



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

- Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu
 - 27.08.2024
- Arş. Gör. Dr. Hanife Betül YAZICI





OLGU

5 yıl 3 ay, erkek

YAKINMA

İshal, karın ağrısı

ÖYKÜ

- Bilinen hastalığı olmayan hastanın yaklaşık 45 gün önce karın ağrısı ishal şikayeti başlamış dış merkez başvurusunda rastlantısal olarak sol inguinal bölgede yaklaşık 5cm lezyon saptanmış. Hasta bize biyopsi raporu ile başvurdu.



Özgeçmiş

- Miadında,doğum tartısı bilinmiyor , C/S ile doğum
- YDYBÜ yatışı yok.
- Aşıları tam.
- Kullandığı ilaç yok.
- Operasyon öyküsü yok
- Hastane yatışı yok.
- Bilinen allerjisi yok.



SOYGEÇMİŞ

- Anne: 38 yaş, sağ - sağlıklı
 - Baba: 39 yaş, sağ - sağlıklı
 - Akraba evliliği yok.
1. Çocuk: 8 yaş erkek sağ sağlıklı
 2. Çocuk: Hastamız
 3. Çocuk: 3 aylık erkek sağ sağlıklı

FİZİK MUAYENE

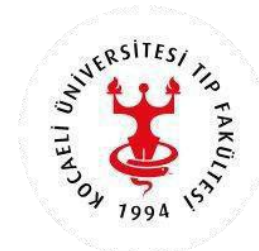


- Ateş: 36.3 C derece
- Nabız: 102/dk
- Solunum sayısı: 20/dk
- Tansiyon: 100/80
- SPO2: %99

FİZİK MUAYENE

- Genel durum: İyi
- Deri: Cilt rengi doğal.
- Baş ve Boyun: Kafa yapısı simetrik. Ek patoloji saptanmadı.
- Gözler: Bilateral ışık refleksi var.
- Dolaşım dizgesi: Kalp sesleri S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok. Femoral nabızları bilateral alınıyor.
- Solunum dizgesi: İki akciğeri eşit havalanıyor. Ral, ronküs yok.
- Karın: Batın rahat. Hepatosplenomegali yok.
- Ürogenital Dizge : Haricen erkek. Anomali saptanmadı. **Sol inguinal bölgede yaklaşık 6 cm sert fikse lezyon mevcut.**
- Kas-İskelet Dizgesi: Doğal
- Sinir Dizgesi: Doğal.





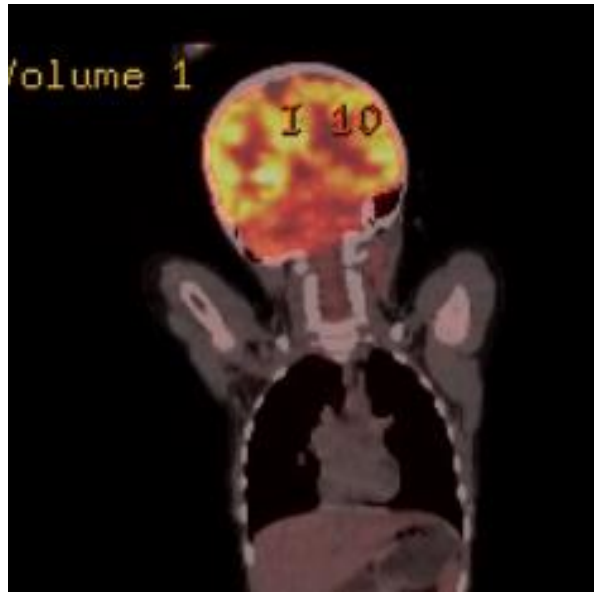
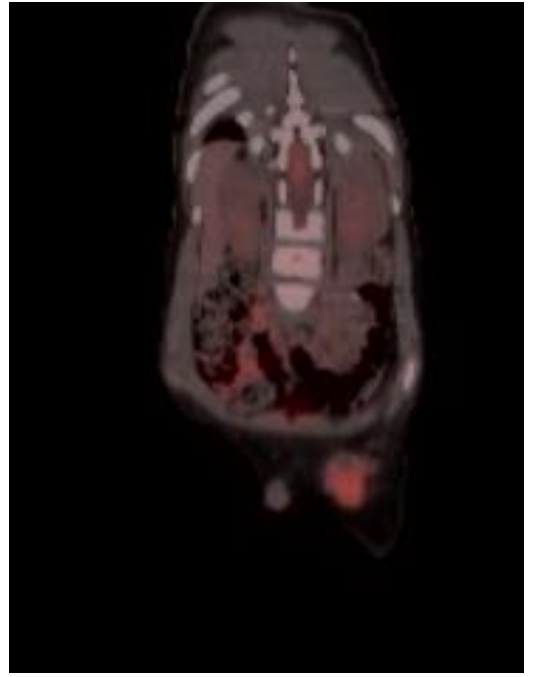
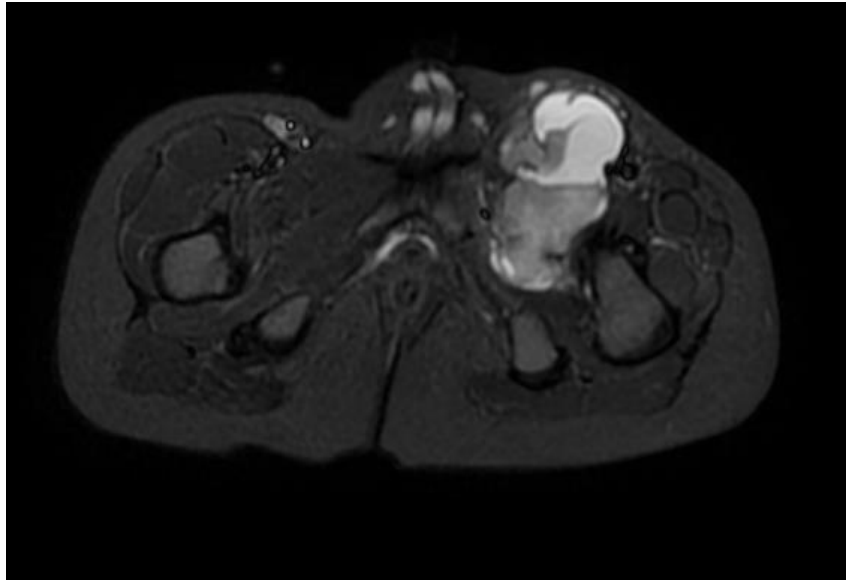
Laboratuvar Bulguları

