



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

15 Ağustos 2019

Dr. Büşra Kaya

Uzm. Dr. Mehmet Azizoğlu

Dr. Öğr. Gör. Uğur Demirsoy

Prof. Dr. Funda Çorapçıoğlu





ÇOCUK ONKOLOJİ BD. OLGU SUNUMU

15 Ağustos 2019

Arş. Gör. Dr. Büşra Kaya Arslan
Uz. Dr. Mehmet Azizoğlu
Dr. Öğr. Gör. Uğur Demirsoy
Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu

3 Aylık erkek hasta

Şikayeti: Sol gluteal bölgede şişlik,
kızarıklık

Öykü

38+2 gestasyonel haftasında plasenta dekolmanı nedeniyle dış merkezde acil sezaryen ile düşük APGAR skorlu, genel durumu kötü olarak doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hasta postnatal 33. günde taburcu edilmiş.

Öykü

Aile eve gittiğinde hastanın sol gluteal bölgesinde şişlik farketmiş.

Postnatal 34. günde dış merkeze bu şikayet ile başvurmuşlar.

Hasta ileri tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirildi.

Özgeçmiş

- ✓ 38+2 GH plasenta dekolmanı nedeniyle acil C/S ile 3940 gram doğmuş, doğduktan sonra genel durumu kötü APGAR düşük olan hastanın 33 gün YDYBÜ yatışı (20 gün entübe) mevcut.
- ✓ Bebeklik aşıları tam
- ✓ Bilinen kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı yok.
- ✓ Allerji öyküsü yok.

Soygeçmiş

Anne: 36 yaş, sağ, sağlıklı

Baba: 39 yaş, sağ, sağlıklı

Anne-baba arası akrabalık
yok.

1. çocuk: hastamız

Fizik Muayene

Tartı: 5120 gram (10-25P)

Boy: 58 cm (50-75P)

KTA: 138/dk

TA: 93/55 mmHg

Solunum: 32 /dk

Vücut Isısı: 36,8 derece aksiller

Fizik Muayene

Genel durum iyi, bilinci açık.

Saçlı deride lezyon yok, LAP yok.

Orofarenks olađan.

Dinlemekle solunum sesleri bilateral olađan.

KVS muayenesi dođal, S1 +, S2 +, ek ses yok.

Karın rahat, hepatosplenomegali yok.

Haricen erkek, pubertal.

Nörolojik muayene dođal.

Sol gluteal bölgede 4*3*2 cm boyutunda sert, deriden kabarık hiperemik kitle.



Laboratuvar

- AKŞ: 95 mg/dL
- Üre: 9,8 mg/dL
- Kreatinin: 0,19 mg/dL
- T.bil: 0,24 mg/dL
- D.bil: 0,06 mg/dL
- LDH: 305 U/L
- Ürik asit: 2,4 mg/dL
- AST: 29,8 U/L
- ALT: 8,2 U/L
- ALP: 241 U/L
- Na: 138 mmol/L
- K: 5,1 mmol/L
- Cl: 106 mmol/L
- Ca: 10,4 mg/dl
- P: 5,4 mg/dl

WBC: 12.200/mm³

Neu: 2.800/mm³

PLT: 497.000/mm³

Hb: 9,8 g/dL

Periferik yayma: Atipik hücre görülmedi

Sedimentasyon: 8 mm/saat

CRP: 0,81 mg/L

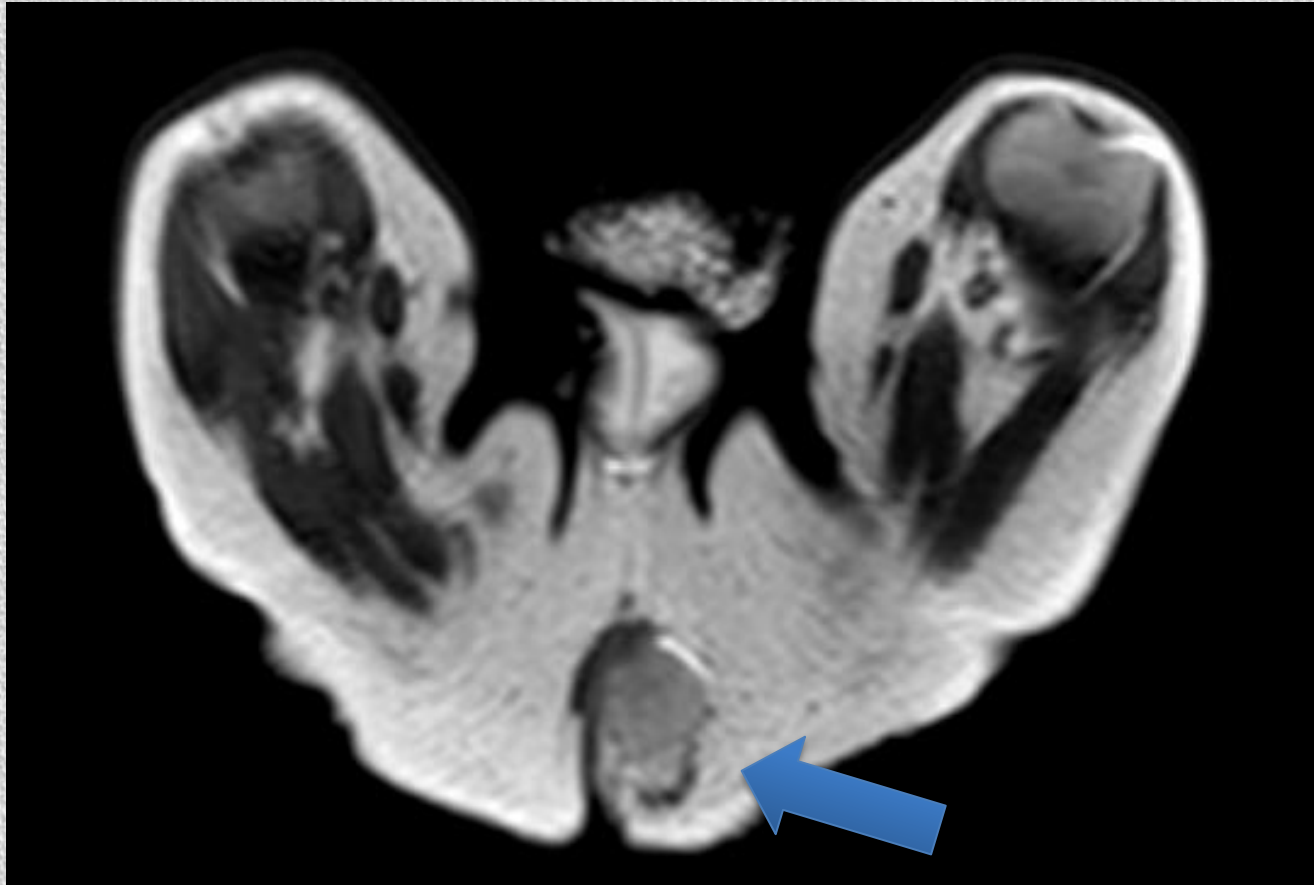
Hastanın çekilen Yüzeysel Doku Renkli Doppler USG;

