



DERLEME

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Öz

Kanser fizyolojik bir bozukluk olan tümör oluşumuyla kendini gösteren kontrolsüz hücre çoğalması ile karakterize olan bir hastalıktır. Çocukluk çağı kanseri çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün çocuk sağlığına yaptığı vurgunun ardından, dünya çapındaki çoğu hükümet çocukluk çağı kanser araştırmalarını kolaylaştırmak için önlemler almıştır. Multimodalite terapisinin ortaya çıkmasıyla birlikte son beş yılda kanserden ölüm oranının azaldığını ve bugün çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkesinde kanserde sağ kalımın %80'i aştığı görülmektedir. Hayatta kalmadaki önemli gelişmeler, çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların popülasyonunun sürekli artmasına sebep olmuştur. Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar, kanser ve tedavisinde atfedilebilecek çeşitli ağır bedensel, zihinsel sağlık durumlarının yanı sıra olumsuz sosyal, sosyoekonomik sonuçlara ve azalmış psikolojik refah ile yaşam kalitesi de risk altındadır. Çocuklarda erken tanı önemlidir çünkü yetişkinlerdeki gibi tarama testleri yoktur burada görev çocuğun takibini yapan hekimlere düşmektedir. Çalışmalar, günlük fiziksel aktivitedeki azalmanın kronik hastalıkların/durumların birincil nedeni olduğu ve fiziksel aktivitenin/egzersizin hareketsizliğin neden olduğu işlev bozukluklarının rehabilitasyon tedavisi olduğu fikrini kanıtıyor. Bu derlemenin amacı çocukluk çağı kanseri hakkında genel bilgileri ve fiziksel aktivitenin etkilerinin incelenmesidir.

Anahtar Kelime: Kanser¹, Hayatta kalma², Tedavi³, Fiziksel aktivite⁴

REVIEW

CHILDHOOD CANCER AND PHYSICAL ACTIVITY

Abstract

Cancer is a disease characterized by uncontrolled cell proliferation manifested by tumor formation, which is a physiological disorder. Childhood cancer is the leading cause of death in children. Following the World Health Organization's emphasis on child health, most governments around the world have taken measures to facilitate childhood cancer research. With the advent of multimodality therapy, it is seen that the death rate from cancer has decreased in the last five years, and today, cancer survival has exceeded 80% in most European and North American countries. Significant developments in survival have led to an ever-increasing population of survivors of childhood cancer. Childhood cancer survivors are at risk for various serious physical and mental health conditions attributable to cancer and its treatment, as well as adverse social and socioeconomic consequences and reduced psychological well-being and quality of life. Early diagnosis is important in children because there are no screening tests like in adults And it is a very important task to be careful with, for the physicians who follow the child. Studies prove the idea that reduction in daily physical activity is the primary cause of chronic diseases/conditions and that physical activity/exercise is the rehabilitation treatment (therapy) of dysfunctional dysfunctions caused by inactivity. The aim of this review is to examine general information about childhood cancer and the effects of physical activity.

Keywords: Cancer¹, Survival², Treatment³, Physical activity⁴

Şevval ARSLAN¹

Kübra Derya İPEK^{1*}

*Sorumlu Yazar e mail:
kubraderya.kd@gmail.com

¹Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

Arslan Ş, Derya İpek K, Çocukluk Çağı Kanseri ve Fiziksel Aktivite. Haliç Üniv Sağ Bil Der. 2022;5(3) 97-108

Arslan S, Derya İpek K, Childhood Cancer and Physical Activity. Haliç Uni J Health Sci. 2022;5(3) 97-108

Doi: 10.48124 husagbilder.915539

Geliş Tarihi: 25.04.2021

Kabul Tarihi: 26.10.2022

1. Giriş

Çocukluk çağı kanseri Dünya Sağlık Örgütü tarafından 15 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan kanser için kullanılan bir tabirdir (1). Çocukluk çağı kanseri farklı oluşum şekillerine sahip bir dizi hastalıktan oluşan heterojen bir kanser grubudur (2). 2017'de yapılan araştırmalarda çocukluk çağı kanserinin dünya genelinde kanser nedenlerine altıncı sebep olduğu görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavisinde klinik ve temel araştırmaların hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi önemlidir (1). Son elli yıla bakıldığında da teşhis etmede, farmakolojisinden tedavi yöntemleri ve tekniklerinde önemli gelişmeler ortaya çıkmış bu gelişmeler sayesinde sağ kalımlarda artma, ölüm oranlarında azalma görülmüştür. Çocukluk çağı kanserinde 1960'larda %30'larda iken bu oran yüksek gelirli ülkelerde son yıllarda %80'lere ulaşmış olduğu görülmektedir (2). Bu %80'lik oranı ABD'de yaklaşık 500.000, Avrupa'da 300.000-500.000 çocuk kanserden kurtarılan (CCS) genişleyen bir popülasyon anlamına gelmektedir (3). 20 ile 39 yaş arasındaki her 530 yetişkinden biri çocukluk çağı kanserden kurtulanlardır (ÇÇK). Ama bu gelişmelerden çocukların olumlu yararlanması malign tipine, klinik başlangıç yaşına, anatomik bölgeye, hastalığın evresine ve lezyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Aynı zamanda ülkelerin sosyoekonomik durumu gelişmişlik düzeylerine göre de ülkeler arasındaki hayatta kalma oranları değişiklik göstermektedir. Çocukluk çağı kanserinden kurtulanların sonrasında kanser tedavisi nedeniyle çeşitli somatik ve zihinsel sağlık sorunlarının yanı sıra olumsuz sosyal ve sosyoekonomik sonuçlara, psikolojik sorunlara sebep olabileceği gözlemlenmiştir (2,4). Çocukluk çağı kanserinin nedenleri son on yıllarda sistematik olarak incelenmektedir. 20 yaş altı çocuklarda kanserin görülme sıklığı ABD'de milyonda 175 vakadır ve birçok bireysel tip insidans düşük düzeydedir. Bu seyreklik, varsayılan risk faktörleri ile çocukluk çağı kanserleri arasında nedensel ilişkiler için kanıtın niteliğini ve miktarını belirleyen temel bir gerçekliktir. Etiyolojik çalışmaların çoğu bu nedenle bir hastalığı olan hastaların özelliklerinin, dikkatlice seçilmiş hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vaka-kontrol çalışma tasarımı kullanmıştır (5).

Çocukluk kanserlerinde, erişkinlerde uygulanan yerleşmiş tarama testleri yoktur. Bu hastaların erken tanı alabilmeleri, hastalıklara ilişkin bulgu ve belirtilerin bilinmesi ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle birinci basamak hekimlerin çocuk ve bebek izlemlerini dikkatli yapmaları ve bu konuda yeterli bilgiye sahip olmaları erken tanı konmasında büyük önem taşımaktadır (6). Bireylerin fiziksel aktivitede bulunmaları kronik hastalıkların oluşmasını engelleyebileceği veya var olan kronik hastalığın gelişmesini engelleyebileceği, iyileştirebileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kanserli hastaların günlük aktiviteleri kısıtlıdır. Ailevi ve uzman sınırlamalarından dolayı kanserli hastalar daha az fiziksel aktivitede bulunmaktadır. Son literatürlerde kanserli hastaların fiziksel aktivitede bulunanları konusundaki aşırı tutumda değişmektedir (7).

