

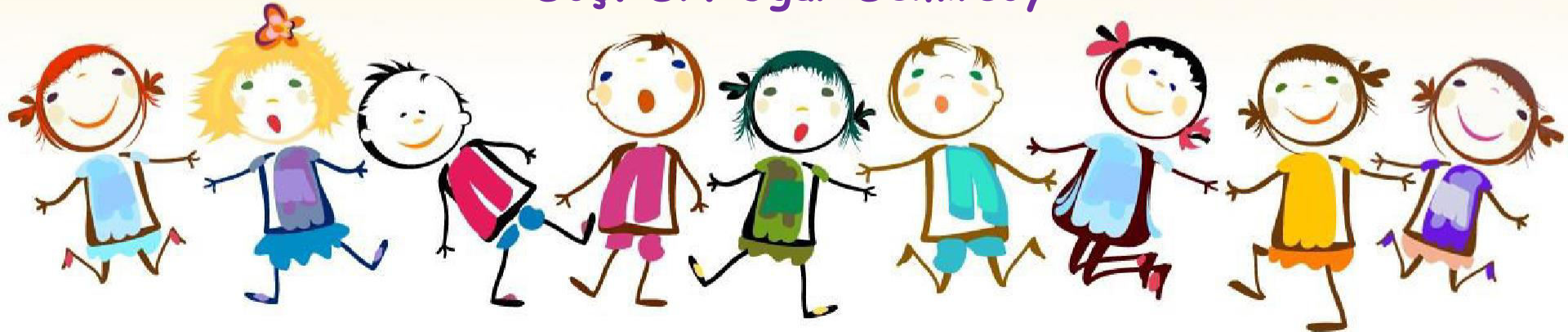


Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

24 Kasım 2022

Arş.Gör.Dr.Nurten Peynirci
Doç. Dr. Uğur Demirsoy



- **OLGU:** 37 yaş annenin 1 . gebeliğinden c/s ile 38 GH'da 3270 gr olarak dış merkezde doğan erkek hasta.
- **YAKINMASI:** Dış merkez YDYBÜ'de hepatomegali saptanması.

- **ÖYKÜ:** Hasta doğar doğmaz ağlamamış. Doğum salonunda PBV uygulanmış. APGAR 7/8 olarak değerlendirilmiş. Solunum sıkıntısı nedeni ile YDYBü 2. düzeye yatırılmış.
- Nazal cpap ile mekanik ventilatöre bağlanmış.
- Ampisilin gentamisin tedavisi verilmiş.
- Muayenede organomegali saptanması üzerine batın USG çekilmiş.
- Batın USG (dış merkez); Karaciğer artmış büyüklüktedir. Karaciğerde çok sayıda büyüğü 1 cm çaplı target görünümlü hipoekoik metastaz ile uyumlu lezyon. Dalak artmış büyüklüktedir. Çok sayıda milimetrik boyutlu hipoekoik metastaz ile uyumlu noduler lezyonlar mevcuttur.
- İleri tetkik ve tedavi amacıyla hasta tarafımız 3. düzey YDYBÜ'ye oda havasında kabul edilmiştir.

- **ÖZGEÇMİŞ:**

Antenatal: Özellik yok

Postnatal: Solunum sıkıntısı nedeniyle YDYBÜ yatış, organomegali

- **SOYGEÇMİŞ:**

Anne: 37 yaşında, sağ, sağlıklı

Baba: 50 yaş, sağ, sağlıklı

1. Çocuk: hastamız

Ailede bilinen kanser öyküsü yok.

Anne ve babanın kardeşlerinde çocuk yaşta ölüm öyküsü (nedeni bilinmiyor)

Anne baba arasında akrabalık yok

- **FİZİK MUAYENE:**

Baş çevresi: 35 cm (50 p)

Boy: 50 cm (50-90p)

Ağırlık: 3270 gr (50-90 p)

