, orak hücreli anemi ve nöroblastoma eşlik edebilir, üçüncü kromozomu içeren translokasyonlar familial renal hücreli karsinom olgularında saptanır. Karında kitle, karın ağrısı veya hematüri ile başvurabilir. Primer tedavisi nefrektomidir. Lenf nodu tutulumu olan ancak metastatik olmayan çocuklarda adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Metastatik hastalarda kemoterapötik ajanlar yanında interferon alfa ve interlökin gibi immünmodülatörler önerilir. Evre I-II olgularda sağkalım %55 civarında iken evre III ve IV olgularda bu oran %23'tür (3,4).

Gastrointestinal stromal tümör: On yaş altında kız çocuklarda daha sık görülür, anemiye neden olan gastrointestinal kanama ile başvururlar. Lokalize veya multifokal hastalık şeklinde prezente olabilir. Erişkinlerde saptanan Kit yada PDGFA mutasyonu çocuklarda bulunmadığından imitinab mesilat tedavisine yanıt vermez. Adölesan dönemde ve genç erişkin dönemde saptanan olgular da bu mutasyon saptanabilir (4).

Mesane Karsinomu: En sık transisyonel hücreli karsinom saptanır ve genellikle hematüri ile prezente olur. Erişkinlerin aksine çocuklarda bu olgular düşük dereceli ve yüzeysel olmaya eğilimlidir ve transuretral rezeksiyon sonrası prognozu oldukça iyidir. Nadiren skuamöz hücreli karsinom veya daha agresif karsinomlar saptanır. Erişkin mesane karsinomunun %50'sinin etiolojisinde saptanan sigara içimi çocuklarda yoktur, alkilleyci ajan kullanılan hastalarda ilerde mesane karsinomu gelişme riski artmıştır (4,27).

DERİ TÜMÖRLERİ:

Çocuklarda derinin beniyen lezyonları sık görülmesine rağmen malign tümörleri oldukça nadirdir. Malign tümörler içinde en sık görüleni malign melanomdur. Melanom insidansı çocuklarda 0,7/milyon, adölesanlarda 12,9/milyondur. Daha nadir olarak bazal hücreli karsinom ve skuamoz

hücreli karsinom da görülür ve her ikisinin birlikte insidansı sırasıyla çocuk ve adölesanlar için sırasıyla 0,3 ve 3,7/milyondur (28).

Hayvanlarda güneş ışınındaki ultraviyole A (UVA) (320-400 nm) dalgalarının melanom, ultraviyole B (UVB) (290-230 nm) dalgalarının skuamoz hücreli karsinoma neden olduğu gösterilmiştir. Kısa sürede yüksek oranda güneş ışığına maruz kalmak melanom riski oluştururken kümülatif maruz kalma daha çok bazal hücreli karsinom ve skuamoz hücreli karsinom için risk oluşturur. Güneşte çillenen, kolay güneş yanığı oluşan, açık tenli kişiler daha hassastır. Yanık skarı, kronik inflamasyon ve irritasyon (sifiliz, SLE, lupus vulgaris, osteomyelit sinus ağzı, nevüs sebaceus, distrofik epidermolizis büloza, poikiloderma konjenitale, porokeratosis mirbelli) alanında deri kanseri gelişme riski artmıştır. Radyoterapiden sonra deri kanseri gelişimine kadar geçen latent dönem 20 yıldır. Ancak çocuklarda bu dönem 3-5 yıla kadar kısalabilmektedir (3,27-32). Kseroderma pigmentozum, Bloom sendromu gibi DNA tamir bozukluklarında ve primer ve sekonder immün yetmezliklerde de deri kanseri riski artmıştır (3,33). Kaposi sarkomu çoğunlukla HIV enfeksiyonu olan veya transplantasyon yapılan çocuklarda human herpes virus 8 (HHV-8) ile ilişkili nadir görülen bir multifokal, anjiyogenik-inflamatuvar neoplazmdır (33).