2. Gereç ve Yöntem

Bu derleme çalışmasında literatürün sistematik incelenmesi sonucu elde edilen veriler ortaya konulmuştur. Genel literatür taraması ile Science Direct, Pubmed ve Google Akademik veri tabanları kullanılarak 2010-2021 tarihleri arasında 'çocukluk çağı kanseri', 'kanseri', sözcükleriyle binlerce makaleye ulaşılmıştır 'çocukluk çağı kanserinde tedavi', 'çocukluk çağı kanserinde fiziksel aktivite' gibi alt başlıklarla sınırlandırılarak daha az sayıda makaleye ulaşılmıştır ve bu makalelerin içeriklerinden konuya ilişkin genel kabul görmüş bilgilerin yer aldığı çalışmalar derlemeye dahil edilmiş, içeriklerinden 25 tanesi kaynak olarak kullanılmıştır.

3. Tartışma

3.1. Çocukluk Çağı Kanser Türleri

Doğumdan adolesan döneme kadar olan dönemde görülebilecek tüm kanser türlerini içeren çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin %4'ünü oluşturmaktadır (6). Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha nadir görülmektedir. Bununla birlikte tedavi başarısı daha yüksek ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir (7). Çocukluk çağı kanseri metastaz varlığına bağlı olarak malign

kanserler ve iyi huylu tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. 2017 WHO raporuna göre çocukluk çağı kanserlerinin ana türleri lösemi, merkezi sinir sistemi tümörleri, lenfoma, somatik sinir sistemi tümörleri, yumuşak doku sarkomu (eklem dokusu), böbrek tümörleri, osteosarkom, üreme sistemi tümörleri, epitelyal tümör, retinoblastoma ve karaciğer kanseridir. Dünya genelinde en yüksek oranı %34,1 ile lösemi oluşturur, devamında %18,1 oranla beyin ve sinir sistemi kanserleri gelmektedir (1). Genetik köken çocuklarda erişkinlere göre daha belirgindir. Kromozomal bozukluklar immün yetmezlikler, nörofibromatozis yatkınlık yaratan durumlardan bazılarıdır (7). Ülkemizde her yıl yaklaşık 2500-3000 çocuk kanser tanısı almaktadır. 0-1 yaş arası embriyonel tümörler sık görülür. 2-5 yaş arası kanser sıklığı üst seviyelere çıkmaktadır. Embriyonel tümörlerin yanı sıra akut lösemiler, non-hodgkin lenfoma (NHL) ve glioma vakaları da görülmektedir. Adölesan çağa doğru ve adölesan çağda ise 2-5 yaşlarında görülen kanserlere ilaveten kemik kanserleri, hodgkin lenfoma, karinomlar eklenir ve ilk bir yaş içerisinde görülen kanser türleri bu dönemde görülmemektedir (6).

3.2. Çocukluk Çağı Kanser Nedenleri ve Risk Faktörleri

Kanser çevresel ve içsel olmak üzere iki ana nedenle gelişmektedir. Çevresel nedenler; kimyasal radyasyondan, virüslerden oluşmaktadır. İçsel nedenler; kalıtsal mutasyonlar, diğer genetik nedenler, hormonal nedenler ve bağışıklık bozukluklarından oluşturmaktadır (7). Çocukluk çağı kanserlerinin nedenleri halen birçok bilim adamı tarafından araştırılan bir konudur. Yapılan çalışmalara göre kanser nedenlerine şunlar örnek gösterilebilir: Kanser bazı türleri aile ile ilişkilendirilebilir, ailesel geçiş özelliği gösterebilir, ultraviyole radyasyonu cilt kanserine yol açabilir, iyonlaştırıcı radyasyonun lenfositlerde kromozomal anamolilere yol açarak kansere neden olabileceği ileri sürülmektedir. Hamilelik döneminde radyasyona maruz kalan annelerden doğan çocuklarda kanser görülme oranı diğer çocuklara oranla daha fazladır. 1979 yılında Werheimer ve Leeper tarafından yapılan bir çalışmanın sonucunda elektromanyetik dalgaların

lösemiye yol açabileceği belirtilmiştir. Bunların yanında kimyasal ajanlar, viral enfeksiyonlar, beslenme de kanseri etkileyen nedenlerdendir (8).

3.2.1. Demografik Risk Faktörleri

Çocukluk çağı kanser riski ırk/etnik kökene göre farklılık gösterir. ABD’de beyaz çocuklara kıyasla çoğu kanser türünün görülme sıklığı siyahi, Asyalı ve Hispanik çocuklarda daha düşüktür. Siyahi ve Asyalı çocuklar arasında Ewing sarkomunun neredeyse hiç olmadığı görülür. Hispanik çocuklar ve beyaz çocuklar karşılaştırıldığında ise akut lösemi insidansının Hispanik çocuklarda %10 daha fazla olduğu görülmüştür. Irk/etnik farklılıkların genetik ve çevresel ne ölçüde dayandırılabilirliği henüz belirlenmemiştir (5).

3.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Yüksek doz iyonlaştırıcı radyasyon ve önceki kemoterapi, her biri riski birkaç kat artıran çocukluk çağı kanserlerinin kabul edilen nedenlerindedir. Vücut dışından kaynaklanan herhangi bir maruziyetin kastettiğimiz başka hiçbir çevresel risk faktörü, çocukluk çağı kanseri için kesin olarak ortaya çıkmamaktadır (5). İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, tıbbi ve çevresel radyasyona maruz kalma çalışmalarına göre çocuklarda ve ergenlerde kanser için bilinen bir risk faktörüdür. Tanısal radyografiden rahimde fetüs tarafından alınan düşük doz iyonlaştırıcı radyasyon ile daha sonra lösemi ve diğer çocukluk çağı kanserleri riski arasındaki ilişki 1950’lerde gösterilmiştir (9). Çevresel maruziyetin ölçümü diğer faktörlere göre nispeten zordur. İleriye dönük araştırmalar için yüzbinlerce çocuğun olmasını gerektirir. Geriye dönük araştırmalarda ise doğru şekilde ölçülmesi çok zordur. Çocukluk çağı kanseri için çoğu bulgular tutarsızdır veya analiz yapmak için çok az çalışma vardır; dahası sentez, gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönemlerdeki maruziyetleri ayrı ayrı inceleme ihtiyacı ve tümörlerin giderek daha sınıflandırılmaları nedeniyle engellenir. Enfeksiyonlara maruz kalma en sık rastlanan çevresel faktör olarak gösterilebilir ve akut lenfoblastik lösemiye (ALL) sebep olmayla ilişkilidir (5). Bazı çalışmalarda, çocukluk çağı lösemisi ile benzen

gibi spesifik kimyasallar ve alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi kanseri tedavi etmek için kullanılan ilaçlar arasında ilişkiler de bulunmuştur; bunlar AML ile ALL'den daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (9).