WBC (Lökosit) - 6760 μ L	(3460-10040)
NEU (Nötrofil Sayısı) - 3550 μ L	(1470-7340)
HGB (Hemoglobin) - 12 g/dL	(12.1-16.6)
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi) - 77,50 fL	(81.8-98)
PLT (Trombosit) – 328000 μ L	(172000-380000)

LDH - 262 U/L	
Sodyum (Na) - 139 mmol/L	(136-145)
Potasyum (K) - 4,4 mmol/L	(3.5-5.1)
Ürik asit – 2,2 mg/dL	(2.4-5.7)
Kalsiyum: 9.42 mg/dL	(8.6-10.6)
Kreatinin - 0,32 mg/Dl	(0.5-0.9)
AST (SGOT) - 22 U/L	(...<32)
ALT (SGPT) – 9.7 U/L	(...<33)

Görüntüleme PET –CT

- Boyunda her iki servikal-juguler zincirde yoğun artmış metabolizma gösteren lenfadenopatiler izlendi (**reaktif?/metastaz?**).
- Sağ **kommon iliak bölgede yoğun artmış metabolizma gösteren nodüler lezyon izlendi (LAP?)**.
- Sol femoral bölge anteriorda kas planları içinde **malignite düzeyinde heterojen yoğun artmış metabolizma gösteren kitlesel lezyon izlendi. Histopatolojik değerlendirme önerilir.**
- Tanımlanan kitle komşuluğunda metabolizma göstermeyen ve hafif artmış metabolizma gösteren milimetrik lenf nodları izlendi (**metastaz?**).
- Sağ femoral bölgede artmış metabolizma gösteren milimetrik lenfadenopatiler izlendi (**metastaz?**).





Klinik Seyir

Hasta patoloji sonucu ile başvurdu.

10 gün sonra PET-CT görüntülemesi yapıldı.

Görüntülemeden 2 gün sonra ifosfamid doksorubisin tedavisi başlandı.

SYNOVIAL SARCOMA

- limbs, IRS group I, ≤ 5 cm → surgery only
- limbs, IRS group I, > 5 cm → IFO-DOXO x 4
- limbs, IRS group II, ≤ 5 cm → IFO-DOXO x 3 \pm RXT 50.4 Gy *
- limbs, IRS group II, > 5 cm → IFO-DOXO x 3 – IFO x 2 \pm RXT 54 Gy* – IFO-DOXO x 1

* RXT could be avoided in selected cases (option B)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• IRS group III or N1 or axial sites → IFO-DOXO x 3 – best local treatment (S \pm RXT \pm IFO x 2)
\pm IFO-DOXO x 1 |
|--|

ADULT-TYPE STS

- group I, ≤ 5 cm → surgery alone
- group I, > 5 cm
 - G1 → surgery alone
 - G2 → RXT 50.4 Gy
 - G3 → IFO-DOXO x 3 - IFO x 2 + RXT 50.4 Gy – IFO-DOXO x 1
- IRS Group II / N0
 - G1 → surgery alone
 - G2-G3, ≤ 5 cm → RXT 54 Gy
 - G2, > 5 cm → RXT 54 Gy
 - G3, > 5 cm → IFO-DOXO x 3 - IFO x 2 + RXT 54 Gy - IFO-DOXO x 1
- IRS III & N1 → IFO-DOXO x 3 – best local treatment (S \pm RXT \pm IFO x 2)
 \pm IFO-DOXO x 1

