



## Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

### Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

21 Aralık 2023

Arş. Gör. Dr. Şeymanur KARATAŞ



# OLGU - HİKAYE

- 2 yaş 11 aylık kız hasta
  - Ailesi tarafından iki gün önce fark edilen karında şişlik şikayeti olan hasta dış merkeze başvurmuş. Eşlik eden ishal ve kabızlık şikayeti yokmuş.
  - ADBG çekilmiş, muayenesinde karaciğerde büyüme saptanmış, hasta tarafımıza yönlendirilmiş.
-

# ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Doğal
  - Natal: Miadında doğum
  - Postnatal: 5 gün YDYBÜ yatışı (covid nedeniyle)
  - Bilinen alerjisi yok
  - Geçirilmiş operasyon öyküsü yok
  - Düzenli kullandığı ilaç yok
  - Aşıları Sağlık Bakanlığı takvimine uygun
-

# SOYGEÇMİŞ

- Anne: 37 yaş, sağ, sağlıklı
  - Baba: 37 yaş, sağ, sağlıklı
  - 1.çocuk: 7 yaş, erkek, sağ, sağlıklı
  - 2.çocuk: Hastamız
  - Anne-baba arasında akrabalık yok
  - Anneanne beyin tümörü
  - Alerji öyküsü yok
-

# FİZİK MUAYENE

- Genel durumu iyi
  - Deri rengi normal, lenfadenopati saptanmadı.
  - Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal. Ral,ronküs duyulmadı.
  - Kalp ritmi doğal. S1,S2 doğal. Üfürüm duyulmadı.
  - **Batın distansiyonu mevcut. Karaciğer 3 cm ele geliyor, traube kapalı.**
  - Haricen kız. Ürogenital anomali saptanmadı.
  - Nörolojik muayenesi doğal.
-

# LABORATUVAR

## HEMOGRAM

WBC: 12,27 x10<sup>3</sup>/μL

NEU: 7.940 x10<sup>3</sup>/μL

LYM: 2.510 x10<sup>3</sup>/μL

**HGB: 8,9 g/dL**

**MCV: 70,5 fL**

PLT: 401 x10<sup>3</sup>/μL

**HCT: 28,2 %**

## BİYOKİMYA

AKŞ: 79,8 mg/dl

ÜRE: 18,4 mg/dL

KREATİNİN: 0,3 mg/dL

**AST: 171,2 U/L**

**ALT: 71,2 U/L**

LDH: 265 U/L

ALBUMİN: 44,3 g/L

TOTAL BİL: 0,99 mg/dL

D.BİL: 0,53 mg/dL

Na: 132,7 mg/dL

K: 4,68 mg/dL

Ca: 9,4 mg/dL

**CRP: 16,63 mg/L**

SEDİM: 15 mm/h

## KOAGULASYON

APTT: 22,7 s

INR: 1,05

ÖN TANI?  
EK TETKİK?

# Görüntüleme

- **Batın USG:** Karaciğer boyutları artmıştır(125 mm). Parankim ekosu heterojen izlenmektedir. Parankimi dolduran büyüğü 4 cm ölçülen izoekoik-hiperekoik multipli nodüler kitlesel lezyonlar izlenmektedir. Portal ven ve dallarında trombüs ile uyumlu ekojen görünüm izlenmektedir. Komşuluğunda dilate variköz venler mevcuttur.
-



**Batın MR:** Karaciğer parankiminde tüm segmentlerde büyüğü sağ lobda 8 cm çapa ulaşan multiple kontrast tutan heterojen kitlesel lezyonlar izlendi. Portal vende tromboz ile uyumlu kavernöz transformasyon izlendi.



# Laboratuvar

- Beta-HCG (Serum):  $<0,2$
- **AFP (Alfa fetoprotein):  $>121.000$**



# Patoloji

- **Tanı:**

Karaciğer, sağ lob, kitle, tru-cut biyopsi: **Hepatoblastom**

- **Yorum:**

**Alfa fetoprotein (AFP)** ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir.

**Hep Par-1** ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir.

**GLIP-3** ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir.

**B-Catenin** ile diffüz kuvvetli nükleer ve sitoplazmik boyanma izlenmiştir.



**Ki67** ile proliferasyon indeksi %19 olarak değerlendirilmiştir.

**P-CEA** ile negatif reaksiyon izlenmiştir.

---

# HEPATOBLASTOM

- Hepatoblastom, çocukluk çağında en sık görülen malign karaciğer tümörüdür.
- Çocukluk çağı malign karaciğer tümörlerinin %75'ini oluşturur.
- Son 40 yılda, cerrahi tam rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesi konusundaki ilerlemeler ve kemoterapi alanındaki gelişmeler sonucunda genel olarak yaşamda kalım oranları %30 düzeyinden %80'lere ulaşmıştır.