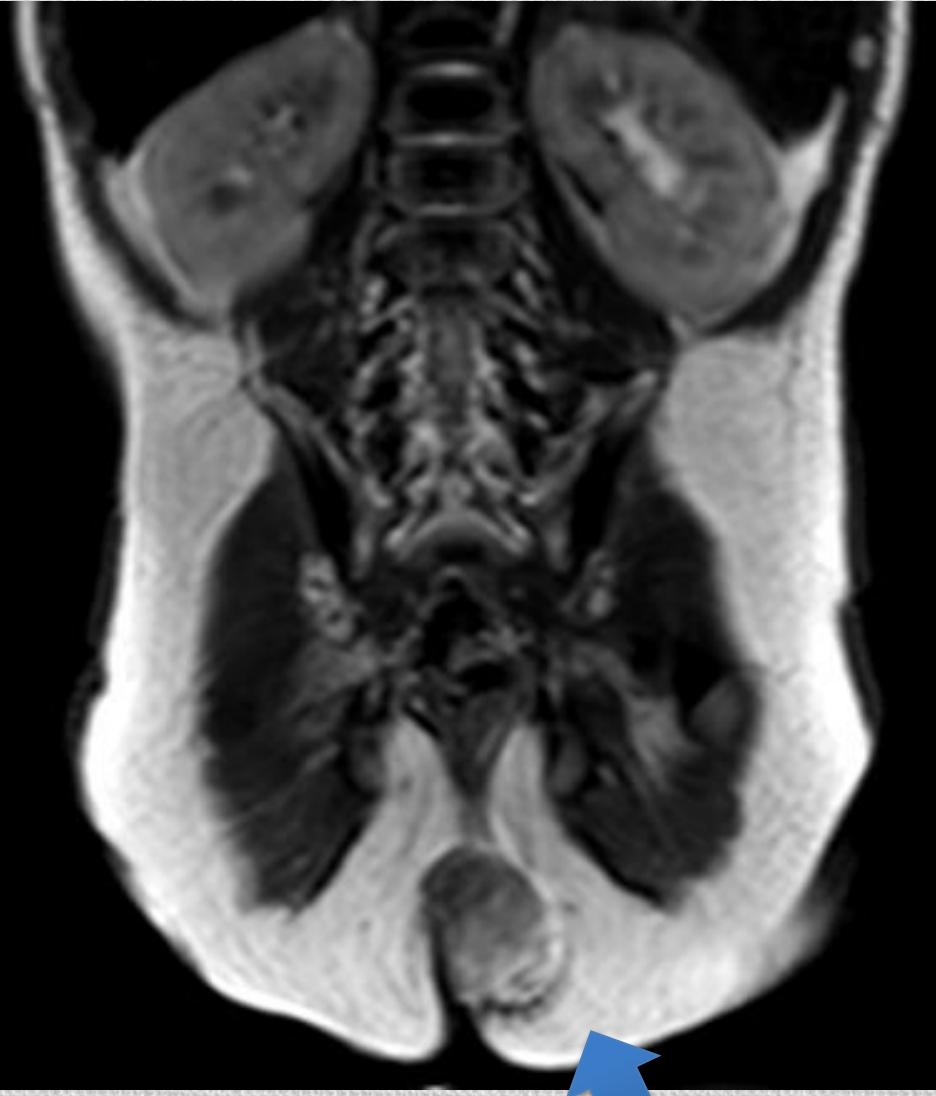
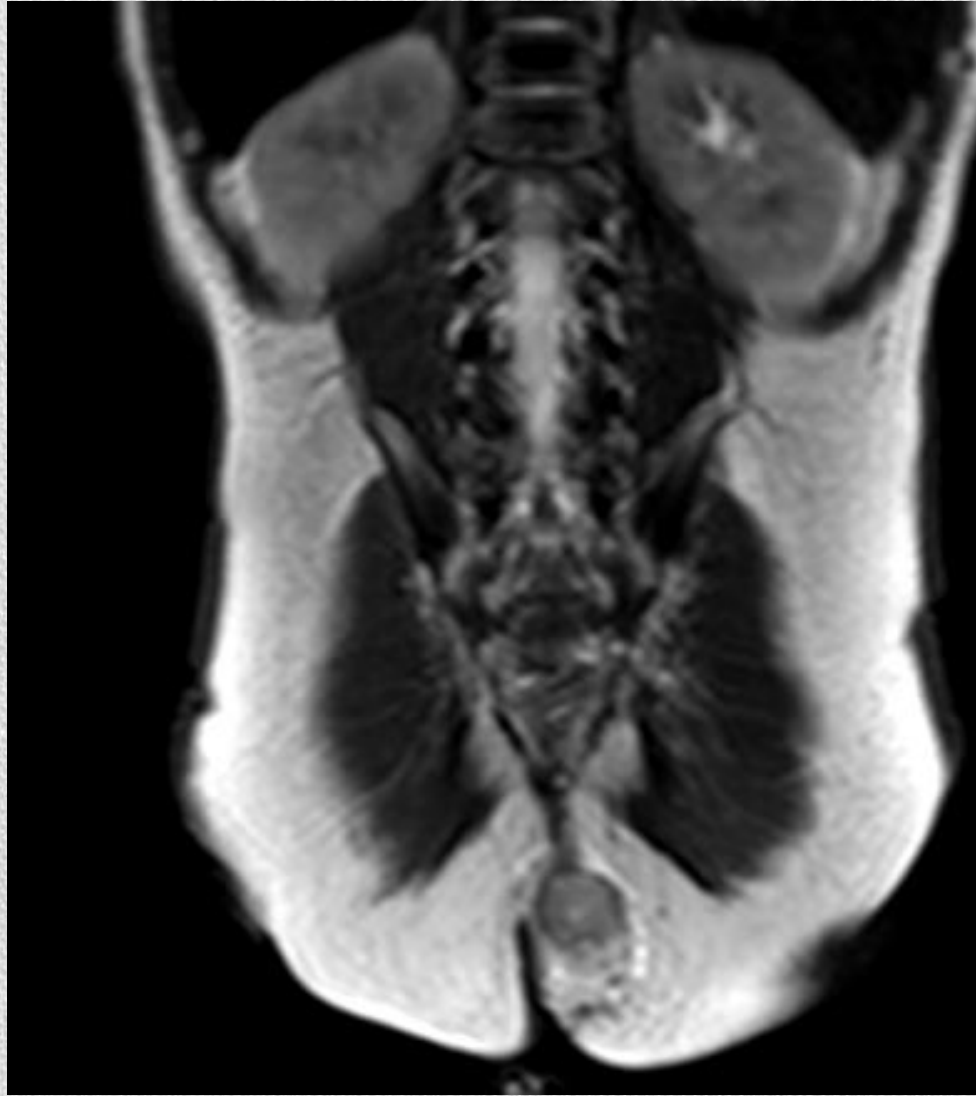
Perianal kitle nedeniyle yüzeysel USG yapılan hastada perianal bölgede intergluteal sulkus sol yarıda anal kanala 2cm mesafede ciltaltı dokuda 22x14mm boyutta düzgün sınırlı solid kitle izlenmektedir.