Solunum Sayısı: 55/dk

Nabız: 112/dk

Vücut Isısı: 36,4 C

Tansiyon: 70/35 mmHg

TA Üst Sınır: 90/60 mmHg
TA alt sınır: 59/29 mmHg

- **FİZİK MUAYENE:**

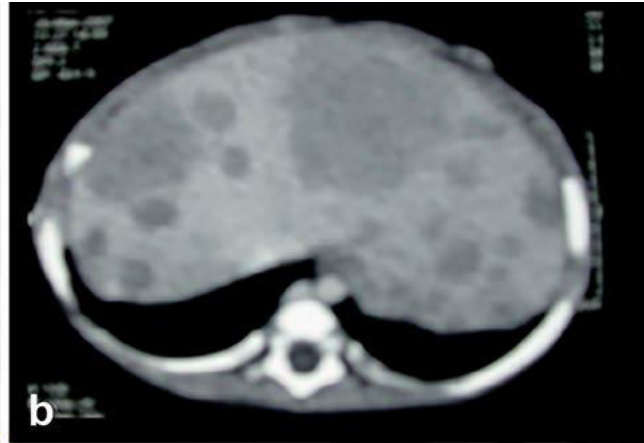
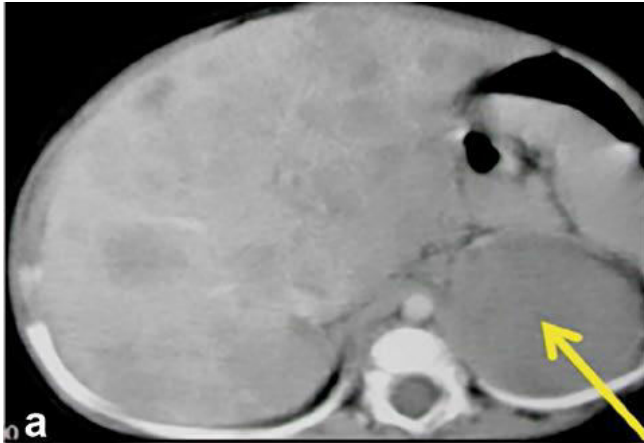
- Genel durumu iyi, etrafa ilgili
- Cilt rengi pembe, turgor tonus doğal
- Ön fontanel normal, 2*1 cm genişliğinde
- Işık refleksi +/-, skleralar doğal
- Solunum her iki hemitoraksta eşit.
Ral ronkus duyulmadı.
- Haricen erkek. Testisler bilateral palpe ediliyor.
- Karaciğer kot altında 3 cm palpe edildi, splenomegali mevcut. Traube alanı kapalı.

- **Patolojik Bulgular:**

- 38 GH postnatal 4. gününde
- Doğum sonrası solunum sıkıntısı
- Muayenede batında organomegali
- Batın USG (dış merkez); Karaciğer artmış büyüklüktedir. Karaciğerde çok sayıda büyüğü 1 cm çaplı target görünümlü hipoekoik metastaz ile uyumlu lezyon. Dalak artmış büyüklüktedir. Çok sayıda milimetrik boyutlu hipoekoik metastaz ile uyumlu nodüler lezyonlar mevcuttur.

ÖN TANILAR?

