

TC
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

HEPATOBLASTOM
TEDAVİSİNDE VE PROGNOZUNDA
RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK İPUÇLARI

DR. ÜLGEN ÇELTİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ORKAN ERGÜN

İZMİR 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca olduğu gibi tüm asistanlık sürecimde de her zaman hissettiğim bitmeyen desteği, güveni ve ufuk açıcı önerileri için tez danışmanım Sayın Prof Dr Orkan Ergün'e,

Tez çalışmam için gerekli olan radyolojik değerlendirmeleri neredeyse benden daha büyük bir heves ve özveri ile tekrar tekrar gerçekleştirmiş Sayın Dr Ezgi Güler'e,

Bilimsel katkıları ve iş hayatındaki destekleri için, benim için akademik bir akıl hocasından daha ziyade birer abi olan Sayın Dr. Zafer Dökümcü ve Sayın Dr. Emre Divarcı'ya,

Çalışmamın her aşamasında daima yanımda hissettiğim, desteğini asla esirgemeyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD ailem ve ardından biyolojik aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Ülgen Çeltik

İzmir

30.04.2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR. LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ.....	1
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2 Araştırmanın Amacı.....	2
1.3 Araştırmanın Hipotezleri.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Çocukluk Çağı Karaciğer Kitleleri.....	4
2.2 Hepatoblastom.....	4
2.2.1 Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Etiyoloji.....	4
2.2.3 Klinik Özellikler.....	5
2.2.4 Radyolojik Özellikler.....	5
2.2.5 Patolojik Özellikler.....	6
2.2.6 Hepatoblastom Tedavisi.....	7
2.3 Beta-katenin Ekspresyon Özellikleri.....	9
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	10

3.1 Araştırmanın Şekli.....	10
3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	10
3.3 Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	10
3.3.1 Radyolojik Verilerin Değerlendirilmesi.....	11
3.3.2 Kemoterapi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	11
3.3.3 Histopatolojik Değerlendirme ve Gruplandırma.....	11
3.3.3.1 İmmunhistokimya Değerlendirme.....	11
3.3.4 Sağ kalım ve Nüks Değerlendirilmesi.....	14
3.4 İstatistiksel Değerlendirilme.....	14
3.5 Araştırmanın Sınırlılıkları.....	14
4.BULGULAR.....	15
4.1 Olguların Demografik Özellikleri.....	15
4.2 Olguların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri.....	15
4.3 Olguların Radyolojik Özellikleri.....	17
4.4 Olguların Patolojik Özellikleri.....	18
4.5 Olguların Risk Gruplarının Değerlendirilmesi.....	19
4.6 Beta-katenin Boyanma Özelliklerine Göre Vasküler Tutulumun Değerlendirilmesi.....	20
4.6.1 Hepatik Ven Tutulumu Değerlendirilmesi.....	20
4.6.2 Portal Ven Tutulumu Değerlendirilmesi.....	20
4.6.3 Patolojik Olarak Mikrotrombüs Değerlendirilmesi.....	22
4.7 Olguların Neo-adjuvan KT yanıtları ve Cerrahi Uygulamalar.....	23
4.7.1 KT Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....	23
4.7.2 Cerrahi Tekniklerin Değerlendirilmesi.....	27
4.8 Olguların sağ kalım ve nüks durumları.....	28
5.TARTIŞMA.....	32

5.1 Olguların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	32
5.2 Olguların Biyokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	32
5.3 Olguların Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	33
5.4 Olguların Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	34
5.5 Olguların KT yanıtlarının ve Cerrahi Tedavilerin Değerlendirilmesi.....	35
5.6 Olguların Sağ kalım ve Nüks Oranlarının Değerlendirilmesi.....	35
6.SONUÇ-ÖNERİLER.....	36
7.KAYNAKLAR.....	38
8. EKLER.....	

ÖZET

Amaç:

Wnt/Beta-katenin sinyal iletim yolu, karaciğer gelişimi ve rejenerasyonunda önemli görevlere sahip bir yolaktır. Bu yolakta meydana gelen anormal bir aktivasyonun hepatoblastom gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada hakkında sınırlı sayıda çalışma olan, beta-katenin proteininin hücre içi ekspresyon özelliklerine göre hepatoblastom hastalarının prognozunu belirlemedeki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem:

Mayıs 2004-Kasım 2018 yılları arasında kliniğimizde hepatoblastom nedeni ile opere edilen olguların demografik özellikleri, PRETEXT evreleri, risk sınıflamaları, radyolojik özellikleri, histopatolojik özellikleri, adjuvan-neoadjuvan kemoterapi (KT) protokolleri, KT yanıtları, nüks ve sağ kalım oranları geriye dönük olarak değerlendirildi. Radyolojik görüntülerine ulaşılan olgular radyolog tarafından vasküler tümör tutulumu açısından tekrar değerlendirildi. Olgular beta-katenin proteininin sitoplazmik ya da nükleer ekspresyonuna göre iki gruba ayrıldı. Bulgular iki grup arasında karşılaştırmalı olarak Fisher-Exact testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Çalışma süresi içerisinde kliniğimize yönlendirilen toplam 41 hasta mevcuttu. Olgulardan dördü dosya kayıtlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 37 (E/K: 22/15) olgunun dördünde beta-katenin ekspresyonu negatif, üçünde beta-katenin özellikleri belirtilmemişti. 2 olgu KT toksisitesi nedeni ile tedavi sırasında kaybedildi. On altı hastada sitoplazmik, 12'sinde ise nükleer beta-katenin pozitifliği saptanan toplam 28 olgu değerlendirmeye dahil edildi. Grupların PRETEXT evreleri, risk grupları, KT yanıtları, cerrahi özellikleri, nüks ve sağkalım oranları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Beta-katenin	Sitoplazmik (n)	Nükleer (n)	p
<i>Ortanca yaş (ay)</i>	18 ay (+/-)	16 ay (+/-)	
<i>PRETEXT (n:28)</i>			
1	0	1	
2	4	5	
3	7	5	
4	5	1	
Hepatik Ven Tutulumu (n:26)			0.016
V+	11/14	3/12	
V-	3/14	9/12	
<i>Portal Ven Involvement (n:26)</i>			0.45
P+	6	4	
P-	8	8	
<i>Risk sınıflaması (n:28)</i>			>0.05
Standart	1	4	
Yüksek	15	8	
Kemoterapi yanıtı (n:27)			0.0046
KT yok	2/15	4/12	
≥%50	4/15	8/12	
<%50	9/15	0/12	
Transplantasyon (n:8/28)			0.035

Sonuç:

Çalışmamızda, sitoplazmik beta-katenin ekspresyon özelliklerine sahip olguların daha yüksek oranda hepatik ven tutulumu gösterdiği, daha düşük KT yanıtına sahip olduğu ve geniş cerrahi rezeksiyon ve nakil ihtiyacı olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürde sitoplazmik beta-katenin ekspresyonunun prognoza etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler:

Hepatoblastom, beta-katenin, transplantasyon, karaciğer kitlesi

ABSTRACT

Aim of the study:

Wnt/Beta-catenin pathway plays a key role in liver development and regeneration. An abnormal activation in this pathway leads to the development of hepatoblastoma. We aimed to evaluate the prognostic role of beta-catenin expression in the hepatoblastoma patients.

Material-Method:

Hospital records of hepatoblastoma patients who had undergone operation between May 2004- November 2018 were retrospectively reviewed. Demographics, PRETEXT classifications, risk groups, adjuvant-neoadjuvant chemotherapy regimens, chemotherapy responses, recurrence and survival rates were evaluated. Radiological findings were re-evaluated by a radiologist for vascular tumor involvement. The cases were grouped according to the cytoplasmic or nuclear expression of the beta-catenin protein. Fisher Exact Test was used for comparison. p value <0.05 was considered significant.

Results:

There were 41 patients. Thirteen patients were excluded for unavailability of records in 4, negative/unclear BC expressions in 7, and fatality due to chemotherapy toxicity in 2. Cytoplasmic expression of BC was observed in 16 patients whereas 12 patients displayed Nuclear expression. Demographics were similar in both groups. PRETEXT staging, risk stratification, vascular involvement, recurrence and survival of patients were summarized in table.

Beta-catenin		Cytoplasmic (n)	Nuclear (n)	p
<i>Median age (months)</i>		18 mo (+/-)	16 mo (+/-)	
<i>PRETEXT (n:28)</i>				
	1	0	1	
	2	4	5	
	3	7	5	
	4	5	1	
<i>Hepatic Ven Involvement (n:26)</i>				0.016
	V+	11/14	3/12	
	V-	3/14	9/12	
<i>Portal Ven Involvement (n:26)</i>				0.45
	P+	6	4	
	P-	8	8	
<i>Risk group (n:28)</i>				>0.05
	Standard	1	4	
	High	15	8	
<i>Chemotherapy response (n:27)</i>				0.0046
	No neoadjuvant	2/15	4/12	
	≥%50	4/15	8/12	
	<%50	9/15	0/12	
<i>Transplantation (n:8/28)</i>		7/16	1/12	0.035

Conclusion:

To our knowledge, this is the first study emphasizing the importance of intracellular localization of BC expression that may provide insights for the management of HB as cytoplasmic immunohistostaining of BC protein is associated with poorer outcome, need for extensive surgeries and probably earlier consideration for transplantation.

Keywords: Hepatoblastoma, beta-catenin, transplantation, liver tumor

TABLolar LİSTESİ

Tablo		Sayfa
2.1	Çocukluk çağı karaciğer tümörleri.....	3
2.2	Hepatoblastom histopatolojik alt tipleri.....	7
2.3	Çalışma gruplarına göre risk sınıflaması.....	8
2.4	Çalışma gruplarına göre tedavi protokolleri.....	8
4.1	Olguların başvuru yakınmaları.....	15
4.2	AFP değerini 100 ng/ml altında olan olgular ve klinik �zellikleri.....	16
4.3	PRETEXT evresi dağılımı.....	17
4.4	Hepatik ven ve portal ven tutulumu.....	18
4.5	Histopatolojik alt tip dağılımı.....	18
4.6	Beta-katenin ekspresyon özelliklerine göre PRETEXT evresi dağılımı.....	19
4.7	Beta-katenin ekspresyon özelliklerine göre risk grupları hasta dağılımı.....	20
4.8	Vasküler tümör tutulumu ve immunhistokimya özelliklerin dağılımı.....	22
4.9	Mikrotrombüs saptanan olgular.....	22
4.10	Olguların KT yanıtlarının Beta-katenin boyanma özelliklerine göre dağılımı.....	24
4.11	Olgulara uygulanan cerrahi teknikler.....	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
3.1	Hepatoblastom hücrelerinde nükleer β -katenin pozitifliği..... 13
3.2	Hepatoblastom hücrelerinde membranöz β -katenin pozitifliği..... 13
3.3	Hepatoblastom hücrelerinde sitoplazmik β -katenin pozitifliği..... 13
4.1	Olguların AFP değerlerini tanı, ara değerlendirme cerrahi sonrası gösterir grafik 17
4.2	Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olgunun portal vende tümör trombüsü..... 21
4.3	Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olgunun T1 ve T2 sekanslarda hepatik ve portal venleri ile tümör ilişkisi (V+ ve P+)..... 21
4.4	Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olgunun KT öncesi sonrası kesitsel görüntülemesi..... 25
4.5	Nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren olgunun KT öncesi ve sonrası kesitsel görüntülemesi..... 26
4.6	Hepatoblastom vakalarının yıllara göre başvuru grafiği..... 28
4.7	Genel sağ kalım..... 29
4.8	Hastaliksız sağ kalım..... 30

