



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Onkoloji BD
Olgu Sunumu

12 Haziran 2018 Salı

Prof.Dr.Funda Çorapcıoğlu
Dr.Öğr.Üyesi Uğur Demirsoy
Dr.Metin Gürkan



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI



ÇOCUK ONKOLOJİ B.D. SABAH OLGU SUNUMU

Prof.Dr.Funda Çorapcıoğlu
Dr.Ögr.Üyesi Uğur Demirsoy
Dr.Metin Gürkan

12.06.2018

OLGU

- **8 YAŞINDA ERKEK HASTA**
- 1 aydır iştahsızlık, baş ağrısı, günde 2-3 defa özellikle uykudan uyanır uyanmaz kusmaları olan hasta bu şikayetlerle dış merkeze başvurmuş.
- Rutin kan ve idrar tetkiklerinde patolojik bir bulguya rastlanmamış.
- Bu şikayetlere ek olarak 1-2 haftadır çift görme, gözlerinde kayma, yürümede bozukluk şikayetleri de olması üzerine acil servisimize başvurmuş.

OLGU

- **Özgeçmiş:** özellik yok
- **Soygeçmiş:**

Anne 35 yaşında ev hanımı sağ sağlıklı }
Baba 41 yaşında işçi sağ sağlıklı } Akrabalık yok

1. çocuk : 12 yaş erkek sağ-sağlıklı
2. çocuk: hastamız

Fizik muayene

- Ateş: 36,6 °C
- Nabız: 100/dk
- Solunum sayısı: 24/dk
- SpO₂: Oda havasında
- Tansiyon: 100/60 mmHg
- Kilo: 21 kg (7p)
- Boy: 135cm (88p)

- **Genel durum:** İyi, aktif.
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- **Baş boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.
- **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Konjonktivalar ve skleralar doğal. **Göz hareketlerinde sola bakarken horizontal nistagmus mevcut.**
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S₁, S₂ doğal. S₃ yok. Üfürüm yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.

- **Solunum sistemi:** HİHTSEK +, ral yok ronküs yok ekspiryum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok. Traube alanı açık.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen erkek. Anomali yok.
- **Nöromusküler sistem:** Bilinç açık. Koopere, oryante, çevreyle ilgili. Ense sertliği, kernig, brudzunski negatif. Babinski, klonus negatif. **Dismetri mevcut, ataksik yürüyüş.**
- **Ekstremiteler:** Kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok.

20.04.2018 Hemogram

Sedimentasyon	4	mm/h	< 15
Hemogram			
WBC	9,063	$\times 10^3/\mu\text{L}$	3,6 - 10,2
NEU	6,809	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,7 - 7,6
NEU %	* 75,14	%	43,5 - 73,5
LYM	1,658	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1 - 3,2
LYM %	18,29	%	15,2 - 43,3
MONO	0,532	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,3 - 1,1
MONO %	5,87	%	5,5 - 13,7
EOS	0,027	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,5
EOS %	* 0,30	%	0,8 - 8,1
BASO	0,037	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,1
BASO %	0,40	%	0,2 - 1,5
NRBC	0,008	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,03
NR/W	0,09	/100WBC	0 - 0,6
RBC	4,956	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4,06 - 5,63
HGB	13,99	g/dL	12,5 - 16,3
HCT	41,10	%	36,7 - 47,1
MCV	82,93	fL	73 - 96,2
MCH	28,22	pg	23,8 - 33,4
MCHC	34,03	g/dL	32,5 - 36,3
PLT	271,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	152 - 348
MPV	8,10	fL	7,4 - 11,4
RDW	13,32	%	12,1 - 16,2

20.04.2018 Biyokimya

MDRD (GFR Hesaplama)	303,87	mL/dk/1.73m ²		
eGFR (CKD-EPI Pediatrik)	172,67	mL/dk/1.73m ²		
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	95,8	mg/dL	74 - 106	
Ürea	21,41	mg/dL	17 - 43	
BUN	10	mg/dL	7 - 20	
Kreatinin	* 0,43	mg/dL	0,67 - 1,17	
Bilirubin, Total	1,08	mg/dL	0,3 - 1,2	
Bilirubin, Direkt	0,18	mg/dL	< 0,2	
Bilirubin, İndirekt	0,9	mg/dL	< 0,9	
AST (SGOT)	33,4	U/L	< 50	
ALT (SGPT)	11,8	U/L	< 50	
GGT	10	U/L	< 55	
LDH	* 307	U/L	< 248	
ALP (Alkalen Fosfataz)	114	U/L	30 - 120	
Protein, Total	8,25	g/dL	6,6 - 8,3	
Albumin	* 5,25	g/dL	3,5 - 5,2	5,08 (20/04/18)
Globulin	3	g/dL	1,1 - 3,5	
Sodyum (Na)	136,8	mmol/L	136 - 146	
Düzeltilmiş Sodyum	136,7			
Potasyum (K)	4,28	mmol/L	3,5 - 5,1	
Klor (Cl)	102,1	mmol/L	101 - 109	
Kalsiyum	10,5	mg/dL	8,8 - 10,6	
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,50	mg/dL		
Magnezyum (Mg)	2,3	mg/dL	1,8 - 2,6	
Fosfor (P)	* 4,60	mg/dL	2,5 - 4,5	
Ürik asit	* 2,84	mg/dL	3,5 - 7,2	
CRP	<0,2	mg/dL	< 0,5	0,03 (20/04/18)