Lezyonun komşu yağ ve kas planları ile sınırları net ayırt edilmektedir. Öncelikle benign kitleler düşünülmele birlikte malignite ekarte edilemez.

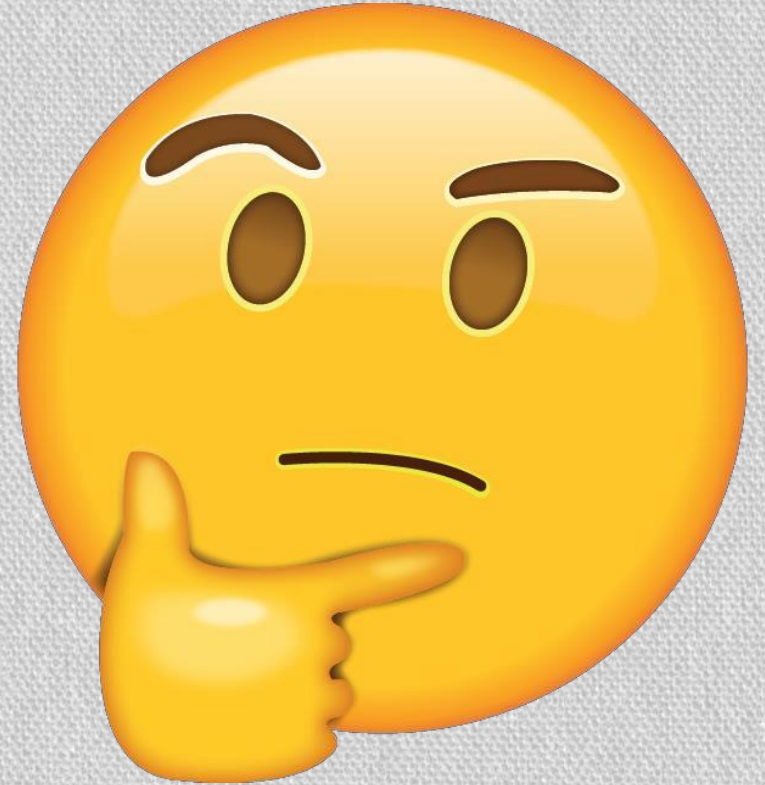
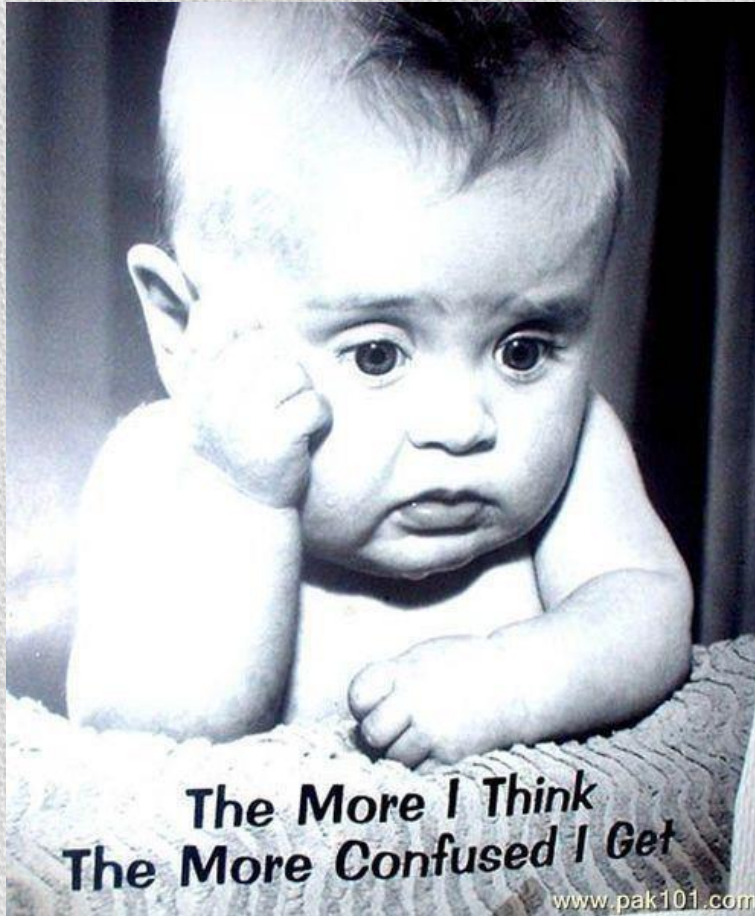
Hastanın çekilen MR'ında;