Son zamanlarda yapılan birkaç meta-analizde pestisitlerin artan risk faktörü olduğunu tespit edilmiştir. Anne tarafından kullanılan alkol, kahve, vitamin kullanımı hem anne hem baba tarafından kullanılan sigara da çevresel risk faktörü olarak sayılmaktadır (5). Çevresel faktörlerin rolüne dair bazı kanıtlar yayınlanmıştır, ancak hava kirliliği ve çocukluk çağı kanseri ile ilgili çalışmaların genel sonuçları kesin değildir. Danimarka'da yapılan bir çalışma hava kirliliğinin çocukluk çağı kanseri üzerinde risk faktörü açısından değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucu çocukluk çağı kanser riski üzerindeki potansiyel çevresel etkilere ilişkin daha fazla çalışmaya olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Genel popülasyondaki ortam hava kirliliğine maruz kalma, yönetimsel önleme stratejileri yoluyla azaltılabilen bir halk sağlığı sorunu olduğu düşünülmektedir (10). Çin'de yapılan bir çalışmada ise hava kirliliği ile çocukluk çağı kanseri arasındaki ilişkiyi kurmak için, ileri çalışma tasarımları (örneğin, ileriye dönük kohort çalışması ve uzay-zamansal modelleme) gerekli olduğu sonucuna varılmaktadır. Yaş grubu göz önüne alındığında, 5 yaşın altındaki çocukluk çağı kanserinin teşhisi esas olarak kalıtımdan kaynaklanırken, 5 yaş ve üzerindeki çocukluk çağı kanserinin tanısının çevresel maruziyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

3.2.3. İçsel Risk Faktörleri

Çocukların veya ebeveynlerinin bazı içsel özellikleri çocukluk çağı kanseriyle ilişkilendirilmiştir. ALL, merkezi sinir sistemi tümörleri, nöroblastoma ve Wilms tümörü riski, bunların yanı sıra doğum ağırlığı, kullanılan son analizlerde gebelik yaşına göre boyut, optimal doğum ağırlığı yüzdesi ile ilgilide benzer sonuçlar bulunmuştur. Akut miyeloid lösemi (AML) riski hem düşük doğum ağırlığıyla hem de yüksek doğum ağırlığıyla artarken hepablastoma riski doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (5). Sempatik sinir sistemi içinse neredeyse tüm çocukluk

çağı kanserleri nöroblastomları denmektedir. Kaydedilen insidans, gelişmekte olan ülkelerde, muhtemelen yetersiz teşhis ve yetersiz kesinliğin bir sonucu olarak, en düşük olma eğilimindedir. Nöroblastom, kitlesel taramanın uygun olduğu gösterilen tek çocukluk çağı kanseridir (12).

İleri ebeveyn yaşı da çocukluk çağı kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Anne yaşına göre çalışmalar yapıldıktan sonra baba yaşı kanserlerle ilişkilendirilememiştir, ancak ikisi arasında yüksek dozda korelasyon olduğu için yalnızca anne yaşının sorumlu olduğu net değildir (5).

3.2.4. Genetik Risk Faktörleri

Yüksek penetranslı germ hattı DNA mutasyonlarının, kromozomların sayısında değişiklik veya epigenetik bozuklukların neden olduğu kalıtsal sendromların, çocukluk çağı kanserlerinin küçük bir kısmına neden olduğu bilinmektedir. Son birkaç yılda çocukluk çağı kanserleriyle ilgili varyantları belirlemede çok yol kat edilmiş olsa da kalıtımla ilgili açıklanamamış olan bulgular vardır. Örneğin, tahminler ALL riskindeki genetik varyasyonun yaklaşık %25'inin 2012'de mevcut olan GWAS tarafından tanımlanan yaygın varyantlardan kaynaklandığını göstermektedir. Genetik riskin geri kalanı, daha çok yeni nesil dizileme olarak değerlendirilmektedir (5).

Çocuklarda hemen hemen tüm kötü huylu kemik tümörleri osteosarkom veya Ewing sarkomudur. Osteosarkom insidansında oldukça az coğrafi veya etnik farklılık vardır. Ewing sarkomu özellikle Siyah ve Doğu Asya popülasyonları arasında nadir görülmekte ve bu da yatkınlık yaratan veya koruyucu genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Japon ve Kafkas hastalarının Ewing tümörleri arasında genetik farklılıklar gözlenmektedir (12).

3.3. Çocukluk Çağı Kanser Özellikleri

3.3.1. Çocukluk Çağı Kanser Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı kanserinin insidansına bakacak olursak 2020 yılında dünya çapında tahmin 11.050 çocuk (0-14 yaş) ve 5800 ergen (15-19 yaş) bireye kanser teşhisi konmuştur. 2017 yılında WHO raporuna göre çocuklukta kayıtlı neoplazmaların insidansı zamanla artma eğilimindedir. Dünya çapında çocukluk çağı

kanserin görülme sıklığı her bir milyon çocuk başına 149'dur. Ölüm oranı ise; Her yıl yaklaşık 90.000 çocuk kanser ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. Akut miyeloid lökositik lösemi ve osteosarkom için 5 yıllık sağkalım oranları %70'in altına düşmektedir. Tanıdan 15 yıl sonrasını değerlendirecek olursak hayatta kalanlar arasında herhangi bir nedenle ölümlerin kamülatif insidansı %11,6 oranındadır (1). Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmaya göre insidans eğilimi sabitti; yaşa standardize edilmiş kanser insidansı ASR (W) – 1994-2016 döneminde 1 milyon çocuk başına 173,7 idi. Bununla birlikte, ölüm oranında belirgin bir düşüş olmuştur: ASR(W) 1994'te 1 milyon çocuk başına 21.4'e düşmüştür (13).

3.3.2. Çocukluk Çağı Kanser Etiyolojisi

3.3.2.1. Çevresel Faktörlere Göre Etiyolojik Özellikler

Kalıtımla anneden gelen veya çocukluk çağında maruziyeti çocukluk çağı kanseri ile yakından ilişkilidir. Annenin hamilelik sırasında sigara kullanması, antibiyotiklere maruz kalması, ağrı kesici, çeşitli ilaç kullanımı alkol alımı gibi durumlar lösemi, merkezi sinir sistemi tümörleri, hepatoblastom ve nöroblastoma ile ilişkilidir (1). Erken çocuklukta daha yüksek olduğu bilinen ALL insidansı ile daha yüksek sosyoekonomik gelişim seviyeleri arasındaki güçlü ilişki, refahla bağlantılı çevresel faktörlerin etiyojisinde önemli olduğunu göstermektedir (12).

3.3.2.2. Biyolojik Faktörlere Göre Etiyolojik Özellikler

Çocukluk çağı kanseri, gelişim faktörleri ve mutasyonlar sonucu kendi biyolojik özelliklerini gösterir. Çocukluk çağı kanser araştırmalarında embriyonik gelişim sırasında hücrelerin nasıl kansere dönüştüğünü izlemek önemlidir. Çocukluk çağında ortaya çıkan kanserler doğum öncesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Normal hücreler kısa bir süre içinde kanser hücresine dönüşebilir bu durum "çoklu vuruş" oluşturan sadece birkaç mutasyonun birikmesiyle karakterize edilmektedir (1). ALL çocukluk çağı vakalarının yüzde seksen beşi B-soyundandır. Biyolojik bulguların tedavi sonuçları üzerindeki artan etkisine ayak

uydurmak için, 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü tek başına öncü B-ALL olan adlandırmayı 7 spesifik, tekrarlayan genetik lezyona dayalı bir sınıflandırmaya yenilemiştir. B-ALL terimi, olgun bir B hücresi malignitesi olan Burkitt lösemi / lenfoma için kullanılmamaktadır. Daha yeni alt tipler belirlendikçe, biyoloji merkezli sınıflandırmaların sürekli olarak gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerekmektedir (14).

