



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Hepatoblastom (Kısa Bilgiler)

Copyright © 2023 Competence Network Paediatric Oncology and Haematology

yazar: Maria Yiallouros, üzerinde oluşturulan 2009/02/12, editör: Maria Yiallouros, serbest bırakma: Prof.

Dr. med. Irene Schmid, türk tercüman: Dr. med. Ebru Saribeyoglu, son değiştirilme tarihi: 2023/04/18

Kinderkrebsinfo, Deutsche Kinderkrebsstiftung tarafından finanse edilmektedir





İçindekiler

1. Hastalık tablosu	3
2. Görülme sıklığı	3
3. Sebepleri	3
4. Hastalık belirtileri	4
5. Tanı	4
5.1. Klinik inceleme ve laboratuvar testleri	4
5.2. Tümör tanısı ve metastaz arama için kullanılan görüntüleme yöntemleri	5
5.3. Doku örneği alınması (biyopsi)	5
5.4. Tedaviye hazırlık tetkikleri	5
6. Tedavi planı	6
6.1. Hepatoblastomun hastalık evrelerine göre sınıflandırılması (PRETEXT sistemi)	6
6.2. Hepatoblastom hastalarının risk gruplarına göre sınıflandırılması	6
7. Tedavi	7
7.1. Tedavi yöntemleri	7
7.1.1. Kemoterapi	7
7.1.2. Ameliyat (cerrahi olarak tümörün çıkarılması)	8
7.1.3. Karaciğer nakli (transplantasyon)	8
7.1.4. Diğer tedavi yöntemleri	8
8. Tedavi iyileştirme araştırmaları ve veri bankası	9
9. Tedavi başarısı	9
Kaynakça	11
Sözlük	12

Hepatoblastom (Kısa Bilgiler)

1. Hastalık tablosu

Hepatoblastomlar, karaciğerin yüksek dereceli kötü huylu (çok kötü habasette) *solid* tümörleridir. Doğrudan karaciğerden kaynaklandıkları için "birincil" karaciğer tümörleri olarak da adlandırılırlar. Hepatoblastomlar, doğum öncesinde bile karaciğer dokusunun dejenere olmuş öncü hücrelerinden ortaya çıkarlar. Bu öncü hücrelerin dejenerasyonu karaciğer gelişiminin farklı dönemlerinde meydana gelebildiğinden, mikroskopik olarak birbirinden farklı hepatoblastom tipleri vardır (örneğin, fetal veya embriyonal hepatoblastom); bazı hepatoblastomlar başka dokuların farklı olgunlaşmış öncülerini de içerebilirler. Bu çeşitli tümör alt tipleri, büyüme davranışları bakımından da birbirlerinden bir ölçüde farklılık göstermektedirler.

Hepatoblastomlar genellikle karaciğerin sağ lobunda gelişir. Bunlar çoğu zaman tek, büyük, iyi kanlanan ve organın bir bölgesiyle sınırlı tümörlerdir (tek odaklı tümörler). Hastaların sadece yaklaşık %15'inde tümörler aynı anda birden fazla yerde bulunur (multifokal tümörler) – bu da agresif (saldırgan) büyümenin bir işaretidir. Çok nadiren hepatoblastomlar karaciğerin ötesine uzanırlar (ekstrahepatik). Tümör genellikle sadece hastalık ilerlediğinde kan dolaşımı yoluyla metastaz oluşturarak (uzak metastazlar, *metastaz oluşturma*) vücudun uzak bölgelerine yayılır; sıklıkla akciğerler tutulumu gözlenir. Dolayısıyla, hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde tanı anında akciğer metastazı bulunmaktadır. Lenf düğümlerine metastaz çok nadirdir.

2. Görülme sıklığı

Hepatoblastom çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen primer karaciğer tümörüdür ve bu yaş grubunda en sık görülen üçüncü abdominal (karıniçi) tümördür (nöroblastom ve nefroblastomdan sonra). Alman çocukluk çağı kanser kayıt merkezine (Mainz) göre, Almanya'da her yıl 18 yaşın altında yaklaşık 25 çocuk ve ergene (yani milyonda iki) hepatoblastom tanısı konulmaktadır. Bu tümörlerin çocukluk ve ergenlik dönemindeki tüm kötü huylu hastalıklar içindeki payı yaklaşık %1'dir. Dünya çapında hepatoblastom sıklığı, muhtemelen artan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğum sayısı ile bağlantılı olarak birkaç on yıldır artmaktadır (*bkz. bölüm "Sebepleri"*).

Hepatoblastomlar *embriyonal* tümörler olduklarından, çoğunlukla yeni doğanlarda, bebeklerde ve küçük çocuklarda, yani erken çocukluk döneminde ortaya çıkarlar: Hastaların çoğunluğu altı ay ile üç yaş arasındadır. Ortalama tanı yaşı 1,5 yıldır. Hepatoblastom 4 yaşın üzerindeki çocuklarda nadiren görülür. Erkek çocukların hastalığa yakalanma oranı, kız çocuklarına oranla biraz daha fazladır (erkek/kız oranı 1,4:1).

3. Sebepleri

Hepatoblastom gelişiminin nedeni henüz tam olarak belli değildir. Doğum öncesi dönemde bir tetikleyici olduğu varsayılmaktadır. Prematüre bebeklerin ve çok düşük doğum ağırlığına sahip çocukların ileride hepatoblastoma yakalanma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Her iki faktör

de sanayileşmiş ülkelerde artış gösterdiğinden, dünya genelinde hepatoblastom sıklığında da artış kaydedilmektedir.