Perianal bölgede intergluteal sulkus sol tarafında cilt ciltaltı dokuda 33x18x16mm boyutlu T1A hipo T2A hiper, yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle lezyon görülmektedir. Histopatolojik tanı önerilir.





ÖN TANILAR ?



Kitleden biyopsi Alındı.



Numune Türü :	Tetkik İstem Zamanı	: 12/07/2019 16:09:00	Numune Kabul Zamanı	: 16/07/2019 09:24
İnsizyonel Biyopsi	Numune Alma Zamanı	: 16/07/2019 09:24	Uzman Onay Zamanı	: 18/07/2019 16:04:00
KLİNİK BİLGİ	2 aylık presakral solid kitle- rhabdomyosarkom?			
MAKROSKOPİ	Topluca 2x1,5x0,8 cm boyutlarında bej renkli yumuşak kıvamlı doku parçası. T1K TŞ-ED			
TANI	PRE SAKRAL BÖLGE, SOLİD KİTLE ,İN SİZYONEL BİYOPSİ MATERYALİ: Embriyonel rbdomyosarkom ile uyumlu bulgular.			
YORUM	Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda tümör hücrelerinde; Vimentin ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir. Desmin ile diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir. Myogenin ile diffüz kuvvetli nükleer ve sitoplazmik boyanma izlenmiştir Myo-D1 ile diffüz kuvvetli nükleer boyanma izlenmiştir CD99 ile fokal hafif şiddette membranöz boyanma izlenmiştir FLI-1 ile fokal hafif-orta şiddette nükleer boyanma izlenmiştir LCA ile negatif reaksiyon izlenmiştir. Pan-Keratin ile negatif reaksiyon izlenmiştir S100 ile negatif reaksiyon izlenmiştir Ki67 ile proliferasyon indeksi %70 olarak değerlendirildi.			

Embriyonel rabdomyosarkom tanısı alan hastamızı servisimize yatırıp kemoterapisini başladık.

Toraks BT; Akciğerde metastatik lezyon yok

Pelvik Rabdomyosarkom

VAC protokolü

Vinkristin Doksorubisin Siklofosamid

RABDOMİYOSARKOM

Fifty stories of rhabdo presentation by those who have been affected by this terrible disease.

Prepared and published by FocusOnRhabdo.Org
an advocacy group bringing families, clinicians and
researchers together to find a way to make
rhabdomyosarcoma universally survivable.

50 *faces of*
Rhabdomyosarcoma

**Most physicians will never encounter a case of
rhabdomyosarcoma. Those that do need to
quickly recognize its presentation and ensure a
rapid entrée into treatment.
Time is critical!**

Sarkomlar kas, yağ, kemik, eklem ve kan damarlarındaki bağ dokularından gelişen tümörlerdir.

EPİDEMİYOLOJİ

Rabdomyosarkom (RMS) çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku tümörüdür.

Pediyatrik kanserlerin %3-4'ünü oluşturur.

Solid tümörler içinde nöroblastom ve Wilms tümöründen sonra 3. sıradadır.

Vakaların 2/3'ü < 6 yaş altı

Görülme sıklığı 2-6 ve 10-18 yaş dönemlerinde artmış

Erkek / Kadın oranı: 1.3 ile 1.5 arasında

Siyah ırkta daha sık

SINIFLAMA

2013 DSÖ sınıflamasına göre;

1. Embriyonel
2. Alveoler
3. Pleomorfik
4. İğsi hücreli

RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı epidemiolojik çalışmalara göre;

İntrauterin radyasyona maruz kalma, sosyoekonomik durumu düşük aile çocuklarında, gebelikte antibiyotik veya bazı ilaçları kullanma öyküsü olanlarda RMS insidansı daha yüksek bulunmuşsa da kapsamlı çalışmalar ile doğrulanamamıştır

PATOGENEZ

İskelet kası oluşumunda rol oynayan öncül hücrelerin gelişimsel düzenlemesinde ve farklılaşmasında sorun olduğu düşünülmektedir.