PATOLOJİK BULGULAR

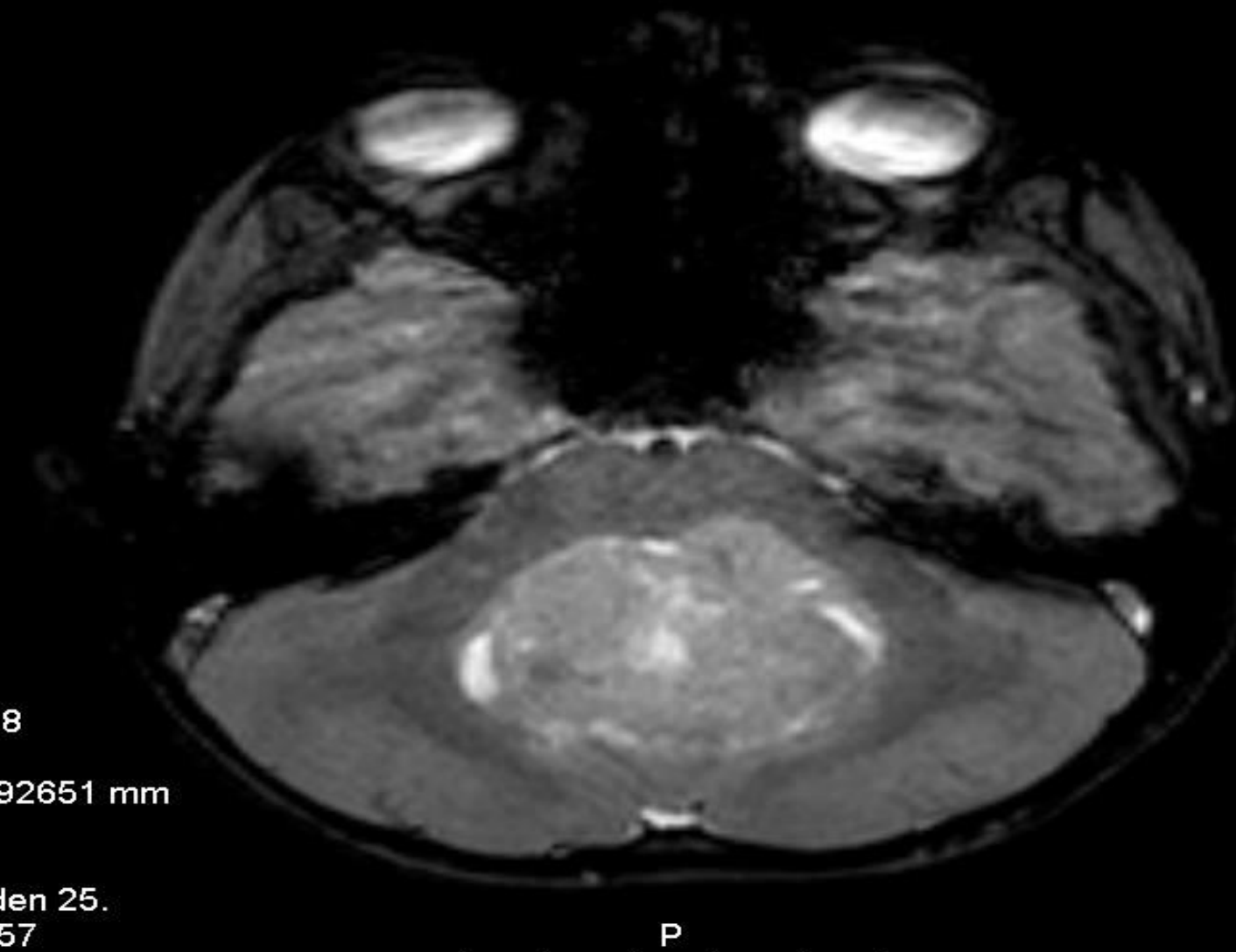
- Uykudan Uyanır Uyanmaz Kusma
- Diplopi
- Baş ağrısı
- Nistagmus
- Ataksik Yürüyüş

Klinik seyir

- Hastada **kusma, diplopi, nistagmus şikayetleri olması üzerine** ön planda kranial kitle olabileceği düşünüldü. İleri görüntüleme amacıyla beyin MR çekildi;
- Serebellumda orta hatta, 4. ventrikülü oblitere eden, ponsa bası oluşturan, kraniyoservikal bileşke düzeyine uzanan, foramen magnumu daraltan, T2A hiperintens kistik alanlar içeren , **50x43x53** mm boyutlu kitle lezyon izlenmektedir. Öncelikle **medülloblastom** ile uyumlu değerlendirilmiştir.
- 3. ve bilateral lateral ventriküller dilate izlenmektedir. Bulgular hidrocefali ile uyumlu değerlendirilmiştir.