Nadir durumlarda, hepatoblastom oluşumu ile *kansere yatkınlık yaratan sendromlar* arasında bir bağlantı vardır. Bunlar, tümörlere kalıtsal yatkınlıkla ilişkilendirilen genetik olarak belirlenmiş klinik tablolardır. Hepatoblastom gelişiminde rol oynayabilecek kansere yatkınlık sendromları *Beckwith Wiedemann sendromu* (BWS), Edward sendromu (trizomi 18) ve *ailesel adenomatöz polipozistir* (FAP).

Buna ek olarak, hemen hemen tüm hepatoblastomların hücrelerinde *genlerde ve/veya kromozomlarda* değişiklikler bulunur ve bu değişiklikler bir karaciğer hücresinin tümör hücresine dönüşmesine katkıda bulunur. Bu durum, kalıtsal bir kanser sendromu olmasa bile geçerlidir. Bu gibi durumlarda değişiklikler kendiliğinden meydana gelir.

4. Hastalık belirtileri

Karın boşluğundaki diğer tümörler gibi, hepatoblastomlar da örneğin rutin bir çocuk muayenesi sırasında genellikle ağrısız karın tümörleri olarak görünür ve elle hissedilebilirler. Ayrıca özellikle hastalığın ileri evrelerinde ateş, halsizlik, yeme-içme davranışında bozukluk, iştah ve kilo kaybının yanı sıra karın ağrısı ve bulantı gibi genel belirtiler (*semptomlar*) de ortaya çıkabilir. Tümör ayrıca karın boşluğunda sıvı birikimine (asit veya abdominal sıvı), *trombositoz* ve/veya *anemiye* (kansızlığa) neden olabilir.

Çok nadiren, örneğin cilt, mukoza ve gözlerin sararması (ikter-sarılık olarak adlandırılır) veya kanama eğiliminin artması şeklinde kendini gösterebilen karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Kanamalı tümör rüptürü veya erken *ergenlik* de (puberte prekoks) da nadir görülen semptomlar arasındadır.

5. Tanı

Doktor veya çocuk doktoru muayene edilen hastanın öyküsünde (*anamnez*) ve *fiziksel muayenesinde* hepatoblastom veya başka bir karaciğer tümörü olabileceğine dair veriler elde ederse, hastayı kanser hastalıkları uzmanı bir kliniğe (çocuk onkolojisi tedavi merkezine) sevk edecektir. Çünkü karaciğer tümörü şüphesi durumunda tanıyı kesinleştirmek, hastalığın tipini ve yayılım derecesini belirlemek için detaylı muayene ve tetkikler gereklidir. Bu konuların açıklığa kavuşturulması, tanıyı koymak, en uygun tedaviyi seçmek ve buna bağlı olarak hastalık seyrini (*prognozunu*) saptamak için ön şarttır.

5.1. Klinik inceleme ve laboratuvar testleri

Hastanedeki tedavi ekibi öncelikle kapsamlı bir tıbbi öykü (anamnez) alacak ve fizik muayene yapacaktır. Ayrıca kan testleri de yapılacaktır. Özellikle kandaki bazı maddeler (*tümör belirteçleri* olarak adlandırılır) belirlenir ve bunların yüksek saptanması hepatoblastoma işaret edebilir. Örneğin hepatoblastom hastalarının %80 ila 90'ında *alfa-1-fetoprotein* (α -fetoprotein, AFP) önemli ölçüde yükselir. Tümör belirteci olan β -HCG, hastaların yaklaşık %20'sinde yüksek seviyelerde bulunur.

5.2. Tümör tanısı ve metastaz arama için kullanılan görüntüleme yöntemleri

Karın organlarının ultrason muayenesi (*ultrasonografi*) yardımıyla bir karaciğer tümörünün yeri, boyutu, yapısı ve damar beslenmesi görünür hale getirilebilir. Daha kapsamlı ve kesin bir tanı için manyetik rezonans görüntüleme (*manyetik rezonans tomografi* (MRT) ve nadir durumlarda *bilgisayar tomografi* (BT) gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri gereklidir. Bu tetkiler *kontrast madde* verilerek gerçekleştirilir. Bu sayede karaciğerdeki ve komşu yapılardaki tümörün boyutunun yanı sıra tümörün büyük bir damara (vasküler invazyon) veya lenf bezi (*lenf düğümleri*) tutulumuna sahip olup olmadığı da belirlenir. Ayrıca tümör alt tipi hakkında da ipuçları saptanabilir. Hastaların yaşlarının küçük olması nedeniyle bu görüntüleme incelemeleri anestezi altında (*narkoz*) yapılmaktadır. Olası metastazları görüntülemek için akciğerlerin röntgen incelemesi ve bilgisayarlı tomografisi de kontrast madde verilerek ve anestezi altında çekilir.

5.3. Doku örneği alınması (biyopsi)

Görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı konulabildiği durumlarda doku örneği alınarak mikroskopik (histolojik) incelenmesi ve tümör dokusunun *moleküler genetik* incelemesi, 4-6 haftalık *preoperatif* yani ameliyat öncesi *kemoterapi* (ilaçla tedavi) sonrasında gereklidir. Böylece tümörün ameliyatla alınması sırasında doku örneği alınır ve laboratuvarında incelenir. Sadece istisnai durumlarda henüz tedavi başlamadan cerrahi yolla veya ince iğne *biyopsisi* oluyla doku örneği alınır.