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	Alfa Fetoprotein
KT	Kemoterapi
SIOPEL	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group
COG	Children's Oncology Group
JPLT	Japanese Pediatric Liver Tumors Study Group
GPOH	German Pediatric Oncology Hematology Study Group
PRETEXT	PREtreatment EXTension of Disease
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MKG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
GSK 3 β	Glikojen Sentaz 3 β

1.GİRİŞ

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi:

Hepatoblastom, hepatosit öncül hücrelerinden gelişen, çocukluk çağının en sık malign karaciğer tümörüdür (1). Hepatoblastom insidansı 1,5/10000000 olarak bilinmektedir ancak son yıllarda, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranının artması ile hepatoblastom sıklığında artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (2). Vakaların büyük bir çoğunluğu sporadik olmakla birlikte Beckwith Wiedeman Sendromu, Familial Adenomatöz Polipozis gibi genetik anomaliler ve ailesel sendromlarla birlikteliği olan olgular bildirilmiştir (3,4). Sporadik vakaların etyolojileri açısından çeşitli spekülasyonlar mevcut olmakla birlikte beta-katenin mutasyonu bu olgularda yüksek oranda gösterilmiştir (5).

Beta-katenin, hepatosit gelişiminde, yenilenmesinde görevli, WNT sinyal iletim yolağında rol alan sitoplazmik bir proteindir. Hücre içi düzeyi glukojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) aracılığı ile yapılan serin-threonin fosforilasyonu ile kontrol edilir. Bu fosforilasyon mekanizmasında meydana gelen bir mutasyon sonucu beta-katenin düzeyi hücre içi düzeyi kontrolsüz artar ve sitoplazmada birikmeye başlar. Sitoplazmada biriken beta-katenin nükleusa transloke olur ve burada transkripsiyon faktörlerini aktive ederek kontrolsüz bir hepatoblast artışına sebep olur (4).

Hepatoblastom tedavisinde ana amaç cerrahi rezeksiyondur ancak cerrahi zamanlama açısından farklı tedavi kılavuzları mevcuttur. Kliniğimizde hastalar, SIOPEL çalışma grubunun tedavi protokolü uyarınca yönetilmektedir. Bu protokolde olguların neredeyse tüme yakını öncelikle neo-adjuvan kemoterapi almakta ara değerlendirme ardından cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmektedir (6,7).

Histopatolojik olarak beta-katenin ekspresyon özelliklerinin hepatoblastom prognozunu belirlemede kullanılabileceğine dair literatürde kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Park ve ark (5) otuz hepatoblastom hastası ile yaptığı çalışmada nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların undifferansiye alt tip ile ilişkili olduğunu ve bu olguların sağ kalım sürelerinin anlamlı şekilde daha kısa olduğunu belirtmiştir. Gupta ve ark (8) ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sitoplazmik ekspresyon gösteren olguların sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunu belirtmiştir.

1.2 Araştırmanın Amacı:

Bu çalışmada, literatürde hakkında sınırlı sayıda çalışma olan beta-katenin hücre içi ekspresyon özelliklerinin hepatoblastom prognozunun belirlenmesindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.3 Araştırmanın Hipotezleri:

1. Beta-katenin boyanma özellikleri hepatoblastom prognozunda belirleyici olabilmektedir.
2. Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren olgulara kıyasla KT yanıtları daha düşüktür.
3. Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olgularda vasküler tutulum daha fazla görülmektedir.
4. Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların geniş cerrahi rezeksiyon veya nakil ihtiyacı nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren gruba kıyasla daha fazladır.
5. Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların sağ kalım oranları daha düşük nüks oranları daha yüksektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Çocukluk Çağı Karaciğer Kitleleri:

Çocukluk çağı karaciğer kitlelerinin büyük çoğunluğunu erişkinlerin aksine, malign karakterde tümörler oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda epiteliyal tümörler, mezenkimal tümörler, miks (epiteliyal ve mezenkimal) tümörler, germ hücre tümörleri, sekonder ya da metastatik tümörler yer almaktadır. Çocukluk yaş grubunda daha nadir görülmekle birlikte karaciğerin benign tümörleri de tanımlanmıştır (1). 2011 yılında çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin sınıflandırılması adına bir konsensüs oluşturulmuştur (9). (Tablo 1) Pediatrik dönemde görülen karaciğer tümörlerinin %80'inini hepatoblastom oluşturmaktadır (1).

Tablo 2.1 Çocukluk Çağı Karaciğer Tümörleri

Epitelyal Tümörler
1. Hepatoselluler Tümörler
Hepatoblastom
Hepatoselüler Karsinom
Hepatik Adenom
Fokal Noduler Hiperplazi
Makrorejeneratif Noduller
2. Biliyer Tümörler
Biliyer Kistadenom
Kolanjiokarsinom
3. Miks hepatoseluler-biliyer tümörler
Kombine Hepatoselüler-Kolanjiokarsinom
Miks Epitelyal-Mezenkimal Tümörler
Miks Hepatoblastoma
Malign Rhabdoid Tümör
Mezenkimal Tümörler
<i>Malign Tümörler (Embriyoner Sarkom, Rabdomyosarkom...)</i>

<i>Benign Tümörler (Hemanjiom, Mezenkimal Hamartom...)</i>
<i>Germ Hücre Tümörleri (Teratom, Yolk Sac Tümörü)</i>
Metastatik Tümörler

2.2 Hepatoblastom

2.2.1 Epidemiyoloji

Hepatoblastom çocukluk çağında en sık görülen malign karaciğer tümörüdür. 5 yaş altı malign karaciğer kitlelerinin %91'ini hepatoblastom oluşturmaktadır (1). İnsidansı 1,5/1000000 olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarda (E/K:2/1) görülme oranı daha yüksektir (9,10). Fakat son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatoblastom insidansında artış olduğunu vurgulamaktadır ve bu artış prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranlarında artışla ilişkilendirilmiştir (1, 2, 11).

2.2.2 Etiyoloji

Hepatoblastom etiyojisi halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte karaciğerin embriyojenik bir tümörüdür. Son yıllarda prematür ve/veya düşük doğum ağırlıklı olgularda görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (1, 2, 11). Paternal sigara ve alkol kullanımı, infertilite tedavisi gibi faktörler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 13). Beckwith Wiedeman Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Familial Adenomatosis Poliposis gibi sendromlarla birlikteliği bildirilmiş olgular mevcuttur (1, 3, 4).

Ailesel sendromlar, genetik anomaliler ilişkili olması yanında vakaların büyük kısmını sporadik olgular oluşturmaktadır. Sporadik olguların büyük bir kısmında WNT/beta-katenin sinyal iletim yolunda meydana gelen mutasyonlar suçlanmaktadır (1, 4, 14). Beta-katenin WNT sinyal iletim yolunda görevli hepatosit gelişim ve rejenerasyonundan sorumlu bir proteindir. Hücre içi düzeyi fosforilasyon mekanizmaları ile kontrol edilir. Fosforilasyon mekanizmalarında meydana gelen bir mutasyon nedeni ile inaktive edilemeyen beta-katenin sitoplazmada kontrolsüz şekilde artar ve sitoplazmada artan beta-katenin nükleusa transloke olur ve burada transkripsiyon faktörlerini aktive ederek kontrolsüz bir hepatoblast artışına neden olur. Defosforile beta-katenin artışının, bu mekanizma ile hepatoblastom gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (4, 14).

2.2.3 Klinik Özellikler

Başvuru yakınması sıklıkla karında ele gelen şişlik ve karın ağrısıdır. Halsizlik iştahsızlık gibi müphem yakınmalarla başvuran olgular da mevcuttur. Dev kitlelerde kilo kaybı, anoreksiya görülmesi muhtemeldir (15). Bunun yanında tümör rüptürü sonucu akut batın tablosu ile başvuran olguların varlığı akılda tutulmalıdır (7, 15). Ayırıcı tanıda kullanılan tetkiklerde ilki, biyokimyasal bir belirteç olan alfa fetoprotein (AFP) düzeyidir. Hepatoblastom olgularının büyük kısmında AFP değeri yüksek saptanmaktadır ve AFP düzeyi risk belirlemede kullanılmaktadır (16, 17, 18). Olguların bir kısmında tanıda trombositoz tespit edilebilmektedir. Bunun sebebi olarak hepatoblast hücrelerinden salınımı artan trombopoetin faktörü suçlanmaktadır (15).

2.2.4 Radyolojik Özellikler

Klinik olarak hepatoblastomdan kuşkulanan olgularda, radyolojik olarak ilk tercih edilecek tetkik ultrasonografidir (USG). USG ile karaciğerden kaynaklanan solid bir lezyonun varlığı doğrulanır ve bunun yanında eşlik eden lezyonların varlığı gösterilir. USG'nin hepatoblastom tanısında en önemli kullanım amacı vasküler yapıların Doppler USG ile tümör invazyonu açısından değerlendirilmesidir (19, 20).

İleri radyolojik görüntüleme açısından bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (21). BT mutlaka arteriyel, venöz ve portal fazı gösterecek (trifazik) şekilde planlanmalıdır. Arteriyel faz ile, hepatosellüler karsinom, metastaz gibi hipervasküler lezyonların varlığı ortaya konulabilmektedir. Venöz fazda ise primer tümörün sınırları net bir şekilde gösterilir ve vasküler yapıların tümör ile ilişkisi sağlıklı bir şekilde değerlendirilir (1, 19, 20). Ayrıca BT ile uzak metastaz varlığı değerlendirilebilmektedir. MRG yumuşak dokularını daha iyi göstermesi açısından daha avantajlı olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda hareket artefaktları oluşabilmekte ve bu durum çekim kalitesini etkilemektedir. MRG incelemede T1 sekanslarda hipointens, T2 sekanslarda hiperintens kitle hepatoblastom için tipiktir (22, 23).