Miyojenik hücrelerin göçünde rol oynayan **MET** onkojeninin ve **TP53** protoonkojeninin rolü üzerinde durulmaktadır.

PATOGENEZ

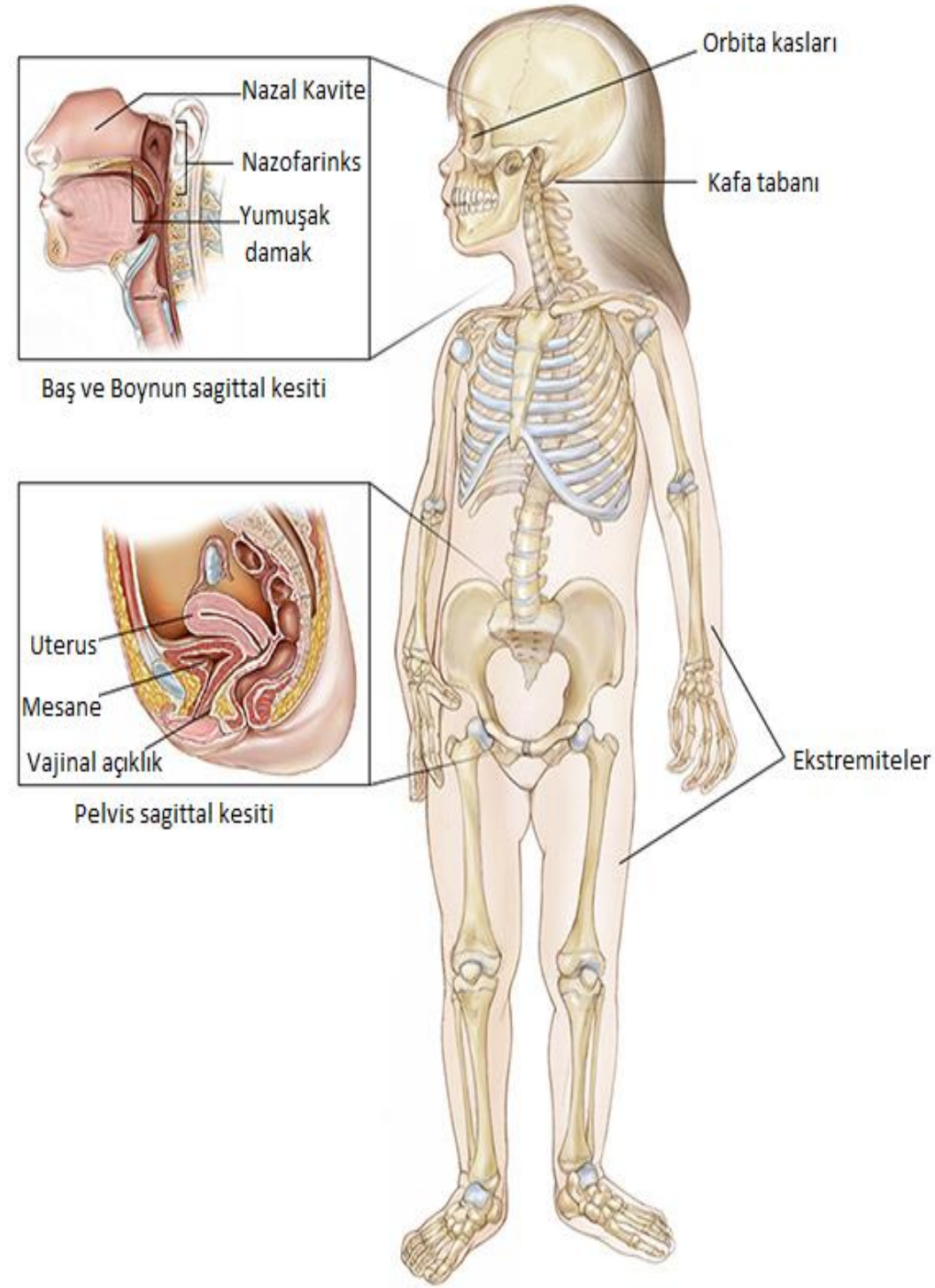
Kromozomal düzeyde embriyonel RMS'larda 11p15 bölgesinde heterozigotluk kaybı bulunmaktadır.

Alveoler RMS'lar tetraploid, embriyonel RMS'lar diploid özellik göstermektedir.

Transkripsiyon faktörlerinden **FKHR transkripsiyon ve PAX3 (kromozom 2), PAX7 (kromozom 1)** ile ilişki bildirilmiştir.

Çocuklarda RMS bölgeleri:

- Orbitaya yerleşenler genellikle **embriyonal** tipte
- Genitoüriner sistem %80 **embriyonel**.
- Mesane veya vajina duvarı içinde oluşanlar **embriyonel RMS** şekli olan **sarkoma botryoides** tipindedir ve hemen her zaman süt çocukluğu döneminde
- Ekstremitte tümörleri ergenlerde daha sık ve genellikle **alveoler**



RMS İlişkili Kalıtsal Sendromlar

Li-Fraumeni sendromu: Anaplastik tip RMS sık.

Beckwith-Wiedemann sendromu

Costello sendromu

Nörofibromatozis

DICER1 gen mutasyonu: Uterus, servikal veya mesane embriyeal RMS riski artar.

Yerleşim Yerine Göre Klinik Bulgular:

Baş-boyun: Orbital, parameningeal ve parameningeal olmayan olmak üzere üç grupta incelenir.