Bilinmesinde yarar var: Altı ay ile üç yaş arasındaki çocuklarda, görüntüleme yöntemleri ile karaciğer tümörü gösterilebiliyorsa ve aynı zamanda kandaki AFP değeri belirli bir referans değerinin üzerindeyse (1.000 ng/ml'nin üzerinde) ve bu değer o yaş için uygun olan değerden üç kat daha yüksekse, biyopsiden istisnai olarak vazgeçilebilir. Deneyimler gösteriyor ki, bu sayılan şartların sağlandığı durumlarda hepatoblastom her zaman için mevcuttur. Ancak araştırmalar kapsamında bu vakalarda da tümörün daha hassas bir şekilde doku tespiti için (histolojik incelemesi için) ve *moleküler genetiksel* incelemeler için biyopsi gerekli olabilir.

5.4. Tedaviye hazırlık tetkikleri

Henüz tedaviye başlamadan önce belirli organların durum ve fonksiyonlarını kontrol edebilmek için, uygulanması düşünülen tedavi türüne bağlı olarak, bazı ek tetkikler yapılır. Kemoterapiye başlamadan evvel hazırlık tetkiki olarak özellikle kalp incelemesi (*elektrokardiyografi* [EKG], *ekokardiyografi*), işitme muayenesi (*odyometri*) ve böbrek fonksiyon testleri (nükleer tıp böbrek fonksiyon testleri) yapılır. Bu ön tetkiklerin ışığında tedavi boyunca belirebilecek değişiklikler izlenebilir ve tedavi sürecinde dikkate alınır.

Bilinmesi gereken nokta: Yukarıda sayılan tetkiklerin tümü her hasta için gerekli olmayabilir. Öte yandan muhtemelen yukarıda sayılmayan başka tetkikler de gerekli olabilir. Çocuğunuzla ilgili hangi tetkiklerin planlandığını ve her bir incelemenin neden gerekli olduğunu tedaviyi planlayan doktorunuza sorunuz.

6. Tedavi planı

Tanı yani teşhis kesinleştikten sonra tedavi planı yapılır. Mümkün olduğunca kişisel ve hastaya uygun (risk adaptasyonlu) tedaviyi sağlamak amacıyla, tedavi ekibi hastaya ilişkin *prognoz* (sağkalım, hastalıksız yaşam) durumunu etkileyen belirli faktörleri (*risk ve prognoz faktörleri*) dikkate alır.

Hepatoblastomlu hastalarda önemli prognostik faktörler, tanı anında tümörün yeri ve boyutu ve dolayısıyla ameliyat edilebilirliğidir (*ayrıca hastalık evreleri ile ilgili sonraki bölüme bakınız*). Tümörün ve herhangi bir *metastazın* tamamen çıkarılması hastanın iyileşme şansında önemli bir rol oynar, bu nedenle hastalık evresinin tam olarak belirlenmesi güvenilir bir risk değerlendirmesi ve tedavi planlaması için gereklidir. Çoğu hasta ameliyat öncesinde tümörün küçültülmesi amacıyla kemoterapi gördüğünden (*preoperatif kemoterapi*), bu ameliyat öncesi tedaviye verilen yanıt da hastanın prognozu açısından önemlidir.

Diğer prognostik faktörler hastanın tanı anındaki yaşı, belirli laboratuvar değerlerinin düzeyi (*alfa-1-fetoprotein*, AFP) ve ek olarak, tanı anında tümör çıkarılabilmişse, ince dokudaki (histolojik) hepatoblastom tipidir. Her hasta için mümkün olan en iyi tedavi sonucunu elde etmek amacıyla tedavi planlamasında tüm faktörler göz önünde bulundurulur.

6.1. Hepatoblastomun hastalık evrelerine göre sınıflandırılması (PRETEXT sistemi)

Hepatoblastom evresi, uluslararası pediatrik onkoloji derneği (SIOPEL) karaciğer tümörü alt çalışma Grubu'nun PRETEXT gruplandırma sistemine göre değerlendirilir (PRETEXT "tedavi öncesi uzanım/yayılım" anlamına gelir). Bu sınıflandırma sistemi – görüntüleme incelemelerine dayanarak – ameliyattan önce (preoperatif) karaciğerdeki tümörün boyutunu dikkate alır: Bir karaciğer lobunun toplam dört (cerrahi olarak) karaciğer sektöründen kaçının etkilendiğine bağlı olarak, dört hastalık aşaması ayırt edilir (I-IV).

Tümör yayılımı değerlendirilirken, hepatoblastomun portal ven (P) veya hepatic venler (V) gibi büyük karaciğer damarlarını tutup tutmadığı veya karaciğer dışına yayılıp yayılmadığı (ekstrahepatik yayılım için E) veya multifokal tümör yayılımı (F), tanı anında tümör rüptürü (tümör yırtılması) (R), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazlar (M) olup olmadığı da dikkate alınır. Bu tür bulgular ek risk faktörleri olarak kabul edilir ve ilgili ek harflerle belirtilir.

6.2. Hepatoblastom hastalarının risk gruplarına göre sınıflandırılması

Hastalığın evresi ve diğer prognostik faktörler gözönüne alınarak, örneğin tümörün çıkarılması (rezeksiyon) veya karaciğer naklinin gerekli olup olmadığına veya *kemoterapinin* ne kadar yoğun olması gerektiğine karar verilir. Bu nedenle, mümkün olan en iyi bireysel tedavi için hastalar, farklı tedavi planlarının uygulandığı farklı risk veya tedavi gruplarına ayrılırlar. Kural olarak, hastanın nüksetme riski ne kadar yüksekse, tedavi de o kadar yoğun olmalıdır.