Hepatoblastom tedavi rejimi ve prognozunu belirlemede en önemli parametre PRETEXT (PRE-treatment EXTent of tumor) evrelemesidir. Bu evreleme 1992 yılında Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL) tarafından oluşturulmuştur. Hepatik ven ve portal ven ile karaciğer anatomik olarak sol lateral (Couinaud 2

ve 3), sol medial (Couinaud 4a ve 4b), sağ anterior (Couinaud 8 ve 5) ve sağ posterior (Couinaud 6 ve 7) sektör olmak üzere karaciğeri 4 sektöre bölünmektedir (24). PRETEXT evrelemesi tümörsüz komşu sektör sayısına göre belirlenir. Birbirine komşu üç sektör salim ise PRETEXT 1, iki segment salim ise PRETEXT 2 kabul edilir. Sadece bir sektör tümörsüz ise PRETEXT 3 ve tüm sektörlerde tümör yerleşimi mevcutsa PRETEXT 4 tümör olarak kabul edilir. Bunun dışında tümörün ekstrahepatik yayılımı, vasküler yapılar ile ilişkisi, uzak metastaz varlığı, lenf nodu tutulumu değerlendirilir (25).

Radyolojik olarak önemli bir diğer parametre vasküler yapıların tümör tarafından invazyonunun ortaya konulmasıdır. 2018 yılında SIOPEL tarafından yayınlanan çalışmada tümörün hepatic ven, portal ven ve inferior vena cava ile ilişkisi konusunda mutabık olunmak adına detaylı şekilde evreleme planı oluşturulmuştur (26). Hepatik venlerin tümör tutulumu orta, sağ ve sol hepatic venlerin üçünde de ya da sadece intrahepatik vena kavada venin %50'den fazla basıya uğraması ya da etrafının 180° den fazla sarılmış olması yahut bu venlerden herhangi birinde intravasküler tümör trombüsü olması 'V+' tümör kabul edilir. Portal venöz tümör tutulum açısından sağ ve sol portal ven dallarının ikisinde de yahut sadece ana portal vena damarın %50 den fazla basıya uğraması ya da etrafının 180° den fazla sarılmış olması ya da bu üç yapıdan herhangi birisinde intravasküler tümör trombüsü olması 'P+' tümör kabul edilir (26).

2.2.5 Patolojik Özellikler

Hepatoblastom kesin tanı konulması amacı ile doku biyopsisi ve patolojik değerlendirme gerekmektedir. Doku biyopsisi perkütan ya da açık cerrahi ile alınabilir. Patolojik değerlendirmede çeşitli alt tipler tanımlanmıştır (27). Hepatoblastom patolojik alt tipler prognozu belirlemede büyük öneme sahiptir ve risk sınıfının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Pür fetal alt tiplerin prognozu çok iyi seyretmekte iken, küçük hücreli undiferansiye hepatoblastomlarda prognoz oldukça kötüdür (28, 29).

Tablo 2.2 Hepatoblastom histolojik alt tipleri

Epiteliyal	Miks
<i>Pür Fetal</i>	<i>Teratoid Özellikleri Olan</i>
<i>Embryonel</i>	<i>Teratoid Özellikleri Olmayan</i>
<i>Makrotrabeküler</i>	
<i>Küçük Hücreli Undifferansiye</i>	
<i>Kolanjioblastik</i>	

2.2.6 Hepatoblastom Tedavisi

Hepatoblastom tedavisinde ana amaç tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Fakat olguların büyük çoğunluğu cerrahiden önce neo-adjuvan KT gereksinimi duymaktadır. Hepatoblastom tedavisinde kullanılan tedavi rejimleri SIOPEL, Children's Oncology Group (COG), Japanese Pediatric Liver Tumors Study Group (JPLT), German Pediatric Oncology Hematology Study Group (GPOH) gibi çalışma grupları arasında farklılıklar göstermektedir (1, 9, 30).

Kliniğimizde SIOPEL tedavi protokolü esas alınmaktadır. SIOPEL; olguların evrelendirilmesi ve risk sınıflandırılması ardından öncelikle kemoterapi uygulanması ve ara değerlendirme ardından cerrahi planlanmasını önermektedir (31, 32). Sadece kısıtlı sayıda olgu da ilk sıra tedavi olarak cerrahi planlanmaktadır. Ara değerlendirme sonrası uygun olgulara cerrahi rezeksiyon planlanırken bir grup olgunun nakil gereksinimi olmaktadır (33, 34).

Olguların kemoterapi rejimleri, cerrahi şekillerini belirleyen hastalığın evresi ve risk sınıflamasıdır. SIOPEL grubu, PRETEXT 1,2 ve 3 tümörleri standart risk grubuna dahil ederken PRETEXT 4 tümörler, AFP<100 ng/ml olan olgular, uzak metastaz varlığı durumunda olguları yüksek risk grubuna dahil edilmektedir (1, 7, 15, 18).

Tablo 2.3 Çalışma gruplarına göre risk grupları

Çalışma Grubu	Evreleme	Çok düşük risk grubu	Düşük risk grubu / Standart risk	Orta risk grubu	Yüksek risk grubu
COG	Postoperatif bulgular ve PRETEXT	PRETEXT1/2 Tanı sırasında total rezeksiyon pür fetal histopatoloji	PRETEXT 1/2 Tanı sırasında total rezeksiyon	PRETEXT3/4 Küçük hücreli andiferansiye alt tip	Metastatik hastalık AFP<100ng/ml
SIOPEL / GPOH	PRETEXT 1-4		PRETEXT 1-3 AFP>100 ng/ml		PRETEXT 4/ PRETEXT 3, P,V,H,E,M,N+ AFP<100ng/ml
JPLT	PRETEXT 1-4.	Ek risk sınıflaması yok			

Tablo2.4 Çalışma gruplarına göre tedavi seçenekleri

Çalışma Grubu	Risk Sınıfı	KT Yok Sadece rezeksiyon	Rezeksiyon + Adjuvan KT	Neoadjuvan KT + Rezeksiyon + Adjuvan KT
COG	Çok düşük risk	+		
	Düşük risk		+	
	Orta risk			+
	Yüksek risk			+
SIOPEL / GPOH	Standart risk			+
	Yüksek risk			+
JPLT	PRETEXT 1		+	
	PRETEXT 2-4			+

2.3 Beta-katenin Ekspresyon Özellikleri

Beta-katenin, WNT sinyal iletim yolunda rol alan hepatosit gelişiminde ve rejenerasyonunda görevli bir proteindir. Normal bir hepatosit hücresinde, hücre içi sitoplazmik düzeyi fosforilasyon mekanizmaları ile kontrol altında tutulur. Beta-katenin serin-treonin rezüdülerinin glukojen sentaz kinaz 3 β (GSK 3 β) aracılığı ile fosforile edilir ve bu şekilde inhibe edilir. Ancak bu fosforilasyon mekanizmalarında meydana gelen bir mutasyon sonucu defosforile beta-katenin sitoplazmada artar. Sitoplazmada biriken beta-katenin nükleusa transloke olur ve burda transkripsiyon faktörlerini aktive ederek kontrolsüz hepatoblast artışına sebep olur ve bu şekilde hepatoblastom gelişimine neden olduğu bilinmektedir (4, 35, 36, 37).

Normal bir hepatosit hücresi membranöz beta-katenin ekspresyon özelliğine sahipken, hepatoblastom hücreleri nükleer, sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma gösterebilir. Literatürde bu boyanma özelliklerinin prognozu belirlemede etkin olabileceği bahsedilmiştir, ancak bu konuda fikir birliği sağlanmamıştır (5, 8, 38).

3.GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Şekli

Bu çalışma tanımlayıcı nitelikte bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Bölümü'nde uluslararası etik standartlara ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ege Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Nu: 19-2T/B).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan arşiv verilerinin kullanılması ve bu çalışmanın yürütülebilmesi için gerekli izinler alındı.

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğine hepatoblastom nedeni ile Mayıs 2004 – Kasım 2018 yılları arasında yönlendirilen ve tedavi edilen 18 yaş altı hastalar dahil edilmiştir. Dosya kayıtlarına ulaşılamayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Belirlenen zaman zarfı içerisinde tarafımıza yönlendirilmiş olguların demografik özellikleri, başvuru semptomları ve başvuru sırasındaki biyokimyasal tetkikleri dosya kayıtları geriye dönük taranarak incelendi. Tanı sırasındaki AFP ve trombosit değerleri kaydedildi. AFP<100ng/ml olan olgular ve trombosit>1.000.000 mm³ olan olgular belirlendi.

Tanı için kullanılan radyolojik yöntemler, tümörün yerleştiği karaciğer lobu ve tümör boyutları değerlendirildi. Tümör yaygınlığı PRETEXT (Pre-treatment Extention of the Disease) evrelemesine göre sınıflandırıldı.

Patolojik tanı için kullanılan teknikler (açık cerrahi, ince iğne biopsisi ve tru-cut biyopsi) ortaya konuldu ve tümörlerin patolojik alt tipleri ve immunhistokimya özellikleri kaydedildi.

Radyolojik ve patolojik özellikler göz önüne alınarak oluşturulan SIOPEL risk sınıflamasına göre, PRETEXT 4 tümörler, AFP <100 ng/ml olan, tanı anında metastazı olan olgular ve histopatolojik olarak kötü diferansiye küçük hücreli alt tipe sahip tümörler yüksek risk grubuna, bunun dışındaki hastalar standart risk grubuna dahil edildi. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi (KT) uygulanan olgular ve KT rejimleri incelendi.

3.3.1 Radyolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Tanı sırasındaki MRG ya da BT görüntülerine ulaşılabilen olguların tetkikleri uzman bir radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Bu görüntülemelerin PRETEXT ve POSTTEXT evreleri belirlendi. Hepatik ven ve portal venlerde tümör tutulumu SIOPEL tarafından 2018 yılında belirlenmiş kriterlere göre derecelendirildi. Olguların KT sonrası radyolojik görüntüleri değerlendirildi ve tümör boyutlarındaki gerileme kaydedildi.

Hepatik venlerin tümör tutulumu orta, sağ ve sol hepatik venlerin üçünde de ya da sadece intrahepatik vena kavada venin %50'den fazla basıya uğraması ya da etrafının 180° den fazla sarılmış olması yahut bu venlerden herhangi birinde intravasküler tümör trombüsü olması 'V+' tümör kabul edildi. Portal venöz tümör tutulum açısından sağ ve sol portal ven dallarının ikisinde de yahut sadece ana portal vende damarın %50 den fazla basıya uğraması ya da etrafının 180° den fazla sarılmış olması ya da bu üç yapıdan herhangi birisinde intravasküler tümör trombüsü olması 'P+' tümör kabul edildi (26).

3.3.2 Kemoterapi Yanıtının Değerlendirilmesi

Neo-adjuvan KT alan olgularda KT yanıtı AFP değerindeki gerileme ve radyolojik olarak tümör boyutlarının gerilemesi göz önüne alınarak değerlendirildi. Tümör boyutunda %50 den fazla gerileme "iyi yanıt", %50 den az gerileme "kötü yanıt" olarak kabul edildi.