Orbita → propitozis, ekzoftalmus, göz kapağı veya konjunktiva kitlesi, oftalmopleji

Parameningeal Bölge (kafa tabanı, nazofarinks, nazal kavite, paranazal sinüsler, pterygopalatin/infratemporal fossa, orta kulak) → baş ağrısı, burun akıntısı, kanama, hava yolu sorunları, tekrarlayan otit atakları

Parameningeal Bölge olmayan (kafa derisi, yüz, yanak mukozası, boyun) → ağrı, kitle görünümü, kanama

Yerleşim Yerine Göre Klinik Bulgular:

Ekstremitelerde ve gövde:

RMS daha çok üst ekstremitelere yerleşir.

Ergenlerde daha sık olup, daha agresif seyir gösterir.

Bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır.

Özellikle alveoler tipi ağrısız kitle ile bulgu verir ve lenf nodu tutulumu sıktır.

Gövdede yerleşen ve göğüs duvarı kaynaklı olanlarda solunum sıkıntısı ve akciğer sorunları görülebilir.

Paraspinal yerleşimli olgularda ise omurilik bası bulguları ön planda olabilir.

Yerleşim Yerine Göre Klinik Bulgular:

Genitoüriner:

İdrar yolu enfeksiyonu bulguları, hematüri, karında kitle veya bağırsak tıkanıklığı, vajina, serviks ve uterus yerleşimli kitlelere bağlı anormal kanamalar, akıntı.

Paratestiküler kitleler:

Ağrısız skrotal lezyonlar olup, retroperitoneal veya karında ele gelebilecek büyüklükte lenf nodu tutulumuna neden olabilir.

Yerleşim Yerine Göre Klinik Bulgular:

Diğer:

Retroperiton, diyafram, karın ve pelvis duvarı, karın içi ve pelvis içi organlardan kaynaklanan rabdomyosarkomlar tüm olguların %20'sini oluştururlar. Kalp ve safra yolu yerleşimli olgular da bulunmaktadır.

Metastatik:

En sık akciğer, kemik, kemik iliği, lenf düğümü, beyin ve karaciğer

RMS Klinik Grup Evrelemesi

Klinik Grup	Hastalık derecesi ve cerrahi sonuç
IA	Lokalize tümör, köken aldığı organla sınırlı, tam rezeksiyon
B	Lokalize tümör, köken aldığı organın dışına sızmış, tam rezeksiyon
IIA	Lokalize tümör, gros total rezeksiyon; ancak mikroskopik rezidüel hastalık
B	Lokal geniş tümör (bölgesel lenf nodlarına sızramış), tam rezeksiyon
C	Geniş tümör (bölgesel lenf nodlarına sızramış), gros total rezeksiyon; ancak mikroskopik rezidüel hastalık
IIIA	Lokalize/lokal geniş tümör, sadece biyopsi sonrası gros rezidüel hastalık
B	Lokalize veya lokal geniş tümör, major rezeksiyon sonrası gros rezidüel hastalık (\geq %50 debulking/kitle küçültücü)
IV	Primer tümöre yönelik cerrahiye bakılmaksızın, uzak metastazın olduğu, bölgesel lenf nodu tutulumu olsun olmasın her boyuttaki tümör

TNM Evrelemesi

Evre	Bölge	T - invazivlik	T - boyut	N	M
I	Orbita	T1 ya da T2	a ya da b	N0, N1 ya da Nx	M0
	Baş-boyun	T1 ya da T2	a ya da b	N0, N1 ya da Nx	
	Genitoüriner (Mesane/Prostat hariç)	T1 ya da T2	a ya da b	N0, N1 ya da Nx	
II	Mesane/Prostat	T1 ya da T2	a	N0 ya da Nx	
	Ekstemite	T1 ya da T2	a	N0 ya da Nx	
	Kraniyal PM	T1 ya da T2	a	N0 ya da Nx	
	Diğer (Gövde,retroperiton.vs)	T1 ya da T2	a	N0 ya da Nx	
III	Mesane/Prostat	T1 ya da T2	a	N1	
	Ekstemite	T1 ya da T2	b	N0, N1 ya da Nx	
	Kraniyal PM	T1 ya da T2	b	N0, N1 ya da Nx	
	Diğer (Gövde, retroperiton..vs)	T1 ya da T2	b	N0, N1 ya da Nx	
IV	Hepsi	T1 ya da T2	a ya da b	N0 ya da Nx	M1

Tümör boyutu: a≤5cm, b>5cm. M0:metastaz yok, M1:var.

N:bölgesel LN,N0:tutulum yok, N1:linik tutulum var, Nx: bilinmiyor.

PROGNOSTİK SINIFLAMA



İyi prognostik bölgeler: Göz ve göz kapağı, parameningeal olmayan baş ve boyun bölgeleri, biliyer kanal, prostat ve mesane dışı genitoüriner sistem

Kötü prognostik bölgeler: Mesane, prostat, ekstremiteler, parameningeal bölgeler, gövde-retroperiton