NÖROBLASTOM

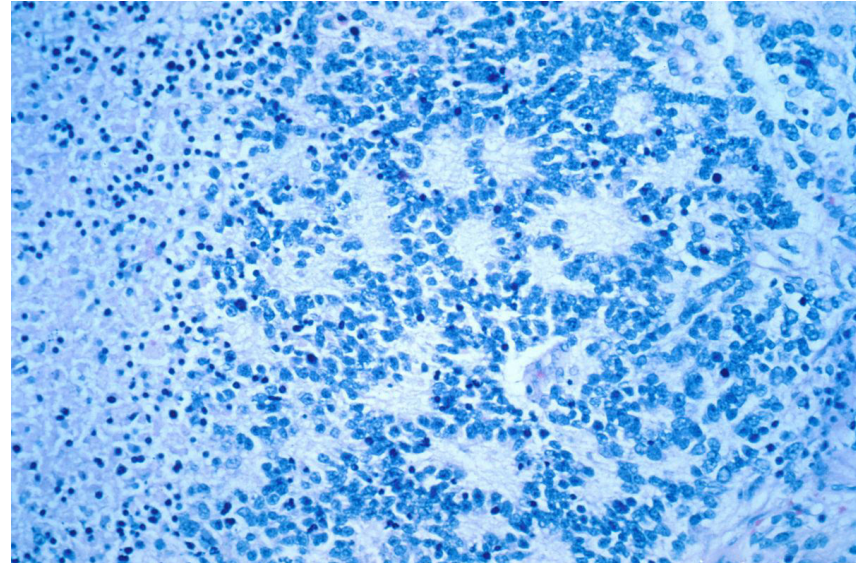


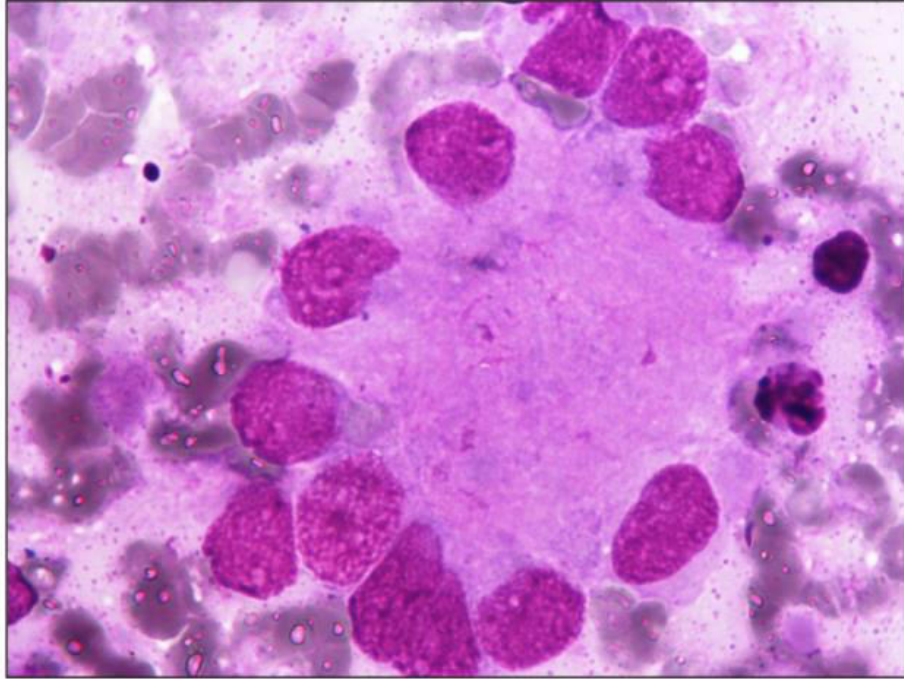
NÖROBLASTOM

- Primitif nöral krest/sempatik ganglionlardan köken alır.
- Çocukluk çağı tümörlerinin %6-8'ini oluşturur.
- Çocukluk çağında en sık görülen ekstrakranial solid tümördür.
- Hastalığın prevalansı yaklaşık 1/7000 canlı doğum
- E/K: 1,2

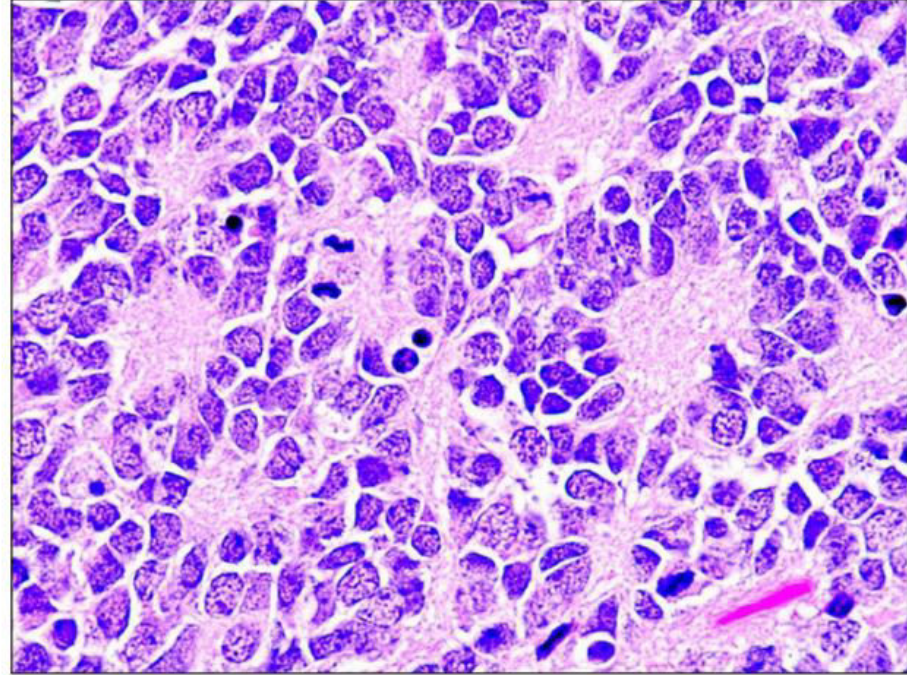
- Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15'inden sorumludur.
- Ortalama görülme yaşı yaklaşık 19 aydır ve hastaların %90'ı ilk beş yaş içinde tanı alır.
- Düşük ve orta risk grubu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerindeyken, tüm hastaların yaklaşık yarısını oluşturan yüksek risk grubunda ise sağ kalım oranları %50'nin altında kalmaktadır.

- Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubunda yer alır.
- Histopatoloji; HomerWright pseudorozetleri bulunur.
- Onkogen ekspresyonu; mycn, N-ras1p del, 17 gain kromozom





Homer-Wright rozeti (Giemsa, x400).



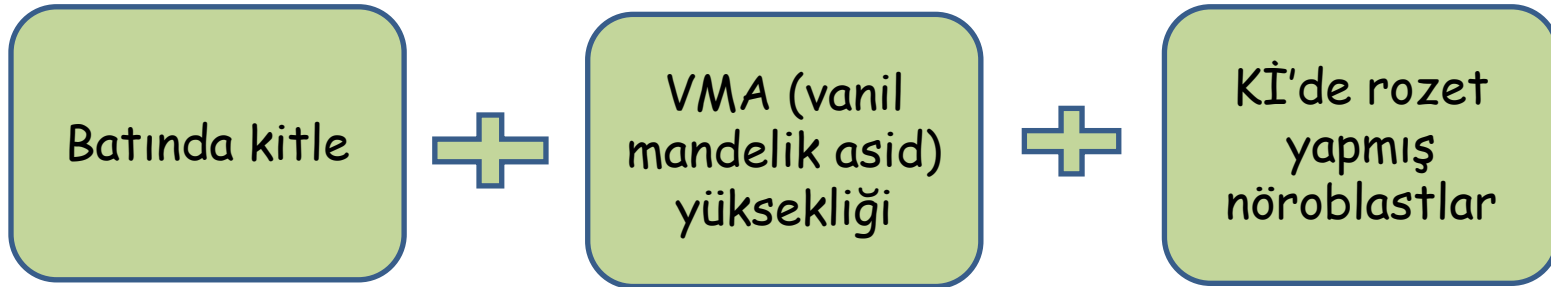
Nöroblastoma ve Homer-Wright rozetleri (H&E, x100).