3.3.3 Histopatolojik Değerlendirme ve Gruplandırma

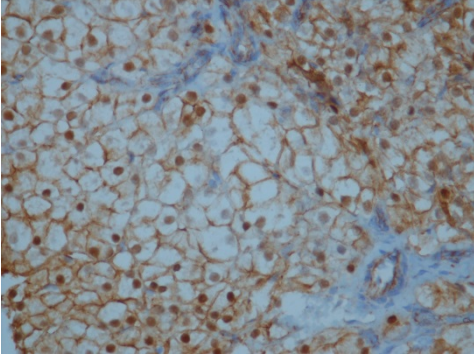
Olguların patolojik değerlendirme sonuçları geriye dönük raporlarından değerlendirildi. Rapor edilen patolojik alt tipler kaydedildi. Histopatolojik açıdan beta-katenin ekspresyonu gösterme durumları kaydedildi. Olgular beta-katenin boyanma özelliklerine göre gruplandırıldı. Gruplar sitoplazmik ve nükleer boyanma özelliğine göre gruplandırıldı.

3.3.3.1 İmmunhistokimya Değerlendirme

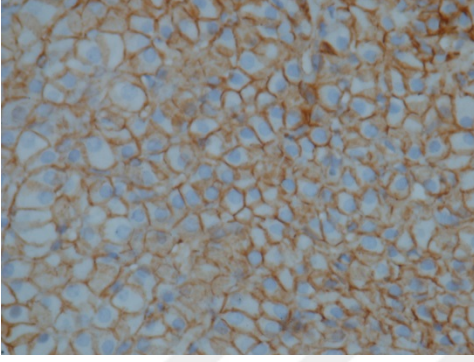
Tüm doku örnekleri formalin içinde fikse edildi, geleneksel yöntemlerle işlendi ve parafine gömüldü. Doku kesitleri, tanının doğrulanması ve immünohistokimya için en uygun doku bloğunun seçilmesi için uzman bir patoloğ tarafından yeniden değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal analizler lizin kaplı slaytlar üzerinde alınan 4-mikron kalınlığında kesitler üzerinde gerçekleştirildi. Kesitler ksilen içinde deparafinize edildi ve daha sonra yeniden hidratlandı. Anti β -katenin antikoru için immünohistokimyasal boyama (Roche Tissue Diagnostics, 760-4242, önceden seyreltilmiş), üreticinin talimatlarına (streptavidin-peroksidaz protokolü; BenchMark, Ventana, ABD) göre otomatik bir immünohistokimyasal boyayıcı kullanılarak gerçekleştirildi. Kesitler daha sonra bir kromojen bir boya (kahverengi) olan 3, 3-diaminobenzidin tetrahidroklorid (DAB) ile boyandı ve hematoksilin ile ikinci kez boyandı. Preparatlar, uzman bir patolog tarafından yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Anti-Beta katenin antikoru ile boyama, tümör hücrelerinde membranöz, sitoplazmik veya nükleer boyama olarak tanımlandı.

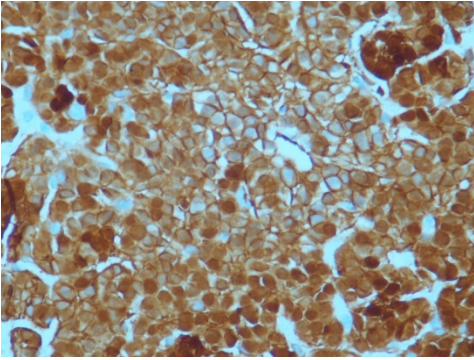




Şekil 3.1 Hepatoblastom hücrelerinde nükleer β -katenin pozitifliği.



Şekil 3.2 Hepatoblastom hücrelerinde membranöz β -katenin pozitifliği.



Şekil 3.3 Hepatoblastom hücrelerinde sitoplazmik β -katenin pozitifliği

3.3.4 Sağ kalım ve Nüks Değerlendirilmesi

Olguların hastaliksız sağ kalımları ve genel sağ kalım oranları değerlendirildi. Sağ kalım oranları Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirildi. Nüks saptanan olgular belirlendi ve bu olguların özellikleri detaylandırılarak nüks gerekçeleri tartışıldı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal veri türündeki değişkenlerin analizinde tanımlayıcı olarak ortanca ve alt üst değerler esas alınmıştır.

Oluşturulan grupların karşılaştırılması Fischer Exact Test kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Olguların sağ kalım durumları kaplan meier eğrileri ile değerlendirildi.

3.5 Araştırmanın Kısıtlılıkları

Hepatoblastomun nadir saptanan bir tümör olması göz önüne alındığında çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Buna karşın literatürdeki yayınlar da değerlendirildiğinde bu çalışmalarda da hasta sayısının bizim çalışmamızla orantılı olduğu görülmektedir.

Çalışmamız retrospektif nitelikte bir çalışma olduğu için en önemli kısıtlılıklardan birisi dosya verilerine ulaşım güçlüğü ya da eski radyolojik görüntülere ulaşılma güçlüğüydü. Dosya kayıtlarına ulaşamayan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Olgularımızın büyük çoğunluğu son 5 yıl içerisinde başvurmuştur. İzlem sürelerimiz çok kısa olmamakla birlikte ilerleyen yıllarda daha yüksek izlem süresi ve daha fazla hasta sayısı ile çok daha fazla veri elde edilebileceğine inanmaktayız.

4.BULGULAR

4.1 Olguların Demografik Özellikleri

Çalışma süreci içerisinde Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi kliniğine hepatoblastom sebebi ile yönlendirilen 41 hasta mevcuttu. Dört hasta dosya kayıtlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Ortalama tanı yaşı 18 ay (1-204 ay) olmak üzere yirmi ikisi erkek (%59,4) on beşi kız (%40,6) toplam 37 olgu çalışmaya dahil edildi ve kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

4.2 Olguların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Hastaların en sık başvuru yakınması karında ele gelen şişlik (%51,3) ve karın ağrısı (%18,9) idi. Bunlar dışında daha nadir olmakla birlikte, bulantı, kusma, huzursuzluk gibi müphem şikayetlerle başvuran olgular mevcuttur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların başvuru yakınmaları

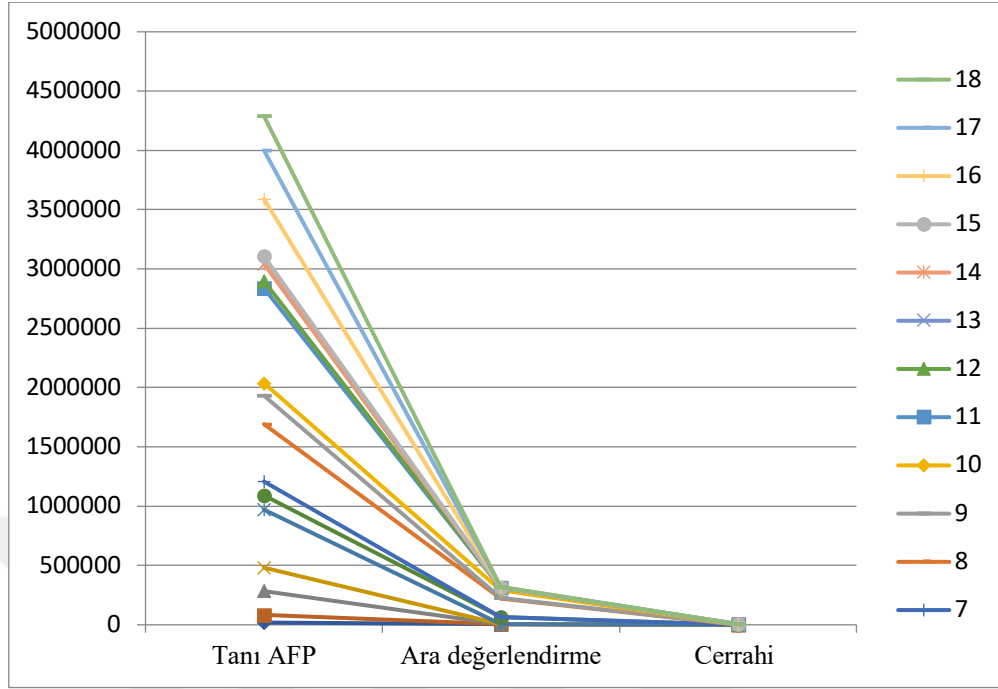
Başvuru yakınması	n=
Karında şişlik	19
Karın ağrısı	7
Tümör dışı diğer semptomlar	11
Halsizlik	3
Kaşıntı	1
Kusma	3
Ciltte hemanjiom	1
İnsidental	3

Biyokimyasal değerlendirmede en önemli tanısal parametre olan AFP değeri. %89 olguda yüksek saptandı. Risk sınıflaması için anlamı olan AFP 100 ng/ml altında saptanan dört olgu mevcuttu. Risk değerlendirmesinde önemi olan bir diğer bulgu olan trombosit değerinin 1000000 mm³ ün üzerinde olması iki olguda mevcuttu.

Tablo 4.2 AFP değeri 100 ng/ml altında olan olgular

AFP<100 olgular	Yaş (ay)	PRETEXT	Risk Grubu	Nüks	Sağkalm
1. Olgu (AA)	120	1	yüksek	-	71 ay
2. Olgu (EYZ)	6	2	yüksek	-	42 ay
3. Olgu (EDT)	24	2	yüksek	1	ex
4. Olgu (AD)	15	2	yüksek	1	ex

AFP değerleri tanı anında, neoadjuvan KT sonrası ara değerlendirmede ve cerrahi sonrası olmak üzere ayrıca değerlendirildi (Şekil 4.2). Grafikte de görüldüğü gibi olguların tümünde ara değerlendirmede AFP düzeyinde belirgin düşme görülmüş, cerrahi sonrası ise AFP düzeyi neredeyse tümü ile normal değerlere inmiştir.



Şekil 4.1 Olguların AFP değerlerini tanı, ara değerlendirme cerrahi sonrası gösterir grafi

4.3 Olguların Radyolojik Özellikleri

Radyolojik değerlendirme amacı ile tüm olgulara öncelikle gri skala ve doppler USG yapılmıştı. Yirmi olgu (%54) MRG, 15 olgu (%40) BT ile değerlendirilmişti. Kalan 2 olguda ilk tercih edilen kesitsel görüntülemenin teknik olarak yetersizliğinden dolayı ikinci bir görüntüleme gerçekleştirilmiş ve hem BT hem MRG inceleme yapılmıştı. Radyolojik inceleme sonucu olguların PRETEXT sınıfları Tablo 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların PRETEXT evresi dağılımı

PRETEXT evresi	Hasta sayısı (n:)
PRETEXT 1	4
PRETEXT 2	8
PRETEXT 3	14
PRETEXT 4	11

Tanısal görüntülerine ulaşılabilen 32 olgunun görüntüsü uzman bir radyolog tarafından tekrar değerlendirildi ve vasküler yapıların tümör ile ilişkisi detaylandırıldı. Bu görüntülerde hepatik ven ve portal ven tutulum durumları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.4). Radyolojik olarak tümör trombüsü saptanan üç olgu mevcuttu.