Bilinmesinde yarar var: Şu anda yeni tanı konmuş hepatoblastomlu tüm hastalara açık olan uluslararası tedavi iyileştirme çalışması PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial), toplam dört risk grubunu tanımlamaktadır.

7. Tedavi

Karaciğer tümörü olan bir hastanın tedavisi çocuk onkoloji birimi olan bir tedavi merkezinde gerçekleşmelidir. Bu merkezlerdeki yetkin ekip (doktorlar, hastabakıcılar) kanser hastası çocukların tedavisi konusunda uzmanlaşmışlardır ve modern tedavi yöntemlerini bilmektedirler. Çocuk hematologları ve onkologları birbirleri ile uzmanlar grubu olarak sürekli temas halinde bulunurlar. Bu çerçevede hastalarını birlikte geliştirdikleri ve sürekli olarak iyileştirdikleri tedavi planlarına (protokollerine) göre tedavi ederler.

Tedavinin hedefi, tedaviye bağlı yan etkileri ve tedavi sonrası geç etkileri mümkün olduğunca en aza indirecek şekilde hastanın yüksek oranda sağ kalımını sağlamaktır.

7.1. Tedavi yöntemleri

Hepatoblastom için kullanılan tedavi yöntemleri arasında karaciğer tümörünü çıkarmak için **ameliyat** (lokal tedavi) ve neredeyse her zaman **kemoterapi** yer alır. Bazı hastalarda **karaciğer transplantasyonu** (nakli) düşünülebilir. Mevcut bilgilere göre, radyoterapi (ışın tedavisi) hepatoblastom için etkili değildir. Tedavinin şekli ve seyri öncelikle tümörün alt tipine, konumuna ve boyutuna (ve dolayısıyla ameliyat edilebilirliğine) bağlıdır (*bkz. bölüm "Tedavi planı"*). Toplam tedavi süresi yaklaşık üç ila on iki aydır.

Hepatoblastomlu bir hastanın tedavisi iki temele dayanır: *kemoterapi* ve cerrahi olarak tümörün çıkarılması. Tümörün tamamen çıkarılması (rezeksiyon) hastanın hayatta kalması için en önemli faktördür.

Küçük tek bir tümörün olduğu nadir durumlarda (örneğin PRETEXT evre I veya muhtemelen II), ilk adım olarak hemen *ameliyat* yapılabilir. Ancak çoğu hastada hepatoblastom tanı anında başarılı bir şekilde ameliyat edilemeyecek kadar büyüktür veya akciğerlerde *metastazlar* söz konusudur. Bu hastalarda ilk adım, (ameliyat öncesi-*preoperatif*) kemoterapi ile tümörün ve varsa metastazların boyutunu küçültmeye çalışmak ve bundan sonra tümörü çıkarmaktır. Hepatoblastomların çoğu kemoterapiye iyi yanıt verdiği için, bu tedavi planı hastaların yaklaşık %90'ında başarılı olmaktadır.

Kemoterapiden sonra tümörün tedaviye iyi yanıt verip vermediği, yani ameliyat edilebilir olup olmadığı kontrol edilir. Eğer durum böyle değilse, daha fazla kemoterapi bloğu faydalı olabilir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının ardından, kalan tümör hücrelerini yok etmek ve böylece nüks riskini en aza indirmek için kemoterapiye devam edilir (postoperatif kemoterapi).

7.1.1. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini durdurmayı veya onları yok etmeyi amaçlayan hücre büyümesini engelleyici ilaçların (*sitostatikler*) uygulanması demektir. Tedavinin etkinliğini arttırmak



için, bloklar halinde uygulanan çeşitli ve farklı şekilde kombine edilmiş sitostatik ilaçlar kullanılır. Kural olarak, kemoterapi iki ana aşamadan oluşur: preoperatif indüksiyon kemoterapisi (ameliyat öncesi hücum kemoterapisi) ve postoperatif konsolidasyon kemoterapi (ameliyat sonrası pekiştirme kemoterapisi).

Ana sitostatik ilaç, diğer ilaçlarla (karboplatin, doksorubisin, vinkristin, 5-florourasil, etoposid ve irinotekan gibi) birlikte de kullanılabilen sisplatin (CDDP). Kemoterapinin yoğunluğu (toplam doz, tedavi döngü sayısı), hastanın hastalığının derecesine göre bulunduğu risk grubuna bağlıdır. Hastalık ne kadar ilerlemişse, tedavi de o kadar yoğun olacaktır.

7.1.2. Ameliyat (cerrahi olarak tümörün çıkarılması)

Tümörün ve herhangi bir uzak metastazın tamamen çıkarılması hastanın hayatta kalması için çok önemlidir. Bu nedenle, yaygın hepatoblastomlar bile (sağlıklı dokuda yeterli bir güvenlik marjı ile) radikal bir şekilde çıkarılmaya çalışılır. Gerekirse bu, örneğin tümöre giden ve tümörden gelen kan damarlarının tamamen tıkanması (damar bağlanması) gibi özel teknikler yardımıyla yapılır. Kural olarak, tam karaciğer segmentleri veya tüm karaciğer lobu çıkarılır. Karaciğer lobunun çıkarılmasına lobektomi de denir. Uzak metastazlar preoperatif kemoterapiden sonra (ameliyat öncesi kemoterapi) görüntüleme yöntemleri ile hala tespit edilebiliyorlarsa çıkarılmalıdırlar.