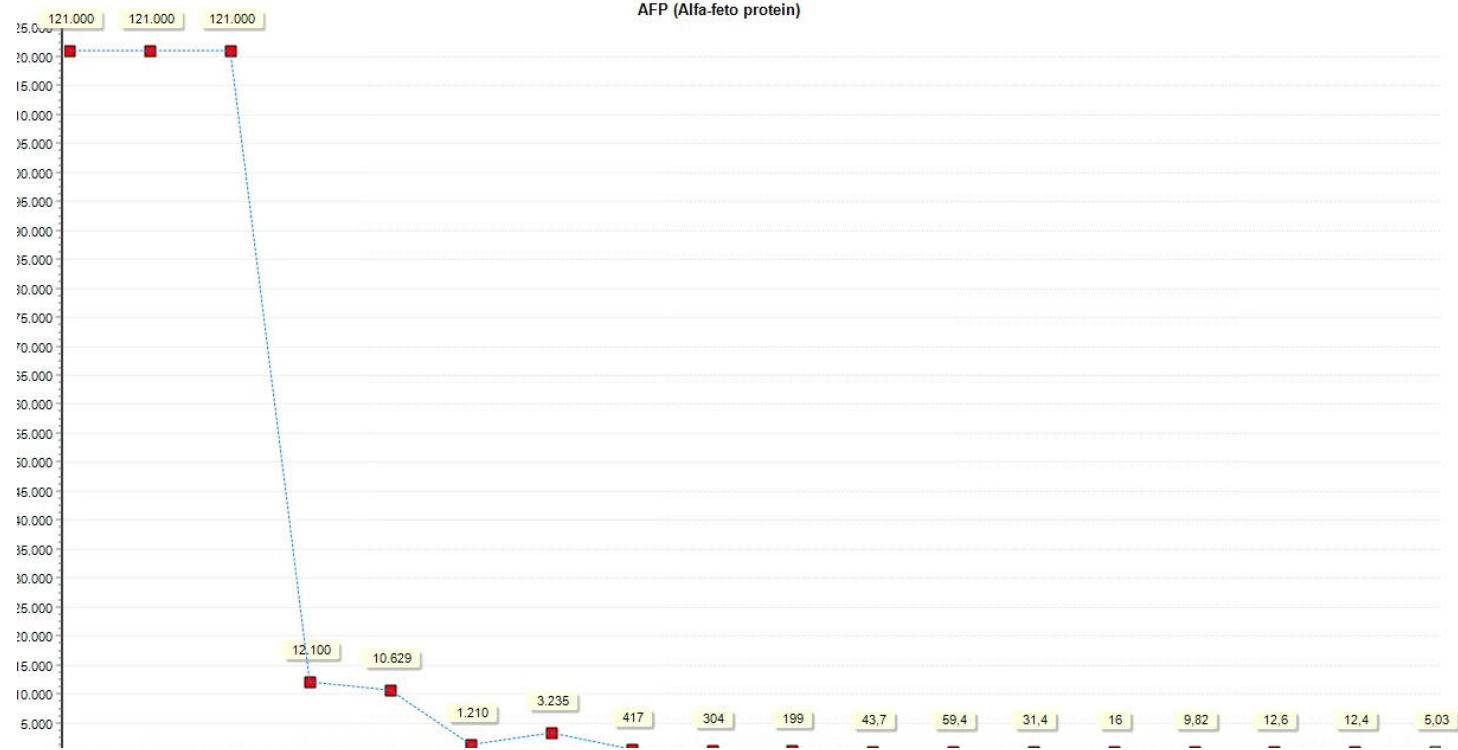
- 
- Hepatoblastom, çocukluk çağı kanserleri arasında ender görülmekle birlikte, karaciğer tümörleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çoğunlukla bu olgular ilk 3 yaşta tanı alırlar.
  - Erkek çocuklarda 1-3 kat daha fazla görülmektedir.
  - Hastalık sporadik olarak görülebildiği gibi, Beckwith-Wiedemann sendromu, ailevi adenomatöz polipozis sendromları ile birliktelik gösterebilir.
- 

# Etiyoloji

- Hepatoblastom, embriyonel kaynaklı bir karaciğer tümörü olup, karaciğer kök hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir.
- Sporadik olgularda ve ailevi adenomatöz polipozis olgularında beşinci kromozomda bulunan APC tümör baskılayıcı gende mutasyon saptanmıştır.
- Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, etiyolojide erken doğum ve çok düşük doğum ağırlığı, oksijen tedavisi, furosemid gibi bazı ilaçlar, Total Parenteral Nutrisyon (TPN), radyasyon ve bazı metallerin oluşumunda rol aldığı üzerinde durulmaktadır.

# Klinik ve Laboratuvar Bulgular

- Çoğu hepatoblastom olgusunun ilk başvuru yakınması aile veya hekim tarafından fark edilen asemptomatik karın kitesidir.
- Bununla birlikte, bir kısım hasta ender de olsa bulantı-kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan bulgularla başvurabilir, ancak bu bulgular çoğunlukla ileri evre tümörlerde görülür .
- Kitlenin safra yollarına basısı sonucu bazı hastalar sarılık ile başvurabilir.
- Bazı hastalarda ise salınan hormonlara örneğin; Beta-insan koryonik gonodotropin ( $\beta$ -HCG) yüksekliğine bağlı erken puberte veya renin salınımına bağlı hipertansiyon kliniği görülebilmektedir.