Tablo 4.4 Hepatik ven ve portal ven tutulumu

	Hasta Sayısı (n:)
<i>Hepatik Ven Tutulumu</i>	
V+	14
V-	18
<i>Portal Ven Tutulumu</i>	
P+	12
P-	20

4.4 Olguların Patolojik Özellikleri

Patolojik değerlendirme örnekleri, 19 olguda trucut biyopsi ile, 18 olguda açık cerrahi ile elde edilmiş olup, olguların %45,9'u epitelial alt tip, %24,3'ü miks (epitelial-mezenkimal) alt tip olarak rapor edilmiştir (Tablo 4.5). Patolojik değerlendirmede 6 olgunun histopatolojik alt tip sınıflandırılması yapılmamıştı.

Tablo 4.5 Histopatolojik alt tip dağılımı

Histopatolojik alt tip	Hasta sayısı
<i>Epitelial Tip</i>	17
<i>Miks Tip</i>	9
<i>Andiferansiye Küçük Hücreli</i>	2
<i>Sınıflandırılmamış</i>	6

Dokuz olguda patolojik incelemede vasküler yapılarda mikrotrombüs saptanmıştır.

(Tablo 4.9)

İmmunhistokimya değerlendirmede 34 olguda beta-katenin ekspresyon özellikleri vurgulanmıştır. 17 olguda sitoplazmik beta-katenin, 13 olguda nükleer beta-katenin ekspresyonu mevcuttu. 4 olgunun beta-katenin ekspresyonu tanımlanmamıştır. Olguların beta-katenin ekspresyon özelliklerine ve PRETEXT evreleri ve risk grupları açısından karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Beta-katenin ekspresyon özelliklerine göre PRETEXT evresi hasta dağılımı

	<i>Sitoplazmik Beta-katenin</i>	<i>Nükleer Beta-katenin</i>	p
<i>Ortanca yaş (ay)</i>	18 ay	16 ay	
<i>PRETEXT</i>			
PRETEXT 1	1	1	>0.05
PRETEXT 2	4	5	>0.05
PRETEXT 3	8	5	>0.05
PRETEXT 4	4	2	>0.05

4.5 Olguların Risk Gruplarının Değerlendirilmesi

Olgular, biyokimyasal değerlendirme, PRETEXT evresi, patolojik inceleme ardından risk sınıfları belirlenerek tedavi programına alındı. Risk grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.7 Beta-katenin ekspresyon özelliklerine göre risk grupları hasta dağılımı

<i>Risk Gruplaması</i>	Sitoplazmik Beta-katenin	Nükleer Beta-katenin	
Standart Risk	1	4	0,137
Yüksek Risk	16	9	
Total	17	13	

4.6 Beta-katenin Boyanma Özelliklerine Göre Vasküler Tutulumun Değerlendirilmesi

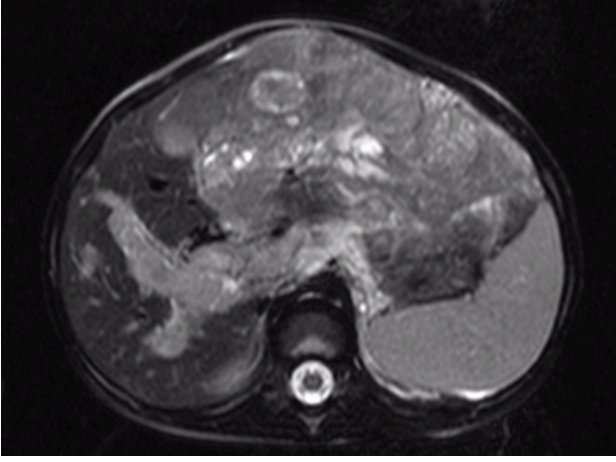
32 olgunun radyolojik görüntüleri tekrar değerlendirildi. Bu olguların 14'ü sitoplazmik beta-katenin 12'si nükleer beta-katenin boyanma özelliği göstermekteydi. Kalan 6 olgu beta-katenin negatifti yahut beta-katenin boyanması belirtilmemiş gruba aitti. Beta-katenin boyanma özelliği ve radyolojik görüntülerine ulaşılan 26 olgunun venöz sistem trombozu ya da tümör ilişkisi değerlendirildi.

4.6.1 Hepatik Ven Tutulumunun Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

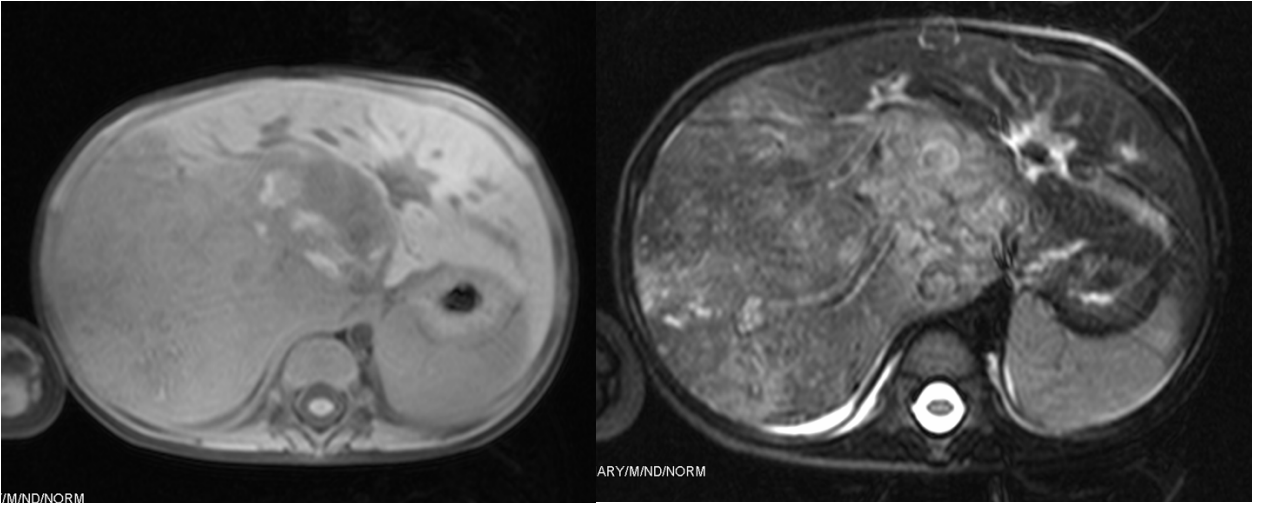
On dört olgunun tanı sırasında hepatik ven tutulumu mevcuttu. Bu olguların 11'i sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösterirken, 3'ü nükleer beta-katenin ekspresyonu göstermekteydi. Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla hepatik ven tutulumu olduğu saptandı ($p:0,0162$). (Tablo 4.7)

4.6.2 Portal Ven Tutulumunun Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

On hastada tanı sırasında portal ven tutulumu mevcuttu. Portal ven tutulumu açısından sitoplazmik ve nükleer beta-katenin boyanma özelliklerine göre istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.7)



Şekil 4.2 Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olgunun portal vende tümör trombüsü



Şekil 4.3 Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olgunun T1 ve T2 sekanslarda hepatik ve portal venleri ile tümör ilişkisi (V+ ve P+)

Tablo 4.8 Vasküler tümör tutulumu ve immunhistokimya özelliklerin dağılımı

	<i>Hepatik Ven Tutulumu</i>		<i>p</i>	<i>Portal Ven Tutulumu</i>		<i>p</i>
	V+	V-		P+	P-	
<i>Sitoplazmik Beta-katenin</i>	11	3	0,0162	6	8	0,452
<i>Nükleer Beta-katenin</i>	3	9		4	8	
Toplam	14	12		10	16	

4.6.3 Patolojik Olarak Mikrotrombüs Değerlendirilmesi

Dokuz olguda patolojik değerlendirmede vasküler mikrotrombüs saptanmıştır. Bu olguların klinik özellikleri, cerrahi tedavi yöntemleri ve izlem süreleri Tablo 4.9’da detaylandırılmıştır.

Tablo 4.9 Mikrotrombüs saptanan olgular

	PRETEXT	Tromboz	Beta katenin	Cerrahi	Nüks	Sağkalım (ay)
1.Olgü	3	Mikrotrombüs	Sitoplazmik	Sol Hepatektomi	0	38
2.Olgü	1	Portal vende mikrotrombüs	Sitoplazmik	Sol Hepatektomi	0	72
3.Olgü	1	Portal vende invazyon	Nükleer	Sol Lateral Segmentektomi	1	İzlemin 30. ayında ölüm

4.Olgu	4	Portal vende trombüs	Nükleer	Sağ Hepatektomi	0	68
5. Olgu	3	VCI trombüs (intraoperatif)	Sitoplazmik	Sağ Hepatektomi	0	69
6.Olgu	4	VCI invazyon	Sitoplazmik	Transplantasyon	0	60
7. Olgu	4	Portal ven dallarında trombüs	Sitoplazmik	Sağ Hepatektomi / Transplantasyon	1	İzlemin 20. ayda ölüm
8. Olgu	3	Vasküler invazyon	Sitoplazmik	Extended Sağ Hepatektomi	0	İzlemin 11. ayda ölüm
9. Olgu	4	Portal ven dallarında invazyon	Bilinmiyor	Sol Hepatektomi	0	48 ay

Tablo 4.9’ da görüldüğü patolojik olarak mikrotrombüs saptanan 9 olgunun 6’sı sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği göstermektedir.

4.7 Olguların Neo-adjuvan KT Yanıtları ve Cerrahi Uygulamalar

4.7.1 KT Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Olguların tümü PRETEXT evrelemesi ve risk sınıflaması ardından SIOPEL tedavi protokolü uyarınca tedavi altına almıştır. 30 olguda cerrahi öncesi neo-adjuvan KT endikasyonu konulmuştu. 7 olguya tanı sırasında cerrahi uygulanmıştır.