3.3.2.3. Genetik Faktörlere Göre Etiyolojik Özellikler

Genetik faktörler çocukluk çağı kanserlerinin gelişiminde önemli rol oynar ve ailesel kalıtsal kanserler genetik faktörlü kanserlerin yaklaşık %5-15'ini oluşturur. Down sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi otozomal baskın hastalıklar da lösemi, hepablastoma ve nöroblastoma ile ilişkilendirilebilir (1). Bunlardan Down sendromu, açık farkla en fazla sayıda vakayı oluşturmaktadır. Çok yüksek rölatif lösemi riskleri defalarca bulunmuştur. Lösemilerin yaklaşık %60'ı ALL ve %40'ı AML'dir; Lösemili çocukların %2-3'ünde Down sendromu vardır. Çok daha küçük sayıları riski tahmin etmeyi zorlaştırırsa da germ hücre tümörlerinin fazlalığına dair güçlü kanıtlar vardır. Olası lenfoma ve retinoblastoma haricinde, Down sendromlu çocuklarda diğer solid tümörler beklenenden daha az sıklıkta ortaya çıkar. (12). Retinoblastoma ve glioma gibi tümörler ailesel geçiş ile ilişkilidir, bu oran %1-10 arasında değişmektedir (8).

Akut miyeloid lösemi (AML) genellikle milyonda 4-10'luk bir insidans oranına sahiptir. Dünyanın bölgeleri veya etnik gruplar arasında çok az sistematik varyasyon vardır ve yüksek göreceli AML sıklığı, genellikle artan AML riskinden ziyade daha düşük ALL insidansının bir sonucudur. İki yerli Pasifik ada popülasyonu, Yeni Zelanda'daki Maoriler ve Hawaii'li Hawaiiililer arasında milyonda 11-14 gibi yüksek insidans oranları kaydedildi. Bunun nedenleri bilinmemekle birlikte, her vakadaki yüksek insidansın, çok ırklı bir ülkenin bir etnik grubunda meydana gelmesi, genetik yatkınlığın önemli olduğunu düşündürmektedir (12).

Cinsiyete göre de değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin lenfoma ve karaciğer tümörleri çoğunlukla erkek çocuklarda görülürken, troid karsinomu, böbrek tümörleri, üreme sistemi tümörleri ve epitelyal kaynaklı tümörler çoğunlukla kızlarda ortaya çıkar. Kanserlerde cinsiyet farklılıklarının nedenini anlamak, çocukluk çağı kanserlerinin teşhis ve tedavisinde yardımcı olabilir (1). Çocuklarda, insidans ve ölüm oranları kızlarda erkeklerden daha düşük, hayatta kalma oranları da benzerdir. Ergenlerde genel insidans oranları kız ve erkekler arasında benzer iken, ölüm oranları kızlarda daha düşük ve hayatta kalma oranı daha yüksektir (9).

3.4.Çocukluk Çağı Kanserinde Hayatta Kalma

1960'tan önce, çocukluk çağı kanserinin en yaygın türü olan çocukluk çağı lösemisi, ölümcül ve çoğunlukla tedavi edilemez bir hastalık olarak kabul ediliyordu. Şu anda çocukluk çağı ALL 5 yıllık popülasyon temelli sağkalımı, bazı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde %90'ı aşmaktadır (2). Yirmi yaş altı ALL yaşam beklentisi %80, Hodgkin Lenfomada %91, NHL %72 iken bu oran santral sinir sistemi tümörlerinde oldukça düşüktür. Çocuk ve ergenlerde en sık görülen kanser türü lösemi çocukluk çağı görülen neoplazmaların %40'ını oluşturmaktadır (7).

Tüm çocukluk çağı kanserleri için, Avrupa'da 5 yıllık sağkalım 1978-1982'de %54 iken, 1993-1997'de %75'e yükseldi ve 2005-2007'de %80'e yaklaştı (2). ABD'de 5 yıllık bağıl sağkalım 1975-1977'de %58'den 2009-2015'te %85,3'e yükseldi. Bununla birlikte hayatta kalma dünyanın her yerinde aynı sonuçlarda değildir. Güvenilir toplum temelli kanser kayıtları sınırlıdır, birçok orta ve düşük gelirli ülkelerde hiç yoktur diyebiliriz, tahminler yüksek gelirli ülkelerle karşılaştırıldığında düşük ve orta gelirli ülkelerdeki sağkalımların daha az bir oranda olduğunu göstermektedir. Bir simülasyon çalışması, 2015 yılında tüm çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık sağkalımın Doğu Afrika'da yalnızca %8,1 olduğunu tahmin etmiştir (%95 belirsizlik aralığı %4,4-13,7) (2). Son zamanlarda yapılan Avrupa

tescil çalışmalarında; İsviçre ve İsveç'te düşük ebeveyn eğitimi, kanserli çocuklar arasında daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer eğilim Danimarka ve Finlandiya'da da görülmüştür. Aynı zamanda kardeşe, tek ebeveyne, kötü yaşam koşullarına sahip olan kanserli çocuklarda da hayatta kalma olasılığının kötü bir oranda olduğu gözlemlendi. 2012 yılına kadar yayınlanan çalışmalar da dahil olmak üzere Gupta ve ark., sosyoekonomik statü (SES) ile çocukluk çağı kanser sağkalımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir inceleme yapmışlardır. Bu incelemede yüksek gelirli ülkelerde ebeveyn gelirin derneğin itici gücü olmadığını, bunun yerine eğitim gibi diğer SES göstergelerinin olduğunu göstermiştir (15). Ülkenin refahı ve sağlık harcamalarının dışında hayatta kalma oranları bu kriterlere bakılmadan kanser türüne göre de büyük ölçüde değişir. AML için birçok ülkede ALL'ye göre iyileşmelerinin daha çok olduğunu gösteren kanıtlara rağmen, ALL'den sağkalım Avrupa, ABD, Japonya'daki AML'den daha yüksektir. Son beş yıldır hayatta kalma oranı bazı yüksek gelirli ülkelerde AML için %70'i aşıyor ancak bazı hepatik ve merkezi sinir sistemi tümörleri için hala %60'ın altında (2). Çocukluk çağı kanserinden sağkalımda iyileşme, hayatta kalanlar arasında artmış uzun vadeli komplikasyon oranı ve kansere bağlı olmayan ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (4).

Çocukluk çağı kanseri için önemli prognostik faktörler tanı sırasındaki cinsiyet ve yaşın yanı sıra hastalık tipi, yerleşim yeri, histoloji, evre ve diğer klinik faktörleri içerebilir. Bebekler (<1 yaş) ve daha büyük çocuklar (>10), bebeklerin daha büyük çocuklardan daha iyi prognoza sahip olduğu bazı embriyonel tümörler dışında tüm kanserler için en kötü prognoza sahiptir. Sadece klinik faktörlerin değil, aynı zamanda düşük sosyoekonomik durumu gösteren faktörlerinde, sosyoekonomik geçmişe bakılmaksızın sağlık hizmetlerine çoğunlukla eşit erişimin sağlandığı Avrupa ülkelerinde bile daha kötü sağkalımla ilişkili olduğuna dair kanıtlar biriktirmektedir. Çocuklar için kanser sağkalımının esas olarak ABD'deki verilere dayalı olarak, ırk veya etnik kökene göre değiştiği de bildirilmiştir (2).