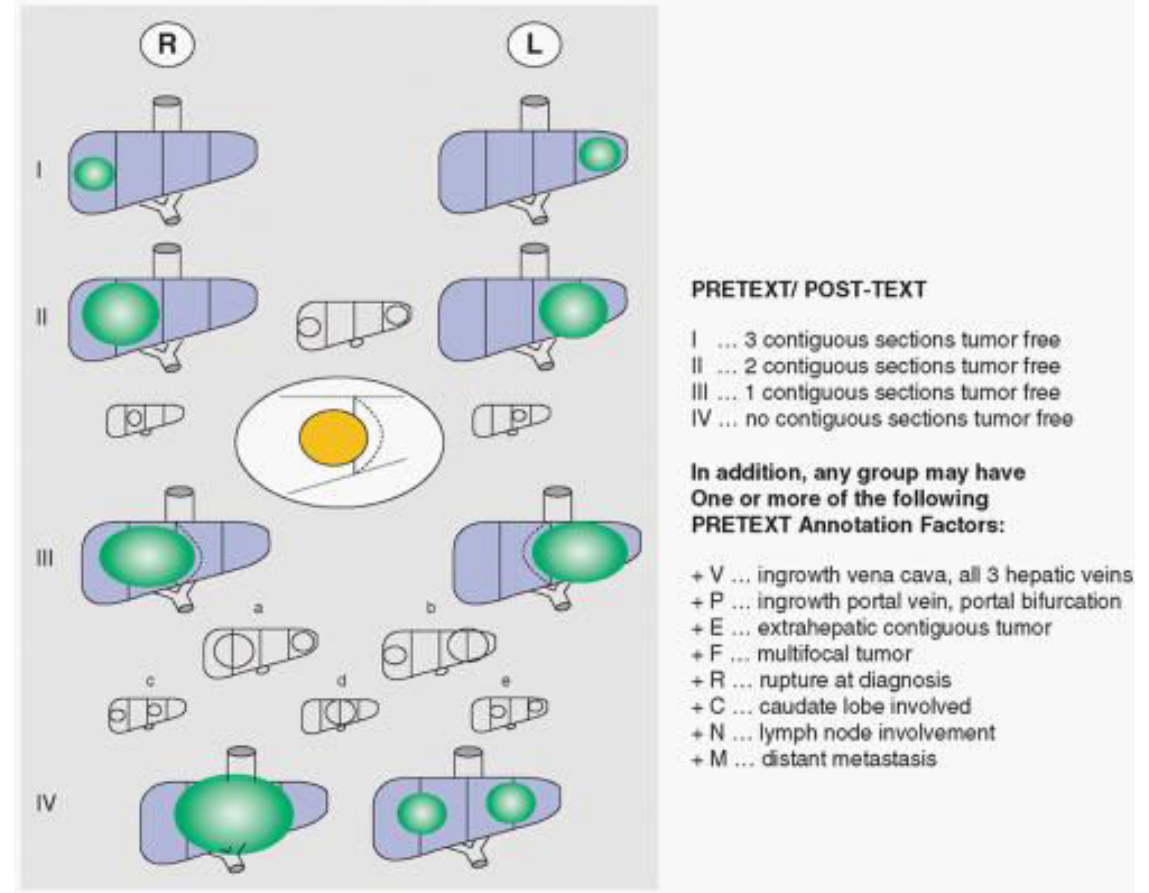


- Hepatoblastom olgularının %90'ında  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) yüksekliği belirgin artış göstermektedir. Bu belirteç aynı zamanda hastalık ciddiyeti ile de koreledir.
- Aynı zamanda tedaviye yanıtı ve hastalık tekrarını belirlemede kullanılan bu belirteçte, tümörün tam rezeksiyonundan sonra uygun düşme gözlenmemesi, kalıntı hastalığın varlığı olarak değerlendirilmektedir .
- Hastaların yaklaşık %60'ında trombosit sayısında artış gözlenirken, bazı olgularda karaciğer enzim yüksekliği ve anemi tabloya eşlik edebilmektedir.



# Evreleme

- Amerika orijinli Çocuk Onkoloji Grubu (COG) ve Avrupa orijinli Uluslararası Çocukluk Çağı Karaciğer Tümörleri Strateji Grubu (SIOPEL), tanı anında tümör yayılımını tanımlamaya yönelik farklı sistemleri benimsemişlerdir.
- COG çalışmalarına göre hastalık evresi, başlangıç cerrahi müdahale sırasında, cerrahi ve histolojik kriterlere göre belirlenmektedir.
- SIOPEL grubu ise tümör evresini tanı anında belirlemeye yönelik PRETEXT (Pretreatment extention of the disease evaluation system) olarak bilinen bir sistem geliştirmişlerdir.
- Bugün için yaygın olarak SIOPEL grubunun geliştirdiği bu evreleme sistemi kullanılmaktadır.
- Bu evreleme sistemi karaciğerin damarsal yapısını göz önüne alır ve karaciğeri her iki ana lobda ikişer olmak üzere 4 segmente ayırır.