7.1.3. Karaciğer nakli (transplantasyon)

Cerrahi olarak tümörün çıkarılmasının çok riskli olduğu durumlarda karaciğer nakli düşünülebilir. Bu, örneğin dört karaciğer sektörün tamamının etkilendiği (PRETEXT IV) veya farklı sektörlerde multifokal tutulumu olan hastalar için geçerlidir. Bu durumda, ameliyatın karaciğerdeki mevcut tüm hepatoblastom odaklarını ortadan kaldırması olası değildir. Evre PRETEXT IV ve vasküler tutulumu (damar tutulumu) olan hastalarda tümör kemoterapi ile evre III'e düşürülemediyse karaciğer nakli gündeme gelebilir.

7.1.4. Diğer tedavi yöntemleri

Tümör kemoterapiye yanıt vermiyorsa veya tümörün tam çıkarılması ya da karaciğer nakli başka nedenlerle bir seçenek değilse, diğer tedavi olanakları değerlendirilmelidir. En umut verici yöntem kemo-*embolizasyon* olarak adlandırılan yöntemdir. Bu yöntemde ilaçlar, taşıyıcı maddelerle birlikte görüntü yöntemleri altında doğrudan karaciğer damarlarına enjekte edilir ve böylece onları "kapatır" (embolize eder, embolizasyon). Bu lokal kemoterapinin amacı, tümör hücrelerini yok ederek tümör hacmini azaltmaktır. Bazı durumlarda, daha sonra tümör rezeksiyonu (çıkartılması) yapılabilir veya karaciğer nakline kadar zaman kazanılmış olur. Bununla birlikte, bu yöntem komplikasyonlara yol açabileceğinden bireysel olarak dikkatlice tartışılmalıdır.

Yetişkinlerde karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılan diğer tedavi yöntemleri – örneğin lazer tedavisi, kriyoablasyon (tümör dokusunun dondurulması), radyofrekans ablasyon (tümör

dokusunun yüksek frekanslı radyasyon dalgalarıyla ısıtılması) – şimdiye kadar çocukluk ve ergenlik çağında bir öneme sahip değildir ve sadece *palyatif tedavide* kullanılmaktadırlar.

8. Tedavi iyileştirme araştırmaları ve veri bankası

Almanya'da hepatoblastomlu çocukların büyük çoğunluğu, *tedavi iyileştirme araştırmaları* çerçevesinde standartlaştırılmış tedavi protokollerine göre tedavi edilmektedirler. Tedavi iyileştirme araştırmaları hasta çocukların mevcut en güncel bilimsel veriler ışığında tedavi edilmelerini sağlayan /ve tedavi seçeneklerini sürekli iyileştiren ve geliştiren kontrollü klinik çalışmalardır.

Tanı sırasında bir çalışma mevcut olmadığı için veya çalışmaya alınma kriterlerine uymadıkları için herhangi bir tedavi iyileştirme araştırma protokolüne alınamayan hastalar sıklıkla **veri tabanlarında** toplanırlar. Böyle bir veri kayıt merkezinin temel amacı, hastalık ve tedavisine ilişkin bilgilerin bir araya getirilerek, tüm klinik, moleküler genetik ve tedaviyle ilgili hasta verilerini toplamak ve böylece tedavinin daha da iyileştirilebilmesini sağlamaktır. Buna ek olarak, sorumlu veri tabanı merkezi genellikle tedavi ekibini o sırada bilinen mümkün olan en iyi tedaviye dayalı (bağlayıcı olmayan) tedavi önerileriyle destekler, böylece hasta bir çalışma dışında da olsa en uygun tedaviyi alır.

şu anda Almanya'da (uluslararası katılımla) hepatoblastomlu hastalar için aşağdaki tedavi iyileştirme araştırmaları ve veri kayıt tabanları mevcuttur:

- **PHITT alışması:** Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) Eylül 2018'de Almanya'da yeni açılmıştır. Yeni hepatoblastom veya hepatosellüler karsinom tanısı alan hastalar (30 yaş altı) alışmaya dahil edilmektedir. Dünya çapındaki tüm büyük çalışma grupları çalışmaya katılmaktadır; Almanya'nın yanı sıra diğer Avrupa ve Avrupa dışı ülkelerdeki çok sayıda çocuk hastanesi ve çocuk onkoloji tedavi merkezi bu çalışmada yer almaktadır. Almanya'daki ulusal çalışma merkezi, Dr. Irene Schmid yönetiminde LMU Münih Hastanesi'nde (Dr. von Haunersches Kinderspital) bulunmaktadır.
- **GPOH Karaciğer tümör veri tabanı:** Almanya'da iyi huylu veya kötü huylu karaciğer tümörü gelişen çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler (yaş: 0-20 yaş arası) için veri tabanı. HB 99 tedavi iyileştirme araştırmasının sona ermesinin ardından 2011 yılında açılan veri tabanı, o tarihten bu yana öncelikle hastalık hakkındaki bilgileri ve dolayısıyla gelecekteki tedavi seçeneklerini geliştirmek amacıyla veri toplamaya hizmet etmiştir. Çalışma grubu PHITT çalışmasının geliştirilmesinde de yer almıştır (*yukarıya bakınız*). Veri tabanını Dr. med. Irene Schmid, LMU Münih Hastanesi (Dr. von Haunersches Kinderspital) yönetmektedir. PHITT çalışmasında tedavi edilen hastalar da veri tabanına dahil edilebilir. Tedavi için çalışma merkezinin tedavi önerileri mevcuttur.