3.5. Kanserli Çocukların Tedavisi

3.5.1. Zaman İçinde Tedavi

Kemoterapi 1950'lerde çocukluk çağı lösemisinin tedavisi olarak tanıtıldı, ancak yine de tüm hastalar hayatını kaybetti. Bunu değiştirmek amacıyla akademiden gelen direnç rağmen protokole dayalı kemoterapi kombinasyonu sunan bir dizi klinik çalışma ve pediatrik akut lenfoblastik lösemi, yaygın kanser tedavisinin ilk örneği oldu. 1960'lardan beri, pediatrik onkologlar multidisipliner çalışma grupları oluşturmak için organize olmuşlardır. Bugün Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çoğu çocuğun protokollere uygun bakım uygulandığında önemli sonuçlar elde edilmekte ve bu bakım standart olarak kabul edilmektedir. Lösemi tedavisinin ayırt edici özelliği; lösemi hücre alt tiplerine ve morfojik alt gruplarına göre kategorize etme bunlara göre tedavi protokolleri tasarlama önerilerinin kabul edilmesiydi. Katı (solid) tümörlerin tedavisi,

hayatta kalma olasılıkları düşük olanlara uygulanacak cerrahi yaklaşıma radyasyon eklenmesine ve daha sonra temelde kemoterapiye bağlı çok modaliteli bir tedaviyle değiştirmeye doğru ilerledi, bu da hayatta kalmada önemli gelişmelerle sonuçlandı. Işınlamanın geç etkileri ortaya çıktıkça, ışınla alan hastaların sayısı azalmıştır. Daha da önemlisi radyasyonun uzun vadeli olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla konformal radyasyon, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve proton terapisi dahil olmak üzere radyasyon tedavisinin verilmesi için daha yeni yaklaşımlar getirilmiştir. Bazı malign tipleri için modern terapi çok yoğundur ve tedaviye bağlı ölüm riski de artmaktadır. Mevcut birçok protokolün amacı, tedavi yoğunluğunun azaltılabileceği hastaları ve dolayısıyla tedavinin fiziksel yükünü hayatta kalma ihtimalini tehlikeye atmadan belirlemektir (2).

Kanser ilaçlarının akut ve uzun vadeli toksisitesine duyarlılığı arttıran tek nükleotid polimorfizm varyantlarına ilişkin daha ileri çalışmalar, sonuçta çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi için kişiselleştirilmiş hassas tıp yaklaşımlarına yol açabilir (2).

Zorluklar arasında çocukluk çağı kanserleri için iyi tedaviler geliştirmek, nispeten nadir hastalıklar için klinik deneme uygulamasıdır.

Uluslararası çocuk onkolojisi grubu (COG), uluslararası Societe Internationale D'Oncologie Pediatrique (SIOP) ve ABD merkezli Pediatrik Beyin Tümörü Konsorsiyumu gibi daha uzmanlaşmış gruplar gibi birçok iş birliğine dayalı çocukluk çağı kanser klinik araştırma konsorsiyumunun başarılı bir şekilde kurulması uygulamaları kolaylaştırdı (16).

3.5.2. Kanser Tedavisinin Ergenliğe Etkileri

Çocukluk çağında kanseri atlatanlarda büyüme ve gelişme üzerindeki etkilerinden kaçınmak için; erken ergenlik, olmayan ergenlik olarak mevcut hipotalamik hipofiz gonadal eksenindeki anormallikler, genç erişkinlerdeki düşük seks hormonları ve/veya kısırlık semptomları rutin endokrin takibinde belirlenmeli ve yönetilmelidir. Ergenliği etkileyen kanser tedavileri başlıca cerrahi ve radyoterapi dahil olmak üzere hipotalamik-hipofiz (HP) eksenini etkileyenler ve cerrahi, gonadotoksik kemoterapi ve gonadlara radyoterapi dahil olmak üzere gonadal işlevi etkileyen tedavilerdir. Ayrıca genel sistematik hastalığa ve beslenme sorunlarına neden olabilecek yüksek yoğunluklu tedaviler, büyümeyi ve pubertal gelişimin temposunu etkileyebilmektedir (3).

CSS'lerde genel hipogonadotropik hipogonadizm riski HP bölgesinde radyoterapi sonrası %6,5 ve %11 olarak bildirilmiştir. Primer gonadal yetmezlik açısından, kadın CCS'lerin 40 yaşına kadar primer over yetmezliği geliştirme konusunda tahmini %9'lık cerrahi olmayan kümülatif riski vardır. Erkeklerde bir İsveç çalışmasında <10 nmol / L ve / veya Lüteinizan Hormon (LH) > 10 IU / L ile tanımlanan birincil hipogonadizm %23 oranında bildirilmiştir (3).

3.6. Çocuklarda ve Ergenlerde Kanser Popülasyonu

İlk 20 yaşta kanser, ABD'de yıllık kanser insidansının yalnızca yüzde birini oluştururken, kanser türü, biyolojik özellikler, tedaviye yanıt ve uzun vadeli sonuçlar açısından farklı bir alt grup oluşturmaktadır. ABD'de yılda yaklaşık 13.500 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir ve insidans 1975'ten bu yana ortalama %0,5 oranında artmaktadır. Çocukluk/ergen

kanserlerinin yarısı yaklaşık yarısı akut lösemi veya merkezi kanserlerdir. Pediatrik kanserler için yaşa özgü en yüksek insidans yaşamın ilk yılı içindedir.

Son 30 yılda, kanserli çocuk ve ergenlerde hayatta kalma oranı istikrarlı bir şekilde iyileşme göstermektedir ve kansere özgü ölüm oranı %50'den fazla azalmıştır. Şu anda, kanser teşhisi konan her 10 çocuk ve ergenden 8'i teşhislerinin ötesinde beş yıl veya daha fazla yaşayacağı ön görülmektedir. NCI SEER programı, 1 Ocak 2010 itibarıyla, ABD'de çocukluk ve ergenlik döneminde kanser teşhisi konulmuş yaklaşık 379.100 kişinin yaşadığı tahmin edilmektedir. 2005 yılında bu sayı tahmini 328.650 idi. 2009 sonrası sabit insidans ve sağkalım oranları göz önüne alındığında, pediatrik kanserden kurtulanların pleveransı 2013 sonunda 420.000'i geçeceği ve 2020'de 500.000'e yaklaşacağı tahmin edilebilir. Genişletilmiş süreyansla, kanserden kurtulan çocukluk/ergenlik çağındaki kişiler sonraki kanserlerden (yani, orijinal tanılarını dışındaki kanser), kardiyak olaylardan ve akciğer hastalıklarında ölüm riski altındadır (17).