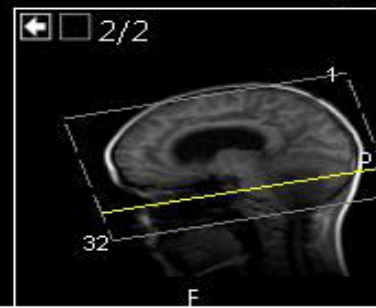
02.05.2018 BEYİN MR T2

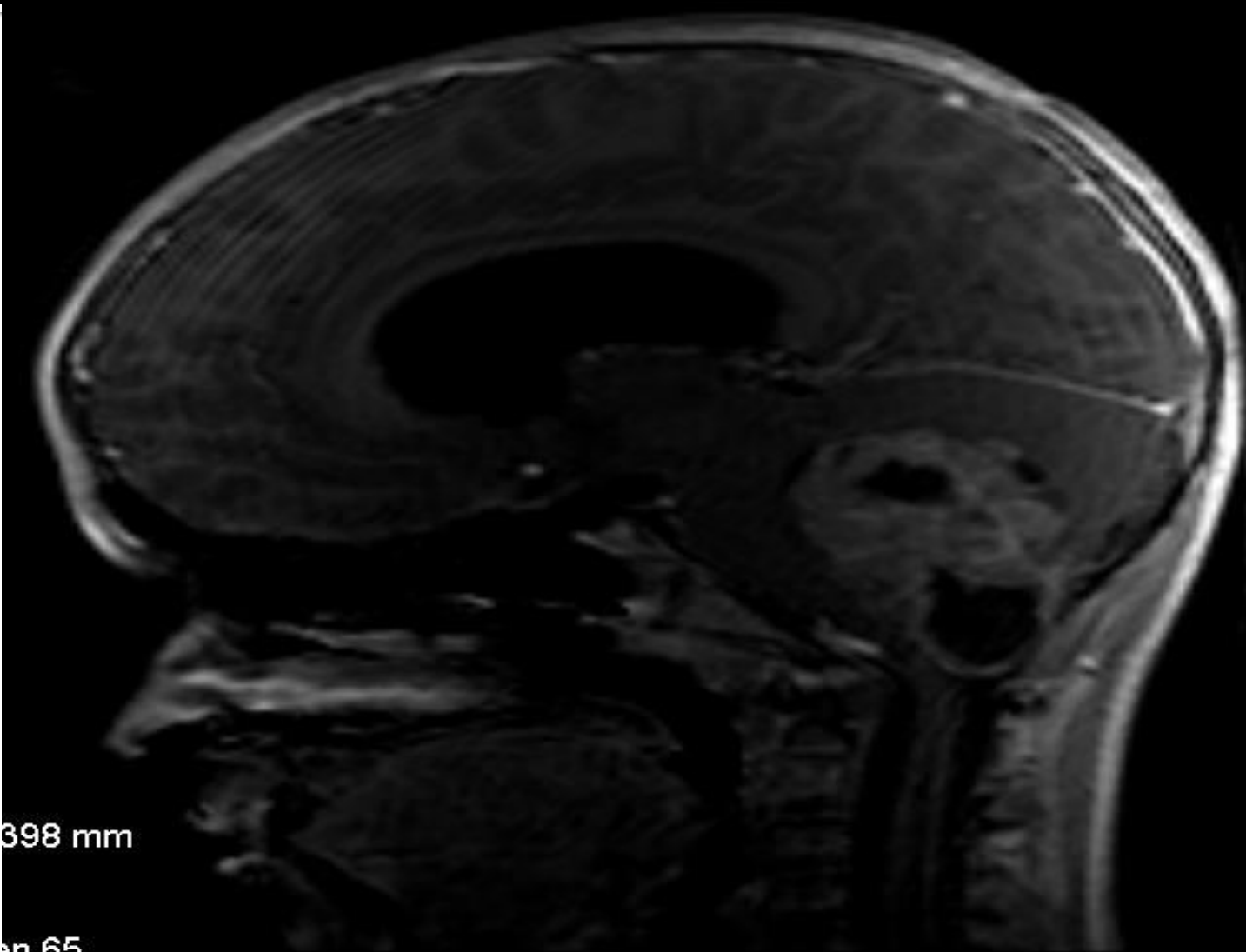
CT-140,0, WW-240,0 170
Z



L