- En sık abdomende yerleşir (adrenal bez, paraspinal ganglionlar)
- <1 yaş servikal ve torakal yerleşim sık

Yerleşim yerine göre klinik bulgular;

- Karın ağrısı, şişkinlik, kusma,
- Skrotal ödem,
- Hepatomegali,
- RDS,
- Korda basısı,
- Servikal kitle (Horner sendromu)
- Subkutan nodüller
- Propitozis, periorbital ekimoz (rakun gözü)
- Kemik ağrısı
- Kemik iliği tutulumuna bağlı anemi, pansitopeni

Tanı



- Tam kan sayımı, biyokimyasal profil (laktat dehidrogenaz, LDH dahil),
- Serbest kortizol ve eş zamanlı MYCN durum değerlendirmesi için saklanan plazma.
- VMA(vanil mandelik asit), HVA(homovalinik asit), NSE (nöron spesifik enolaz)
- Tümör bölgesine yönelik; USG, BT, MRI(paraspinal alanı görüntülemeye)
- Kemik grafileri
- MIBG (meta iyoda benzil guanidin) sintigrafisi
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

Uluslararası Nöroblastoma Evreleme Sistemi (INSS) Kriterleri

Evre	Tanım
1	Lokelize tümör, makroskopik komplet rezeksiyon, mikroskopik rezidüel hastalık olabilir veya olmayabilir, ipsilateral lenf nodları negatif.
2A	Lokelize tümör, inkomplet makroskopik rezeksiyon, ipsilateral lenf nodları negatif.
2B	Lokelize tümör, makroskopik komplet veya inkomplet rezeksiyon, ipsilateral lenf nodu tutulumu pozitif, kontralateral lenf nodu tutulumu yok.
3	Orta hattı infiltrate eden tümör $\pm$ bölgesel lenf nodu tutulumu veya lokalize unilateral tümör + kontralateral lenf nodu tutulumu mevcut veya bilateral lenf nodu tutulumu + orta hat tümörü.
4	Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, karaciğer, deri veya diğer organları tutan tümör.
4S	Lokelize primer tümör (evre 1, 2A veya 2B); deri, karaciğer ve $<10\%$ malign tümör saptanan kemik iliği tutulumu (sadece 1 yaşın altındaki infantlara özgü) ile sınırlı yayılım gösteren tümör.

Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi (INRGSS)

Evre	Tanımı
L1	IDRFs faktörlerinden hiç birini içermeyen lokalize tümör - Lokal olarak tek bir vücut kompartmanında (boyun, göğüs, karın, pelvis) sınırlı - İzole intraspinal sınırlı tümör olabilir (IDRFs içermeyen özellikte)
L2	Bir yada daha çok IDRFsiçeren bölgesel lokalize tümör - Aynı taraf vücut kompartmanları (boyun-göğüs, göğüs-karın, karın-pelvis) arasında tümör geçiş olabilir. - Üst batin yerleşimli tümör kaynaklı, alt mediastinal lenf nodu tutulumu bölgesel lokalize tümör kabul edilir. - Pelvik kökenli tümörün kaynaklı inguinal lenf nodu tutulumu bölgesel lokalize tümör kabul edilir.
M	Uzak metastaz (MS hariç) - Primer hastalık uzanımı değildir. - Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu uzak metastaz kabul edilir. - Assit, plevralefüzyonda malign sitolojinin metastatik kabul edilmesi için primer tümörü farklı vücut kompartmanında yerleşmesi gereklidir.
MS	18 aydan (547 gün) küçük hastalarda , cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği (<%10) sınırlı metastatik hastalık olmalı - Kemik/ kemik iliği MIBG negatif olmalı - Primer tümör MIBG pozitif ise ek kemik taramasına gerek yok - Primer tümör L1/ L2 özellikte olabilir