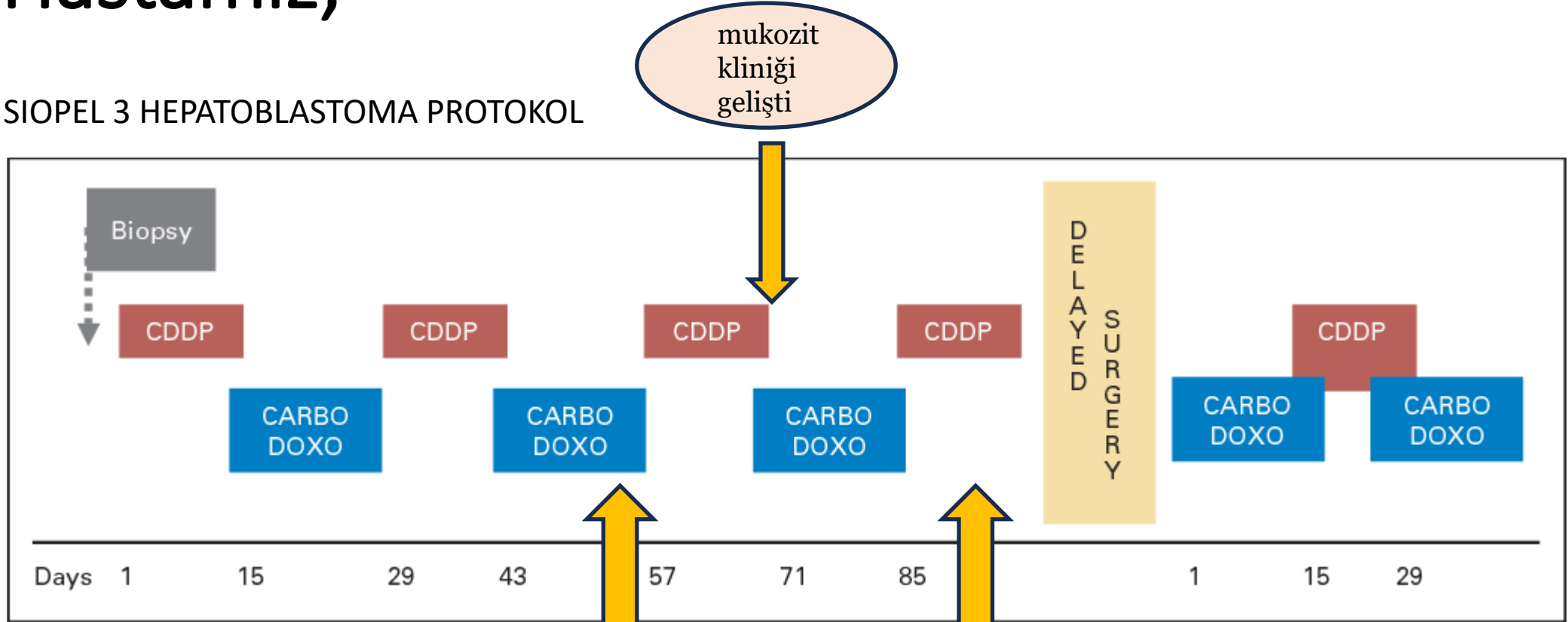


# Tedavi

- Kemoterapötik ajan olarak standart risk grubunda (PRETEXT I-III) tek başına **sisplatin veya doksorubisin** ile kombinasyonu,
- Yüksek risk grubunda (PRETEXT IV ve/veya akciğer metastazı, intraabdominal yayılım, başvuruda tümör rüptürü ya da AFP<100 ng/ml) ise **sisplatin, doksorubisin ve karboplatin** kombinasyonunu önermektedirler.
- Postoperatif dönemde kemoterapi ise, cerrahi öncesi alınan kür sayısına göre değişiklik göstermektedir.