10





F

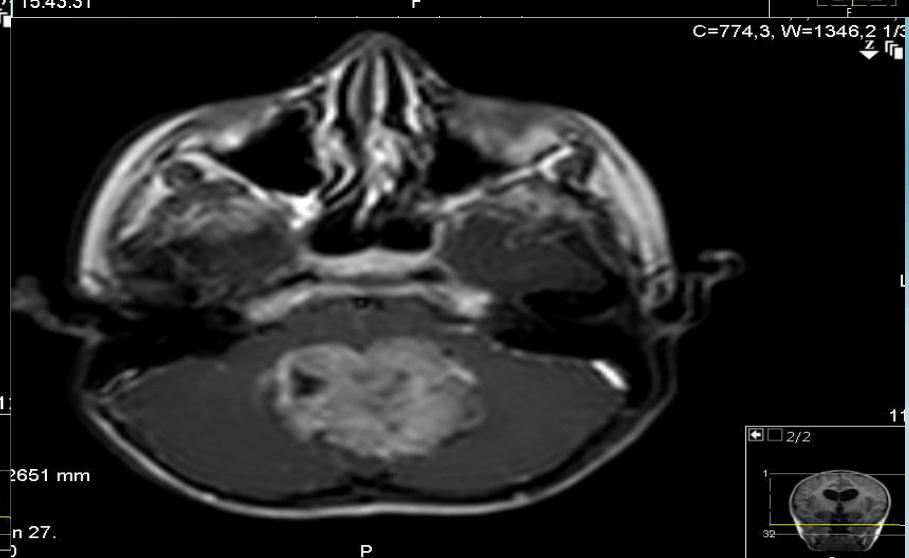
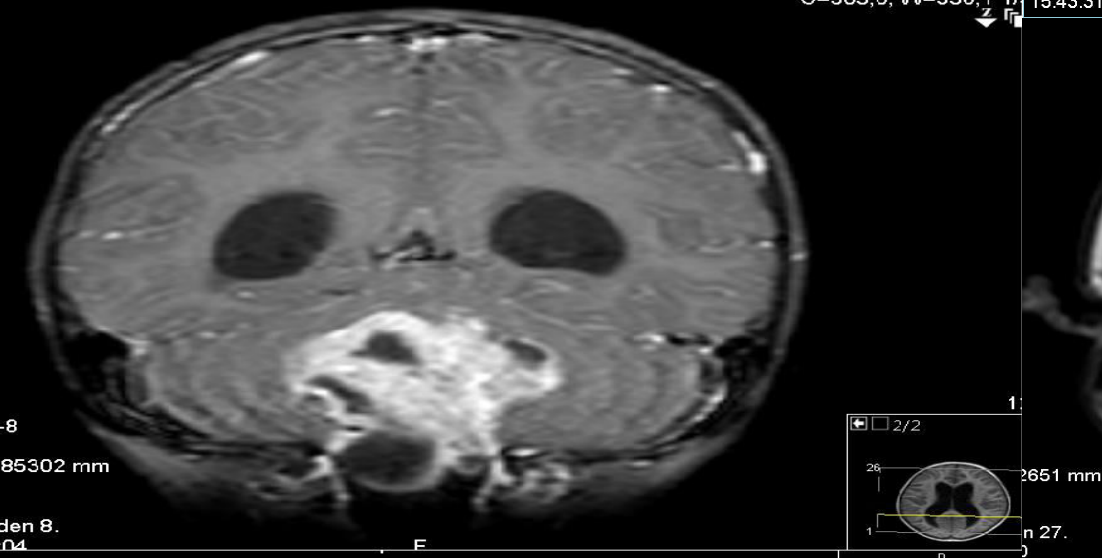
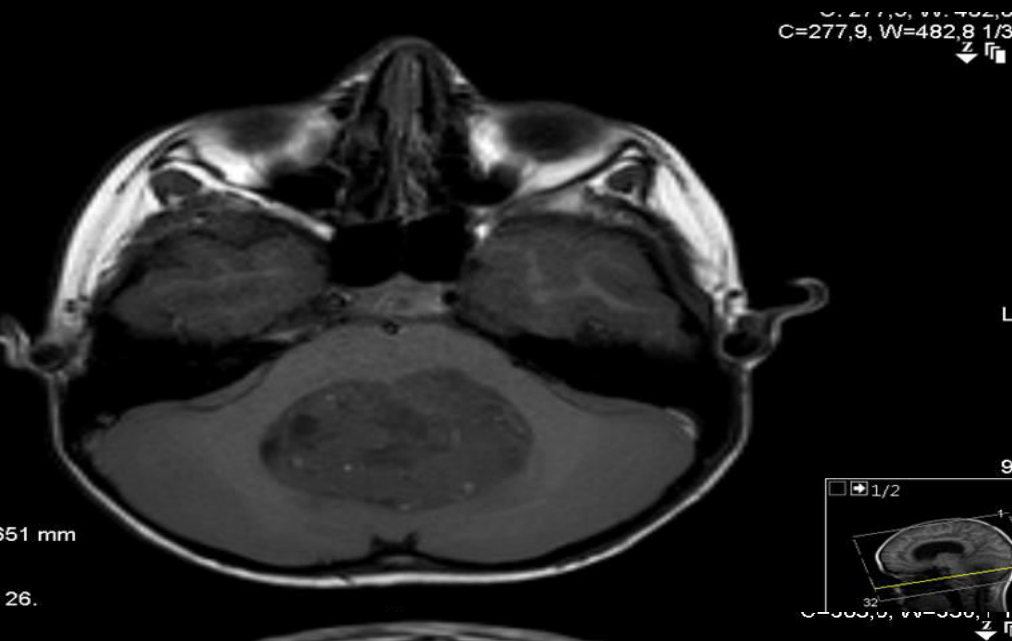