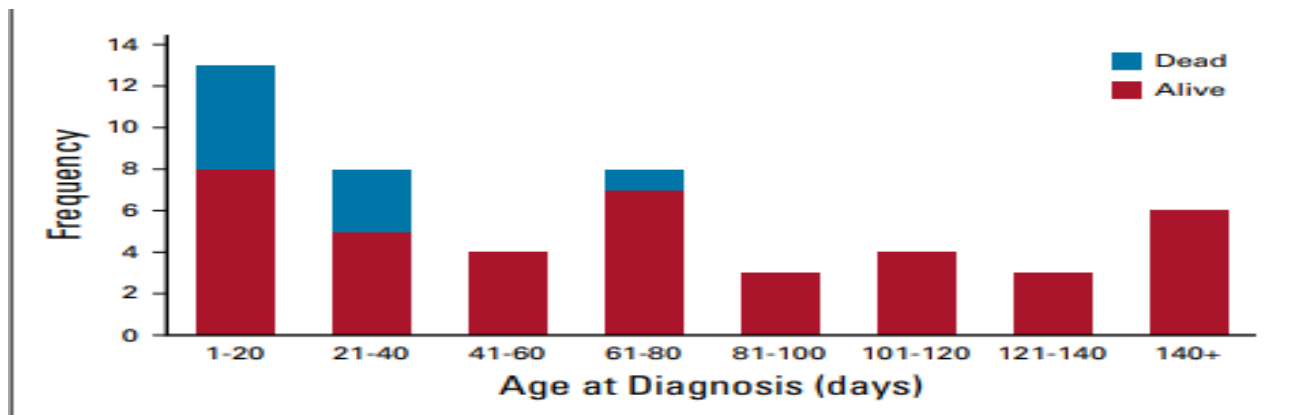
Multifokal hastalığı olan olgular, en büyük uzanımına göre değerlendirilerek evrelendirilmeli, Asit ve plevralefüzyonu olan olguların evrelendirmesine dikkat edilmelidir.

Evre 4S nöroblastom

- İlk olarak 1971'de tanımlanmıştır.
- Bebeklerde görülen bir hastalık olarak kabul edildi.
- Deri, karaciğer ve/veya kemik iliğine metastaz olabiliyor.
- Bildirilen sağkalım oranları %60-90 arasında.
- 4S nöroblastomlu bebeklerin yaklaşık %50'sinin herhangi bir terapötik müdahale olmaksızın spontan gerileme geçirdiği öğrenildi.

Kötü prognoz kriterleri;

- 2 aydan küçük hasta
- Başvuru anında yaşamı tehdit eden semptomlar (abdominal kompartman sendromu),
- Kemoterapiye yanıtsızlık,
- MYCN amplifikasyonu,
- Kromozomal anormallikler,
- Yüksek serum ferritin/serum laktat dehidrogenaz/nöron- spesifik enolaz vb



YÜKSEK RİSK GRUBU

INRG EVRE	Yaş (ay)	Histolojik kategori	Tümör farklılaşma derecesi	MYCN	11q aberasyon	Ploidi
L1	Herhangi	Herhangi Ganglionöroblastom Nöroblastom (matür GN dışında)	Herhangi	Amplifikasyon var	Herhangi	Herhangi
L2	Herhangi	Ganglionöroblastom Nöroblastom	Herhangi	Amplifikasyon var	Herhangi	Herhangi
M	<18ay	Ganglionöroblastom Nöroblastom	Herhangi	Amplifikasyon var	Herhangi	Herhangi
M	≥18ay	Ganglionöroblastom Nöroblastom	Herhangi	Amplifikasyon yok	Herhangi	Herhangi
MS	<18ay	Ganglionöroblastom Nöroblastom	Herhangi	Amplifikasyon var	Herhangi	Herhangi

Pediatric solid tumor kliniğine kayıtlı evre 4S (MS) nöroblastom tanısı alan tüm çocuklar dahil edildiği bir çalışma;

- Toplam 22 çocuk (%59 erkek) dahil edildi.
- Adrenal en yaygın (%82) birincil bölgeydi.
- Karaciğer tutulumu (%100)
- Kemik iliği infiltrasyonu (%23) ve deri altı nodüller (%9) gözlemlendi.

Yönetim, destekleyici tedavi (%22), sadece kemoterapi (%41), kemoterapi ve tümör eksizyonunu (%28) içermiştir.

İki çocukta (%9) abdominal kompartman sendromu (AKS) nedeniyle ventral herni oluşturuldu. Dirençli koagülopati ($n = 2$) nedeniyle dört çocuk ex oldu. (4/22; %18).

Nüks görülmedi.

Başvuruda solunum sıkıntısı ve kemoterapi yanıtı mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Bu faktörler mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak değerlendiriliyor.

- Gelişmekte olan hepatomegali ile 2 aylıktan küçük bebekler için kemoterapinin hemen başlatılması şiddetle tavsiye edildi.

Tedavinin başarıyla tamamlanması kriterleri;

- kemoterapinin tamamlanması,
- semptomların çözülmesi,
- primer tümör hacminde %50'ye eşit veya daha fazla azalma sağlanması ve
- kemik iliği ve deri metastazlarının ortadan kaldırılması olarak tanımlandı.
- Karaciğer metastazları, görüntülemenin yorumlanmasındaki bilinen zorluk nedeniyle yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmadı.