Prognoz	Evre	Grup	Bölge	Boyut	Yaş	Histoloji	Metastaz	Bölgesel LN
Mükemmel (>%85) Düşük risk	1	I	Olumlu	a ya da b	<21	ERMS	M0	N0
	1	II	Olumlu	a ya da b	<21	ERMS	M0	N0
	1	III	orbita	a ya da b	<21	ERMS	M0	No
	2	I	Olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N0 ya da Nx
Çok iyi (%70-85) Düşük risk	1	II	Olumlu	a ya da b	<21	ERMS	M0	N1
	1	III	orbita	a ya da b	<21	ERMS	M0	N1
	1	III	Olumlu (orbita -)	a ya da b	<21	ERMS	M0	N0,N1 ya da Nx
	2	II	olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N0 ya da Nx
	3	I ya da II	Olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N1
	3	I ya da II	olumsuz	b	<21	ERMS	M0	N0,N1 ya da Nx
İyi (%50-70) Orta risk	2	III	Olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N0 ya da Nx
	3	III	Olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N1
	3	III	olumsuz	a	<21	ERMS	M0	N0,N1 ya da Nx
	1,2 ya da 3	I,II ya da III	Olumlu / olumsuz	a ya da b	<21	ARMS	M0	N0,N1 ya da Nx
Kötü (<%30) Yüksek risk	4	IV	Olumlu / olumsuz	a ya da b	Hepsi	ERMS	M1	N0 ya da N1
	4	IV	Olumlu / olumsuz	a ya da b	Hepsi	ARMS	M1	N0 ya da N1

REVIEW

Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma

Scott C. Borinstein¹  | Diana Steppan² | Masanori Hayashi² | David M. Loeb² |
Michael S. Isakoff³ | Odion Binitie⁴ | Andrew S. Brohl⁴ | Julia A. Bridge⁵ |
Mark Stavas⁶ | Eric T. Shinohara⁶ | William H. Meyer⁷ | Damon R. Reed⁴  |
Lars M. Wagner⁸

RMS 2017 UZLAŞI RAPORU

3.1 | Question 1: Should testing for FOXO1 fusion in tumor cells be done for all patients with RMS?

Approximately 75% of tumors with histologic features of ARMS demonstrate recurrent t(2;13) or t(1;13) translocations, resulting in fusion of the DNA binding domain of PAX3 (2q36.1) or PAX7 (1p36) with the carboxyl terminus of FOXO1 (13q14).³ Importantly, ARMS lacking FOXO1 translocation has a gene expression signature and clinical behavior more similar to ERMS.⁴ This key finding has led to a modernization of the classification of nonpleomorphic RMS into two major subgroups: fusion-positive RMS (FP-RMS) and fusion-negative RMS (FN-RMS).⁴⁻⁶ Molecular testing (e.g., FISH, reverse transcription PCR, or next-generation sequencing) can readily identify PAX/FOXO1 fusions, and because results may impact treatment decisions, we recommend testing for FOXO1 fusions on all patients with alveolar or embryonal histology.

**PAX/FOXO1 füzyonu
tüm Alveoler ve Embriyonel RMS hastalarında bakılmalı**

B.

RMS Staging and Risk Stratification

Stage

Group

- I Gross resection, negative margins
- II Gross resection, microscopic positive margins, with or without regional nodal spread
- III Biopsy only or gross residual disease
- IV Distant metastases present (including malignant pleural/peritoneal effusion, tumor implants, CSF involvement)

Stage

- 1 Favorable site
- 2 Unfavorable site, < 5 cm (OR any size bladder/prostate), no evidence of nodal disease
- 3 Unfavorable site, > 5 cm (OR evidence of nodal involvement)
- 4 Metastatic disease

Site

Favorable

- Orbit
- Head and neck (not parameningeal)
- Genitourinary (not bladder/prostate)
- Biliary tract/liver

Unfavorable

- Parameningeal
- Extremity
- Bladder/prostate
- Not otherwise specified

Risk Stratification

Low (FN only)

- Group I, Stage 1, 2
- Group II, Stage 1, 2
- Group III, Stage 1 orbit

Intermediate (any)

- Group I/II/III FP-RMS any stage
- Group I/II, Stage 3 FN-RMS
- Group III any stage FN-RMS (except for orbit)
- Group IV, Stage 4 FN-RMS age <10 yo

High (any)

- Group IV, Stage 4 FN-RMS age > 10 yo
- Group IV, Stage 4 FP-RMS

FN: Fusion negative
FP: Fusion positive



Yeni risk sınıflamasında füzyon-/+
prognostik öneme sahip

TEDAVİ

KEMOTERAPİ



CERRAHİ



RADYOTERAPİ

RMS Consensus Treatment Algorithm

A.

First Line therapy

Low-Risk RMS	(Preferred)	VAC x 4	LC	VA x 4	
	(Alternate)	VA x 4	LC	VA x 12	
Intermediate Risk RMS	(Preferred)	VAC/VI (VAC x 3; VI x 2)	LC	VAC/VI (VAC x 4; VI x 5)	
	(Alternate)	VAC x 4	LC	VAC x 8	
High-Risk FN-RMS >10 yo	(Preferred)	VAC/VI/VDC/IE (51 weeks)		LC	VAC/VI/VDC/IE
High-Risk FP-RMS	(All Reasonable)	VAC/VI (VAC x 7; VI x 7)		LC	VAC/VI
		VAC (VAC x 14)		LC	VAC

VAC

Vincristine 1.5 mg/m² max 2 mg
Dactinomycin 0.045 mg/kg max 2.5 mg*
Cyclophosphamide 1200 mg/m² *

VA

Vincristine 1.5 mg/m² max 2 mg*
Dactinomycin 0.045 mg/kg* max 2.5 mg

VI

Vincristine 1.5 mg/m² max 2 mg*
Irinotecan 50 mg/m² x 5

VDC

Vincristine 1.5 mg/m²
Doxorubicin 75 mg/m² ± dexrazoxane

IE

Ifosfamide 9 g/m²
Etoposide 500 mg/m²

Weekly vincristine given in alt weeks
LC: Local control (surgery or radiation)

* dose reduce for age < 3 years
(see Supplemental Table 1 for detailed chemotherapy protocols)