# Hastamız;

## SIOPEL 3 HEPATOBLASTOMA PROTOKOL

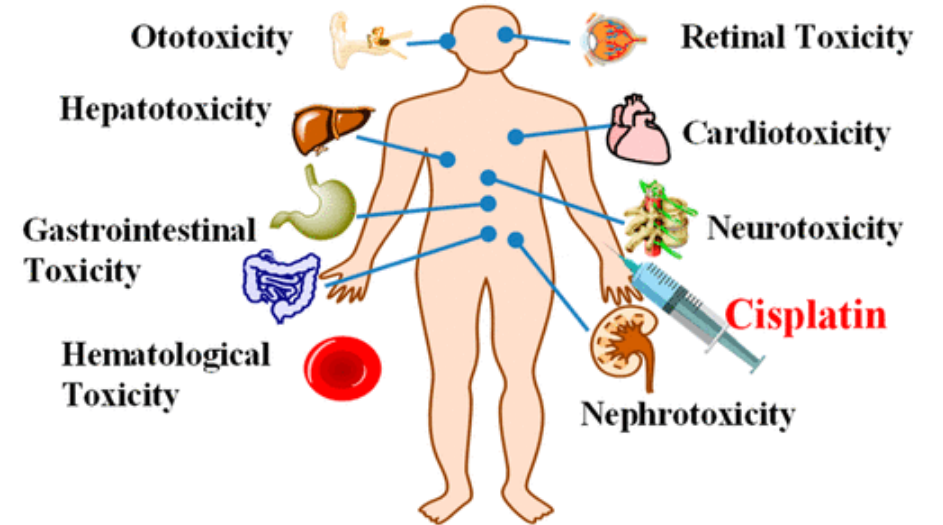
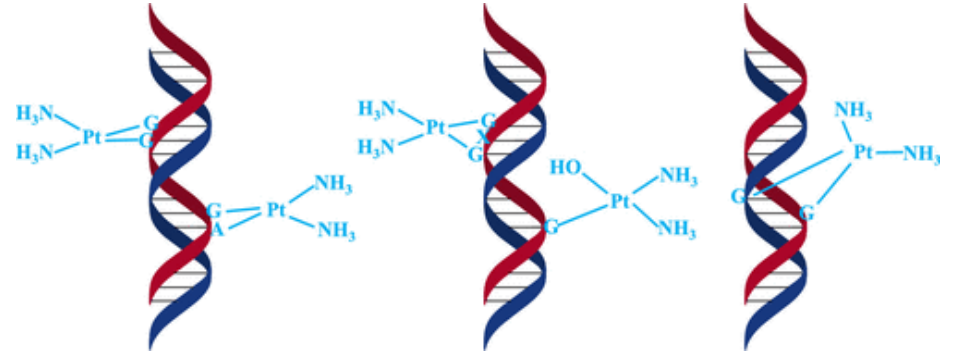


Sağ hepatektomi+  
kolesistektomi

Önceki kürde ağır  
toksikite geliştiği  
için, bu kürde dozu  
%75'e düşüldü

# Sisplatin Ajanı

- Sisplatinin antineoplastik aktivitesi temel olarak DNA ile çapraz bağlanma özelliğinden kaynaklanır, transkripsiyon ve replikasyonu bloke eder.
- Sisplatinin klinik kullanımını doza bağımlı toksik yan etkileri nedeniyle sınırlıdır.
- Sisplatinin yaklaşık 40 spesifik toksisitesi vardır ve bunlar arasında en yaygın olanı nefrotoksisitedir.
- Diğer yaygın yan etkiler arasında ototoksisite, nörotoksisite, gastrointestinal toksisite, hematolojik toksisite, kardiyotoksisite ve hepatotoksisite yer alır.



ORIGINAL ARTICLE

## Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss

P.R. Brock, R. Maibach, M. Childs, K. Rajput, D. Roebuck, M.J. Sullivan, V. Laithier, M. Ronghe, P. Dall'Igna, E. Hiyama, B. Brichard, J. Skeen, M.E. Mateos, M. Capra, A.A. Rangaswami, M. Ansari, C. Rechnitzer, G.J. Veal, A. Covezzoli, L. Brugières, G. Perilongo, P. Czauderna, B. Morland, and E.A. Neuwelt

N Engl J Med 2018;378:2376-85.

DOI: [10.1056/NEJMoa1801109](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801109)

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Children at Baseline.\***

Characteristic	Cisplatin Alone (N = 52)	Cisplatin–Sodium Thiosulfate (N = 57)
Age — mo		
Median	13.4	12.8
Range	3.0–70.2	1.2–98.6
Male sex — no. (%)	29 (56)	30 (53)
Alpha-fetoprotein level — ng/ml		
Median	73,760	154,638
Range	187–2,175,690	273–4,536,500
PRETEXT score — no. (%)†		
I or II	31 (60)	41 (72)
III	21 (40)	16 (28)

\* Cisplatin was administered at a dose of 80 mg per square meter of body-surface area in a 6-hour intravenous infusion. Sodium thiosulfate was administered at a dose of 20 g per square meter in a 15-minute intravenous infusion 6 hours after cisplatin was stopped. There were no significant differences between the groups in any of the above characteristics.

† Tumor extent was assessed with the use of the Pretreatment Extent of Disease (PRETEXT) system. Scores range from I to IV, with higher scores indicating increased extent of the disease in the liver. Children with a score of IV were not included in this trial.

- 2007'den 2014'e kadar, 12 ülkedeki 52 merkeze toplam 116 çocuk kaydoldu. Toplam 113 çocuğa randomizasyon uygulandı.
- 4 çocuğun uygun olmadığı tespit edildi, dolayısıyla tedavi edilmesi planlanan nüfus 109 çocuğu içeriyordu. Toplam 101 çocuk birincil son nokta için değerlendirilebildi.