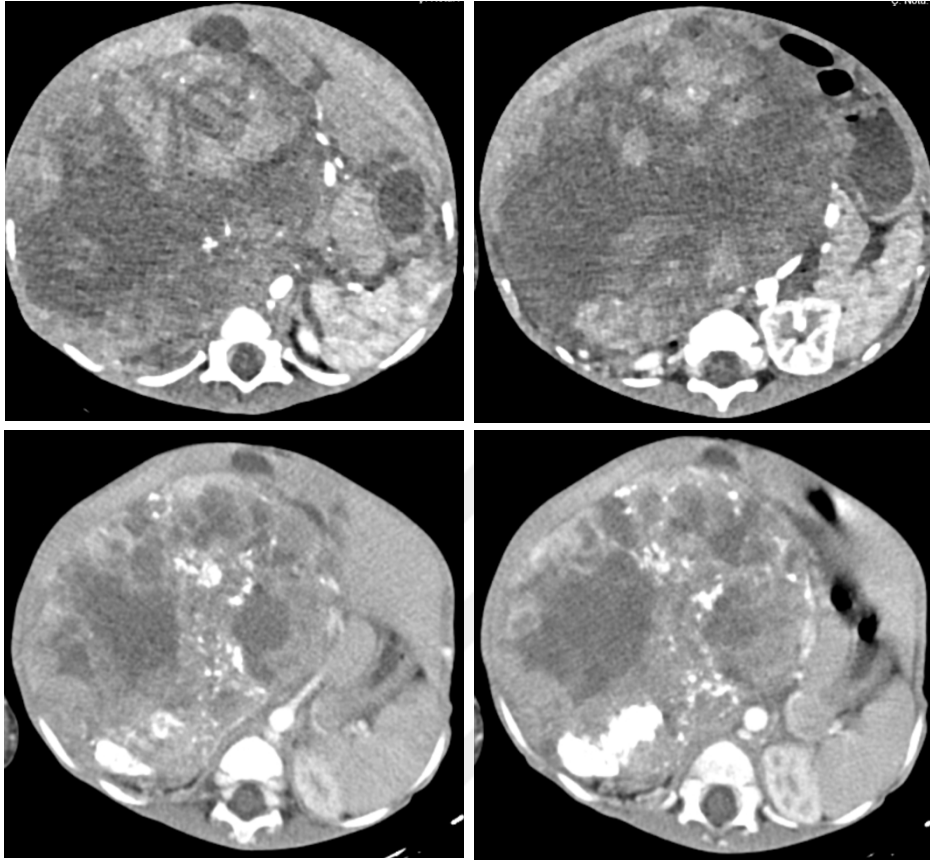
Neo-adjuvan KT uygulanan 30 olgudan ikisi KT toksisitesi nedeni ile KT sürecinde kaybedildi. KT sonrası ara değerlendirme yapılabilen 28 olgu beta-katenin ekspresyon özelliklerine

göre iki gruba ayrıldı. Olguların 16'sı sitoplazmik beta-katenin, 12'si nükleer beta-katenin boyanma özelliği göstermekteydi.

KT yanıtı sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde %50'nin altında saptanmıştır (p:0,017)

Tablo 4.10 Olguların KT yanıtlarının Beta-katenin boyanma özelliklerine göre dağılımı

KT yanıtı	Sitoplazmik Beta-katenin	Nükleer Beta-katenin	p
KT yok	2	4	
<50%	10	0	0,017
>50%	4	8	



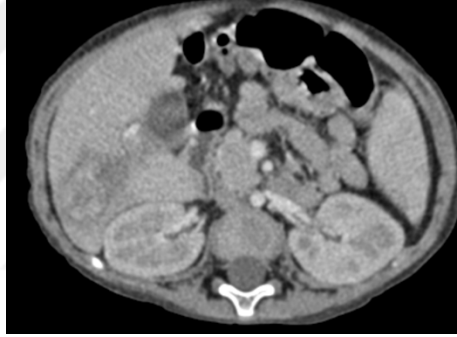
Tanı

KT sonrası

Şekil 4.4 Sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olgunun KT öncesi sonrası kesitsel görüntülemesi



Tanı



KT sonrası

Şekil 4.5 Nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren olgunun KT öncesi ve sonrası kesitsel görüntülemesi

4.7.2 Cerrahi Tekniklerin Değerlendirilmesi

Cerrahi teknikler beta-katenin boyanma özelliklerine göre karşılaştırıldı. Cerrahi uygulanan olgulardan beta-katenin boyanma özellikleri bilinen 26 hasta geniş cerrahi rezeksiyon gereksinimi, nakil gereksinimine göre karşılaştırıldı.

Olguların cerrahi tedavi teknikleri değerlendirildiğinde sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olguların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oranda geniş cerrahi rezeksiyon ve karaciğer nakil ihtiyacı olduğu saptanmıştır (p:0,035).

Tablo 4.11 Olgulara Uygulanan Cerrahi Teknikler

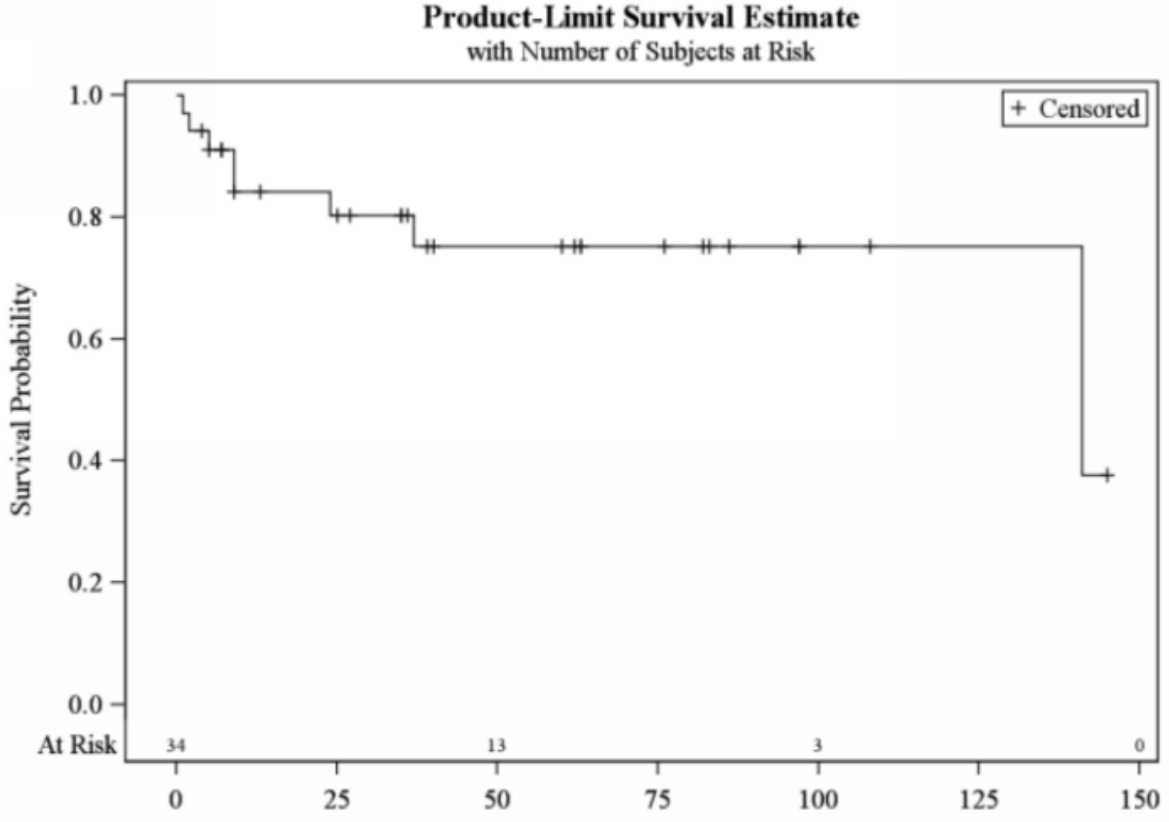
Cerrahi Teknik	Sitoplazmik Beta-katenin	Nükleer Beta-katenin	P
<i>Rezeksiyon</i>	4/14	9/12	>0,05
<i>Genişletilmiş Rezeksiyon</i>	3/14	2/12	>0,05
<i>Transplantasyon</i>	7/14	1/12	0,034

4.8 Olguların Sağ Kalım ve Nüks Durumları



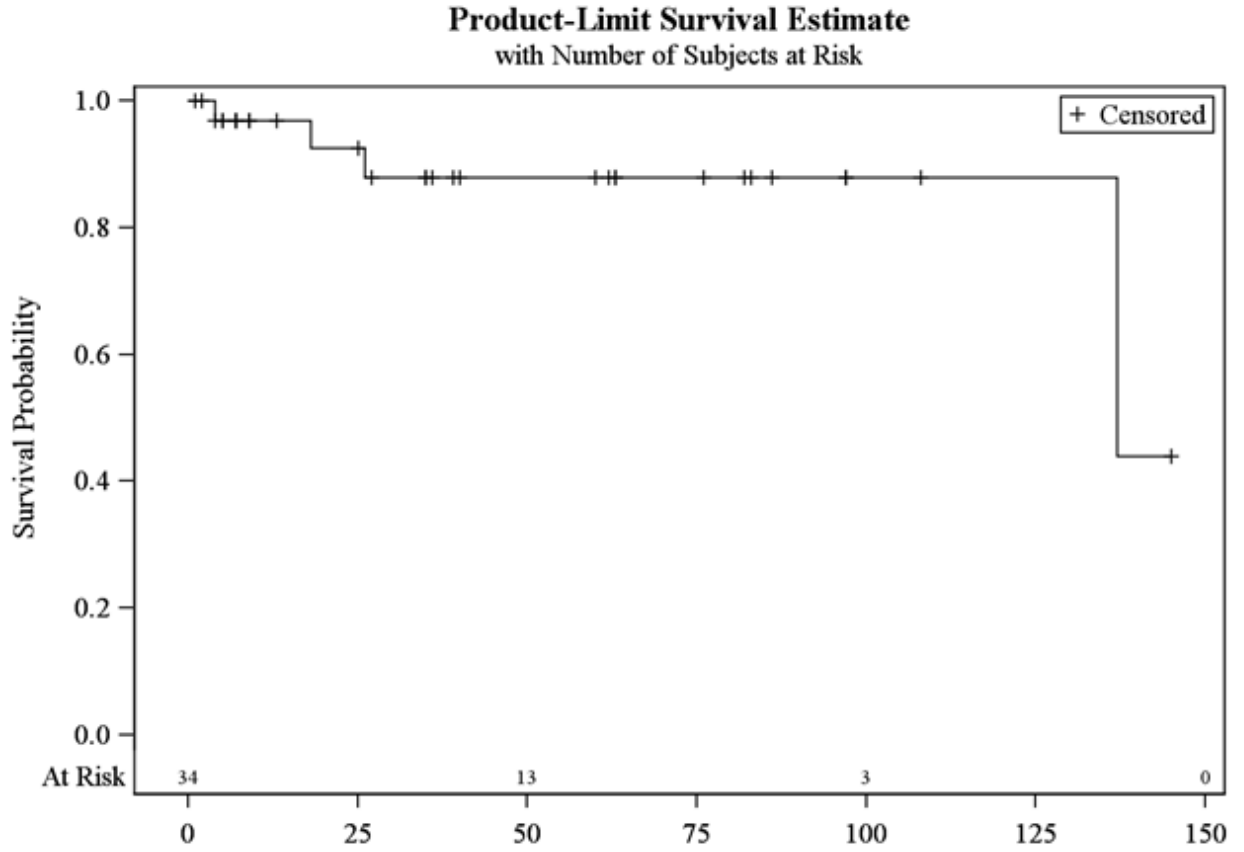
Şekil 4.6 Hepatoblastom vakalarının yıllara göre başvuru grafiği

Şekil 4.2' te görüldüğü gibi vakaların büyük çoğunluğu son beş yıl içinde başvurmuştur. Olguların genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım durumları Şekil 4.3 ve 4.4'te Kaplan Meier eğrileri ile gösterilmiştir.