Sinoviyal Sarkom



Figure 1. Showing the initial



Figure 2. Antero-posterior and lateral view

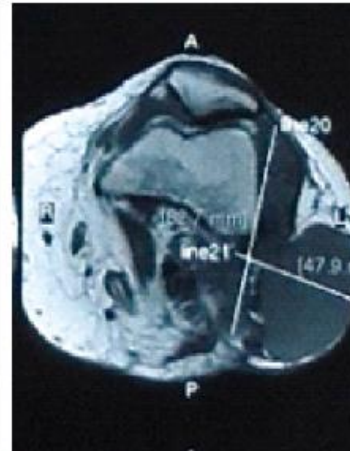


Figure 3. MRI showing



Figure 4. Clinical presentation of

Treatment at Relapse for Synovial Sarcoma of Children, Adolescents and Young Adults: From the State of Art to Future Clinical Perspectives

Andrea Ferrari¹, Pablo Berlanga², Susanne Andrea Gatz³, Reineke A Schoot⁴, Max M van Noesel^{4,5}, Shushan Hovsepyan⁶, Stefano Chiaravalli¹, Luca Bergamaschi¹, Veronique Minard-Colin², Nadege Corradini⁷, Rita Alaggio⁸, Patrizia Gasparini⁹, Bernadette Brennan¹⁰, Michela Casanova¹, Sandro Pasquali^{11,12}, Daniel Orbach¹³

¹Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ²Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; ³Cancer Research UK Clinical Trials Unit, Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; ⁴Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, the Netherlands; ⁵Division Imaging & Cancer, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ⁶Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Yerevan, Armenia; ⁷Department of Pediatric Hematology and Oncology-IHOPE, Léon Bérard Center, Lyon, France; ⁸Pathology Department, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy; ⁹Tumor Genomics Unit, Department of Research, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ¹⁰Pediatric Oncology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; ¹¹Molecular Pharmacology Unit, Department of Applied Research and Technological Development, Molecular Pharmacology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ¹²Sarcoma Service, Department of Surgery, Department of Surgery, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ¹³SIREDO Oncology Center (Care, Innovation and Research for Children, Adolescents and Young Adults with Cancer), Institut Curie, PSL University, Paris, France

Correspondence: Andrea Ferrari, Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Via G. Venezian, Milano, MI, I 20133, Italy, Tel +39 02 23902588, Fax +39 02 23902648, Email andrea.ferrari@istitutotumori.mi.it

Abstract: While the overall prognosis is generally quite satisfactory in children, adolescents and young adults with localised synovial sarcoma at first diagnosis, the outcome remains poor for patients after relapse. Conversely to the front-line standardised treatment options, patients with relapse generally have an individualised approach and to date, there is still a lack of consensus regarding standard treatment approaches. Studies on relapsed synovial sarcoma were able to identify some prognostic variables that influence post-relapse survival, in order to plan risk-adapted salvage protocols. Treatment proposals must consider previous first-line treatments, potential toxicities, and the possibility of achieving an adequate local treatment by new surgery and/or re-irradiation. Effective second-line drug therapies are urgently needed. Notably, experimental treatments such as adoptive engineered TCR-T cell immunotherapy seem promising in adults and are currently under validation also in paediatric patients.

Keywords: synovial sarcoma, relapse, second line therapy, surgery, new agents, TCR-T cell therapy, children

Tanım

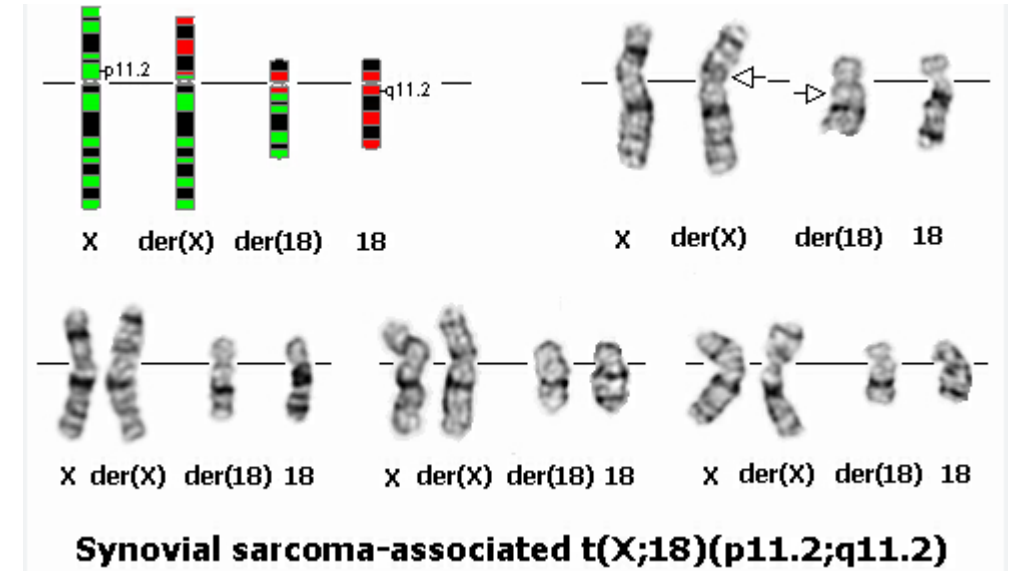
- Sinovyal sarkom rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomunun en yaygın türlerinden biridir. Yıllık insidansı çocuklarda milyonda 0,8 ve yetişkinlerde milyonda 1,4 olup tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %8 ila 10'unu oluşturur. Genel popülasyonda, tanı için ortalama yaş 30 civarındadır ve vakaların %30'undan fazlası esas olarak ergenlerde ve 20 yaşın altındaki yetişkinlerde görülür.