P

2

L

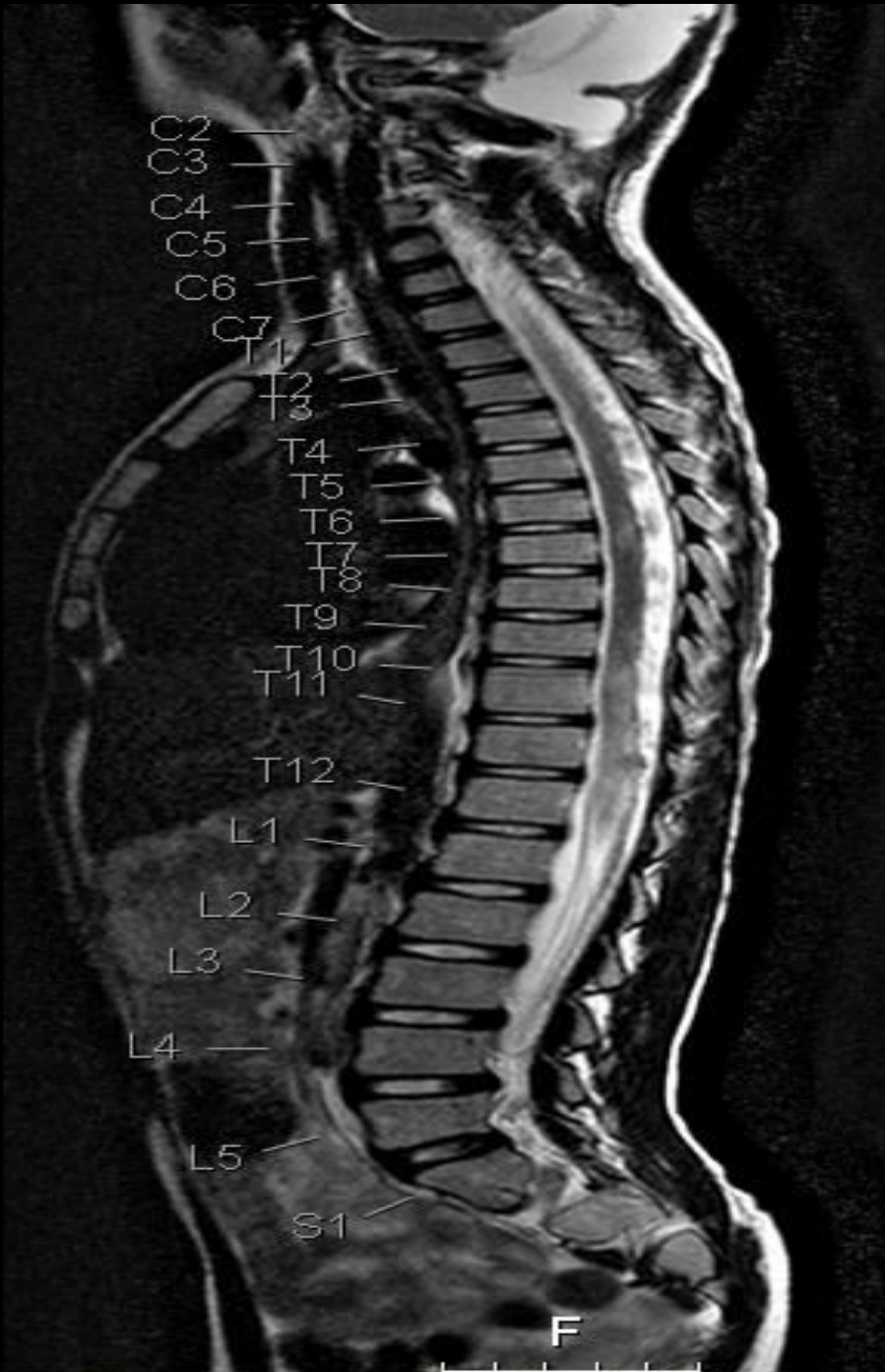
02.05.2018 BEYİN MR T1



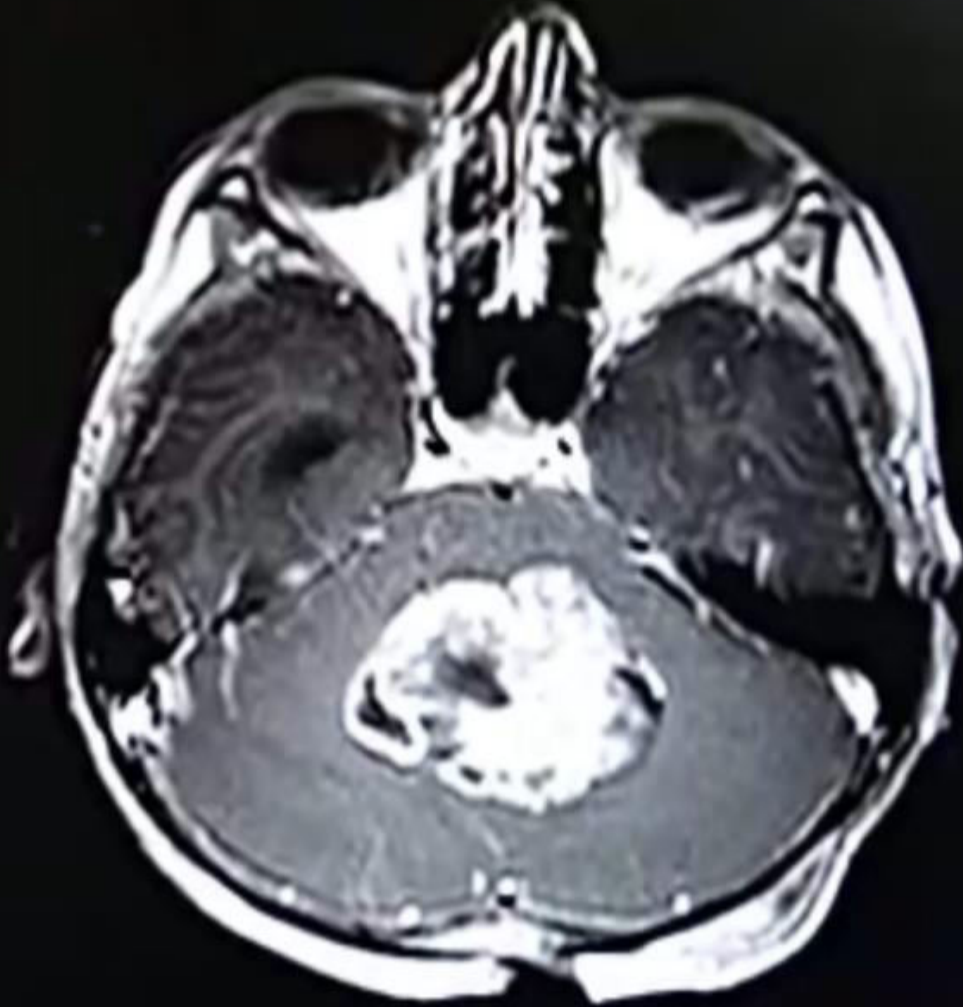


SPİNAL MR T2

- Tüm spinal kord boyunca yaygın T2A sinyal artışları ve spinal kord çevresinde seeding metastaz ile uyumlu yaygın nodüler kontrast tutulumları izlenmektedir.



- Hastanın KIBAS bulguları olması nedeniyle
- 2 mg/kg/gün dozunda (maksimum 10 mg) deksametazon başlandı.
- Beyin cerrahi bölümüne konsulte edildi.



- İlk ameliyatı 04.05.2018 de oldu ancak post- op görüntülemelerinde;
- "Kitle lezyon distalinden bir kısmı eksize edilmiştir .Ancak kitle lezyon büyük oranda izlenmeye devam etmektedir"

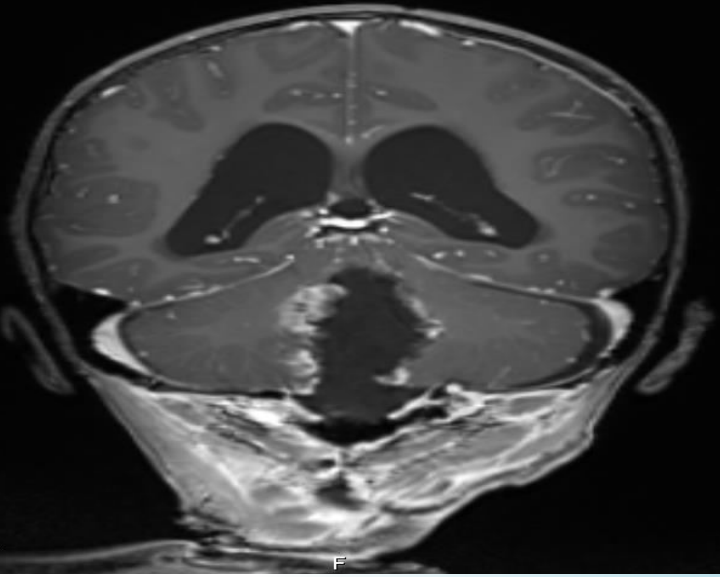
- Kliniğinde KIBAS bulgularının devam etmesi ve kitlenin boyutunda anlamlı bir farklılık olmaması üzerine başka merkezde 10.05.2018 tarihinde beyin cerrahi bölümü tarafından subtotal kitle eksize edildi.

10.05.2018 POST OP BEYİN MR

ep Omay

f13d1

2
örüntüden 39.
05-11-04



C: 731,0, W: 1496,
Algo1 1/
Contrast: with contrast
3d1_16
9997615814 mm

örüntüden 83.
5:34 02
Algo1 1/3
Contrast: with contrast
se2d1r17

L

12

örüntüden 17.