Şekil 4.7 Genel sağ kalım

Şekil 4.3’de görüldüğü gibi 5 yıllık genel sağ kalım oranı %75 düzeyinde saptanmıştır.



Şekil 4.8 Hastalıksız sağ kalım

Şekil 4.4'de görüldüğü gibi 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı % 85 düzeyinde saptanmıştır.

Serimizde dört olgunun uzun dönem izlemde nüks varlığı tespit edilmiştir. Fakat bu olguların üçü de sosyal gerekçelerle SIOPEL tedavi programına uyamamışlardır. Bir aile cerrahi sonrası önerildiği halde KT'yi kabul etmemiş, bir aile cerrahi tedavi olarak nakil önerildiği halde nakli kabul etmemiş ve olguya rezeksiyon uygulanmış, bir olguya neo-adjuvan KT uygulanmamış ve bu olgunun patolojik incelemesinde mikrotrombüsler saptanmıştır.

Serimizdeki 37 olguda 9'u kaybedildi. Ölüm sebepleri; 2 olguda KT sürecinde hızla hastalık progresyonu, 2 olguda nakil gerekliliği olduğu halde ailenin isteği üzerine hepatektomi uygulanması, 2 olguda nakil sonrası izlemde rejeksiyon, 1 olguda nakil sonrası cerrahi komplikasyon, 1 olguda nüks, 1 olguda yoğun enfeksiyonlar nedeni ile KT protokolüne uyulamaması ve hastalığın progresyonu, olarak sayılabilmektedir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, hepatoblastom hastalarında immünohistokimya özelliklerin prognoz üzerinde belirleyiciliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bölümde çalışma sonunda elde edilen bulguların tartışılmasına yer verilecektir. Olguların demografik verileri, biyokimyasal ve radyolojik bulgular, patolojik özellikler, tedavi yanıtları, cerrahi yöntemler, sağ kalım oranları alt başlıklar altında tartışılacaktır.

5.1 Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Serimizde olguların ortanca tanı yaşı 18 ay (1 ay-204 ay) olarak saptanmıştır. Literatürde hepatoblastom vakalarının yaklaşık üçte ikisinin 2 yaş altı tanı aldığı ve 5 yaş altı karaciğer kitlelerinin %90'ının hepatoblastom olduğu görülmektedir (1,7,10,15). Tanı yaşının hepatoblastom tedavisinde önemi literatürde tartışılmıştır. 2 yaş altı olguların hastaliksız sağ kalımının daha uzun olduğu ve bu olguların daha kemosensitif olduklarına vurgu yapılmıştır (39).

Çalışmamızda sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren grubun KT yanıtının nükleer beta-katenin boyanma özelliği saptanmış gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olduğu saptanmıştır. KT yanıtını etkileyen bir diğer faktör olan yaş faktörü ele alındığında, iki grubun benzer yaş ortanca değerlerine sahip oldukları Tablo 4.6'da görülmektedir.

Serimizde literatürle uyumlu biçimde olguların büyük çoğunluğunu (%59,4) erkek olgular oluşturmaktaydı. Birçok yazar hepatoblastom vakalarında erkek kız oranının erkekler lehine iki kat daha fazla olduğuna vurgu yapmıştır (1,5,34,39). Erkek olguların hastaliksız sağ kalım oranları kız olgulara kıyasla daha uzun olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (39).

5.2 Olguların Biyokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hepatoblastom tanısında önemli bir biyokimyasal parametre olan AFP vakalarımızın %89'unda tanı anında yüksek saptanmıştır. Sadece 4 olguda AFP düzeyi 100ng/ml altında saptanmıştır. Tanı sırasında AFP<100 ng/ml olan olguların prognozunun kötü seyredeceğine dair yayınlar mevcuttur, bu olgular yüksek risk grubuna dahil edilmektedir (40, 41). Bizim serimizde AFP değeri düşük saptanan 4 olgudan ikisinde nüks saptanmış ve nüks nedeni ile kaybedilmişlerdir.

Trombositoz hepatoblastom hastalarında görülen bir diğer biyokimyasal patolojidir (1,7,15). Bu durumun hepatosit öncül hücrelerinden salınan trombopoetin ile ilişkilendirilmiştir (42). Serimizde iki olguda trombosit değeri 1000000 mm³ üzerinde saptanmıştır.

5.3 Olguların Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hepatoblastom tanısında ve evrelemede en önemli tanısal parametre radyolojik değerlendirmedir. Olgular mutlaka BT ya da MRG gibi kesitsel tetkiklerle değerlendirilir ve tümörün karaciğerdeki yaygınlığına tutulan sektör sayısına göre PRETEXT evrelemesi yapılır. PRETEXT evresine göre hastanın cerrahi şekline KT rejimine karar verilmektedir (9,25,26).

Seçilecek kesitsel görüntüleme yöntemi konusunda klinik tecrübe ve hastaya göre değişebilmektedir. Yumuşak dokunun daha iyi değerlendirilmesi ve radyasyon riskinin olmaması gibi avantajlar açısından MRG karaciğer kitlelerinde tercih edilir ancak çocuk hastalarda uyum sorunu nedeni ile hareket artefaktının sık yaşanması, kesit kalınlığının fazla olması gibi sebepler nedeni ile her zaman çok tatmin edici sonuçlar vermemektedir (22,23). Altın standart tanı yöntemi trifazik BT olmakla birlikte, çocuk hastalarda yüksek dozdan kaçınılması adına üç fazlı çekimler tercih edilmediği ve tetkik genelde tek portal fazda bitirildiği için tanısal güçlükler yaşanabilmektedir (1, 20, 21, 22). Bizim hastalarımızın %54'ünde MR tercih edilmişti. İki hastada bahsedilen teknik sorunlar nedeni ile tanısal güçlük yaşandığı için her iki tetkikte uygulanmıştır.

Olguların. %37,8'ini PRETEXT 3, %29,7'sini PRETEXT 4 tümörler oluşturmaktaydı. Tümörün PRETEXT evresi tedavi rejiminin belirlenmesinde en önemli parametredir. Tanı anında vasküler tutulumu mevcut, PRETEXT 4 tümörlere KT sonrası nakil planlanması önerilmektedir (34). Zira SIOPEL grubu tarafından yapılan çalışmalar göstermiştir ki, primer nakil yapılan olguların sağ kalım oranları kurtarma nakili yapılan olgulara kıyasla belirgindir (43).

Vasküler yapıların tümör ile ilişkisi 32 hastada tekrar değerlendirildiğinde, 14 hastada hepatic ven tutulumu, 10 hastada portal ven tutulumu tespit edildi. Vasküler invazyonun tespit edilmesinin prognostik önemi olan parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Shi ve ark (44) tarafından yapılan çalışmada vasküler invazyonun daha ileri yaş hastalarda daha sık görüldüğü ve vasküler invazyonu olan olguların hastaliksız sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bu olguların daha ileri hastalık evresine sahip olduğu metastaz oranının yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda vasküler invazyonu olan olgular beta-katenin ekspresyonuna göre gruplandırılmıştır ve sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların

istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla hepatik ven invazyonu gösterdiği saptanmıştır. Patolojik olarak tümör mikrotrombüsü olan olgularda da görece fazla sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.

Vasküler invazyonun radyolojik ya da patolojik olarak gösterildiği vakaların prognozlarının daha kötü seyredeceği, sağ kalımın belirgin düşük olacağı akılda bulundurulmalıdır.

5.4 Olguların Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hepatoblastom patolojik alt tiplerinin hepatoblastom prognozunda belirleyici olduğu bilinmektedir. Andiferansiye küçük hücreli alt tipe sahip olguların prognozu oldukça kötü seyrederken pür fetal subtiplerde sağ kalım oldukça yüksektir (28, 45).

Literatürde tartışılan prognozda etkili bir diğer patolojik bulgu ise immunhistokimya boyama özellikleridir. 1997 yılında Park ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada nükleer beta-katenin boyanma özelliği gösteren hepatoblastom olgularının andiferansiye küçük hücreli alt tip ile ilişkili olduğu ve bu olguların prognozlarının belirgin şekilde kötü olduğunu vurgulamıştır. Ardından Gupta ve ark (8) tarafından yapılan çalışmada ise istatistiksel olarak fark saptanmamakla birlikte sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu saptanmış olgularda prognozun daha kötü seyrettiği gözlemlerinden bahsetmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise membranöz EpCam pozitifliği ve nükleer beta-katenin pozitifliği olan olguların neoadjuvan KT sonrası. AFP değerlerindeki düşmenin diğer hastalara kıyasla daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (38).

Beta-katenin ekspresyonunun prognoza etkisi literatürde kısıtlı sayıda yayında tartışılmış ve henüz mutabakata ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda beta-katenin ekspresyonu gösteren olguların alt tiplerle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak sitoplazmik beta-katenin ekspresyon özelliği gösteren olguların hepatik ven tutulum oranı yüksek, KT yanıtları anlamlı şekilde düşük ve daha geniş cerrahi rezeksiyon ya da nakil ihtiyacı olduğu görülmüştür.

5.5 Olguların KT yanıtlarının ve Cerrahi Tedavilerin Değerlendirilmesi

Hepatoblastom tedavisinde ana amaç cerrahi olarak kitlenin total olarak rezeke edilmesidir. SIOPEL çalışma grubu tüm hastalar için öncelikle neoadjuvan KT verilmesi ve ara değerlendirme sonrası cerrahi planlaması yapılması önerilirken, COG çalışma grubu uygun olan hastaların öncelikle cerrahi uygulanması ardından adjuvan KT ile tedavinin tamamlanmasını önermektedir. Kliniğimizde SIOPEL çalışma grubunun tedavi modalitelerine uygun şekilde hastalar yönetilmektedir. Oldukça sınırlı sayıda hasta öncelikle cerrahiye yönlendirilmektedir (6,9,30,31).

Neoadjuvan KT yanıtları hastalar arasında farklılık göstermektedir. KT yanıtını etkileyen faktörler literatürde tanımlanmıştır. Wu ve ark (38) 2 yaşın altındaki olguların KT yanıtlarının daha iyi olduğunu vurgulamıştır. Membranöz EpCam ve Nükleer beta-katenin pozitifliği olan olguların KT yanıtlarının daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Serimizde de nükleer beta-katenin pozitifliği mevcut olguların. KT yanıtları sitoplazmik boyanma gösteren gruba kıyasla daha iyi saptanmıştır. Ayrıca KT verilmesi sonrası ara değerlendirmelerde, AFP değerindeki hızlı düşüşün, hastalığın prognozu hakkında ipucu olabileceği bu olguların daha uzun sağ kalıma sahip olacağı belirtilmiştir (46).