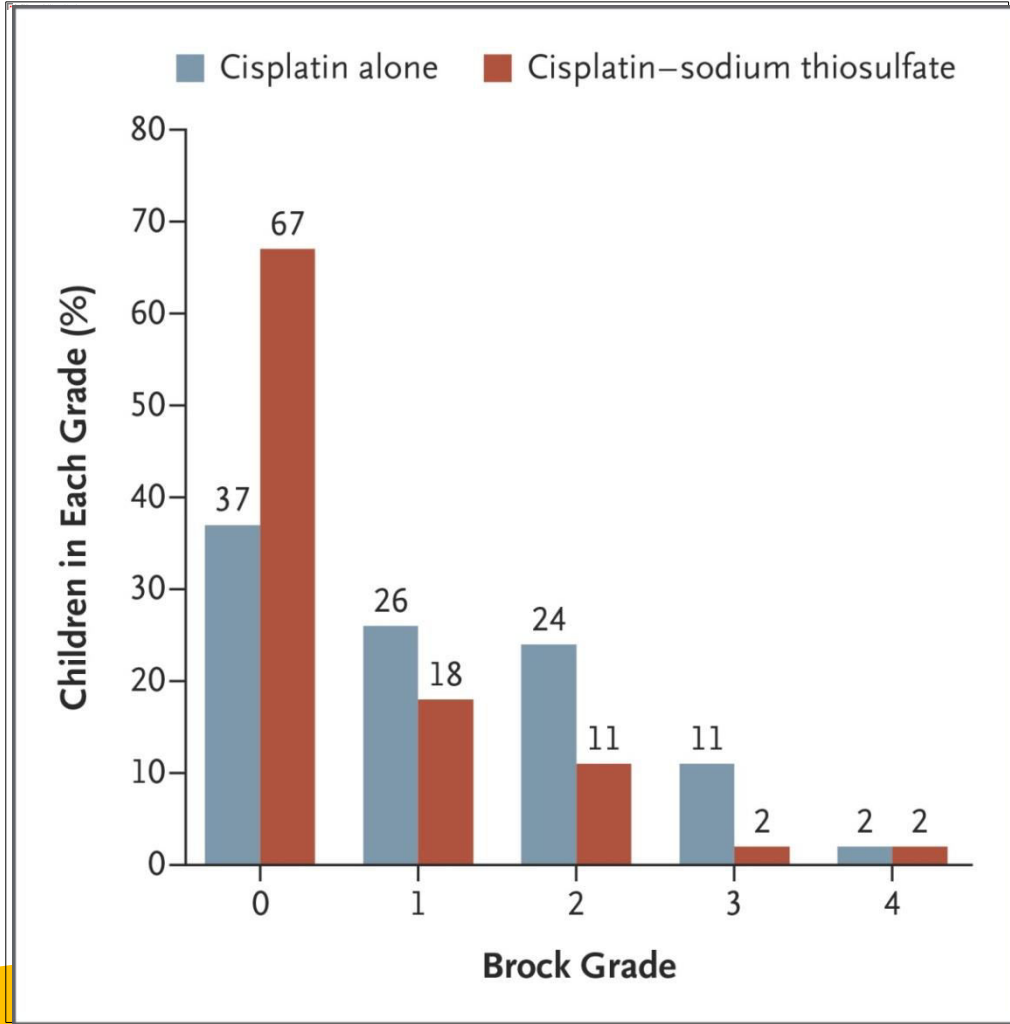
## Çalışmada;

- Sisplatin, sodyum tiyosülfat uygulanarak veya uygulanmadan, 14 gün aralıklarla ameliyat öncesi dört ve ameliyat sonrası iki kür boyunca vücut yüzeyinin metrekaresi başına 80 mg'lık bir dozda 6 saatlik sürekli intravenöz infüzyonla uygulandı.
- Tümör tepkisi iki ve dört tedavi seansından sonra değerlendirildi.
- Sisplatin infüzyonunun bitiminden 6 saat sonra, 15 dakikalık bir süre boyunca metrekare başına 20 g dozunda sodyum tiyosülfat intravenöz olarak uygulandı.
- Bu doz, merkezi sinir sistemi tümörleri olan çocukların yer aldığı çalışmalara dayanarak maksimum serum seviyeleri ve etkili otokoruma elde etmek için seçilmiştir.
- Bu denemedeki **birincil son nokta**; minimum 3,5 yaşında, saf ses odyometrisi ile ölçülen mutlak işitme eşiğiydi.
- **İkincil son noktalar**; preoperatif kemoterapiye yanıt, tam rezeksiyon, tam remisyon, olaysız sağkalım, genel sağkalım, toksik etkiler, uzun süreli renal klirens veya glomerüler filtrasyon hızı ve merkezi odyolojik incelemenin yapılabilirliğiydi.

## Sodyum Tiyosülfat;

- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  kimyasal formülüne sahip beyaz kristal tozudur. Kimyasal formülü sodyum, kükürt ve oksijenden oluşan inorganik bir bileşiktir.
- Suda iyi çözünen bir kimyasaldır.
- Hücre içi etki gösterir.
- Sisplatini doğrudan inaktive eder, sisplatinin tiyol kısmına kovalent bağlanmasıyla inaktif bir kompleks oluşturur.
- Sisplatinle ilişkili reaktif oksijen ürünlerini temizler ve perilenf veya endolenfte yoğunlaşarak iç kulaktaki sisplatini daha da etkisiz hale getirir.