- Olgularda primer tümörün rezeksiyonu gerekmedi.
- Kemoterapiye yanıt vermeyen semptomatik hepatomegali için radyasyon tedavisine izin verildi.
- Hastalar, tedavinin tamamlanma kriterlerini karşılamak için gerektiği şekilde sekiz kür kemoterapi alabilir.
- Tedavi yan etkisi; fokal nodüler hiperplazi ve hepatik fibroz.

Hemogram		
WBC (Lökosit)	9,24	$\times 10^3/\mu\text{L}$
NEU (Nötrofil Sayısı)	5,590	$\times 10^3/\mu\text{L}$
NEU % (Nötrofil Yüzdesi)	60,5	%
LYM (Lenfosit Sayısı)	1,420	$\times 10^3/\mu\text{L}$
LYM % (Lenfosit Yüzdesi)	15,4	%
MONO (Monosit Sayısı)	2,190	$\times 10^3/\mu\text{L}$
MONO % (Monosit Yüzdesi)	23,7	%
EOS (Eozinofil Sayısı)	0,010	$\times 10^3/\mu\text{L}$
EOS % (Eozinofil Yüzdesi)	0,1	%
BASO (Basofil Sayısı)	0,030	$\times 10^3/\mu\text{L}$
BASO % (Basofil Yüzdesi)	0,3	%
RBC (Eritrosit)	4,49	$\times 10^6/\mu\text{L}$
HGB (Hemoglobin)	16,20	g/dL
HCT (Hematokrit)	44,1	%
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	98,20	fL
MCH (Ortalama Hücre Hemoglobin)	36,10	pg
MCHC (Ortalama Hücre Hemog.Kons...)	36,70	g/dL
RDW-SD	59,60	fL
RDW-CV	16,90	%
PLT (Trombosit)	339	$\times 10^3/\mu\text{L}$

AFP (Alfa-feto protein)		> 121000	ug/L
ulamadı			
Ferritin		296	ug/L

Protrombin Zamanı (Aktivasyon,I...		
PTZ (Protrombin Zamanı)	14,6	s
PTZ (Aktivasyon)	52,4	%
n Zamanı) < veya > şeklinde sonuçlandığında PTZ (Aktivasyon) hesaplanamamaktadır.		
PTZ (INR)	1,35	.
n Zamanı) < veya > şeklinde sonuçlandığında PTZ (INR) hesaplanamamaktadır.		
APTT	31,4	s

Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	82,5	mg/dL
Ürea	28,9	mg/dL
BUN (Kan üre azotu)	13,50	mg/dL

hesaplanmaktadır.

Kreatinin	0,4	mg/dL
Bilirubin, Total	8	mg/dL
Bilirubin, Direkt	0,57	mg/dL
Bilirubin, İndirekt	7,43	mg/dL

kt Bilirubin test sonucundan herhangi birinin < veya > şeklinde sonuçlandığında İndirek

AST (SGOT)	66,7	U/L
ALT (SGPT)	17,6	U/L
GGT	291	U/L
LDH	530	U/L
Protein, Total	35,1	g/L
Albumin	26,9	g/L
Globulin	8,2	g/L

LDH: 180-430 U/L

AL PROTEİN - ALBUMİN

Düzeltilmiş Sodyum	140,7	mmol/L
--------------------	-------	--------

UM + (AÇLIK KAN ŞEKERİ -100) * 1.6 / 100

Sodyum (Na)	141	mmol/L
Potasyum (K)	4,77	mmol/L
Klor (Cl)	114	mmol/L
Kalsiyum	8,5	mg/dL
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,55	mg/dL
Magnezyum (Mg)	2,03	mg/dL
Fosfor (P)	4,21	mg/dL

Metabolik tetkikleri normal
Hastanede kit olmaması nedeniyle nöron spesifik enolaz
bakılamadı.

- **Abdomen USG;**
- Karaciğer boyutu 95 mm ölçülmüş olup artmıştır(hepatomegali), parankim belirgin heterojen görünümündedir. Karaciğerde büyüğü 11 mm çapında multiple yaygın hipoekoik lezyonlar izlendi. Metastaz ?
- Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldir.
- Dalak boyutları boyutu 85 mm ölçülmüş olup artmıştır. (Splenomegali)
- Bilateral böbrek boyutları normaldir, konturları düzenlidir. Bilateral böbreklerde hidronefroz izlenmemektedir.
- **Sol böbrek üsttünde 50*46 mm boyutlu içerisinde kalsifiye alanlarda bulunan izo-hafif hipoekoik kitle izlenmektedir. (NÖROBLASTOM ?)**
- Mesane konturları düzenlidir. Lümen içi patoloji saptanmadı.