- Klinik: Çoęunlukla ekstremelerde (%66) ve gövde, baş ve boyunda ağrısız ve yavaş büyüyen yumuşak doku kitlesidir. Bazı hastalarda yavaş gelişen, oldukça sakin küçük periartiküler lezyonlar olabilir.
- Tanı anında, hastaların %10'undan azı, (oęunlukla akciğerlerde olmak üzere) metastatik hastalıkla başvurur ve nodal yayılım neredeyse yoktur.

Patogenez



- Vakaların %90'ından fazlasında bulunan spesifik kromozomal translokasyon $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ 'dir.
- SYT:SSX1 en yaygın füzyondur (hastaların üçte ikisi)
- $t(X:20)$ 'den kaynaklanan SS18:SSX1 füzyonu ve SS18:SSX4 füzyonları ise Nadiren bulunur.
- SS18:SSX füzyon proteini antikoru tanı için oldukça spesifik ve duyarlıdır.

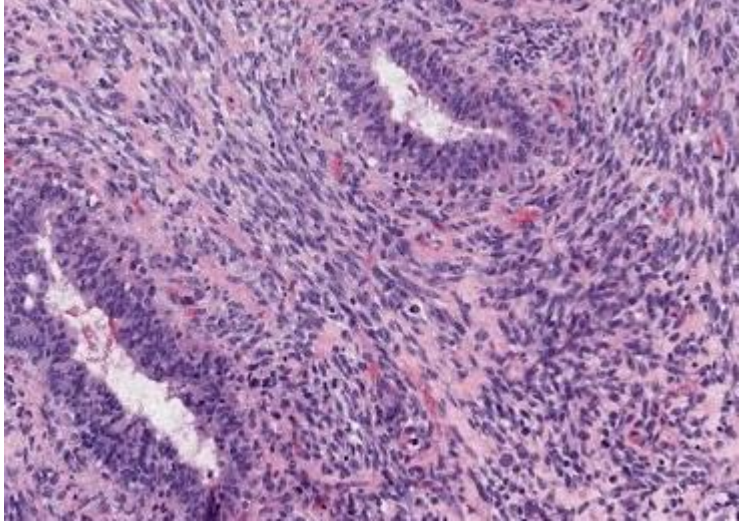




Prognostik faktörler

- Tanı anındaki cerrahi sınırlar
- Tümör boyutu ve metastaz varlığı
- Tümör bölgesi (aksiyal tümörler, ekstremitelerdeki tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir).

Sınıflandırma

- Histolojik olarak :
 - monofazik (iğ hücresi)
 - bifazik (epiteloid ve iğ hücreleri)
 - az diferansiye
- 
- Histolojik alt tipinden bağımsız lokal invazivliği ve metastaz yapma potansiyeli sebebiyle yüksek gradeli bir tümör olarak kabul edilir.

Yönetim -Tedavi



- Sinoviyal sarkomun kemoterapiye "orta" duyarlılığa sahip olduğu kabul edilir
- Bu duyarlılık rabdomiyosarkomdan daha azdır, ancak diğer yetişkin sarkomları için bildirilenden daha yüksektir. Yanıt oranı %45-60 aralığında rapor edilmiştir.
- Yetişkinlerde ifosfamid-doksorubisin kombinasyonu tedavisi geniş deneyime dayanmaktadır. Ancak hastalığın nadir olması nedeniyle çocuklarda en iyi kemoterapi kombinasyonunu doğrulayacak prospektif karşılaştırmalı birinci basamak çalışmalar hala mevcut değildir.

Tedavi



TREATMENT GROUP	RISK VARIABLES	SURGERY	CHEMOTHERAPY / RADIOTHERAPY
SURGERY ALONE GROUP	IRS group I, ≤ 5 cm	R0 resection	no adjuvant treatment
ADJUVANT CHEMOTHERAPY GROUP	IRS group I, > 5 cm	R0 resection	IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO
	IRS group II, ≤ 5 cm	R1 resection	IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO radiotherapy 50.4 Gy
	IRS group II, > 5 cm	R1 resection	IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO IFO IFO IFO DOXO
	IRS group I-II, any size AXIAL SITE, N1	R0-1 resection	IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO radiotherapy 54 Gy IFO DOXO
NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY GROUP	IRS group III	R2 resection or unresected (biopsy)	IFO DOXO IFO DOXO IFO DOXO 2 nd surgery radiotherapy 50-59 Gy IFO IFO IFO DOXO

Figure 1 Risk-adapted treatment for synovial sarcoma in the European pediatric soft tissue sarcoma study group (EpSSG).