9. Tedavi başarısı

Hepatoblastomlu çocuklar ve gençler için hayatta kalma beklentileri (prognoz) hastalığın yayılımına, kemoterapiye verilen yanıt ve tümörün çıkarılma olasılığına bağlıdır. İyi bir *prognoz* için tümörün tamamen çıkarılması şarttır.



Son on ila yirmi yılda, kemoterapi ile tedavi olanakları önemli ölçüde geliştirilmiştir, böylece hepatoblastomlu hastalar için giderek daha iyi iyileşme oranları elde edilmektedir. Genel olarak, Alman çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre, tüm hepatoblastom hastalarının yaklaşık %85'i tedavi edilebilmektedir (10 yıllık sağkalım). Bununla birlikte, her bir hasta için sağ kalım, öncelikle tanı sırasında hastalığın ne kadar ilerlediğine (hastalık evresi) ve sonuç olarak hastanın hangi risk grubuna ait olduğuna bağlıdır:

"Çok düşük" ve "düşük" risk gruplarındaki hastalar en olumlu sağkalım beklentisine sahiptir. Bu hastalar genellikle kemoterapiye çok iyi yanıt verdiklerinden, tümörün tamamen çıkarılma olasılığı %90'ın üzerindedir ve buna bağlı olarak sağkalım oranları da yüksektir (5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir). "Orta riskli" hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %70 ila 80 iken, bugüne kadar 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50 ila 60 olan "yüksek riskli" hastaların prognozu daha kötüdür. Karaciğer tümörü uzmanları PHITT çalışmasının tedavi oranlarını iyileştireceğini ummaktadırlar.

Uyarı: Yukarıda sözü edilen iyileşme oranları istatistiksel verilerdir. Yalnızca tüm hepatoblastomlu hastalar için önemli ve gerçeğe uygun bir ifade oluşturmaktadır. Bir hastanın iyileşip iyileşmeyeceği konusunda istatistiğe dayanarak bir şey söylemek mümkün değildir.

Kaynakça

- [1] Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R „, The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model.“ *European journal of cancer* 2016;52:92-101, 26655560 [pubmed]
- [2] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020, https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [uri]
- [3] Haeberle B, Rangaswami A, Krailo M, Czauderna P, Hiyama E, Maibach R, Lopez-Terrada D, Aronson DC, Alaggio R, Ansari M, Malogolowkin MH, Perilongo G, O'Neill AF, Trobaugh-Lotrario AD, Watanabe K, Schmid I, von Schweinitz D, Ranganathan S, Yoshimura K, Hishiki T, Tanaka Y, Piao J, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Meyers RL „, The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: Analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database.“ *Pediatric blood & cancer* 2020;67(8):e28350, 32383794 [pubmed]
- [4] Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Häberle B, Krailo M, Rangaswami A, Aronson DC, Malogolowkin MH, Perilongo G, von Schweinitz D, Ansari M, Lopez-Terrada D, Tanaka Y, Alaggio R, Leuschner I, Hishiki T, Schmid I, Watanabe K, Yoshimura K, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Czauderna P „, Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration.“ *The Lancet* 2017;18(1):122-131, 27884679 [pubmed]
- [5] von Schweinitz D, Becker K. „, Hepatoblastom“ *S1-Leitlinie 025/011 AWMF online* 2016, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011l_S1_Hepatoblastom_2016-06-abgelaufen.pdf [uri]
- [6] von Schweinitz D, Schmid I „, Lebertumoren“ *in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH GDeutschland* 2006, 2018 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 465, 978-3-662-43685-1 [isbn]



Sözlük

ailesel adenomatöz polipozis	Kolon ve rektumda çok sayıda glandüler polip oluşumu ile ilişkili kalıtsal kanser sendromu; boyutları arttıkça dejenerasyon riski de artar (adenokarsinoma geçiş). Polipozis hastalarının büyük bir kısmında bağırsak dışında da tümör gelişme riski yüksektir.
alfa-1-fetoprotein	Gebelik kesesinde, fetüsün karaciğerinde (fetal karaciğer) ve sindirim sisteminde (yetişkinlerde de) üretilen ve serumda ölçülebilen bir protein; AFP hamilelik sırasında ve bebeklerde yükselir. Serumdaki yüksek AFP seviyeleri, diğerlerinin yanı sıra karaciğer hastalıklarında (karaciğer sirozu ve hepatit gibi) ve bazı tümör hastalıklarında (karaciğer tümörleri, germ hücre tümörleri gibi) da bulunur.
ameliyat	tedavi amacıyla bir hastaya uygulanan cerrahi işlemdir. Bazı ender durumlarda tanısal amaçlı olarak da uygulanabilir. Cerrahi girişim özel aletler kullanılarak genel anestezi (narkoz) altında gerçekleştirilir.
anamnez	Hastalık geçmişi, öyküsü; hastalık belirtilerinin gelişmesi; hastalığın mevcut durumu ve geçmişiyle ilgili bilgilerin tümü. Doktorun hastasıyla yapacağı anamnez konuşmasında, şikayetlerinin başlaması, seyri ve risk faktörleri (örneğin irsi hastalık durumu söz konusu olup olmadığı) sorulur, araştırılır ve açıklanır.
anemi	Kansızlık; kırmızı kan boya maddesinin (hemoglobin) ve/veya kırmızı kan parçalarının (hematokrit) hasta yaşı için geçerli norm değerlerinin altına düşmesi ve eksikliği.
Beckwith sendromu	Wiedemann Doğuştan veya sonradan oluşan bir hastalıktır. Belirtileri özellikle şunlardır: Vücudun normalden fazla uzunlamasına büyümesi; karaciğer, dalak veya böbreklerin aşırı büyümesi; normalden büyük dil; göbek bağında veya göbekte fitik; kulakların arızalı büyümesi; böbreklerde anormallik; kötü huylu bazı hastalıklara yakalanma riskinin artması (özellikle Wilms tümörü). Kısa BWS şeklinde belirtilen Beckwith Wiedemann sendromu irsi kanser sendromlarından biridir ve 11.ci kromozomdaki bazı arızalı değişikliklerden meydana gelmektedir.
biyopsi	Mikroskopik inceleme amacıyla doku numunesi alınmasına biyopsi denir. Biyopsi işlemi örneğin içi boş bir iğne ile ponksiyon şeklinde, pense, sonda veya benzeri doku koparıcı özel bazı