- Cisplatin-sodyum tiyosülfat grubunda değerlendirilebilen 55 çocuktan 18'inde (%33) işitme kaybı meydana geldi.
- Tek başına cisplatin grubunda 46 çocuktan 29'unda (%63) işitme kaybı meydana geldi.
- Brock derecesinin 0 olması, tüm frekanslarda 40 dB'den düşük işitmeyi gösterir ve tamamen normal işitmeyle aynı anlama gelmeyebilir.
- 1, 2, 3 ve 4 dereceleri, sırasıyla 8 kHz, 4 kHz, 2 kHz ve 1 kHz ve üzerinde 40 dB veya daha yüksek işitme seviyelerini gösterir.

- Tedavi sırasında veya sonrasında, sisplatin-sodyum tiyosülfat grubundaki 57 çocuktan 11'inde ve tek başına sisplatin grubundaki 52 çocuktan 10'unda ilerleyici hastalık, relaps veya her ikisi de görüldü.
- Hastaların ortalama takip süresi 52 aydı. Genel sağkalım ve olaysız sağkalıma ilişkin 3 yıllık veriler daha önce bildirilenlerle benzerdi.
- 3 yıllık genel sağkalım oranı sisplatin-sodyum tiyosülfat grubundaki çocuklar arasında **%98** ve tek başına sisplatin grubundakiler arasında **%92** idi.

**Table 2. Status after Preoperative Chemotherapy.\***

Response	Cisplatin Alone (N = 52)	Cisplatin–Sodium Thiosulfate (N = 57)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Response after two cycles		
Partial response	28 (54)	23 (40)
Stable disease	24 (46)	34 (60)
Response after four cycles		
Partial response	39 (75)	38 (67)
Stable disease	5 (10)	11 (19)
Progressive disease	5 (10)	5 (9)
Not evaluated†	3 (6)	3 (5)
Resection after preoperative chemotherapy		
Partial hepatectomy	48 (92)	53 (93)
Liver transplantation	4 (8)	4 (7)
Status at end of treatment		
Complete remission	44 (85)	52 (91)
Partial remission	4 (8)	5 (9)
Progressive disease	2 (4)	0
Died	1 (2)	0
Not evaluated	1 (2)	0
Status at last follow-up		
Complete remission	48 (92)	55 (96)
Partial remission	0	0
Recurrent disease	0	0
Died‡	4 (8)	2 (4)

\* The response criteria are explained in the Methods section. Doxorubicin may have been administered in cases of progressive disease (or for other reasons, such as a surgeon's request). A total of 21 children received 1 to 6 courses of doxorubicin during initial therapy, including 9 children in the cisplatin-alone group (who received a total of 30 courses) and 12 in the cisplatin–sodium thiosulfate group (who received a total of 28 courses).

† In the cisplatin-alone group, response in two children was not evaluated after four cycles, and treatment in one child was switched to a dose-dense regimen, on the basis of the International Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL) 4 study,<sup>33</sup> at the request of the surgeon. In the cisplatin–sodium thiosulfate group, two children had a response that had been sufficiently good for them to undergo surgery after three cycles, which made them unable to be evaluated for chemotherapy response after four cycles, and response was not evaluated in one child after four cycles.

‡ The deaths in the cisplatin-alone group were due to surgical complications (in one child), due to cardiac arrest after treatment with paclitaxel after progression (in one), and due to disease (in two). The two deaths in the cisplatin–sodium thiosulfate group were due to disease.

- Toplam 68 ciddi advers olay rapor edilmiştir.
- Üçüncü sodyum tiyosülfat infüzyonu sırasında metabolik asidoz gelişen bir hastada beklenmeyen ciddi bir advers reaksiyon bildirildi.
- Sodyum tiyosülfat infüzyonu durduruldu, hasta sıvı resüsitasyonu ile hızla iyileşti ve sonraki döngülerde başka sodyum tiyosülfat uygulanmadı.
- Hasta, randomizasyondan 52 ay sonra hayattaydı ancak 4. derece işitme kaybı gelişti.
- Sodyum tiyosülfat ile ilişkili olduğunu değerlendirdi.
- 3. derece enfeksiyonlar, nötropeni, transfüzyona yol açan anemi
- Bulantı ve kusma