Abbreviations: Intergroup Rhabdomyosarcoma study (IRS) grouping system: IRS I, initial complete resection (R0 resection); IRS II, grossly resected tumors with suspected microscopic residual disease (R1); IRS III, macroscopic residual disease (R2), or biopsy only (unresected disease); IFO-DOXO, chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin; IFO, chemotherapy with ifosfamide.

Figure 1 represents the risk-adapted treatment for localised SS at diagnosis, developed in the EpSSG NRSTS 2005 study. The first EpSSG report on SS included 138 patients

Prognoz



- Pediatrik çalışmalarda neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi 5 cm'den büyük, tamamen rezekte edilemeyen veya metastatik ve/veya aksiyal bölgede (baş ve boyun, göğüs, karın) yerleşmiş tümörler için endikedir.
- Adjuvan radyoterapi endikasyonu da cerrahi sınırlara, boyutuna ve başlangıç bölgesine bağlıdır.
- Biyolojik çalışmalarda çocuklarda daha az metastatik nüks görülmektedir ve bunun nedeninin yetişkin ve pediatrik genomik farklılıklardan olabileceği düşünülmektedir Sarkomdaki karmaşıklık indeksi ("CINSARC"), yetişkin sarkomunda (ve özellikle sinoviyal sarkomda) yüksek prognostik değeri gösteren, kromozom bütünlüğü ve genomik karmaşıklıkla ilgili 67 genlik bir indekstir. Bu indeks hastaları kemoterapi alıp almama konusunda sınıflandırmak için potansiyel olarak kullanılabilir.
- Erişkin sinoviyal sarkomda sıklıkla, pediatrik olgularda ise nadiren kromozomal instabilite rapor edilmiştir.

Prognoz



- Başlangıçta uzak metastazı olan pediatrik sinovyal sarkomlu hastaların klinik davranışları hakkında sınırlı veri mevcuttur. Sonuç genellikle iç karartıcıdır ve standart bir tedavi hala eksiktir.
- 2008'den 2016'ya EpSSG protokolüyle tedavi edilen metastatik rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü 21 yaş altı 61 hasta üzerinde (hastaların 6 sı sinovyal sarkom idi) 3 yıllık olaysız sağkalım :%15,4 ve genel sağkalım:%34,9 olduğu bildirilmiş.

Relaps Sinoviyal sarkom

- Lokalize sinovyal sarkomu olan çocuk ve ergenlerde genel prognoz genellikle oldukça tatmin edici olsa da metastatik hastalığı olan veya nükseden hastalar için prognoz kötü olmaya devam etmektedir.
- Relaps durumundaki yetişkin ve çocuklar için standart tedavi yaklaşımları açısından fikir birliği bulunmamaktadır. genellikle bireyselleştirilmiş bir yaklaşım izlenmelidir.
- Hastaların yaklaşık %25-32'sinde ortalama 24 ayda nüks görülür.
- Uluslararası çalışmalarda, olaysız sağkalım ve genel sağ kalım arasındaki fark olarak tanımlanan : “kurtarma aralığı”nın dar olduğu bildirilmiştir yani ilerleyici veya nüks eden hastaların daha ileri tedavilerle iyileşme şansı düşüktür.

Table 1 Published Studies on Relapsed Synovial Sarcoma in Pediatric Age

Author/Series	Type of Relapse	Treatment at Relapse	Outcome
Ferrari et al, 2012 ² - Italian AIEOP-STSC Retrospective national, multi-center study (period: 1979–2006) Number of cases: 44 (initially non-metastatic) Age < 21 years	15 local relapse, 22 metastatic, 7 both median time to relapse 20 months	50% had chemotherapy (5 cases had ifosfamide-doxorubicin, 5 high-dose ifosfamide, 5 carboplatin-etoposide, 3 cisplatin-based regimens, 3 dacarbazine); 61% had surgery; 25% had radiotherapy	5-year and 10-year OS 30% and 21%; the most significant factors associated with survival were the time to relapse and the type of recurrence: pts with local and late relapse had 10-year OS of 68.6%
Soole et al, 2014 ⁴ - French SFCE Retrospective national, multi-center study (period: 1988–2008) Number of cases: 37 (initially non-metastatic) Age 3–18 years, median 12	27 local relapse, 10 metastatic median time to relapse 24 months	75% had surgery; 73% had chemotherapy (49% ifosfamide-based regimen); 49% had radiotherapy	5-year EFS 33%, 5-year OS 42%; primary extremity tumor, age less than 12 years and local relapse were associated with relatively better outcome
Scheer et al, 2016 ⁵⁹ - German CWS Retrospective national, multi-center study (period: 1981–2010) Number of cases: 52 (initially non-metastatic) Age 1–21 years, median 14	22 local relapse, 24 metastatic, 6 both median time to relapse 2.5 years	62% had chemotherapy; 69% had surgery; 21% had radiotherapy	5-year EFS 26%, 5-year OS 46%; prognostic factors: surgery feasibility, local relapse

Abbreviations: pts, patients; OS, overall survival; EFS, event-free survival; AIEOP-STSC, Associazione italiana ematologia oncologia pediatrica - soft tissue sarcoma committee (Italian Cooperative Group); SFCE, Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (French pediatric hematology oncology society); CWS, Cooperative weichteilsarkomen studien-gruppe (German soft tissue sarcoma cooperative group).