Algo
Contrast: with co
Z

C: 639,0, W: 1761,0
Algo1 1/3
Z

P

1

11.05.2018 PATOLOJİ SONUCU

- KLASİK MEDULLOBLASTOM ,NON-WNT/NON-SHH(WHO GRADE 4 ,2016)

- Medulloblastom tanısı alan olguda;
- ✓ Yaygın spinal metastazı olan
- ✓ Post op $>1.5 \text{ cm}^2$ rezidü kitle
- ✓ Yüksek risk grubunda olması üzerine radyoterapi sonrasında kemoterapi başlanması planlandı.

MEDULLOBLASTOM

Giriş/Etyoloji

- Medulloblastom çocuklarda en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörüdür.
- 0-14 yaşları 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.

Giriş/Etyoloji

- Medulloblastomun bimodal yaş dağılımı vardır. İlk pik 3-4 yaş arasında görülür.
- Olguların %15'i süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar.
- Medulloblastomanın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.
- Genetik geçişli bazı sendromlarla beraberliği vardır.

Birlikte Olduğu Sendromlar

- Nevoid bazal hücreli karsinom (Gorlin-Goltz sendromu),
- Turcot sendromu tip 2,
- Li-Fraumeni sendromu
- Nörofibromatozis tip 1, tip 2
- Rubinstein-Taybi sendromu
- Fanconi anemisi
- Nijmegen sendromu gibi genetik hastalıklarla beraberliği bildirilmiştir

Klinik Bulgular

- Medulloblastom posterior fossa'da sıklıkla 4. ventrikülün tavanından köken alır.
- Klinik bulgular hastanın yaşına ve hastalığın yaygınlık derecesine (lokal veya yaygın) bağlı olarak gelişir.
- Klinik bulguları arasında **baş ağrısı, kusma, papil ödemi, irritabilite, diplopi, nistagmus ve infant döneminde 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 bulgular kusma ve baş ağrısıdır; hastaların %80'inde mevcuttur.**

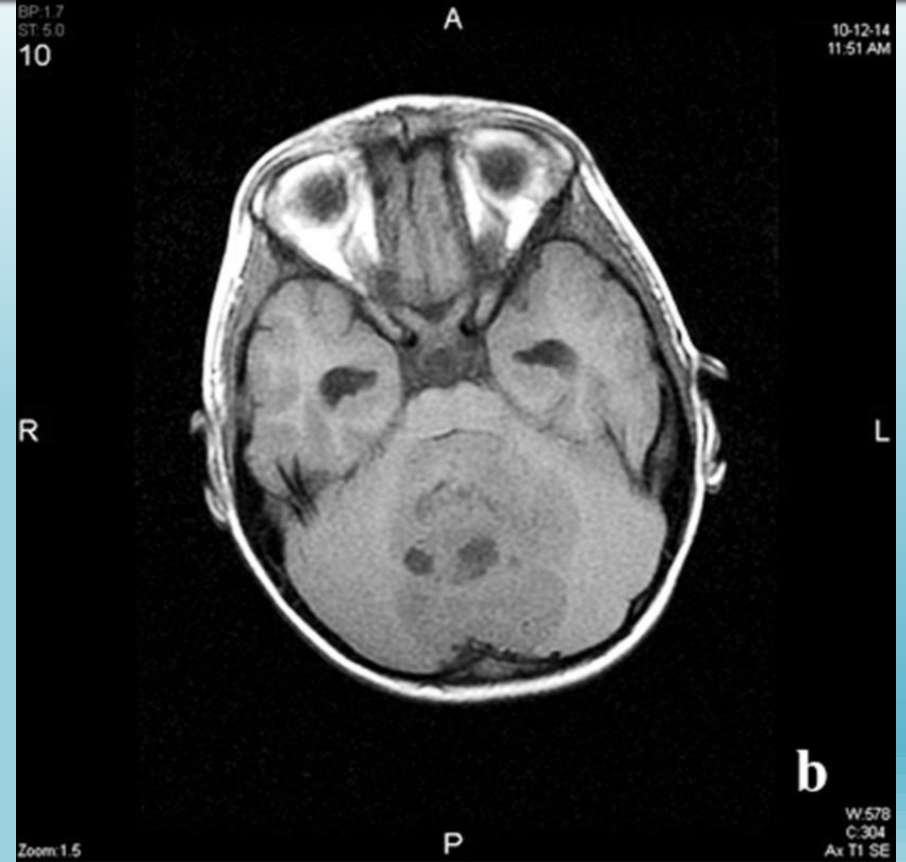
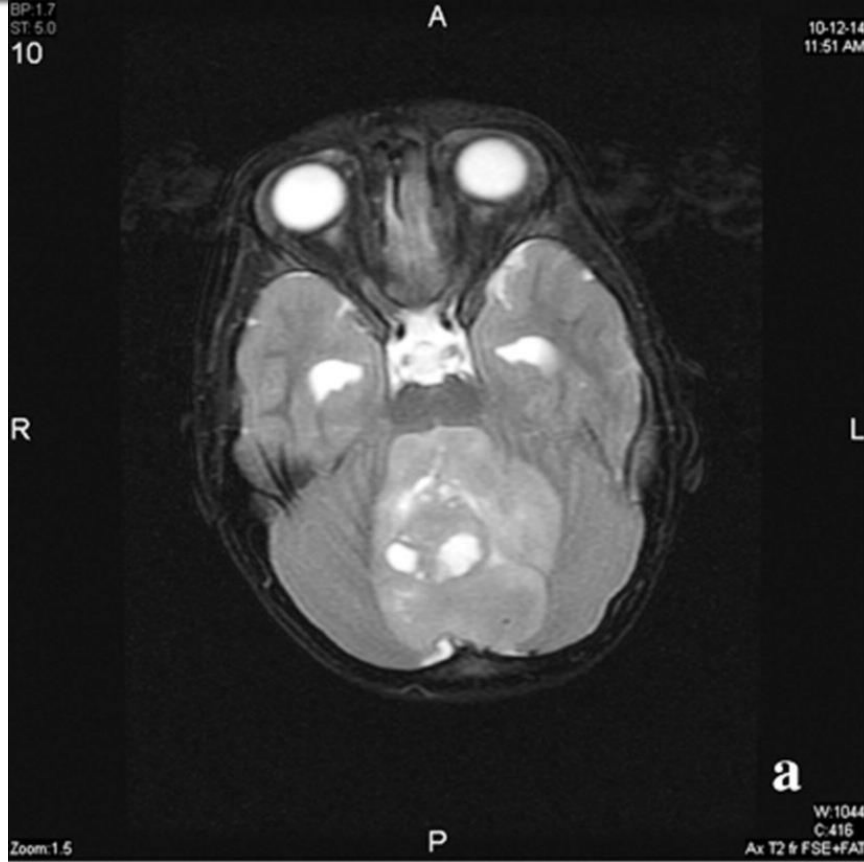
Klinik Bulgular