**Table 3. Children with Grade 3 or 4 Adverse Events.\***

Adverse Event and Grade	Cisplatin Alone (N = 52)	Cisplatin–Sodium Thiosulfate (N = 57)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Allergy, grade 3	1 (2)	0
Febrile neutropenia, grade 3	10 (19)	8 (14)
Infection, grade 3	16 (31)	13 (23)
Hypomagnesemia, grade 3	1 (2)	1 (2)
Hypernatremia, grade 3	0	1 (2)
Vomiting, grade 3	2 (4)	4 (7)
Nausea, grade 3	3 (6)	2 (4)
Left ventricular systolic dysfunction, grade 3 or 4	0	0
Renal event, grade 3 or 4	0	0
Anemia		
Grade 3	8 (15)	10 (18)
Grade 4	0	1 (2)
Leukopenia, grade 3	2 (4)	2 (4)
Neutropenia		
Grade 3	3 (6)	7 (12)
Grade 4	3 (6)	3 (5)
Thrombocytopenia		
Grade 3	1 (2)	1 (2)
Grade 4	1 (2)	1 (2)
Gastrointestinal event	2 (4)	3 (5)
Elevated liver-enzyme level		
Grade 3	6 (12)	3 (5)
Grade 4	0	1 (2)
Elevated serum glucose level, grade 3	2 (4)	1 (2)
Hypermagnesemia, grade 3†	2 (4)	5 (9)
Hypophosphatemia, grade 3	0	5 (9)
Hyperkalemia, grade 3	2 (4)	0
Hypokalemia		
Grade 3	0	4 (7)
Grade 4	0	1 (2)
Dyspnea, grade 3	1 (2)	0

\* If grade 4 is not shown, there was no grade 4 adverse event. This table includes adverse events that were associated with additional treatment (mostly doxorubicin) given to children in each group.

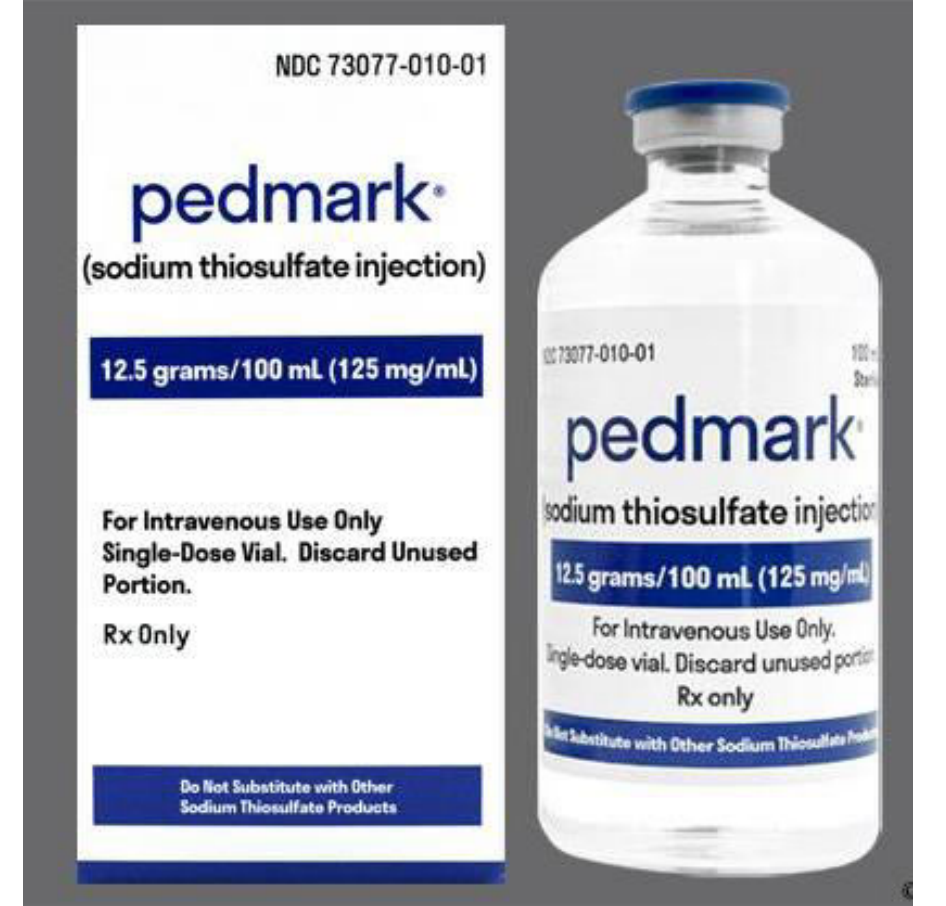
† The protocol specified the addition of magnesium to the hydration fluid administered with cisplatin therapy.

## Sonuç:

- Tek başına sisplatin veya sisplatin artı sodyum tiyosülfat ile kemoterapi gören lokalize hepatoblastomlu çocukları kapsayan bu randomize, faz 3 çalışmada, sodyum tiyosülfatın gecikmiş uygulanmasının sisplatin kaynaklı işitme kaybı insidansını önemli ölçüde azalttığı bulundu.
- Tümör korumasına dair kanıt yok.
- Önerilen sodyum tiyosülfat dozu, vücut yüzey ağırlığına göre hesaplanır.
- 20 gr/m<sup>2</sup>
- 1 ila 6 saat süren sisplatin infüzyonlarını takiben 15 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

# Sodyum Tiyosülfat

- 20 Eylül 2022'de FDA lokalize, metastatik olmayan solid tümörleri olan, 1 ay ve daha büyük pediyatrik hastalarda sisplatin ile ilişkili ototoksisite riskini azaltmak için sodyum tiyosülfatı (Pedmark, Fennec Pharmaceuticals Inc.) onayladı.



[BUCHD\\_5\\_3\\_149\\_155.pdf \(journalagent.com\)](#)

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.9b00204>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924955/>

**İYİ SENELER...**