Malign melanom: Çocuklardaki malign deri tümörleri içinde en sık görülenidir (4). Prepubertal dönemde son derece azdır ancak 15-19 yaş grubundaki kanserlerin %7,1'ini oluşturur ve tiroid karsinomunun ardından ikinci sıklıkta görülen karsinomdur. Ortanca tanı yaşı 15'tir ve kızlarda daha sık görülür (3,32-34).

Risk Faktörleri (3):

Konjenital ve infantil melanom: Çoğu doğumdan önce veya ilk yıl içinde orta büyüklükte veya dev nevuslardan gelişir. Tranplasental aktarılan en sık tümör melanomdur. Dev konjenital melanositik nevüs: Hayat boyu melanom gelişme riski %4,1-%8,5'tir.

Kseroderma pigmentozum: 20 yaş altı olgularda deri kanseri riski 100 kat artmıştır. Bu olguların %5'inde ortanca 19 yaşta melanom gelişir.

İmmünosupresyon: İmmün yetmezlikli olgularda melanom riski 3-6 kat, Hodgkin lenfomalı olgularda 8 kat artmıştır.

Nörokütanöz melanozis: Büyük yada çok multipl konjenital nevüslerle birlikte meningeal melanozis/melanomdur. Olguların %64'ünde leptomeningeal melanom gelişir.

Çevresel ve genetik faktörler: Aile öyküsünün pozitifliği melanom gelişim riskini 4-5 kat artırır. Aile öyküsü olan melanoma olgularında %40'lara varan oranda 9p21de lokalize p16 (CDKN2, MST1) geninde delesyon saptanmıştır. Bu gen hücre siklusunu kontrol eden, bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p16INK4a proteinini kodlayan bir

tümör süpresör genidir. Genellikle açık saç renkli, mavi gözlü ve beyaz tenli kişilerde melanom daha sık görülür(4). Albinizm bir diğer risk faktörüdür (30). Displastik nevüs veya atipik mol melanom için potansiyel bir prokürsördür.

Melanom kısmen etrafı silik periferel genişleme gösteren kısmen düz kompleks renkli primer lezyonlar şeklindedir (ABCD: Asymetry, Border irregularity, Color variegation, Diamater >6mm) (30). Sessiz büyüme fazı (radyal büyüme fazı) yıllarca sürebilir. Bu aşamada tümör metastaz yapmaz. Derin dokulara yayıldığı zaman (vertikal büyüme fazı) metastaz yapar. Klinik bulgular genellikle daha önceden mevcut bir molde kanama, kaşıntı, renk değişikliği, his değişikliği, ağrı, yanma, palpe edilebilir deri altı dokusu ve palpabl lenf nodudur. Özellikle çocuk olguların %60 kadarında tanı gecikmesi olmaktadır. En sık bölgesel lenf nodlarına, diğer deri ve deri altı bölgelerine daha az sıklıkla da akciğer, karaciğer ve beyine metastaz görülmektedir. Lezyonun derinliği, evreleme ve prognozda en önemli kriterdir ve 0.76 mm'den daha ince tümörlerde prognoz oldukça iyidir. Histopatolojik olarak beniyen bir lezyon olan spitz nevi (=juvenil melanom) ile ayırımı zorluk teşkil edebilir (3,32).

Tedavide kalınlığı 1mm ve daha ince lezyonlar, 1 cm'lik sınırla, 1-4 mm'lik lezyonlar 2 cm'lik sınırla ve 4 mm ve üzerindeki kalınlıklarda en az 2 cm'lik sınırla cerrahi eksizeyonla çıkarılır (3). Lokalize yüksek riskli grupta cerrahi sonrasında interferon-alfa 2b'nin yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir. Yaygın hastalıkta vinkristin, aktinomisin-D, dakarbazin, siklofosamid, sisplatin ve etoposid içeren kombine kemoterapötikler önerilir. İnterlökin-2, interferon-alfa, BCG aşılması, sıcak şok proteinleri ile aşılama gibi immünoterapi yöntemleri seçilmiş olgularda uygulanabilmektedir (32). Radyoterapi beyin metastazı olan vakalar, parotise ve servikal lenf nodlarına metastaz yapma riski taşıyan baş-boyun malign melanomları gibi sınırlı endikasyonlarda uygulanmaktadır. Lokalize hastalıkta 10 yıllık genel yaşam %84'dür. Nodal ve uzak metastazı varsa sırasıyla %60'a ve %25'e düşer (31).