	tıbbi enstrümanların kullanılmasıyla veya skalpel (küçük bisturi) ile ameliyat yoluyla gerçekleştirilir.
ekokardiyografi	Kalbin ultrasonla muayenesi; Kalp fonksiyonunu değerlendirmek hedefiyle ultrasonla yapılan bir muayenedir; bundan kasıt, kalp kapakçıklarının konumunu, kalp kasının duvar kalınlığını, pompalanan kanı hacmini vesaire ölçmektir.
elektrokardiyografi	Kalbin elektriksel aktivitesini ölçme metodu.
embolizasyon	örneğin tümörlere giden kan akımını kesmek için kan damarlarına vazo-oklüzif (damar tıkaçıcı) maddelerin enjekte edilmesi
embriyonal	Henüz erken gelişme evresinde bulunmak, olgunlaşmamış
ergenlik	cinsel olgunluk
fiziksel muayene	tanı yani teşhise yönelik muayenelerin önemli bir unsurudur. Vücudun bazı organlarını ellemek veya dinlemek ve ayrıca bazı refleksleri kontrol etmek şeklinde gerçekleşir. Amaç olası hastalık belirtilerinin, hastalığın ve seyrinin tespitidir.
gen	Kromozomdaki kalıtsal birimdir; belirli bir proteinin oluşturulmasına yarayan bilgileri içeren desoksiribonuklein asitinin (DNA) bir parçasıdır.
kansere yatkınlık yaratan sendromlar	Kansere yakalanma riskini arttırmanın yanında, bir çok gelişimsel bozukluğa veya zihinsel geriliğe sebep olan genetik (kalıtsal, doğuştan gelen) hastalıklardır. Güncel bilgilerimize göre çocukluk ve gençlik çağında kansere yakalanan hastaların yaklaşık %10 kadarında kalıtsal bir değişim veya kansere yatkınlığı arttıran bir sendrom bulunmaktadır. Kansere yatkınlığı arttıran bazı sendromlar şunlardır: Louis-Bar sendromu (= Ataksi telenjiektazi), Beckwith-Wiedemann sendromu, Down sendromu, Hippel-Lindau sendromu, Li-Fraumeni sendromu, MEN sendromu, Nörofibromatozis ve ve WAGR sendromu. Retinoblastomların ailevi (genetik, kalıtsal) olan tipi de bu grupta sayılabilir.
kemoterapi	Organizmadaki tümör hücrelerinin frenlenmesi amacıyla kemoterapötik veya sitostatik denilen türden ilaçların kullanılması.
kontrast madde	Vücuttaki oluşumların ve vücut fonksiyonlarının daha iyi bir şekilde görüntülenebilmesi için kullanılan maddelerdir. Kontrast maddeler özellikle röntgen görüntülemelerinde (röntgen, bilgisayarlı tomografi), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografik işlemlerde kullanılırlar. Kontrast maddeler özellikle röntgen görüntülemelerinde (röntgen, bilgisayarlı