- Hastalar, tanı alma süreci genellikle 3 aydan kısadır.
- **Baş ağrısı çocuğu sabah uykusundan uyandırır, daha sonra kusma buna eşlik eder.**
- Bu dönemde kafa içi basıncı artmıştır. Sırt üstü yattığı zaman ağrı şiddetlenir.
- 6. sinir paralizi çok yaygın bir bulgudur, hastaların %90'ında gelişir.
- Medulloblastomlu hastalar tümör içine kanama olduğunda akut bir tablo ile başvurabilirler.
- Hastalarda beyin sapı basısına ve hidrosefaliye bağlı bilinç değişiklikleri, koma ortaya çıkabilir.

Klinik Bulgular

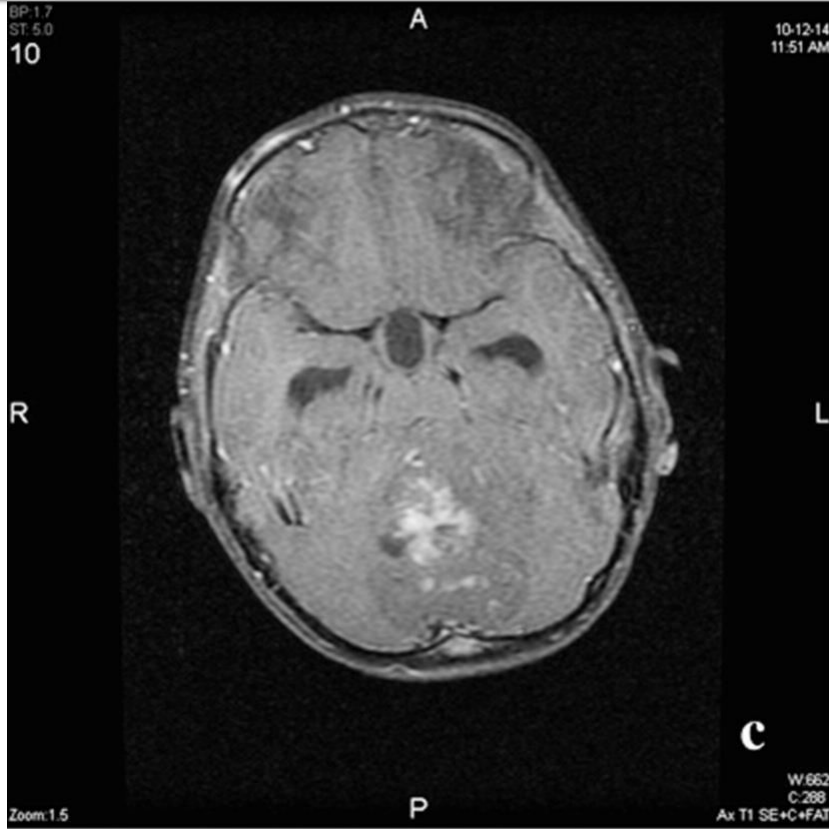
- İnfantlarda baş çevresinin hızlı büyümesi, aralıklarla ortaya çıkan nedeni açıklanamayan letarji, başını bir yana doğru eğme ve çok net olmayan oftalmolojik bulgulardır.
- Henüz fontanel ve sütürler açık olduğundan kafa içi basıncı artmasına rağmen papil ödemi gelişmez, ancak papilde solukluk belirlenir.
- Bu dönemde eğer tektal bası gelişirse gözlerin yukarıya bakışı kısıtlanır ve batan güneş belirtisi görülür.

Radyolojik Görüntüleme



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

Radyolojik Görüntüleme



Şekil 2. 5 yaşında erkek çocuk. c) Kontrastlı aksiyel kesitte lezyon santralinde patolojik kontrast tutulum alanları; d) Sagittal kesitte santral kistik ve kontrastlanan alanlar yanı sıra serebellar tonsilin inferior herniasyonu ve ventriküler dilatasyon

Biyolojik Sınıflama/Prognoz

	Wnt	SHH	Grup 3	Grup 4
Medulloblastoma subtip (%)	%10	%30	%25	%35
Sık görüldüğü yaş grubu	Büyük çocuk ve adölesan (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
Tanıda 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

Farklı moleküler subtiplerin medulloblastomada görülme sıklığı, en sık görüldüğü yaş grubu, prognozla ilişkisi, yaşam oranları ve belirlenen sinyal yolları üzerindeki etkilenildiği düşünülen genler

Biyolojik Sınıflama/Prognoz

- İmmünohistokimyasal yöntemlerle medulloblastomanın (Wnt, SHH, non-Wnt, non-SHH) subgruplarına ayrılması mümkün olmaktadır.
- Grup 3 ve 4 medulloblastoma non-Wnt, non-SHH tümörleri olarak değerlendirilir. Retrospektif çalışmalar bu klasifikasyonun önemli prognostik önemi olduğunu göstermiştir.
- Wnt yolunun aktive olduğu medulloblastomlu 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 medulloblastomlu olgulardır.