İtalyan deneyiminde herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %85,7 iken erken nüks, metastaz, ikincil remisyon olmaması faktörlerinden en az birinin varlığı ise 5 yıllık genel sağkalımı büyük ölçüde %18,7'ye düşmüştür.

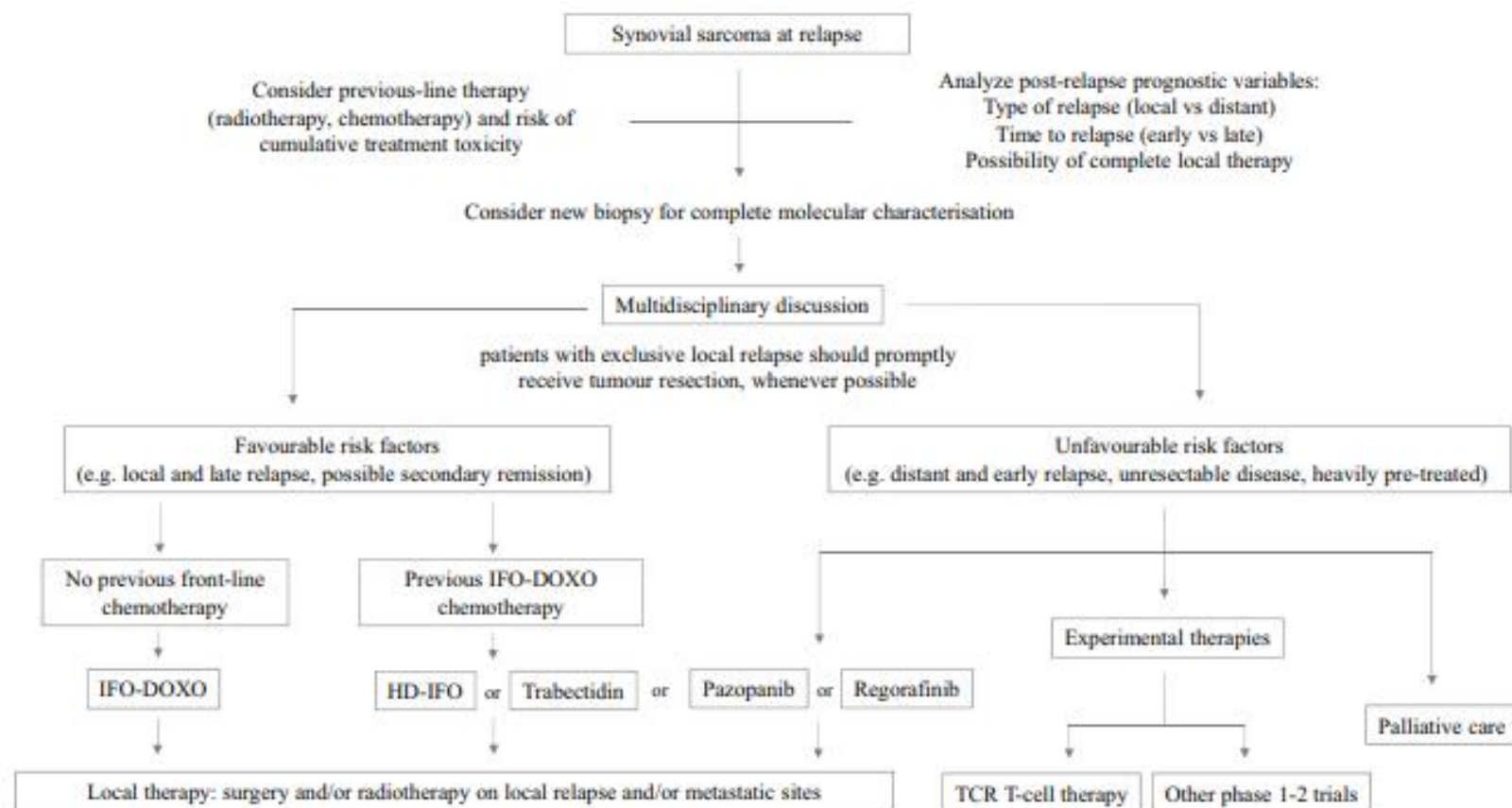
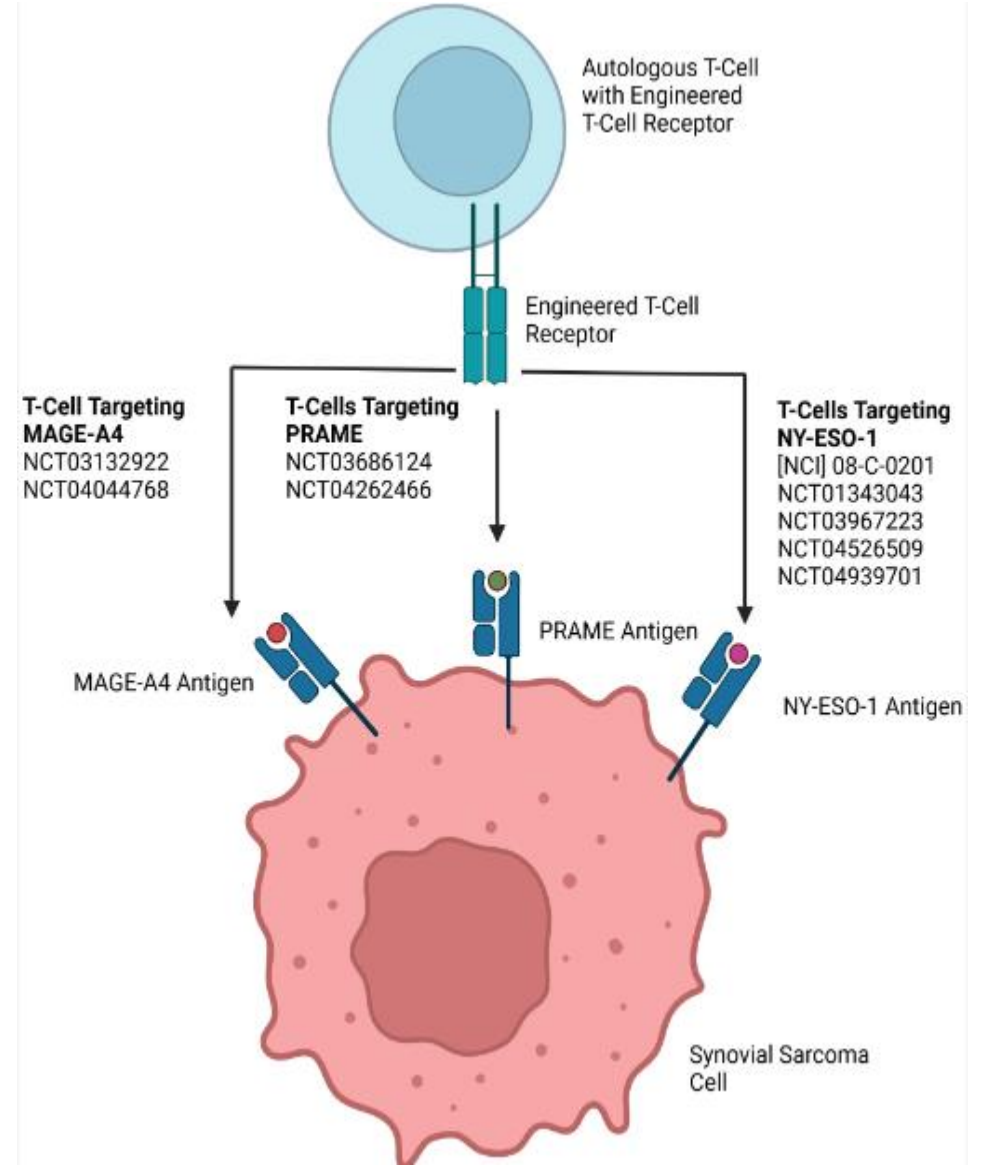
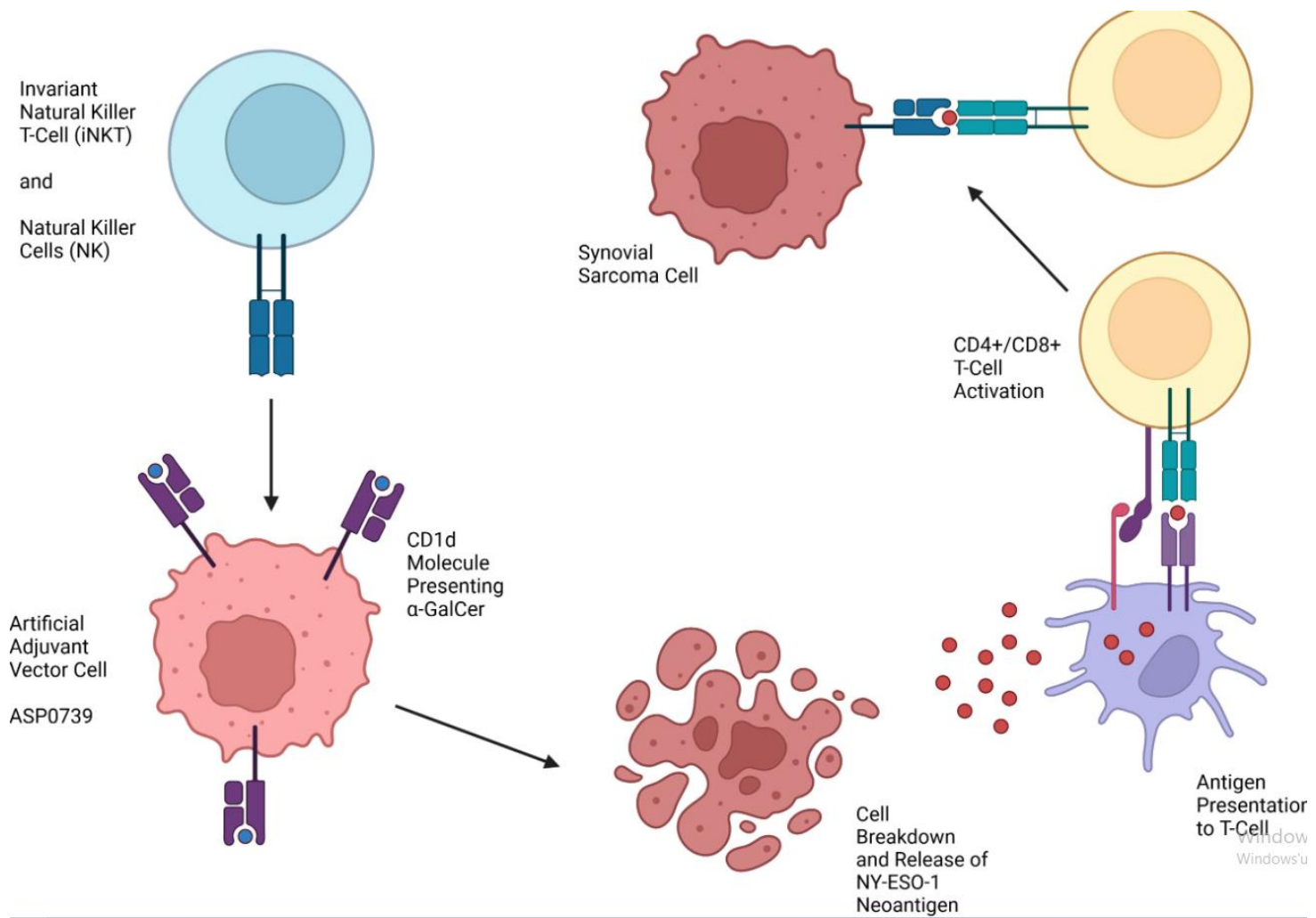