- Hasta çocuk onkolojiye danışıldı.
- Girişimsel radyoloji tarafından karaciğer biyopsisi eş zamanlı kemik iliği biyopsisi yapıldı.
- Dış merkeze kanda NSE, idrarda VMA, NSE gönderildi.
- Batın MR çekildi.

Tümör Marker Sonuçları

TIBBİ BİYOKİMYA
NUMUNE TÜRÜ: İDRAR

<u>TETKİK ADI</u>		<u>SONUÇ</u>	<u>BİRİM</u>	<u>REFERANS ARALIK</u>	<u>ÖNCEKİ SONUÇ</u>
KREATİNİN, İdrar^a		10.70	mg/dL	2.00	32.00
	SI	0.95	mmol/L	0.18	2.83
VANİLMANDELİK ASİT, İdrar		16.62	mg/L		
VANİLMANDELİK ASİT, İdrar, Krea.Oranı^h		155.3	mg/g krea		

Bu yaş grubu için referans aralığı bulunmamaktadır.

>6 ay için idrar VMA referans aralığı <27 mg/g kreatinin.

Test Adı

NSE

Sonuç

40.7 µg/L

Referans Aralığı

0 - 25 µg/L

NSE (4,7-17 ng/ml)

KİA Patoloji Raporu

KARACİĞER, TRU-CUT BİOPSİ : Küçük yuvarlak mavi hücreli tümör.

YORUM:

- Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda tümör hücrelerinde ;
 - Kromogranin ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir.
 - Sinaptofizin ile diffüz zayıf sitoplazmik boyanma izlenmiştir.
 - NSE ile diffüz zayıf sitoplazmik boyanma izlenmiştir.
 - CD56 ile diffüz kuvvetli membranöz boyanma izlenmiştir.
 - PGP9.5 ile negatif reaksiyon izlenmiştir.
 - Myogenin ile negatif reaksiyon izlenmiştir.
 - CD99 ile negatif reaksiyon izlenmiştir.
 - WT1 ile negatif reaksiyon izlenmiştir.
 - Ki67 ile proliferasyon indeksi %75-80' dir.
-
- Morfolojik bulgular ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları
"Nöroblastom, andiferansiye tip" ile uyumludur.

Moleküler İnceleme Sonucu

MOLEKÜLER İNCELEME SONUÇ:

2p24 N-Myc amplifikasyonu: NEGATİF

11q23 kaybı: NEGATİF

DNA Ploidi indeks (DI):DI=1 (DIPLOID)

Tedavi ve İzlem

- Standart yaklaşım acil cerrahi rezeksiyon.
- 2011 yılında, Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği Avrupa Nöroblastoma Çalışma Grubu (SIOPEN), sSRM'lerin yönetimini içeren "Düşük ve Orta Riskli Nöroblastoma" çalışmasını başlattı ve acil ameliyatın güvenli bir şekilde ortadan kaldırılabilceğini öne sürdü.
- *sSRM'ler nöroblastik tümörler veya adrenal kanama, enterik duplikasyon kistleri, subdiyafragmatik ekstralobar pulmoner sekestrasyon, adrenal sitomegali ve adrenokortikal tümörler olabilir.*