Up-Front Resection Radiation Recommendations

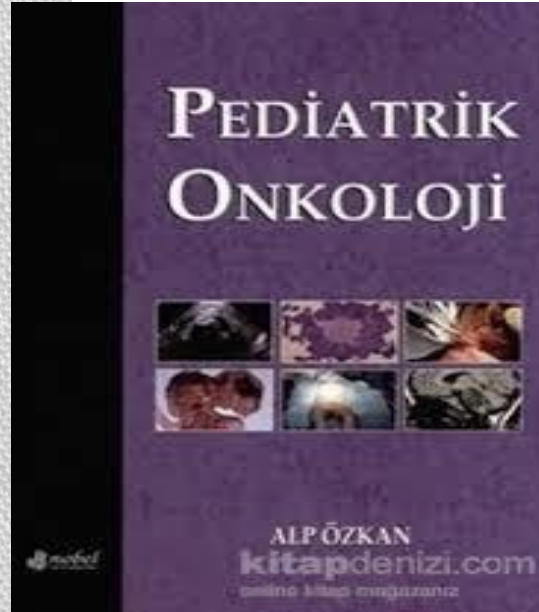
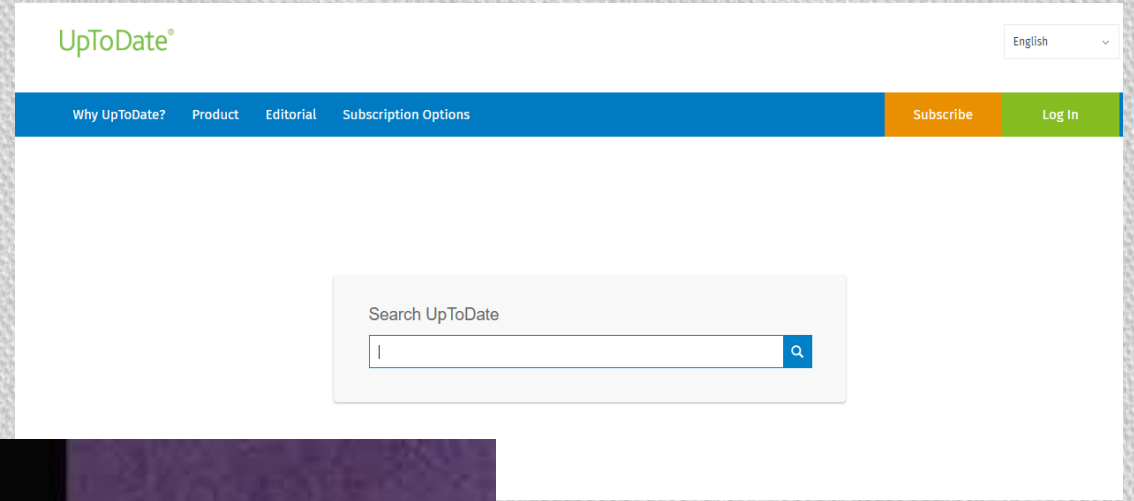
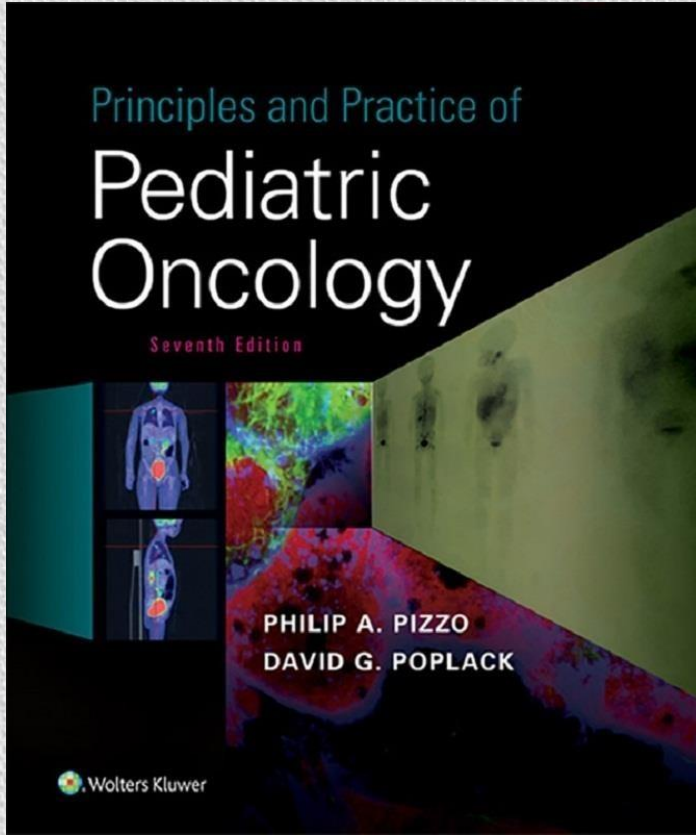
Surgical Group	Margin	Node	XRT (Gy)
I (FN-RMS)	Neg	N0	0
IIA (FP-RMS)	Neg	N0	36
IIA (N0)	Pos	N0	36
IIB (N1)	Neg	N1	36
IIC (N1)	Pos	N1	41.4
III (any)	N/A	Nx	50.4
III (orbit)	N/A	Nx	45 – 50.4

Delayed Resection Radiation Recommendations

Resection Margin	Node	XRT (Gy)
Neg.	N0	36
Microscopic	N0	41.4
	N1	41.4
No Resection or Gross residual*	Any	50.4

* Orbital RMS = 45 Gy and complete response to induction chemotherapy, otherwise 50.4 Gy

KAYNAKLAR



TEŞEKKÜRLER