		tomografi), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografik işlemlerde kullanılırlar.
kromozom		Hücresin irsi özelliklerinin yani genetik bilgilerin taşıyıcısıdır. Kromozomlar hücre çekirdeğinin parçalarıdır; özellikle desoksiribonükleik asitten (DNA) ve proteinlerden (histon) oluşurlar. Şekil ve sayıları canlının türüne göre değişiktir. İnsanların her hücresinde 46 kromozom (23 kromozom çifti) bulunur.
lenf düğümleri		Vücudun kendine has korunma sistemine ait küçük organlar; mercimek veya fasulye büyüklüğündeki bu organlar vücudun birçok yerlerinde görülürler. Vücut doku sıvısının (lenf sıvısı) filtreleme istasyonları olarak görev yaparlar; immün (bağışıklık) sisteminin hücrelerini bulundurlar.
manyetik tomografi	rezonans	Bir görüntüleme metodudur; organizmanın iç kesimlerinin ışınlama yapmaksızın görüntülenmesini sağlar. Manyetik alanlar yardımıyla vücudun kesitler halinde görüntüleri oluşturulur. Bu kesit resimleri yardımıyla birçok organların ve organ değişikliklerinin değerlendirilmesi mümkün olur.
metastaz		Kardeş tümör oluşması veya tümörlerin vücutta çoğalması. Tümörlü hücrelerin buldukları yerden vücudun diğer bir bölgesine aktarılması sebebiyle oluşan urlar. Özellikle kötü huylu tümörlerde rastlanır (kanser).
metastaz oluşturma		Hasta hücrelerin kan yollarıyla ve/veya lenfatik sistem yoluyla önceleri sağlıklı vücut bölgelerine ulaşip yerleşmesine metastaz oluşturma denir.
moleküler genetik		Genetik (kalıtım) biliminin ve biyolojinin bir bölümüdür. Moleküler genetik, hücrelerin irsi aktarımı, yapısını, metabolizmasını, ayrışmasını ve karşılıklı etkileşimlerini moleküler açıdan inceleyen bir bilim dalıdır. Bu incelemenin ağırlık noktasını şunlar oluşturmaktadır: Deoksiribo nükleik asidinin (DNA) ve ribo nükleik asidin (RNA) kalıtsal bilgilerinin analizi, bunların protein sentezi ve gen regülasyonu çerçevesinde işlenmesidir.
moleküler genetiksel		Hücrelerin ve hücre yapı taşlarının (örneğin nükleik asit, protein) yapısı, oluşumu, meydana gelmesi, gelişmesi, fonksiyonu ve karşılıklı etkileşimleri bakımından moleküler açıdan ele alınması anlamındadır. Moleküler genetiksel incelemelerin odak noktasını nükleik asitlerde (DNA ve RNA) hafızalanan kalıtsal bilgilerin analizi, bunların protein sentezi ve gen regülasyonu açısından işlenmesi oluşturur.



narkoz	hastanın tamamen uyuduğu ve refleks aktivitelerin azalmış olduğu anestezi şekli. Genel anestezi sırasında ağrı, ısı ve dokunma hissi kaybolur. Ameliyat sırasında refleks aktiviteleri ortadan kalktığı için hastanın entübe edilerek (soluk borusuna tüp konarak) solunum cihazına bağlanması gerekir.
odyometri	İşitme işlevi; ses frekanslarını belirli bir yükseklikte oluşturabilen özel ses jeneratörleri aracılığıyla işitme işlevini araştırma ve tesbit yöntemi.
palyatif tedavi	Öncelikle yaşam kalitesini korumayı veya iyileştirmeyi amaçlayan antikanser tedavisi; palyatif tedavi, bir hastayı tedavi etmek artık mümkün olmadığına önem kazanır. Buna karşılık, iyileştirici tedavi (küratif tedavi) öncelikle hastayı iyileştirmeyi amaçlar.
preoperatif	Operasyondan yani ameliyattan önce
prognoz	Öngörü; hastalığın olası gelişmesine yönelik tahmin veya beklenti; tedavi başarı öngörüsü.
prognoz faktörleri	Hastalığın muhtemel gelişmesini kestirebilmeye yardımcı öngörü faktörleri (belirleyicileri)
semptom	hastalık belirtisi
sitostatik	Hücre büyümesini önleyici ilaçlar; sitostatik ilaçlar, çok çeşitli türdeki hücrelerin metabolizmasına etki ederek bu hücrelerin ya ortadan kaybolmasına ya da çoğalmamasına neden olurlar. Özellikle hızlı çoğalan hücreler sitostatik ilaçlardan daha çok etkilenirler.
solid	solid, dayanıklı
tedavi araştırmaları	iyileştirme Hastaların en iyi düzeyde tedavisini hedefleyen ve aynı zamanda tedavi imkanlarının iyileştirilmesine ve geliştirilmesine yarayan kontrollü klinik araştırmaları. Terapi iyileştirme araştırmaları bir yandan hastayı iyileştirme şansını arttırmayı hedefler, öte yandan tedaviye bağlı yan ve geç etkilerin azaltılmasını sağlamaya çalışır.
trombositoz	Trombositozda, kan trombositlerinin (kann pulcuklarının) sayısı anormal derecede artar. Çok fazla trombosit, bazı şikayetlere ve hastalıklara yol açabileceği gibi kan pıhtısı oluşma riskini de artırabilir. Trombosit sayısı belirli bir üst sınırı aşarsa kanama eğilimi de ortaya çıkabilir.
tümör belirteçleri	Kann veya diğer vücut sıvılarında tespit edilebilen, düzeyleri arttığında bir tümörün varlığına veya tümörün tekrarladığına işaret edebilen biyolojik maddelerdir (örneğin bazı proteinler). Tümör belirteçleri özellikle hastalığın teşhisi anında vücutlarında belirli bir maddenin normalin üstünde bir miktarda bulunduğu



görülen hastalarda, hastalık seyrinin kontrolünde rol oynarlar. Öte yandan tümör belirteçleri bir insanda kanser olup olmadığını tespit etmede pek güvenilir bir dayanak oluşturmazlar, çünkü bu maddeler vücutta doğal olarak bulunmaktadır. Ayrıca bu maddelerin vücutta dikkat çekecek kadar yüksek olmaması da kanser olasılığını dışlamaz.

ultrasonografi

Muayene edilecek organlara cilt üzerinden ultrason denilen ses dalgaları yöneltilerek görüntü elde etme yöntemidir. Ses dalgaları, doku ve organ sınırlarında yani bitim noktalarında geri yansır (refleksiyon edilir), bir alıcı tarafından alınıp bilgisayara iletilir ve bu suretle görüntü elde edilir.