Tedavisiz izlem uygunluk kriterleri

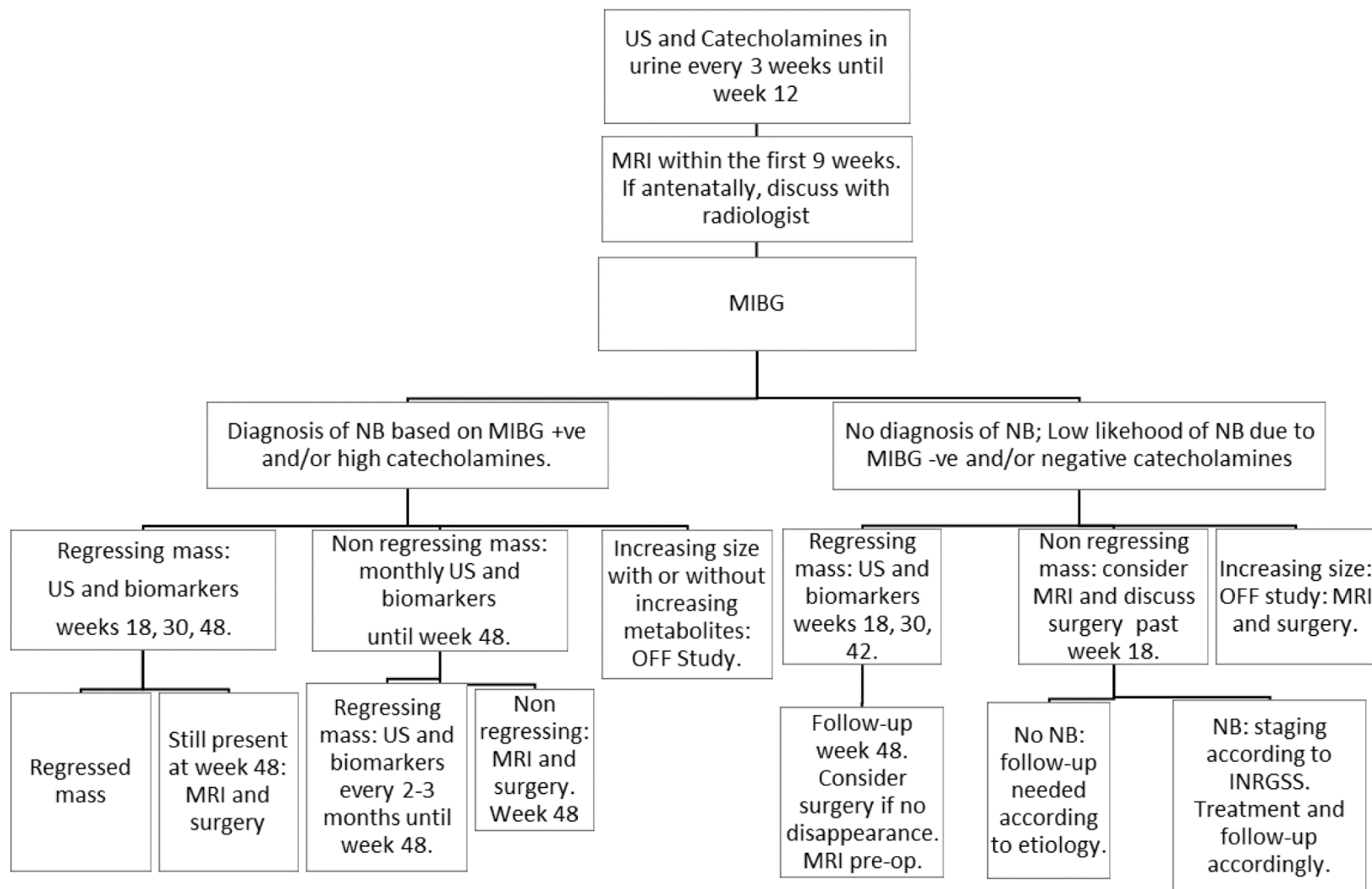
- Yaş $\leq$ 90 gün,
- Maksimum çapı $\leq$ 5 cm olan,
- Orta hattı geçmeyen ve bölgesel yayılımı olmayan,
- US (antenatal veya postnatal) ile ilk 9 hafta içinde MR ile tespit edilen ve metastatik tutulum kanıtı olmayan hastalar.

Üriner katekolamin (vanilmandelik asit (VMA), homovanillik asit (HVA) ve dopamin), değerlerin normal üst değerin (unv) $\times 2$ olması durumunda yükseldiği kabul edilerek ve 12. haftaya kadar her 3 haftada bir takip.

Gözlem sırasında gelişen operasyon endikasyonları;

- (1) orijinal tümör hacminde $\geq$ %40 artış
- (2) 48 haftalık bir gözlem periyodunun ardından kitlenin devam etmesi.

İzole katekolamin artışı, kitle boyutunda artış olmaksızın cerrahiye gerektirmiyor.





Tablo 1. Gözlem: Prosedürler.

Takip (Hafta)	0	3	6	9	12	18	30	48
BİZ	+	+	+	+	+	+	+	+
katekolaminler	+	+	+	+	+	+	+	+
MR		↔				+		+
MIBG		↔						

12. Hafta: Eğer gerileme varsa 18, 30 ve 48. haftalarda US ve katekolaminler yapılabilir. Eğer gerileme yoksa 48. haftaya kadar ayda bir US ve katekolaminler yapılabilir.

- Çalışmada, seri radyolojik izleme ile kitlenin yakın gözleminin güvenli olduğu doğrulandı.
- Bebeklerin çoğunda ameliyattan kaçınılabılır veya ertelenebilir.
- Erken bir MRG ve MIBG taraması da dahil olmak üzere takip edilmelidir ve regresyon doğrulanmazsa, birinci yılın sonundan önce kitle rezeke edilmelidir.
- Kistik ve mikst vakalarda, seri US izleme kitlenin gerilediğini gösterdiğinde ve ilerleme belirtilerinin yokluğunda, MIBG taramasının ertelenebileceğini, hatta kaçınılabileceğini ve cerrahi gerekmebileceğini öneriliyor.

- Hastamız ilk başvurusunda kriterlere uyması nedeni ile yakın takip planlanarak tedavisiz izleme alındı.
- Kontrol başvurusunda A7 protokolü (vinkristin, etoposid, karboplatin) ek olarak RT tedavisi alması planlandı.



24 KASIM ÖĞRETMENLER GÜNÜ KUTLU OLSUN!

*"Öğretmenler! Cumhuriyet sizden,
fikri hür, vicdanı hür,
irfanı hür nesiller ister."*

K. Atatürk