Figure 2 Possible flow diagram for synovial sarcoma at relapse.

Abbreviations: IFO-DOXO, chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin; HD-IFO, chemotherapy with high-dose ifosfamide; TCR-T cell, adoptive immunotherapy with T-Cell Receptor T cell.

- Gelişmekte Olan Hedefli ve Hücreyel Tedaviler
- SS18-SSX füzyon varlığı PARP inhibitörü kullanımını faydalı hale getirebilir.
- Çok Hedefli Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Diğer Hedefli Tedaviler
- Pazopanib
- Regorafenib
- Ramucirumab ve gemcitabine/docetaxel
- EZH2 inhibitörleri: tazemetostat
- Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri
- Atezolizumab





Eve Götürülecekler



- Hastayı kalifiye, uzmanlaşmış bir sevk merkezine yönlendirmek gereklidir.
- Ayrıntılı moleküler inceleme için nükseden tümöre biyopsi yapma seçeneğini değerlendirmek , moleküler olarak yönlendirilmiş, hedeflenmiş tedaviler açısından öneriler sağlamakta faydalı olabilir . Nükseden veya refrakter pediatrik solid maligniteler üzerinde kayda değer hassas tıp programları ve ayrıntılı moleküler incelemeler yürütülmüştür ve Avrupa'da MAPPYACTS,66 iTHER,94 INFORM95 ve Tabakalı Tıp Pediatriği gibi çalışmalar devam etmektedir.
- İyi prognozla ilişkili özelliklere sahip hastalarda kemoterapi ilk terapötik yaklaşım olabilir.
- Lokal tedavi (cerrahi ve/veya radyoterapi) zorunludur. Ayrıca, agresif ve mutulatif cerrahi de lokal nüks görülen vakalarda düşünülmelidir. Mümkün olduğunda metastazların agresif fokal tedavisi de önerilmektedir.
- Nüks sinoviyal sarkomlu genç hastaların sonuçlarını iyileştirmek için yeni kapsamlı yaklaşımlara ihtiyaç vardır.Özel prospektif klinik çalışmalar geliştirmek ve hastaları bu tür çalışmalara dahil etmek hastalığın nadir görülmesi sebebiyle zorlu bir hedeftir. Bu sebeple küresel ölçekte bir uluslararası işbirliği tümörigenezin daha iyi anlaşılması ve tümörle ilgili yeni hedeflerin/yolakların belirlenmesi için ve yeni stratejiler geliştirmede faydalı olacaktır.

- Dinlediđiniz için teŝekkürler...