3.7. Kanserli Çocuklarda Fiziksel Aktivite

Fiziksel hareketsizlik, çoğu kronik hastalığın birincil nedenidir ve kesin kanıtlar mevcuttur. Fiziksel aktivite, kronik hastalıkları önleyebilmekte veya geciktirebilmektedir. FA Yapılan bir çalışma ile 35 kronik hastalık için birincil koruma olarak değerlendirilmiştir (18). Fiziksel aktivite enerji dengesinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Orta düzeyde fiziksel aktiviteye düzenli kalıtım, obezite, osteoporoz, diyabet, hipertansiyon ve bazı kanserlerin önlenmesinde önemli bir etken olarak koruyucu olabilmektedir. Diyetle alım ve fiziksel aktivite gibi faktörler bazı hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörleridir. Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar, düzenli fiziksel aktivite de dahil olmak üzere sağlıklı yaşam tarzı seçimleriyle potansiyel olarak iyileştirilebilecek obezite ve metabolik sendrom gibi kötü sağlık sonuçları riski altındadır (19,20). Malysse ve ark. tarafından 2021 yılında yürütülen çalışmada; FA'nın çocuk kanser hastalarında ağrı ve yorgunluk semptomlarını iyileştirmedeki

etkinliği araştırılmıştır. 474 katılımcıdan oluşan bu çalışmada sonuçlar; pediatrik kanser hastalarında ve hayatta kalanlarda FA'nın ağrı üzerinde olumlu bir etkisi tespit edilmemiştir. Diğer yandan yorgunluğu iyileştirdiği ve yaşam kalitesini arttırdığı düşünülmektedir (21).

Çocukluk ve ergenlik dönemindeki fiziksel aktivite üzerine bugüne kadar yayınlanan çalışmaların çoğunluğu vaka kontrolü çalışmalarıdır. Yapılan vaka-kontrol çalışmalarında genellikle, meme kanseri riskinde azalma olduğu bildirilmektedir, ancak birkaçı fiziksel aktivite ve meme kanseri arasında bir ilişki olmadığını bildirmektedir. Yürütülen birkaç kohort çalışmasında ise sonuçlar karmaşıktır. Kohort çalışmalarında, fiziksel aktivitede bulunan çocuklar 12 yaşından büyük çocuklardan oluşmaktadır. Bu nedenle, 12 yaşından önce çocuklukta yapılan aktivitenin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde azalmış meme kanseri riski ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Çocukluk veya gençlik yıllarında fiziksel aktivitenin farklı mekanizmalar yoluyla meme kanseri riskine katkıda bulunması mümkündür. Niehoff ve ark. çocuk bireylerde daha geniş bir yaş aralığını incelemiştir. 5-19 yaşları arasında haftada 7 saatten fazla spor/egzersiz katılımı, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (22).

Kanserli adölesanlarda yapılan bir kısım çalışma, olguların %50'sinden daha azının fiziksel olarak aktif olduklarını belirlerken, diğer çalışmalar kanserli adölesanların %75-80'inin düzenli fiziksel aktiviteye katıldığını tespit etmişlerdir (7). Çocuklarda en sık görülen kanser türü olan ALL'den kurtulan 1.742 kişide yapılan bir meta-analizde vücut kitle indeksi (BMI) persantiline karşılık gelen 0.83'lük bir ortalama BMI z-skoru belirlenmiştir. Hayatta kalan bu gençlerin yaşlarına göre daha yüksek BMI değerlerine sahip olduğu görülmektedir (7).

Kanser tedavisi, hayatta kalanların uzun vadeli sağlıklı beslenme alışkanlıklarını ve fiziksel aktiviteyi sürdürme becerilerini etkileyebilecek bir dizi sorunu ortaya çıkabilmektedir. ÇÇK azalmış kemik sağlığı ve erken osteoporoz riski altındadır. ÇÇK'de yorgunluk ve stres, yiyecek özlemi ve tat tercihlerinde değişiklik olabileceği tespit edilmiştir. Bunların hepsi sağlıklı yiyecek seçimlerini ve fiziksel aktiviteyi zorlaştırabilir.

Yaşam tarzı müdahalelerinin, pozitif davranış değişikliğini etkili bir şekilde kolaylaştırmak için kanserden kurtulan çocuklarda karşılaştığı belirli engelleri ele alacak şekilde tasarlanması gerekmektedir (19, 23). Fiziksel aktivitenin kemik sağlığını desteklediği bilindiğinden 2020 yılında, günlük yaşamlarında farklı miktarlarda fiziksel aktivite gerçekleştiren ÇÇK grupları arasında kemik dansitometrisi ve mikro yapıyı karşılaştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu kesitsel çalışmada; fiziksel aktivite tekrarları yetişkin ÇÇK'de kemik sağlığını iyileştirmede yeterli olabileceği tespit edilmiştir. Demografik, davranışsal ve tedaviyle ilgili faktörler için ayarlamalardan bağımsız olarak ÇÇK'de daha uzun süre ve daha yüksek miktarda günlük yüksek etkili fiziksel aktivitenin (hızlı koşma veya atlama gibi) daha iyi kemik sağlığı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (23).

Yapılan web tabanlı bir çalışmada St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesinde (SJCRH) tedavi edilen hayatta kalan (herhangi bir tanıda) > 11 ila <15 yaş; aktif takipte olan bireylerden ödül bazlı bir müdahale ve bir kontrol grubu oluşturulmuş ve karşılaştırılmıştır. Müdahale grubundaki katılımcılar eğitim materyalleri, bir aktivite monitörü ve ödülleri yoluyla fiziksel aktiviteyi teşvik etmek için tasarlanmış interaktif bir web sitesine erişim almıştır. Kontrol grubundaki katılımcılar sadece bir aktivite monitörü ve eğitim materyalleri almıştır. Çalışma sonucu Müdahale grubu için tamamlama oranı, kontrol grubundaki tamamlama oranından biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Aktif video oyunları gibi benzer kullanışlı ve taşınabilir fiziksel aktivite müdahaleleri, gençler arasında fiziksel aktiviteyi iyileştirmede cesaret verici sonuçlar bildirmiştir. Önceki davranış kalıpları gelecekteki davranışı tahmin ettiğinden, etkinliği teşvik etmeye yardımcı olmak için ödül temelli bir müdahalenin kullanılması, bu çocuklar ve ergenler büyüyen bir özerklik ve ebeveynlerden bağımsızlık dönemine girdikçe, yaşam boyu fiziksel aktiviteyi teşvik etmeye yardımcı olabilir. Önemlisi, kanserden kurtulan gençlere yönelik web tabanlı etkileşimli fiziksel aktivite müdahaleleri, uzun vadeli morbiditeleri en aza indirmek için fırsatlar sağlayabileceği düşünülmektedir (20).