Güneşten korunma özellikle çok sayıda melanositik nevüs gelişimini kontrol edebilmekteyken malign melanom üzerindeki koruyucu etkisi tartışmalıdır ancak malign melanom insidansının yüksek olduğu bölgelerde güneşten korunmaya yönelik toplum eğitimi melanom insidansını azalttığı saptanmıştır. Atipik melanositik nevüs olgularında veya ailede melanom öyküsü olan olgularda vücut fotoğrafları çekilerek nevüs haritası çıkarılmalı, şüpheli lezyonlar çıkarılıp incelenmelidir. Hem ultraviyole A hem de B üzerine etkili olan koruma faktörü 30'un üzerindeki koruyucular önerilmelidir. Ayrıca saat 10 ile 15 arası güneşten kaçınılmalıdır (34).

Skuamoz hücreli karsinom daha çok kronik irritasyon alanında, yanık ve radyoterapi skarında veya kseroderma pigmentozum gibi hastalıkların varlığında görülür. Erişkin-

lerde papilloma virusun değişik suşlarının bazı skuamöz hücreli karsinom vakalarında sorumlu olduğu gösterilmiştir. En sık yüzde, el ve ön kolun dorsal yüzünde lokalizedir. Lezyonlar genellikle donuk kırmızı, telenjektaziler içeren, geniş indurasyon alanı ile çevrili, merkezi kabuklu, yüzeyi ülsere plak benzeri nodüller şeklindedir ve egzama, enfeksiyon, travma veya psöriyazis ile karışabilir. Bazal hücreli karsinom genellikle ülsere lezyonlar üzerinde ve güneşe maruz kalan bölgelerde gelişir. Radyoterapi bu lezyonların şiddetini arttırdığı gibi multipl olmasına da neden olabilir. Her iki tümör de son derece nadir metastaz yapar ve çoğunlukla ekzisyon yeterli tedavi olmaktadır (4,31).

KAYNAKLAR:

1. Stiller CA. Aetiology and epidemiology. In: Paediatric Oncology, Pinkerton R, Plowman PN and Pieters R eds, 3rd ed, Oxford University Press Inc., New York, 2004: 3-24.
2. Grundy RG, Plowman PN. Rare tumors. In: Paediatric Oncology, Pinkerton R, Plowman PN and Pieters R eds, 3rd ed, Oxford University Press Inc., New York, 2004: 483-510.
3. Pappo AS, Furman WY. Management of infrequent cancers of childhood. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA, and Poplack DG eds, 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006: 1173-1201.
4. National Cancer Institute. Unusual Cancers of Childhood. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unusual-cancers-childhood/healthprofessional/>
5. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. Orphanet J Rare Dis 2006;1:23 doi:10.1186/1750-1172-1-23.
6. Ayan İ. Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. The Lancet Oncology 2003;4: 13-21.
7. Güler E. Çocukluk çağı tiroid tümörleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 18-22 Mayıs 2004, Kapadokya, S 146-147.
8. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Pleska I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System Project. Eur J Cancer 2006; 42: 2150-2169.
9. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine tumors. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA, and Poplack DG eds, 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006: 1139-1171.
10. Gingalewski CA, Newman KD. Seminars: Controversies in the management of pediatric thyroid malignancy. J Surg Oncol 2006; 94: 782-752.
11. Tröbs RB, Mader E, Friedrich T, Benek J. Oral tumors and tumor-like lesions in infants and children. Pediatr Surg Int 2003; 19: 639-645.
12. Shapiro NL, Bhattacharyya N. Clinical characteristics and survival for major salivary gland malignancies. Otolaryngol Head neck Surg 2006; 134: 631-634.
13. Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, Demirogullari B, Ozen IO, Moralioglu S, Basaklar AC, Kale N. Surgical breast lesions in adolescent patients and a review of the literature. Acta Chir Belg. 2006;106: 400-404.
14. Fauroux B, Aynie V, Larroquet M, Boccon-Gibod L, Ducou le Pointe H, Tamalet A, Clement A. Carcinoid and mucoepidermoid bronchial tumours in children. Eur J Pediatr 2005; 164: 748-752.
15. Indolfi P, Bisogno G, Casale F, Cecchetto G, De Salvo G, Ferrari A, Donfrancesco A, Donofrio V, Martone A, Di Martino M, Di Tullio MT. Prognostic factors in pleuro-pulmonary blastoma. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 318-323.
16. Pınarlı, FG, Oğuz A, Karadeniz C, Memiş L, Poyraz A. Type II pleuropulmonary blastoma responsive to multimodal therapy. Pediatr Hematol Oncol 2005; 22: 71-76.
17. Yaris N, Nas Y, Cobanoglu U, Yavuz MN. Thymic carcinoma in children. Pediatr Blood Cancer 2006; 47: 224-227.
18. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management. J Pediatr 2005; 146 (3 Suppl):S21-26.
19. Ohno Y, Kosaka T, Murauka I, Kanematsu T, Tsuru A, Kinoshita E, Moriuchi H. Remission of primary low-grade gastric lymphomas of the mucosa-associated tissue type in immunocompromised pediatric patients. World J Gastroenterol 2006; 12: 2625-2628.
20. Harting MT, Blakely ML, Herzog CE, Lally KP, Ajani JA, Andrassy RJ. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma. J Pediatr Surg 2004; 39: e8-10.
21. Ertem U, Uluoğlu Ö, Dağdemir A, Duru F, Ecin N. Pancreatoblastoma in a 3-year old boy: case report. Turkish J Cancer 1997; 27: 115-121.
22. Casanova M, Collini P, Ferrari A, Cecchetto G, Dall'Igna P, Mazzaferro V. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children. Med Pediatr Oncol. 2003; 41:74-76.
23. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 385-398.
24. Ünüvar A. Pediatrikte nadir tümörler – gastrointestinal sistem tümörleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 18-22 Mayıs 2004, Kapadokya, S 142-145.
25. Kravarusic D, Feigin E, Dlugy E, Steinberg R, Baazov A, Erez I, Lazar L, Kapuller V, Grunspan M, Ash S, Freud E. Colorectal carcinoma in childhood: a retrospective multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44: 209-211.

26. Rodrigez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 265-273.
27. Lezama-del Valle P, Jerkins GR, Rao BN, Santana VM, Fuller C, Merchant TE. Aggressive bladder carcinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 285-288.
28. de Vries E, Steliarova-Foucher E, Spatz A, Ardanaz E, Eggermont AM, Coeberg JW. Skin cancer incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2170-2182.
29. Varan A, Gokoz A, Akyuz C, Kutluk T, Yalcin B, Koksall Y, Buyukpamukcu M. Primary malignant skin tumors in children: etiology, treatment and prognosis. *Pediatr Int* 2005; 47: 653-657.
30. Wyatt AJ, Hansen RC. Pediatric skin tumors. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 937-963.
31. Yariş N. Çocukluk çağı deri tümörleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 18-22 Mayıs 2004, Kapadokya, S 138-141.
32. Huynh PM, Grant-Kels J M, Grin C. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44: 715-723.
33. Bhaduri-McIntosh S. Human herpesvirus-8. Clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 81-82.
34. Oğuz O. Melanosit hastalıkları ve pigmentasyon bozuklukları. In: *Pediatric Dermatoloji*, Tüzün Y, Kotoğyan A, Seradroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC eds, 1st ed, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005: 305-317.