Evrelendirme ve Risk Grupları

- Evrelendirme yapılırken, tanıda tümör yaygınlığı ve cerrahi rezeksiyonun (total veya subtotal) derecesi ile birlikte değerlendirilir.
- Tam evrelendirme amacıyla, tüm beyin ve medullospinalisin ameliyat öncesi ve sonrası MR ve post-operatif tümör bölgesinin tekrar MR ile değerlendirilmesi, ayrıca BOS incelenmesi yapılmalıdır.
- Medulloblastom subaraknoid mesafeye yayılır. Büyük serilerde ekstrasnöronal yayılım riski %4'ten daha az olarak bildirilmektedir.
- En sık görülen metastaz bölgeleri kemik ve kemik iliğidir

Evrelendirme ve Risk Grupları

- Chang evreleme sistemi
Bu sistemde operasyon öncesi görüntüleme çalışmaları, cerrahın ameliyattaki izlemleri, BOS sitolojisi esas alınarak yapılmıştır.
- Lumbal ponksiyon yapılarak elde edilen BOS örneği değerlendirilir,
- BOS örneğinin alınması cerrahi girişimden sonra en az 2 hafta ve üzerindeki bir dönemde yapılmalıdır.

Table 1 Chang Classification for Medulloblastoma

T Stage

T1	Tumor < 3 cm in diameter and limited to midline position in the vermis, 4th ventricle roof, or cerebellar hemispheres
T2	Tumor ≤ 3 cm in diameter, invading one adjacent structure or partially filling the 4th ventricle
T3	Tumor invading two adjacent structures or completely filling the 4th ventricle
T3a	... with extension into the aqueduct of Sylvius, foramen of Magendie, or foramen of Luschka, producing marked hydrocephalus
T3b	... arising from the 4th ventricle floor and filling the 4th ventricle
T4	Tumor spreading through the aqueduct of Sylvius to involve the 3rd ventricle or midbrain, or extending to the upper cervical cord

M Stage

M0	No evidence of subarachnoid or hematogenous metastases
M1	Microscopic tumor cells found in cerebrospinal fluid
M2	Gross nodular seedings in the cerebellar space, cerebral subarachnoid space, or in the 3rd or lateral ventricles
M3	Gross nodular seeding in the spinal subarachnoid space
M4	Extraneuroaxial metastases

Prognostik Faktörler

- Standart risk grubu: 3 yaşından büyük, tanıda metastatik hastalık yok, tümör total ya da totale yakın olarak rezeke edilmiş, rezidüel tümör boyutu $<1,5 \text{ cm}^2$.
- Yüksek risk grubu: 3 yaşından küçük olması, tanıda metastazların varlığı veya rezeksiyon sonrası $>1,5 \text{ cm}^2$ tümör kitlesinin belirlenmesi

	Standart Risk	Yüksek Risk
Tanı yaşı	>3 yaş	<3 yaş
Cerrahi	$<1,5 \text{ cm}^2$ rezidüel tümör	$\geq 1,5 \text{ cm}^2$ rezidüel tümör
Hastalığın yaygınlığı	Evre M0	Evre M1-M4

Prognostik Faktörler

Histoloji

- Değişik histopatolojik örneklerin, yaşam süreleri üzerine ve prognoza önemli etkileri vardır.
- İnfanlarda **desmoplastik medulloblastomanın** prognozu daha iyidir.
- Yapılan çalışmalarda **anaplazinin** en olumsuz biyolojik özellik olduğu gösterilmiştir. Bu histopatolojik yapıya sahip olan medulloblastomalı hastalar için yüksek risk protokollerinin uygulanması önerilmektedir.
- Anaplazik/ Büyük hücreli medulloblastom**lu hastaların büyük bölümü grup III ve IV içerisinde yer almakta ve kötü prognozlara sahiptir.
- Anaplazi gösteren medulloblastom olgularında, olumsuz bir prognoz kriteri olarak kabul edilen MYC ekspresyonu da yüksek düzeyde belirlenmiştir.

Tedavi (RT-Cerrahi)

- Multimodal tedavi yaklaşımı; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi
- Cerrahi yaklaşımı ile gross total veya buna yaklaşık bir rezeksiyon ile 1,5 cm²'den daha küçük bir rezidüel kitlenin kalması amaçlanmaktadır.

Tedavi (RT-Cerrahi)

- Medulloblastoma hem kemoterapiye hem de radyoterapiye duyarlıdır.
- Standart risk medulloblastomalı çocuklar için radyoterapi kraniyospinal olarak planlanmakta ve kümülatif doz 24 Gy olarak verilmektedir.
- Yüksek risk medulloblastoma grubu için kraniyospinal radyoterapinin kümülatif dozu 36 Gy'e yükseltilmektedir.
- Tümör yatağında ise boost doz uygulanarak radyoterapi kümülatif dozu 50-55 Gy'e yükseltilmektedir.

Tedavi (RT-Cerrahi)

- 3 yaşından küçük medulloblastomalı çocuklarda bu dozlarda kraniyospinal radyoterapi verilirse ciddi geç nörolojik sekellere (mikrosefali, öğrenme güçlükleri, kognitif bozukluklar) ve ayrıca büyüme gelişme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm, puberte gecikmesi gibi nöroendokrin fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır.
- İlerleyen yıllarda sekonder malignite gelişme riski de mevcuttur.
- Benzer şekilde yaşça daha büyük çocuklarda da geç sekeller (öğrenme güçlüğü, nöroendokrin disfonksiyonlar ve ikincil maligniteler) gelişebilir.

Tedavi (Kemoterapi)

- Birçok kemoterapötik ajan vinkristin, sisplatin, etoposid ve alkile edici ajanlar (siklofosfamid veya CCNU) kullanılmaktadır.
- Günümüzde kemoterapi, standart adjuvan bir tedavi modeli olarak kabul edilmektedir.

Sonuç

- 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 medulloblastomda %75-90, yüksek risk medulloblastom için %40-60'tır. Süt çocuklarında ise 3 yıllık olaysız yaşam ancak %40 oranında sağlanabilmektedir.
- Medulloblastomun gen profilinin daha iyi belirlenerek bunun kliniğe uyarlanması da beklentiler arasındadır.

TEŞEKKÜRLER....