3.8. Çocukluk Çağı Kanseri Araştırmalar

3.8.1. Gen Görünümü

Germ hattı mutasyonlarının çocukluk çağı etiyojisine katkısı, kanserli çocukların ko-hortları için tüm genom ve ekzom dizilmesinin uygulanmasıyla arttırılmıştır. Kansere yatkın genlerdeki germ hattı mutasyonları, kanserli çocuk ve ergenlerin %8,5'inde tanımlanmıştır. Çocukluk çağı onkolojisinde önemli ilerleme kaydedilmiş ve çocukluk çağı kanser genomik görünümünün çoğu çözülmüştür (1). Son araştırmalar, çocukluk çağı kanserlerinin önemli bir yüzdesinin kansere yatkın sendromlar (CPSs) ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yalnızca tek indeksli hastaları sıralamanın aksine, germ hattının aile temelli yeni nesil sıralaması (NGS), kalıtım kalıpları ve sapma türleri hakkında benzersiz bilgiler sağlamak için çok güçlü bir araçtır. Ayrıca, her bir ebeveyninden en az iki birlikte kalıtsal heterozigot digenik mutasyon ve şu anda tanınmayan nadir varyantlar ve yaygın ve nadir varyantlar arasındaki ölçülmemiş genetik etkileşimler tarafından anahtar kanser yollarının fonksiyonel bozulmaları, etkilenen çocukların germ hattında yaygın bir genetik fenomen olabilir. Bu nedenle, aile temelli üçlü dizileme, çocukluk kanserinde çarpıcı yeni bir kalıtım manzarasını ortaya çıkarma ve kişiselleştirilmiş ve önleyici tıp ve kanser sürveyans programları da dahil olmak üzere bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin entegrasyonunu ve çabalarını kolaylaştırma potansiyeline sahiptir (24).

3.8.2. Epigenetik Değişiklikler

Histon gen mutasyonları, epigenetik modifikasyon anormallikleri ve kodlayıcı olmayan RNA düzensizliği gibi epigenetik bozukluklardır. Gen ekspresyonunun geniş çaplı düzensizliğinin maligniteye neden olduğu varsayılmaktadır (16). Çocukluk çağı kanseri ile ilgili iki büyük çalışmada analiz edilen 2500'den fazla vakanın %10'unda potansiyel olarak patojenik olan mutasyon veya yapısal kopya sayısı varyantları yoktu. Bu epigenetik bozuklukların tümörjenizinin kökeninde olduğunu göstermektedir (1).

Yalnızca tümöre özgü, düşük frekanslı mutant alellerin saptanmasına odaklanan sıvı biyopsiler, mutasyonların örneklenen dolaşan serbest

DNA'daki (cfDNA) saptama sınırından düşük olması durumunda zorluklarla karşılaşır. Aksine, epigenetik modifikasyonlar her yerde bulunur ve epigenetik işaretlerin birikmesi organ ve hücre tipine özgüdür. Bu nedenle, cfDNA'nın epigenetik analizi, tümör mikro ortamını ve kanserlere metabolik ve immün yanıtları araştırmak için de kullanılabilir. Dahası, bu epigenetik özelliklerin haritalanması kanser teşhisini, prognozunu ve nüks tespitini artırabilir (25).

3.8.3. Biyolojik Faktörlerle İlgili Etiyolojik Araştırma İlerlemesi

Tümör içi heterojenite ve mikro çevresel faktörler, çocukluk çağı kanserinin ilerlemesini kritik bir şekilde düzenler. Araştırmacılar yavaş yavaş, tümör heterojenliğinin aynı zamanda DNA metilasyonu, histonların transkripsiyon sonrası modifikasyonu ve kromatin yeniden modellenmesi gibi epigenetik mekanizmaları da içerdiğini buldular. Farklı tiplerdeki çeşitli hücreler kanser mikro ortamını oluşturur. Doku gelişimi ve büyümesini kontrol eden hücreler arasındaki etkileşimler veya doku kök hücreleri/progenitor popülasyonları gibi bağışıklık tepkisi, çocukluk çağı kanserinin kötü huylu ilerlemesine neden olur (1). Kromatin ve kök hücre biyolojisindeki hızla artan ilerleme ile yeni nesil dizileme teknolojilerindeki devrim niteliğindeki ilerlemeler, çocukluk çağı kanserine ilişkin yeni bir moleküler anlayışa öncülük etmektedir. Son dönüm noktası dizileme çalışmaları, çoğu çocukluk çağı kanserinde mutasyon yükünün yetişkin kanserlerdekinden önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir (16).

3.8.4. Prognoz Araştırma İlerlemesi

Evreleme, histopatoloji teşhisi ve moleküler testlere dayanan risk sınıflandırması, bazı çocukluk çağı kanserinin prognozu için gereklidir. Çocukluk çağı kanser bakımında tanınan, prognostik ve hastalık izleme ihtiyaçlarını ele almak için minimal invaziv araçlar olarak "sıvı biyopsi" tahlilleri geliştirme çabaları devam etmektedir. Bu son derece hassas teknolojilerin seri sıvı biyopsilere uygulanmasının, tedavi süresince tümör biyolojisi, heterojenliği ve evrimi anlayışını ilerletmesi ve böylece kişiselleştirilmiş

tedavi için yeni yollar açması beklenmektedir. Yeni nesil dizilmenin (NGS) hızla gelişmesiyle birlikte, genomik ve transkriptomik değişiklikler prognostik belirteçler olarak kabul ediliyor ve klinik kullanım için uygulanacaktır (1,21).

3.8.5. Terapötik Araştırma İlerlemesi

Terapötikler genellikle yetişkin endikasyonları için geliştirilir ve pediatrik hastalıklar için yeniden kullanılır; Çocukluk çağı kanserlerinin genellikle benzersiz patofizyolojisi için geliştirilmiş terapötiklere ihtiyaç vardır (16).

Uluslararası Çocuk Onkolojisi Grubu (COG), uluslararası Societe Internationale D'Oncologie Pediatrique (SIOP) ve ABD merkezli Pediatrik Beyin Tümörü Konsorsiyumu (PBTC) gibi daha uzmanlaşmış gruplar gibi iş birliğine dayalı çocukluk çağı kanser klinik araştırma konsorsiyumlarının başarılı bir şekilde kurulması, makul bir zaman diliminde yeterli sayıda konunun kaydedilmesine olanak tanıyan verimli deneme yürütmesini kolaylaştırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Umut Yaratma Yasası (21 U.S.C. 360ff) ve Çocuklar için RACE Yasası (21 ABD Kodu 355c) gibi teşvik edici yasalar, çocukluk çağı kanserleri için yeni tedaviler geliştirmek için ilaç endüstrisinin ilgisini ve iş birliğini artırmaktadır (16).

4. Sonuçlar

Çocukluk çağı kanser araştırmaları son on yılda büyük ilerleme kaydetmiş olsa da büyük zorluklar hala mevcuttur. Çin'de yapılan araştırmalarda tedavi konusunda eksiklikler halen bulunmakta. Çocukluk çağı kanserleri için hem klinik hem de genomik verilerin toplanması iyileştirme gerekmektedir. Çin'de çocukluk çağı kanserinin görülme sıklığı dünya ortalamasının altında, ABD ve Japonya'dan çok daha düşüktü. Ancak ölüm oranı ise Çin'de ABD ve Japonya'ya göre daha yüksekti. Çocukluk çağı kanserleri üzerinde çalışmaların geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Böylece erken teşhisin etkinliği arttırır. Çocukluk çağı kanserinde son elli yılda hayatta kalma oranı belirgin bir şekilde artmıştır. Yaşa standardize edilmiş kanser insidansı ASR(W)-1994-2016 döneminde 1 milyon çocuk başına 173,7 idi. Bununla birlikte ölüm oranında da

belirgin bir düşüş vardı. Sağkalım zamanla %10 oranında arttığı görülmüştür. Teşhis aşamasının sağkalımı etkilediği bilinmesine rağmen, popülasyona dayalı kanser kayıtlarında tanı aşamasına ilişkin verilerin toplanması zordur. Çocuklar ve ergenler için kanser tedavileri, hayatta kalmayı iyileştirmek ve toksisiteyi sınırlandırmak için sürekli olarak gelişmektedir.

Çocukluk çağında en yaygın üç primer kanser türünün ALL (%50), lenfoma (%12) ve yumuşak doku kanseri (sarkom) (%11) olduğu saptandı. Risk faktörleriyle ilgili çalışmalar net olmamakla beraber devam etmekte. Bunların yanı sıra fiziksel aktivitenin kanserli çocuklarda egzersiz uygulamaları güvenilir denilebilir. Kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalar, bireysel olarak uzman kontrolünde yapılan uygulamaların daha etkili olduğu açıklanmıştır.

Yapılan çalışmalar; kanserli çocukların ve kurtulan bireylerin fiziksel aktivitede bulunmalarının vücut kompozisyonu, esneklik, kardiyorespiratuar zindelik, kas gücü ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (kansere ilgili öğeler) için olumlu müdahale etkileri vardı. Bir uzman eşliğinde yapılan fiziksel aktivitelerin yatan hastalar içinde hastalıklarının gelişimine ve yaşam kalitelerinin artırılmasına olumlu etkide bulunduğu kanıtlanmıştır. Çeşitli çocukluk çağı kanser popülasyonlarında egzersizin etkilerini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, mevcut bulgular kanserli çocuklar için optimal bir fiziksel egzersiz eğitim programını belirlemek için yeterli kanıt sağlamalı; böyle bir programdan yararlanacak veya yararlanamayacak kişilerin özellikleri hakkında da bilgi sağlaması gerekmektedir. Çalışmaların geliştirilmesi ve eksik yanlarının giderilmesi için; katılımcı sayılarının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Buradaki kapsamlı kanıtlar, fiziksel aktivite eksikliğinin vücuttaki hemen hemen her hücreyi, organı ve sistemi etkilediğini ve hareketsiz işlev bozukluğuna ve hızlandırılmış ölüme neden olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Hareketsizliğe tamamen karşı koymak için tek geçerli bilimsel terapötik yaklaşım, fiziksel aktivitenin kendisi ile birincil önlemedir.

Kaynaklar

1. Jin Y., Lyu Q., Basic Research in Childhood Cancer: Progress and Future Directions in China, *Cancer Letters*, 28 Aralık 2020, Cilt 495:156-164
2. Erdmann F., Frederiksen H. E., Bonaventure A., Mader L. Hasle H., Robinson L. L., Winther J. F., Childhood Cancer: Survival, Treatment Modalities, Late Effects and Improvements Over Time, *Cancer Epidemiol*, 24 Mayıs 2020, 101733
3. Wei C., Stevens M., Crowne E., Novel Therapies for Childhood Cancer and Impact on Puberty, *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, Ekim 2020, Cilt 14:112-116
4. Hameid D. A., Mills A., Dean J., Piguet N., Shankar S., Long Term Effects of Therapy Among Childhood Cancer Survivors, *Pediatric Hematology Oncology Journal*, Mart 2019, 4(1): 12-16
5. Spector L. G., Pankratz N., Marcotte E. L., Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer, 2015, Şubat, 62(1):11-25
6. Öztürk G. Z., Çocukluk Çağı Maligniteleri, Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği – Özel Konular, 2014;5(2):41-5
7. Soyuer F., Sitti S., Kanserli Çocuklar ve Fiziksel Aktivite, *Dicle Tıp Dergisi*, 2011;38(4):526-529
8. Ertan A. E., Şengelen M., Vaizoğlu S. A., Önlenilebilir Çocukluk Çağı Kanseri, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 26(1):48-54
9. Ward E., Desantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A., *Childhood and Adolescent Cancer Statistics*, 2014;64(2):83-103
10. Erdmann F., Brandt J., Geels C., Frohn L. M., Christensen J. H., Ketzler M. et al., Air Pollution Exposure at the Residence and Risk of Childhood Cancers in Denmark: A Nationwide Register-Based Case-Control Study, *EClinical Medicine*. 2020 Kasım; 28: 100569.
11. Ji J., Lou Z., Chen Y., Xu X., Li X., Liu S., et al., Characteristics and Trends of Childhood Cancer in Pudong, China, 2002-2015, *BMC Public Health*, 2020 Sep 21;20(1):1430
12. Stiller C. A., *Epidemiology and Genetics of Childhood Cancer*, *Oncogene*, 2004, Ağustos, 23;23(38):6429-44
13. Krejčí D., Zapletova M., Syobodova I., Bajciová V., Mudry P., Smelhaus V. et al., Childhood cancer Epidemiology in the Czech Republic (1994–2016), *Cancer Epidemiology*, Aralık 2020, Cilt 69, 101848

14. Bhojwani D., Yang J. J., Pui C. H., Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatr Clin North Am*, 2015, Şubat;62(1):47-60.
15. Mogensen H., Modig K., Tettamanti G., Erdmann F., Heyman M., Feychting M., Survival After Childhood Cancer–Social Inequalities in High-Income Countries, *Frontiers in Oncology*, 2018;8:485
16. Monje M., Filbin M., Developmental Origins and Emerging Therapeutic Opportunities for Childhood Cancer, *Nature Medicine*, Mart 2019;25 (3): 367-376
17. Robinson L. L., Hudson M. M., Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: Life Long Risks and Responsibilities, *Nature Reviews Cancer*, 2014 Ocak; (1): 61-70
18. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143-211. 18
19. Zhang F. F., Kelly M. J., Must A., Early Nutrition and Physical Activity Interventions in Childhood Cancer Survivors, *Curr Obes Reb.*, 2017, Haziran; 6 (2): 168-177. 19-18
20. Howeşş C. R., Krull K. R., Partin R. E., Kardan-Lottick N. S., Robinson L. L., Ness K. K., Randomized Web-Based Physical Activity intervention in Adolescent Survivors of Childhood Cancer, *Pediatr Blood Cancer*, 2018, Ağustos, 65(8): e27216 20-19
21. Malysse C, Romero-Galisteo RP, Merchán-Baeza JA, Durán-Millán JI, González-Sánchez M, Galan-Mercant A. Physical Activity Promotion Programmes in Childhood Cancer Patients and Their Impact on Fatigue and Pain: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021 Dec 2;8(12):1119. 21
22. Niehoff NM, White AJ, Sandler DP. Childhood and teenage physical activity and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;164(3):697-705. 22
23. Zürcher SJ, Jung R, Monnerat S, Schindera C, Eser P, Meier C et al., High impact physical activity and bone health of lower extremities in childhood cancer survivors: A cross-sectional study of SURfit. *Int J Cancer*. 2020 Oct 1;147(7):1845-1854. 23
24. Kuhlen M., Taeubner J., Brozou T., Wiczorek D., Siebert R., Borkhardt A., Family-Based Germline Sequencing in Children with Cancer, *Oncogene*, 2019, Şubat;38(9):1367-1380 23
25. Weiser D. A., West-Szymanski D. C., Frait E., Weiner S., Rivas M. A., He C. et al., Progress Toward Liquid Biopsies in Pediatric Solid Tumors, *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Aralık; 38(4): 553–571. 24