5.6 Olguların Sağ kalım ve Nüks Oranlarının Değerlendirilmesi

Olgularımızdan dördünde uzun dönem izlemde nüks saptanmıştır. Ancak bu olguların üçü SIOPEL tedavi protokülüne sosyal gerekçelerle uymamışlardır. Hastalarımızdaki nükslerin çoğunun sebebinin protokole uygun tedavinin alınmaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Kaplan Meier eğrilerinde dikkat çeken bir nokta ise genel ve hastaliksız sağ kalım oranlarının ani bir düşüş göstermesidir. Bu durum serimizdeki hasta sayısının kısıtlı oluşu ile ilgilidir. Bir hastanın kaybı sağ kalım oranlarını ciddi şekilde düşürmektedir.

Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izlem süreleri ile sağ kalım hakkında daha sağlıklı verilere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇ-ÖNERİLER

1. Hepatoblastom, sıklıkla 5 yaş altında görülen, erkek olguları kızlara göre daha fazla etkileyen, karaciğerin embriyoner bir tümörüdür.
2. Tedavide ana amaç cerrahi rezeksiyondur ancak rezekte edilemeyecek tümörler öncelikle neo-adjuvan KT ile müdahale edilir.
3. KT yanıtları olgular arasında farklılık göstermektedir.
4. İmmunhistokimya özellikler, hepatoblastom tedavisinde prognostik öneme sahiptirler.
5. Vasküler invazyon varlığı mevcut olguların hastalık prognozu daha kötü, KT yanıtları daha düşük ve sağ kalım süreleri kısa izlenmektedir.
6. Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olguların radyolojik olarak hepatik ven tutulumu istatistiksel olarak fazladır. Buna bağlı olarak sitoplazmik beta-katenin boyanması görülmüş bir tümörün vasküler yapılarla ilişkisinin daha kuvvetli olduğunu tahmin etmek mümkün olacaktır. Radyolojik olarak invazyon ya da yakın ilişki görülmesi bile bu olgularda tümör mikrotrombüsü olabileceği akılda tutulmalıdır.
7. Sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren olguların KT yanıtları belirgin düşük saptanmıştır ve bu olgular için daha fazla nakil gereksinimi olduğu görülmüştür. Böylece tanı sırasında sitoplazmik beta-katenin boyanma özelliği gösteren tümörlerin, tanı konulması ardından nakil planlanması erken dönemde mümkün olacaktır.
8. Beta-katenin boyanma özellikleri hastaların radyolojik bulguları, KT yanıtları, cerrahi gereksinimleri konusunda fikir verici nitelikte belirteçlerdir.

9. Hasta sayısının artması ve hastaların izlem sürelerinin uzaması ile daha çeşitli verilerin elde edileceği düşünülmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Carachi R, Grosfeld JL editors, The Surgery of Childhood Tumors, 3rd ed. London: Hodder Arnold; 1998, 269-302
2. Spector LG, Birch J, The Epidemiology of Hepatoblastoma, *Pediatr Blood Cancer*, 2012;59(5):776-779
3. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, Ibrahim A, Bilek J, Hopman S ve ark, Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups, *Am J Med Genet A*, 2016;170(9):2248-2260
4. Chen W, Kozielski R, Chales LV, Chen F, The Advances in Molecular Biology of Hepatoblastoma: Implications for Diagnostic Pathology, *N A J Med Sci*. 2012;5(4):217-223
5. Park WS, Oh RR, Park J, Kim PJ, ShinMS, Lee JH ve ark, Nuclear localization of β -catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma, *J Pathol*, 2001;193:483-490
6. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B, The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials, *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2014;19(4):201-207
7. Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA editors, *Pediatric Surgery*, 7th ed, Philadelphia:Saunders;2006, 463-483
8. Gupta K, Rane S, Das A, Marwaha RK, Menon P, Rao KL, Relationship of β -Catenin and Postchemotherapy Histopathologic Changes With Overall Survival in Patients With Hepatoblastoma, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012;34(8):320-328
9. Kremer N, Walther AE, Tiao GM, Management of Hepatoblastom: an update, *Curr Opin Pediatr*, 2014;26(3):362-369
10. Ishak KG, Glunz PR, Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases, *Cancer*, 1967;20(3):396-422
11. Spector LG, Feusner JH, Ross JA, Hepatoblastoma and Low Birth Weight, *Pediatr Blood Cancer*, 2004;43(6):706
12. Johnson KJ, Williams KS, Ross JA, Kralio MD, Tomlinson GE, Malogolowkin MH ve ark, Parental tobacco and alcohol use and risk of hepatoblastoma in offspring: a report from the children's oncology group, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013;22(10):1837-1843
13. Puumala SE, Ross JA, Feusner JH, Tomlinson GE, Malogolowkin MH, Kralio MD ve ark, Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group, *Hum Reprod*, 2012;27(6):1649-1656

14. Daugherty RL, Gottardi CJ, Phospho-regulation of β -Catenin Adhesion and Signaling Functions, *Physiology (Bethesda)*, 2007;22:303-309
15. Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ editors, *Ashcraft's Pediatric Surgery*, 6th ed, London:Saunders;2014: 906-935
16. Hiyama E, Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment, *Transl Pediatr*, 2014;3(4):293-299
17. Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J, Hepatoblastoma Clinical Research: Lessons Learned and Future Challenges, *Pediatr Blood Cancer*, 2012;59(5):818-821
18. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Haberle B, Krailo M, Rangaswami A, ve ark, Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration, *Lancet Oncol*, 2017;18(1):122-131
19. Roebuck DJ, Assessment of malignant liver tumors in children, *Cancer Imaging*, 2009;9:98-103
20. Das CJ, Dhingra S, Gupta AK, Iyer V, Agarwala S, Imaging of paediatric liver tumours with pathological correlation, *Clinical Radiology*, 2009;64:1015-1025
21. McCarville MB, Roebuck DJ, Diagnosis and staging of hepatoblastoma: imaging aspects, *Pediatr Blood Cancer*, 2012;59(5):793-799
22. Baheti AD, Chapman T, Rudzinski E, Albert CM, Stanescu AL, Diagnosis and Management of Hepatoblastoma: What the Radiologist Needs to Know, *Clin Imaging*, 2018; 52: 273-279
23. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K, MRI of paediatric liver tumours: How we review and report, *Cancer Imaging*, 2016;16:21
24. Couinaud C, The paracaval segments of the liver, *J Hep Bil Pancr Surg*, 1994;2:145-151
25. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, Goyet JV, Gauthier F ve ark, 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group, *Pediatr Radiol*, 2007; 37: 123-132
26. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B ve ark, 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT), *Pediatr Radiol*, 2018;48:536-554
27. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, Chen Z, Katzenstein HM, Malogolowkin. MH, Predictive Power of Pretreatment Prognostic Factors in Children with Hepatoblastoma: A Report from the Children's Oncology Group, *Pediatr Blood Cancer*, 2009;53(6):1016-1022

28. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, Krailo MD, Rowland JM, Haas J ve ark, Complete Surgical Resection Is Curative for Children With Hepatoblastoma With Pure Fetal Histology: A Report From the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol*, 2011;29:3301-3306
29. Barward A, Gupta N, Gupta K, Rajwanshi A, Marwaha RK, Rao KLN ve ark, Hepatoblastoma—An Attempt of Histological Subtyping on Fine-Needle Aspiration Material, *Diagn Cytopathol*, 2013;41(2):95-101
30. Czauderna P, Garnier H, Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies, *Version 1.F1000Res*, 2018;7:53
31. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D ve ark, Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL), *Eur J Cancer*, 2005;41(7):1031-1036
32. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A ve ark, Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study, *Lancet Oncol*, 2013;14(9):834-842
33. Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR, Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children, *Front Biosci*, 2012;4:1293-1302
34. Pimpalwar AP, Sharif K, Ramani P, Stevens M, Grundy R, Morland B ve ark, Strategy for Hepatoblastoma Management: Transplant Versus Nontransplant Surgery, *J Pediatr Surg*, 2002, 37(2):240-245
35. Monga SP, β -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis, *Gastroenterology*, 2015;148(7):1294-1310
36. Monga SS, Role and Regulation of β -Catenin Signaling During Physiological Liver Growth, *Gene Expr*, 2014;16(2):51-62
37. Russel JO, Monga SP, Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology, *Annu Rev Pathol*, 2018;13:351-378
38. Wu JF, Chang HH, Lu MY, Jou ST, Chang KC, Ni HY ve ark, Prognostic roles of pathology markers immunoexpression and clinical parameters in Hepatoblastom, *J Biomed Sci*, 2017;24(1):62
39. Kruthiga KG, Ramakrishna B, Saha S, Sen S, Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival, *J Gastrointest Oncol*, 2018;9(2):326-337

40. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R ve ark, Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience, *Eur J Cancer*, 2008;44(4):545-550
41. Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, Tiao GM, Hepatoblastoma—The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation, *Children (Basel)*, 2019;6(1):1
42. Komura. E, Matsumura. T, Kato T, Tahara T, Tsunoda Y, Sawada T, Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma, *Stem Cells*, 1998;16(5): 329-333
43. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czuderna. P, Maibach Rve ark, Liver Transplantation for Hepatoblastoma: Results From the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and Review of the World Experience, *Pediatr Blood Cancer*, 2004;42:72-83
44. Shi Y, Commander SJ, Masand PM, Heczey A, Goss JA, Vasuden SA, Vascular invasion is a prognostic indicator in hepatoblastoma, *J Pediatr Surg*, 2017;52:956-961
45. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ ve ark, Small Cell Undifferentiated Variant of Hepatoblastoma: Adverse Clinical and Molecular Features Similar to Rhabdoid Tumors, *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):328–334
46. Nguyen. R, McCarville MB, Sykes A, Mao S, Wu J, Langham MR Jr ve ark, Rapid decrease of serum alpha-fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy *Int J Clin Oncol* 2018;23(5):900-907

8. EKLER

Belge Adı	Tarihi
ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-
BİLGİLENDİRME FORMU	-
VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	<input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>
Karar Nu: 19-2T/8	Tarih: 06.02.2019
<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p>	
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞVURU ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞVURU KILAVUZU	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
ÜYE ADI / SOYADI	
UNVANI / ADI / SOYADI	
UZMANLIK ALANI	
KURUMU	
CİNSİYETİ	
İLİŞKİ (*)	
KATILIM (**)	
İMZA	
ÜYE ADI / SOYADI	
UNVANI / ADI / SOYADI	
UZMANLIK ALANI	
KURUMU	
CİNSİYETİ	
İLİŞKİ (*)	
KATILIM (**)	
İMZA	
ÜYE ADI / SOYADI	
UNVANI / ADI / SOYADI	
UZMANLIK ALANI	
KURUMU	
CİNSİYETİ	
İLİŞKİ (*)	
KATILIM (**)	
İMZA	

Olgu Rapor Formu

Ad Soyad:

Tanı Tarihi:

Tanı Yaşı:

PRETEXT evresi:

Hepatik Ven Tutulumu:

Portal Ven Tutulumu:

Neoadjuvan KT ve kür sayısı:

Beta-katenin yerleşimi:

KT yanıtı:

POSTTEXT evresi:

Nüks:

İzlem süresi: