



Kemik Metastazlarında Tanı ve Tedavi

Diagnosis and Treatment of Metastatic Bone Disease

Yıldız GÜNEY¹, Sercan YILMAZ², Ümmühani ÖZEL TÜRKCÜ³, Cengiz KURTMAN¹

¹ Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

³ Muğla Üniversitesi Muğla Sağlık Yüksekokulu, Biyokimya Bölümü, MUĞLA

ÖZET

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu gibi iskelet morbiditelerine yol açar. Kemik metastazları kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir. Tümör genellikle kemiklere hematojen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımı da görülebilir. Tanıda kemik sintigrafisi (Teknesyum 99m) ve direkt grafiler standart yöntemlerdir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisinde tanıda ve takipte kullanılmaktadır. Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfanatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, morbiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Tek doz RT, tedavi süresinin kısa olması ile tedavi stresini azaltmakta, hem hastanın hem de departmanın yükünü hafifletmektedir. Seçim yapılırken hastanın genel durumu, yaşam kalitesi, yaşı, tedaviye uygunluğu, ışınlanacak volüm göz önüne alınmalıdır ve en uygun şema seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazları, tanı, tedavi.

SUMMARY

Advanced cancers frequently metastasise to the bone, and the resulting bone destruction is associated with a variety of skeletal complications, including pathologic fractures, bone pain, impaired mobility and spinal cord compression. Bone metastases are distant relapses from many types of malignant tumours, especially from cancers of the lung, breast, and prostate. Direct invasion by tumor and lymphatic and hematogenous metastases to the bone occur. Technetium (Tc 99m) bone scintigraphy and direct radiographs are widely regarded. Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography are useful tools for diagnosis and treatment. Present treatment options for patients with bone metastases include radiation therapy, surgery, bisphosphonates, radionuclides and analgesics, in addition to standard anticancer therapy. The primary goal of therapy is to minimise bone pain and morbidity and improve mobility and quality of life. Single fraction radiotherapy (RT) is as safe and effective as a multifraction regimen for the palliation of metastatic bone pain. The greater convenience for the patients and the department single fraction RT is preferred.

Key Words: Bone metastases, diagnosis, treatment.

GİRİŞ

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi iskelet morbiditelerine yol açar (1). Sıklıkla tutulum görülen kemikler arasında vertebra, femur, pelvis, kostalar, sternum, humerus ve kafatası kemikleri yer alır. Kemik metastazları kadınlarda en

çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir.

Kemik Hücreleri

Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Alkalen fosfat (ALP)'larca zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadırlar. Osteoblastlar kemiğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar.

Osteositler, kemik dokuda lakun adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar ise kemik rezorbe eden özelleşmiş makrofajlardır. Esas fonksiyonları kemik yıkımını sağlamaktır (2,3).

Normal Kemikteki Değişiklikler

Osteoklastlar kemik minerali ve matriksini uzaklaştırarak bir erozyon kavitesi oluştururlar. Mononükleer hücreler, kemik oluşumunun başlatılması için yeni osteoblastlara kemik yüzeyi oluştururlar. Ard arda gelen osteoblast dalgaları rezorbe olan kemiğin yerini alacak organik bir matriks sentez eder, kavite yeni kemik oluşumuyla dolar. Kemik yüzeyi düzleştirici döşeme hücreleriyle kaplanır. Kemik yeni bir değişim siklusu başlayana kadar az bir hücrel aktivitenin olduğu uzun bir dinlenme dönemine girer (3-5).

Kemik Metastazlarının Oluşumu

Tümör genellikle kemiklere hematogen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımda görülebilir (6). Normal sağlıklı bir kemikte osteoblastik kemik oluşumu ve osteoklastik kemik yıkımı arasında bir denge vardır. Tümör hücresi kemik mikroçevresine girdiğinde denge bozulabilir.

Osteolitik Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümörün üretmiş olduğu bazı maddeler osteoklastları uyarır, kemik rezorpsiyonu başlar. Paratiroid hormon, lokal osteoklast aktive edici sitokinler ve çeşitli büyüme faktörleri osteoklastik kemik metastazı patogeneziinde yer almaktadır (7). Bu büyüme faktörleri tümör hücrelerinin proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır. Tümör çapı arttıkça ürettiği maddelerin salınımı da artacağından daha fazla osteoklast o bölgeye çekilmekte ve uyarılmaktadır (4-5,8-9).

Osteoblastik Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır. Tümör platelet aracılı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve adrenomedüllin gibi çeşitli büyüme faktörlerini sentezleyerek osteoblastik kemik metastazları oluşmasına neden olur (10-12). Tümör hücreleri etrafında aşırı kemik üretimi meydana gelir. Osteoklastik ve osteoblastik aktivite ile salınan büyüme faktörleri tümör hücrelerinin gelişimini uyararak, kemik rezorpsiyon siklusunu sürekli kılar (8,13-15). Örneğin, prostat kanserindeki kemik metastazları, öncelikle kemik yapımını uyararak, osteoblastik lezyonlar adı verilen, zayıf ve dengesiz kemik alanlarının oluşmasına neden olurlar. Bu lezyonlar kolayca kırılıp çökebilir (16).

Kemik Metastazlarının Tanısı

Kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ve direkt grafi standart yöntemlerdir (17). Ancak direkt grafielerde, kemik mineral yoğunluğunun azalması veya artması durumunda anormallik izlendiğinden geç bulgu vermekte ve tüm kemik yapısı görüntülemek için birçok grafi almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi ise kortikal harabiyeti, kırık riski, matriks kalsifikasyon ve ossifikasyonunu erken dönemde göstermekte ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak özgüllüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olarak bildirilen bölgelerin metastaz olup olmadığını değerlendirmek için diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (18,19). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); tümörün kemik korteksi dışına yayılımını ortaya koyar. Uzun kemiklerde ise kemik içine yayılımını gösterir. Kemik sintigrafisinde tedavi sonrası iyileşme periyodunda artmış aktivite izlendiğinden (flare fenomeni) tedavi yanıtını değerlendirme olanağı yoktur. F-18 işaretli NaF (sodyum florid) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeye kemik metastazlarının kemik sintigrafisine oranla daha iyi tespit edilebildiği gösterilmiştir (20). FDG-PET kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ile karşılaştırıldığında biyopsi ile ispatlanmış küçük hücre dışı akciğer kanserinde kemik metastazlarını aynı duyarlılıkta ancak çok daha fazla doğrulukta göstermektedir (21). Biyopsi ise izole kemik lezyonu var ve kanser hikayesi yoksa ya da kanser tanısı var, ağrı mevcut ancak radyolojik bulgular şüpheli ise yapılabilir (22).

Kemik Metastazlarında Tanı ve Takibinde Kullanılabilecek Belirteçler

Kemik metastazlı hastaların takibinde kemik dönüşüm biyokimyasal belirteçlerinin yeri halen araştırılmaktadır. Yakın zamanlarda kemik dönüşümünde bazı biyokimyasal belirteçlerdeki gelişmeler metastatik kemik tümör aktivitesini yansıtaacağı düşünülmektedir. Kemik oluşum belirteçleri; serum kemik spesifik alkalen fosfataz (KALP), osteokalsin (OC), karboksi terminal peptid tip 1 prokollajen (PICP), kemik yıkım belirteçleri ise serum karboksi telopeptid tip 1 kollajen (ICTP), tartarat dirençli asid fosfataz ve üriner pridinoline (PRY)/ deoksipiridin (D-Pry) ve N-telopeptid olarak kabul edilmektedir (23,24).

Total serum ALP kemik fonksiyonlarını her zaman doğru olarak yansıtmayabilir, çünkü başka dokularda da aktivitesi görülmektedir (25). KALP osteoblastların yüzeyinde bulunmaktadır ve kemik yapımını gösteren bir belirteçdir. Osteokalsin kemik matriks sentezini gösteren güvenilir bir belirteçdir (25). ICTP kemik absorpsiyonunda kullanılan önemli bir parametredir. Yapılan bir çalışmada ICTP ölçümünün prostat kanserli kemik metastazlı hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) ve KALP ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (26). N-telopeptid (NTX) kemik rezorpsiyonunda duyarlı bir üriner belirteçdir. Birçok çalışmada da yüksek düzeylerdeki NTX'in iskeletle ilgili olaylardaki progresyon süresinin ve sağkalımın kısılmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (27,28). Kemik dönüşüm belirteçleri bifosfonatların kullanım ve dozlarını ayarlama kılavuzluk edebileceği düşünülmektedir. Kohno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemik metastazlı hastalarda bifosfonat olan zolendronik asit uygulanırken takipte NTX ölçümü yapılmıştır ve tedavi ile birlikte NTX seviyenin düştüğü tespit edilmiştir (29).

Tedavi

Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfonatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, mobiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir (1).

Cerrahi

Patolojik fraktür gelişen veya fraktür gelişme riski bulunan olgulara cerrahi uygulanabilir. Litik lezyon > 2.5 cm ve/veya ortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riski olduğunu gösterir. Hayat beklentisi 6 haftadan uzunsa, hasta medikal olarak cerrahiyi tolere edebilecekse, planlanan işlemin, mobilizasyonu kolaylaştıracağı bekleniyorsa, ağırlık taşıyan diğer kemiklerdeki litik lezyonlarda, yeterli dozda RT'ye karşın ağrı devam ediyorsa cerrahi uygulanır (30).

Radyoterapi

Kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemidir. Eksternal RT tedavinin başlangıcından en geç 48 saat sonra ağrıda azalma sağlanır. Eğer hastalık lokalize ise lezyona yüksek doz verilebileceğinden RT en etkin tedavidir (31).

Kemik metastazlarında RT'nin amacı; ağrıyı ortadan kaldırmak, lokal tümör büyümesini önlemek, patolojik kırık gelişimine engel olmaktır. Litik lezyon > 2.5

cm, kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Multipl metastazlarda öncelik; ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ve çok ağrı veren kemikler olmalıdır (31).

Radyoterapinin Etki Mekanizması

Kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşturur. Proliferatif fibröz doku gelişir, kollajen fibriller oluşur, kanlanma artar. Osteoblastik aktivite, kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Kalsifikasyon ve mineralizasyon meydana gelir. Osteoklastik inhibisyon görülür. Rekalsifikasyon 3-4 hafta, remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (32,33).

Lokal Radyoterapi

Metastazın bulunduğu kemik bölgesi 2-3 cm emniyet sınırı ile RT sahasına alınır, karşılıklı paralel sahalardan ışınlanır. Vertebra metastazlarında bir alt ve bir üst vertebra RT sahasına dahil edilmelidir. Medulla spinalis tolerans dozu aşılmamalıdır. Kemoterapi planlanan olgularda kemik iliği rezervlerini korumak için sahalalar mümkün olduğunca küçük tutulmalıdır (34).

Tek fraksiyon RT uygulanan olgular daha çok re-irradiyasyona gereksinim gösterirler. Bununla birlikte multipl fraksiyon şeması ile tedavi edilen hastalarda daha fazla analjezik tüketimi olmaktadır (34).

Uzun sağkalım beklentisi olan bir grup hastanın multipl fraksiyon şemasından daha fazla yarar sağlayacağı belirtilmiştir (35,36). Ancak Kaasa ve arkadaşları (34) ise henüz yayınlanmamış verilerine göre hastalarını sağkalımlarına göre 3 gruba ayırmışlardır ve ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi yönünden 2 farklı fraksiyon şeması arasında fark gösterememişlerdir.

Re-irradiyasyon; ilk uygulanan RT sonrası ağrı da azalma olmazsa veya artış gözlemlenirse, kısmi yanıt alınıp daha fazla RT uygulanımı ile daha iyi sonuç alınabileceği düşünülürse veya kısmi/tam yanıt elde edildikten sonra ağrı tekrarlırsa uygulanabilir (37).

Başlangıçta yanıt alınan olgular re-irradiyasyona daha iyi yanıt verirler ve bu olgularda yine tek fraksiyon uygulanabilir (38). Ağrılı kemik metastazı olan hastalarda uzun yaşam beklentisi olanlar da dahil olmak üzere tek fraksiyon RT standart doz şeması olarak önerilmektedir. Karnofsky Performans Skor (KPS) ve metastatik tümör yükü sağkalım tahmininde önemli prognostik faktörlerdir (39). Kaasa ve arkadaşları prospektif randomize çalışmalarında ağrılı kemik metastazı tedavisinde tek fraksiyon 8 Gy ve multipl fraksiyon (3 Gy x 10) RT'nin benzer ağrı kontrolü sağladığını göstermişlerdir.

Metastatik spinal kord kompresyonu, kanser hastalarının %3-7'de görülür, onkolojik acillerin içinde değerlendirilir, iyi sonuçlar elde etmek ve ilerleyen ağrıyı, paralizi, duyu kaybını ve sfinkter inkontinansını önlemek amacıyla erken tanı ve tedavi çok önemlidir. MRG metastatik spinal kord kompresyonu tanısını koymak için kullanılan en iyi araçtır. RT birçok olguda önemli bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi çok az seçilmiş hastada uygulanır ve postoperatif 7-10 gün sonra RT verilir (40).

Kemik metastazları için uygulanan palyatif RT sonrası ağrı alevlenmesi sıkça görülür ve tek fraksiyon RT alan hastalar daha yüksek risk taşırlar (41).

Yarım Vücut/Tüm Vücut Radyoterapisi

Yarım vücut tek fraksiyon ışınlama, yaygın kemik metastazlarında palyasyon için etkili, hızlı ve güvenli bir tekniktir (RTOG 78-10) (42). Optimal tek doz; yarım vücut (üst parça) için 6-7 Gy, yarım vücut (alt ve orta parça) için 7-8 Gy önerilmektedir. Dozun artırılması ağrı kontrolünde, ağrısız geçen zamanda veya daha hızlı yanıt almakta etkili olmamakla birlikte toksisiteyi artırmaktadır (42-44). RTOG 82-06 çalışmasında, standart palyatif lokal RT (300 cGy x 10) kolu, lokal RT (300 cGy x 10) + yarım vücut RT (800 cGy x 1) ile karşılaştırılmıştır. Progresyona kadar geçen süre, yeni hastalık oluşuncaya kadar geçen süre ikinci kolda daha uzun bulunmuştur. Ayrıca, yarım vücut RT eklenmesi mükemmel tolere edilmiştir. Bu çalışmaya göre, sistemik ve okült metastazlarda yarım vücut ışınlaması alt veya üst vücut bölümlerine önerilmiştir (45).

Yaygın kemik metastazı olan, narkotiklere yanıt vermeyen ağrılı metastazlarda, 75 yaşın altında, KPS > 70 olan ve kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonları yeterli, hayat beklentisi 6 haftadan uzun olan hastalara uygulanabilir. Yanıt oranları lokal ışınlamaya benzer ancak yanıt 24-48 saat gibi kısa bir sürede başlar (42).

Radyonüklid Tedavi

Eksternal RT ile yanıt alınmayan, multipl ağrılı kemik metastazlarında, kemik sintigrafisinde birden fazla alanda tutulum mevcutsa, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa uygulanır (46,47). En sık kullanılan ajan Sr89'dur. Beta emisyonu ile Yt89'a dönüşür; ortalama beta enerjisi 1.46 MeV; yarı ömrü 50.6 gün; böbreklerden elimine olur. Yanıt 10-20 gün içinde başlar. Medyan yanıt süresi 12 haftadır. Meme ve prostat kanserlerinde daha iyi yanıt elde edilir. Miyelosupresyon en sık görülen toksisitedir (46).

Samarium-153-EDTMP (0.5-2.5 mCi/kg) tek uygulama ile birden fazla tutulmuş bölgeyi hedefleyebilir. Yan etkileri minimaldir, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Samarium-153-EDTMP RT, bifosfonatlar ve/veya kemoterapi ile kombine edilebilir ve sinerjik etki ile palyasyon artırılabilir (48).

Bisfosfonatlar

Kemik metastazlarının tedavisinde ve komplikasyonların profilaksisinde son yıllarda tedavide yer alan ajanlardır (49). Bisfosfonatların esas etki mekanizması osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir. Ayrıca, bifosfonatları alan osteoklastlar apoptozise uğrarlar. Zoledronik asit osteoklast aktivitesinin inhibisyonu, osteoklastlarda apoptozisin uyarılması, mineralize kemik ve kırıkta osteoklastik rezorpsiyonun engellenmesi, tümörler tarafından salgılanan çeşitli uyarıcı faktörler tarafından indüklenen, artmış osteoklastik aktivite ve kemiklerden kalsiyum salıverilmesinin inhibe edilmesini sağlayarak kemik rezorpsiyonunu önlemektedir (50).

Bisfosfonatlar, metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde dirençli kemik ağrısı ve iskelet olaylarını önlemek üzere kullanılmaktadır (51). Bisfosfonatların, kemikle ilişkili olay meydana gelen hasta oranını ve patolojik kırık, kemiğe radyoterapi veya cerrahi girişim uygulanması ya da omurilik basısı gibi kemik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.

Pilot bir çalışmada, RT (30-40 Gy -3-4.5 hafta) ile ibandronatin kombine edilmesi ile kemik ağrısının geçtiği ve kemik dansitesinin arttığı saptanmıştır. BT veya MRG'nin törapatik sonuçları değerlendirmede objektif metodlar olduğu vurgulanmıştır (52).

Sonuç

Metastatik kemik ağrılarının palyasyonunda RT mutlaka uygulanmalıdır.

Metastazın yer ve yaygınlığı ile ilgili olmak üzere, hayat beklentisi 6 haftadan uzun ise cerrahi müdahale ve hemen tüm olgularda RT gerekebilir.

Tek doz RT, tedavi süresinin kısa olması ile tedavi stresini azaltmakta, hem hastanın hem de departmanın yükünü hafifletmektedir. Seçim yapılırken hastanın genel durumu, yaşam kalitesi, yaşı, tedaviye uygunluğu, ışınlanacak volüm göz önüne alınmalıdır ve en uygun şema seçilmelidir (53).

Danimarka Kemik Metastazları Çalışma Grubunun prospektif, randomize incelemesine göre tek doz RT ağrılı kemik metastazı olan ve kaliteli yaşam beklenti-

si olan tüm hastalar için standart tedavi olarak önerilmektedir. KPS ve metastatik tümör yükü sağkalımı etkileyen genel prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (38).

Kemik metastazlarının tedavisinde ve komplikasyonların profilaksisinde son yıllarda bifosfanatlar kullanılmaktadır.

RT ile yanıt alınmayan, multipl ağrılı kemik metastazlarında, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa radyonüklit tedavisi de uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Brown JE, Webbe H N, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:207-24.
2. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(Suppl 1):1-10.
3. Mundy GR. 1999 Bone Remodelling and Its Disorders, edn 2. Martin Dunitz: London.
4. Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, (eds). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1995:643-65.
5. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp Pract* 1999;34:81-94.
6. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;15;(Suppl 8):1595-607.
7. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1353-8.
8. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80:1546-56.
9. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
10. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
11. Zudaire E, Martinez A, Cuttitta F. Adrenomedullin and cancer. *Regul Pept* 2003;112:175-83.
12. Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Wang Y, Yoneda T. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:917-23.
13. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80:1581-7.
14. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1674-9.
15. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:333-47.
16. Maurer T, Retz M, Gschwend JE. Palliative and supportive treatment options in patients with advanced prostate cancer. *Urologe A* 2007;46:30-5.
17. Langer C. Management of bone metastases: 2005 update. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3(Suppl 1):59-63.
18. Eustache S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997;169:1655-61.
19. Eustache SJ, Walker R, Blake M, Yucel EK. Whole-body MR imaging. *MRI Clin North Am* 1999;7:209-36.
20. Schirrmeyer H, Glatting G, Hetzel J, Nussle K, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18) F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1800-4.
21. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267-71.
22. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. *Minerva Med* 2003;94:77-90.
23. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002;20:850-6.
24. Coleman RE, Whitaker KD, Moss DW, Mashiter G, Fogelman I, Rubens RD. Biochemical monitoring predicts response in bone metastases to treatment. *Br J Cancer* 1988;58:621-5.
25. Miura M. Current topics in the measurement of bone-specific alkaline phosphatase. *Clin Calcium* 1996;6:62-5.
26. Kataoka A, Yuasa T, Kageyama S, T et al. Diagnosis of bone metastasis in men with prostate cancer by measurement of serum ICTP in combination with alkali phosphatase and prostate-specific antigen. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:480-4.
27. Brown J, Thomson C, Ellis S, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89:2031-7.
28. Ali S, Demers L, Leitzel K, et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis. *Ann Oncol* 2004;15:455-9.
29. Kohno N, Aogi K, Minami H, Takashima S. Efficacy of zoledronic acid versus placebo on biochemical markers of bone metabolism in patients with breast cancer metastatic to bone. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006:10559.
30. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 2003;415(Suppl):158-64.
31. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63:137-9.
32. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients. *Clin Oncol* 1989;1:67-9.
33. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000;355:1428-9.

34. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
35. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40.
36. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-9.
37. Wu J, Wong R, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases—an evidence-based practice guideline BMC Cancer 2004;4:71-8.
38. Chow E, Hoskin PJ, Wu J, et al. A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:125-8.
39. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, et al. The Dutch Bone Metastasis Study Group. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006;78:245-53.
40. Maranzano E, Trippa F, Chirico L, Basagni ML, Rossi R. Management of metastatic spinal cord compression. *Tumori* 2003;89:469-75.
41. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. *Support Care Cancer*, 2006.
42. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
43. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases Neeta Pandit-Taskar, MD; Maria Batraki, BS; and Chaitanya R. Divgi. *J Nucl Med* 2004;45: 1358-65.
44. Biswal BM. Related Assessment of the usefulness of hemibody irradiation in painful bone metastasis. *J Indian Med Assoc* 2004;102:133-4, 136-7.
45. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:207-14.
46. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
47. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35: 152-8.
48. Anderson P. Samarium for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1475-86.
49. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Galluzzo S, Tonini G. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1333-48.
50. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004;2:205-13; discussion 213-4, 216-7, 219-20.
51. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4): CD006250.
52. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, Solomou E, Leotsinides M, Kardamakis D. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: Clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:264-72.
53. Bradley NM, Husted J, Sey MS, Husain AF, Sinclair E, Harris K, Chow E. Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006.



Çocukluk Çağı Benign Kemik Tümörlerinin Demografik Özellikleri ve Klinik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi

Demographic Features of Childhood Benign Bone Tumors and Evaluation of Clinical Approach

Şafak GÜNGÖR¹, Yaman KARAKOÇ¹, Murat ARIKAN¹, Erdal METİN¹, Deniz GÜRLER¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Çocukluk çağında görülen kemik tümörleri tüm tümörler içerisinde %0.2'lik bir oranla nadir görülen tümörler grubunda olmasına rağmen özellikle genç yaş popülasyonunda 3. sırada karşılaşılan bir tümör olup iş gücü kaybı, tanı ve tedavideki olası yaklaşım problemleri açısından önemlidir. Amacımız kliniğimizde takip ettiğimiz pediatrik benign kemik tümör olgularının demografik özelliklerini, eşlik eden faktörleri, tümörlerin dağılım bölgeleri ve sıklıklarını gözden geçirmek ve tümöre yaklaşım yöntemlerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu amaçla kliniğimizde takip edilen 200 hasta retrospektif olarak incelendi.

Anahtar Kelimeler: Benign, kemik tümörleri, demografi.

SUMMARY

Bone tumors in paediatric age are rare tumors with an incidence of 0.2% and in among all bone tumors are in the 3rd frequency but they are important because of the loss of occupation and the problems in the diagnosis and treatment modalities. Our aim in this study is to analyze demographic features, the cofactors, the geographic characteristics and peculiarities of benign bone tumors followed up in our department and the methods of approachments to these tumors retrospectively. In this regard 200 patients are retrospectively analyzed who were followed up in our clinic.

Key Words: Benign, bone tumors, demography.

GİRİŞ

Kemiğin benign tümörleri malign tümörlerine göre daha sıktır. Kemik tümörleri tüm tümörler içinde görülüş sıklığı ile en küçük grubu oluşturmasına bağlı olarak, tanı yaklaşımı açısından özelleşmiş bilgi birikimi ve deneyim gerektirmesi nedeniyle ayrı bir özellik taşır (1). Tümörlü bir hastayı değerlendirmede ilk adım anamnezdır. Ayrıntılı anamnezde yaş, cinsiyet, semptomların türü ve süresi, kitlenin lokalizasyonu ve öncesinde herhangi bir travma olup olmadığı dikkatlice sorgulanmalıdır. En sık görülen benign kemik tümörü osteokondromdur. Tüm kemik tümörlerinin %10-15'i ve tüm benign kemik tümörlerinin %20-50

sini kapsar (2). Kemik tümörleri erkeklerde daha çok görülür. En sık ilk başvuru şikayeti ağrı olup tümörlerin en fazla yerleştiği bölge diz çevresidir. Kemik tümörlerinde radyografi, ilk ve temel yöntemdir. Bilgisayarlı tomografik inceleme, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik incelemeler de tanı ve evrelendirme de önem taşıyan ve mutlaka uygulanması gereken diğer tetkiklerdir. Değerlendirme ve evrelendirme sürecinde biyopsi en son aşamadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2001-Haziran 2007 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde tanı ve cerrahi tedavi gören

200 pediatrik benign kemik tümör olgusu hasta klinik özellikleri yönünden değerlendirilmiştir.

Hastalarımıza fizik muayene, iki yönlü konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme, tüm vücut kemik sintigrafisi, bazı olgularda akciğer direkt grafisi yapıldı. Hastalar 1.5 aylık aralıklarla kontrole çağırıldı. Kontroller direkt grafi ve gerekli görülen vakalarda ilgili ekstremitenin MRI tetkiki çekilerek yapıldı. Eklem hareketleri değerlendirildi.

Hastalar demografik karakteristikleri, başvuru şikayet ve semptomları, hastalığın lokalizasyonu, cerrahi tedavi yaklaşımları ve sonuçları ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tedavi edilen 200 pediatrik benign kemik tümörlü olgunun 114'i erkek ve 86'sı kız olup, cerrahi tedavi sırasında en genç hastamız 2 yaşında, en yaşlı hastamız ise 14 ve ortalama yaşları 10.3 idi. Hastaların ortalama takip süreleri 2.6 yıldır.

Hastalar en sık tümörün lokalizasyonuna bağlı ekstremitte ağrı yakınması ile hastanemize başvurdu. Patolojik kırık 18 olguda görüldü. Lokal muayenede palpasyonla hassasiyet ve şişlik özellikle yüzeysel yerleşimli tümörlerde görülüp ağrıyı takiben ikinci sıklıkta görülen semptomdu. Aksama veya ekstremitte fonksiyonel kayıp 10 olguda görüldü (Tablo 1).

Lezyonların 20 (%10)'si kemikten kaynaklanan, 86 (%43)'sı kırıktdan köken alan ve 12 (%6)'sı fibröz dokudan kaynaklanan tümördü. Tümör benzeri lezyona sahip olgu sayımız 82 (%41) idi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların başvuru şikayetleri ve yüzde dağılımı.

	Sayı	%
Ağrı	168	84
Şişlik, lokal hassasiyet	80	40
Aksama, fonksiyonel kayıp	10	5
Patolojik kırık	18	9

Tablo 2. Köken aldığı dokuya göre benign kemik tümörleri.

	Sayı	%
Osteoblastik	20	10
Kondroblastik	86	43
Fibröz doku	12	6
Tümör benzeri	82	41

Cerrahi tedavi uyguladığımız 200 benign kemik tümör olgularının 68 (%34)'i üst ekstremitede, 132 (%66)'si alt ekstremitede izlendi. Üst ekstremitede en sık tutulan 29 (%42) olgu ile humerus proksimali olup, bu lokalizasyonda en sık izlenen anevrizmal kemik kisti idi (%34.5). Elde ise en sık encondrom izlendi. Alt ekstremitede ise en sık görülen tümörler ise osteokondrom ve anevrizmal kemik kisti oldu. En sık tutulan alan diz çevresiydi (58 olgu, %44). Bu lokalizasyonda en sık izlenen yine osteokondrom (29 olgu, %50), ikinci sırada anevrizmal kemik kisti (11 olgu, %19) idi. Kondroblastomun ise en sık yerleştiği alan 5 olgu (%50) ile diz çevresiydi. Basit kemik kisti ve osteoid osteomanın alt ekstremitede en sık görüldüğü yer femur proksimali oldu. Fibröz displazi, osteoid osteoma alt ekstremitede sık görülürken, encondrom üst ekstremitede özellikle elde izlendi.

Osteoid osteoma, 18 olgu ile kemik dokudan kaynaklanan tümör olgularının %90'ı ve cerrahi tedavi uygulanan tüm benign tümörlere oranı ise %9, osteoblastoma ise 2 olgu ile %1 görüldü (Resim 1).

Osteoid osteoma tanılı 18 hastanın 10 tanesi erkek, 8'i kız olup, ortalama yaş 12 idi (7-14). Hastaların tümünde lezyon diafiz bölgesinde lokalize idi. Uzun kemiklerden en sık femur proksimali (4 olgu), tibia diafiz (3 olgu) ve femur diafiz (3 olgu) de izlendi.

Osteoid osteomaya özgü ekstremitte ağrısı hastaların tümünde asıl hastaneye başvurma nedenini oluşturdu. Gün boyunca devam eden ve özellikle geceleri ve aktivite ile artan ekstremitte ağrısı tüm hastalarda aspirin veya nonsteroid antienflamatuvar ilaç kullanımıyla belirgin olarak azalmaktaydı.

Kondroblastik tümörler içinde en sık görülen osteokondrom (52 olgu, %60) olup tüm benign tümörler içinde %26 sıklıkla görüldü. AH, 6 olgu ile kondroblastom tüm benign kemik tümörleri içinde %3 sıklıkta izlendi. Encondrom ise 2. sıklıkta görülen kondroblastik tümör olup genele oranı %12 olarak izlendi (Resim 2). Kondromiksoid fibrom ise %2 sıklıkla en az görülen kondroblastik tümördü (Resim 3,4).

Soliter osteokondrom, cerrahi tedavi uyguladığımız benign kemik tümörler içinde %24, kondroblastik tümörler içinde %56 oranında izlendi. 48 hastanın 30'u erkek, 18'i kızdı. Hastaların ameliyat olduğu andaki yaş ortalaması 12.5 (8-14 yaş) idi.

Olgularda soliter osteokondromun lokalizasyonları 17 (%35.5) olguda femur distali, 12 (%25) olguda tibia proksimali, 9 (%19) olguda humerus proksimal, 5 (%10.5) olguda fibula başı, 2 (%4) olguda ise el falanklarının distal yerleşimi, 1 (%2) olguda iliak kanat, 1 (%2) olguda ise skapula, 1 (%2) olguda femur proksimalinde idi (Resim 5).



Resim 1. Tibia diafizde osteoid osteoma.



Resim 2. Femur distalinde enkondrom.



Resim 4. Femur lteral kandilde kondroblastom.



Resim 3. Humerus proksimalde kondromiksoid fibrima.



Resim 5. Humerus proksimalinde sesil eksositoz.

Tablo 3. Kemik kökenli benign kemik tümörleri.

	Sayı	%	Genel (%)
Osteoid osteoma	18	90	9
Osteoblastoma	2	10	1

Olguların öz geçmişleri incelendiğinde femur proksimalinde osteokondromu olan bir olgu da başka bir merkezde soliter osteokondrom tanısı ile kitle çıkarımı yapılmıştı. Fibula proksimal ve femur distalinde osteokondromu olan 2 olguda düşme öyküsü vardı. Tibia proksimalinde osteokondromu olan bir olguda pedikül kırığı ile baş vurmuştu.

Enkondrom tanısı ile tedavi gören hastaların tüm benign kemik tümürlü olgulara oranı %12 idi. 24 hastanın 13'ü erkek, 11'i kız idi. Ameliyat olduklarında yaş ortalaması 12.3 idi. Lokalizasyon olarak elde; proksimal falanksta 11 olgu, metakarpda 4 olgu, orta falanksta 2 olgu olmak üzere % 71 oranında izlendi.

Çalışma grubundaki kondroblastomlu hastaların 6 (%60)'sı erkek 4 (%60)'ü kadındı. En küçük hasta 10 en büyük hasta 14 yaşında olup ortalama yaş 12.4'dü. Çalışmamızda lezyonların 2 (% 20)'si humerus proksimali; 3 (%30) tanesi femur distali (Resim 4), 2 (%20) tanesi tibia proksimali, 1 (%10)'er tanesi talus, kalkaneus ve 5. metatars yerleşimli idi.

Tablo 4. Kıkırdak kökenli benign kemik tümörleri.

	Sayı	Kıkırdak %	Genel (%)
Osteokondrom	48	56	24
Kondromiksoid fibrom	4	4.5	2
Enkondrom	24	28	12
Kondroblastom	10	11,5	5

Tablo 5. Fibröz dokudan köken alan benign kemik tümörleri.

	Sayı	%	Genel (%)
Fibröz displazi	10	-	5
Nonossifiye fibroma	2	-	1



Resim 6. Tibia proksimalde anevrizmal kemik kisti.

Fibröz displazi 10 olguda, nonossifiye fibroma ise 2 olguda izlenip tüm benign kemik tümörlerine oranı %6 idi.

Nonossifiye fibroma tanılı 2 olgudan biri femur distali, diğeri tibia proksimalinde lokalize idi. Fibröz kortikal defektili olgulardan 3'ü patolojik kırık sonrası, 2 tanesi topallama, 5 olguda ağrı yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Hastaların 6 tanesi erkek, 4 tanesi kız olup yaş ortalamaları 11.2 idi. Tutulum yerleri 3 olgu femur proksimali, 3 olgu femur distali, 2'şer olgu humerus proksimal ve tibia diafizde izlendi.

Tümör benzeri lezyonlar arasında en sık izlenen anevrizmal kemik kisti olup (58 olgu, %70), tüm benign kemik tümörlerine oranı %29, 2. sıklıkta görü-

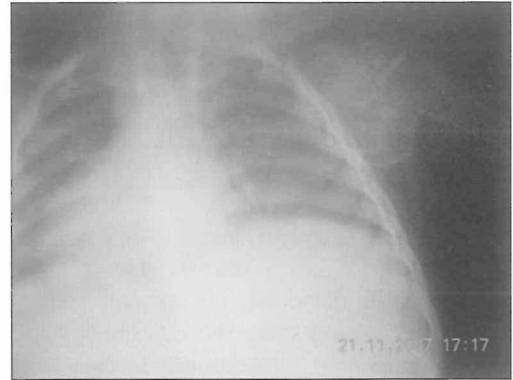
len basit kemik kistin (19 olgu, %23) ise %9.5'du (Resim 6). Kondromiksoid fibrom ise 5 olgu ile en az görülen tümör benzeri lezyondur.

Basit kemik kisti tanısı bulunan 19 çocuğun 12'si erkek 7'si kız olup yaş ortalaması 9'du. Kist 5 olguda humerus proksimali, 4 olguda femur proksimali, 2 olguda femur diafiz, tibia distali, birer olgu tibia proksimali, humerus diafiz, femur distal, kalkaneus, asetabulumda ve iliak kanatta görüldü (Resim 7).

Çalışma grubundaki eozinofilik granülomlu 5 hastanın 3'ü erkek, 2'si kızdı. En küçük hasta 2 en büyük hasta 9 yaşında olup ortalama 6.4'dü. İki olgumuz femur diafiz, birer olgu humerus diafiz, iliak kanat ve skapulada izlendi (Resim 8).



Resim 7. Humerus diafizde basit kemik kisti.



Resim 8. Skapulada eozinofilik granülom.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüm tümörler içinde kemik tümörleri %0.2'lik bir oranla, nadir görülmekle birlikte özellikle genç yaş popülasyonunda 3. sırada karşılaşılan bir tümör olup iş gücü kaybı, tanı ve tedavideki olası yaklaşım problemleri açısından önemlidir. Kemik tümörleri erkeklerde daha çok görülür ve erkek/kadın oranı 15-19 yaş grubunda 1.7; 20-24 yaş grubunda ise 1.6'dır (3).

Tedavi edilen 200 pediatrik benign kemik tümörlü olgunun %57'si erkek ve %43'ü kız olup, cerrahi tedavi sırasında ortalama yaşları 10.3 idi. Hastaların ortalama takip süreleri 2.6 yıldır. Tedavi uyguladığımız benign kemik tümör olgularının %34'ü üst ekstremitede, %66'sı alt ekstremitede izlendi. Üst ekstremitede en sık tutulan yer humerus proksimali (%42) olup, bu lokalizasyonda en sık izlenen tümör %34.5 ile anevrizmal kemik kisti oldu. Elde ise en sık encondrom izlendi. Alt ekstremitede en sık görülen tümörler osteokondrom ve anevrizmal kemik kisti oldu. En sık tutulan alan diz çevresiydi (%44). Hastalar en sık tümörün lokalizasyonuna bağlı ekstremitte ağrı yakınması ile hastanemize başvurdular. Patolojik kırık %9 oranında görüldü. Lokal muayenede palpasyonla hassasiyet ve şişlik özellikle yüzeysel yerleşimli tümörlerde görülüp ağrıyı takiben ikinci sıklıkta görülen semptomdu. Aksama veya ekstremitede fonksiyonel kayıp %5 olguda görüldü.

Tümörlü bir hastayı değerlendirmede ilk adım anamnezdır. Ayrıntılı anamnezde yaş, cinsiyet, semptomların türü ve süresi, kitlenin lokalizasyonu ve öncesinde herhangi bir travma olup olmadığı dikkatlice sorgulanmalıdır. Hastaların başlangıçtaki şikayetleri sıklıkla ağrı, ele gelen kitle ve fonksiyonel kısıtlımadır.

Ağrı en sıklıkla rastlanılan semptomdur. Benign tümörler mekanik olarak basıya veya patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısızdır. İstisna olarak osteoid osteoma aspirinle geçen gece ağrıları ile karakterize selim bir kemik tümörüdür (4).

Palpabl bir kitlenin varlığı fizik muayenede önemli bir bulgudur. Muayenede kitlenin boyutu, kıvamı, hareketliliği ve palpasyonla hassasiyeti araştırılmalıdır. Hızlı büyüyen lezyonlar genellikle malignite lehine algılanmalıdır. Palpasyonla hassasiyet aktif bir süreci gösterir ve bir inflamatuvar cevaba bağlıdır. Bir abse veya infeksiyon çok ağrılıdır ve genellikle eritem, ödem, lenfanjit, adenopati gibi inflamasyonun diğer bulgularıyla birlikte. Fakat orta derece bir hassasiyet aktif bir neoplastik süreci ve hassasiyetin

olmaması da sessiz bir lezyonu akla getirir. Noktasal hassasiyet osteoid osteoma gibi lezyonların göstergesidir.

Tümörün mekanik etkisi ile veya etkilenen kompartman kaslarının kontraksiyonu sonucu eklem hareketlerinde azalma gözlenebilir. Tümör direkt olarak eklemi etkileyebildiği gibi, eklemeye yakın lokalizasyon gösteren tümörlerde reaktif sinovit sonucu eklem hareketleri kısıtlanır. Kemik tümörü nedeniyle kas atrofisi gözlenmez ve antalgik topallama olabilir (5).

Tümör dokusunun sinirleri etkilemesine bağlı ağrı, parastezi, hipoestezi ve motor güçsüzlük gözlenebilir. Patolojik olarak tümör dokusu siniri çepeçevre sarmış veya siniri kemiğe ya da fasyaya doğru sıkıştırmış olabilir.

Öncesinde semptomları olmaksızın patolojik kırık ile başvuran bir çocuk, sıklıkla korteksi tedrici olarak zayıflatan bir kemik lezyonuna sahiptir, bu da kistik lezyondan kaynaklanan yorgunluk kırığı ile sonuçlanır (6).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri genellikle yetersizdir. Ayırıcı tanıda bazı özel testler kullanılabilir. Örneğin; tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı, tümör ile infeksiyon arasında ayırıcı yardımcı olur. Serum kalsiyum, fosfor, alkali ve asit fosfatazlar, laktat dehidrogenazlar tümöre spesifik bulgular verebilir. Alkali ve asit fosfataz yüksekliği ve hiperkalsemi metastatik kemik tümörlerinde ve metabolik kemik hastalarında görülebilir. Spesifik tümör belirteçlerinden prostat spesifik antijen metastatik prostat kanserinde, serum immünoelektroforezi multipl myelomda tanısal bilgiler verebilir (7).

Kemik tümörlerinde radyoloji, klinik muayenenin tamamlayıcısıdır ve hatta çoğu kere klinik muayeneden elde edilen bilgilerden daha fazlasını verir. Radyolojik muayenede amaç, tümörü taklit edebilecek diğer patolojileri ayırt etmek, tümörün doğası ve uzanımı konusunda bilgi edinmek, biyopsi için uygun dokuyu saptamak ve tedavinin takibidir (7). Radyolojik tetkikler hastaya ait yaş, cinsiyet, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları gibi bilgilerle birlikte değerlendirilmelidir. Çünkü, pek çok kemik tümörü ve tümör benzeri lezyon belirli bir yaş grubunda ve belirli bir anatomik bölgede görülme eğilimi gösterir.

Kemik tümörlerinde radyografi, ilk ve temel yöntemdir. Ucuz ve yaygın olması, kolay elde edilmesi ve tümörlerin histopatolojik yapısı hakkında güvenilir bilgi vermesi nedeniyle kemik tümörlerinin değeri

dirilmesi röntgen ile başlar. Kemik tümörlerinin radyolojisinde başlıca amaç, lezyonu karakterize etmek veya tanı listesini daraltmaktır. Hastaya yaklaşımda sonraki adımın ne olacağı büyük ölçüde radyografiden elde edilen bilgiye göre belirlenir. Radyologa özellikle benign kemik lezyonlarında önemli bir rol düşer. Pek çok benign kemik tümörü ve tümör benzeri lezyonun tanısı radyografi ile konulabilir ve ek radyolojik incelemeye veya biyopsiye gerek kalmaz (8).

Radyografik görünüme göre 4 olasılık mevcuttur. Birincisi lezyon röntgenografik olarak tamamen benign özelliklere sahiptir ve ileri incelemeye gerek yoktur. Örnek olarak, nonossifiye fibrom, asemptomatik fibröz displazi veya osteokondrom verilebilir. İkinci grupta lezyon büyük olasılıkla benign ancak klinik ve radyografik olarak periyodik izlemi gerekmektedir. Enkondrom ve tedavi gerektirmeyen basit kemik kisti bu gruptadır. Üçüncüsü kondroblastom gibi agresif özelliklere sahip ve patolojik kırık riski taşıyan ve elektif cerrahi ile tedavi edilmesi gereken kemik tümörleridir. Son grupta ise, radyolojik olarak malign olan kemik tümörleridir. Biyopsi ve kesin tedavi öncesi evrelenmesi gerekir (9).

Bilgisayarlı tomografi soliter kemik lezyonlarının tanısında, konvansiyonel radyografinin sınırlı kontrast rezolüsyonu, kompleks iskelet anatomisi veya kemiklerin süperpozisyonu gibi sebeplerle yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Bilgisayarlı tomografi, osteoid osteomada görülen nidusun cerrahi tedavisi için yerinin belirlenmesinde faydalıdır (Resim 9) (10).

Manyetik rezonans görüntüleme müskuloskeletal sistem tümörlerinin evrelemesinde neredeyse vazge-

çilmezdir. Kemik tümörlerinin uzanımının belirlenmesinde en değerli yöntem kabul edilir. Tümörün komşu kas kompartmanlarına, nörovasküler yapılar, fiz plâğına ve ekleme invazyonunu saptayabilir. Malign veya potansiyel olarak malign olduğu düşünülen çevre iskeletin kemiğe komşu lezyonları manyetik rezonans görüntüleme ile evrelenir (10).

Sintigrafi kemik oluşumunu ve kan akımını ortaya koymada kullanılır ve kemik lezyonlarını spesifik olmayan şekilde gösterir. Klinik önemi cerrahi operasyon sınırının belirlenmesi ve evrelemedir. Sintigrafi kemik metastazlarını ortaya koymada direkt radyografilere göre daha duyarlı ve daha ekonomiktir. Normal bir sintigrafi kuvvetle bir lezyonun selim olduğunu gösterir, fakat anormal bir sintigrafi selim bir lezyonu habisten ayıramaz. Sintigrafide sıcak olan selim lezyonlar osteoid osteoma, osteoblastoma, anevrizmal kemik kisti ve fibröz displaziye içerir. Soğuk lezyonlar ise eozinofilik granülom ve myelomu içerir (11).

Değerlendirme evrelendirme sürecinde biyopsi en son aşamadır. Biyopsi tüm malign tümörlerin tedavisinde gerekir ve çoğu olguda benign lezyonların tedavisinde de gerekebilir. Biyopsi olmaksızın radyografik tanı sık olarak basit kemik kisti, fibröz kortikal defekt, osteokondrom gibi çeşitli benign lezyonlar için güvenle konabilir.

Biyopsi açık-kapalı veya insizyonel-eksizyonel olabilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi 0.7 mm çaplı ince bir iğne ile uygulanabilir. Tanısal güvenilirliği tecrübeli merkezlerde %96 civarındadır. Dezavantajı az miktarda hücre incelendiği için sağlıklı bir tanıya götürebilmesidir. Trocar biopsisi lokal veya genel anestezi ile uygulanabilir. Tru-cut ya da benzeri biyopsi iğneleri kullanılabilir. 2-3 mm çaplı iki veya üç hücre sütununun alınmasını sağlar. Eksizyonel biyopsi bazen orjini bilinmeyen bir tümör cerrahi diseksiyon ile ekspoze edildikten sonra tümü ile çıkarılma yoluna gidilir. Genelde yumuşak doku tümörlerinde tercih edilir, büyük ve malignite şüphesi olan tümörlerde hatalı bir uygulamadır ve sonuç malignite lehine ise lezyonun rezeksiyonu yetersiz kalmıştır ve nüks büyük oran ile kaçınılmazdır. İnsizyonel biyopsi tüm kemik ve yumuşak doku kitleler için kullanılabilir. İnsizyonel biyopside kullanılacak insizyon bir sonraki definitif cerrahinin insizyonuna göre planlanarak yapılmalıdır (12-14). Kesinlikle tranvers insizyonlar kullanılmamalıdır. Kitle ekspoze edilirken intermusküler yollar değil, intramusküler yollar tercih edilerek böylece hem nörovasküler yapıların kontaminasyonu önlenir hem de aralığa komşu tüm yumuşak dokular



Resim 9. Femur distalinde osteoid osteoma, bilgisayarlı tomografi kesiti.

değil yalnızca tek adeninin fedası ile rezeksiyon gerçekleştir. Esas cerrahi sırasında biyopsi traktı cildi, cilt altı, diğer yumuşak dokular ve kemik birlikte çıkartılmalıdır (15,16).

Sonuç olarak kemik tümörlü olguya sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Benign tümörler mekanik olarak baskıya ya da patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısız olmalarına rağmen yine de en sık başvuru şikayetin ağrı olduğu gözden kaçırılmamalıdır. En sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu palpabl bir kitle varlığıdır. Her hasta görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmeli ve uygun biyopsi yöntemleri ile tanısal yaklaşım sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 2003;415:4.
2. Karakurt L, Yılmaz E, Varol T, Özdemir H. Dirsekte soliter osteokondroma bağlı gelişen unlar sinir basısı: Olgu Sunumu. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38:291-4.
3. Lawrence W JR. Soft tissue sarcomas in adults and children: A comparison. *Cancer J Clin* 1994;44:197-9.
4. James O, Johnston; Tumors in orthopedics. *Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics*, Harry B. Skinner, 1995:236-314.
5. Herring JA, (editor). *Benign musculoskeletal tumors. In: Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002:1897.*
6. Kerns LL, Simon MA. *Surgical theory, staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. Orthop Clin North Am* 1996;27:473.
7. Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. *Klinik Değerlendirme ve Görüntüleme*, 2005:27.
8. Woertler K. Benign bone tumors and tumors like lesions: Value of cross sectional imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1320.
9. Sundaram M. Magnetic resonance imaging for solitary lesions of bone: When, why, how useful? *J Orthop Sci* 1999; 4:383
10. Magid D. Two-dimensional and three dimensional computed tomographic imaging in musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 1993;31:425.
11. Simon M, Kirschner P. Scintigraphic evaluation of primary bone tumors. *J Bone Joint Surg* 1980;62-A:758.
12. Mankin HJ, Langin TA, Spanier SS: The hazards of the biopsy, *J Bone Joint Surg* 1996;78-A:656-63.
13. Aboulaia AJ: Biopsy. *Instr Course Lect* 1999;48:587-90.
14. Buckwalter JA, Brandser EA: Metastatic disease of the skeleton. *Am Fam Physician* 1997;55:1761-8.
15. Simon MA, Springfield D. *Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers* 1998; 357-91
16. Marcove RC, Arlen M. *Atlas of bone pathology with clinical and radiographic correlation, based on H L Jaffe. S course. Lippincott Company, 1992.*



Triple Negatif Meme Kanseri Hastalarda Aksiller Lenf Nodu Tutulumu Farklılık Gösterir mi?

Is Axillary Lymph Node Metastases Different in Triple Negative Breast Cancer Patients?

Suat KUTUN¹, Haluk ULUCANLAR¹, Aybala AĞAÇ¹, Oğuz TARCAN¹, Abdullah ÇETİN¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup meme kanseri araştırmalarında özellikle son yıllarda immünohistokimyasal markerlar giderek artan bir oranda önem kazanmakta ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmaktadır. Çalışmamız T2 tümörü bulunan Evre 2 meme kanserli 108 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamına Stewart transvers insizyonu ile modifiye radikal mastektomi ve Level I-II-III düzeyinde aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta). Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi 1 tanesi, herhangi 2 tanesi veya her 3 reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) olarak kabul edildi ve bu 2 grup dissekte edilen toplam lenf nodu sayısı ve ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından 2 Sample-T-testi ile karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında dissekte edilen toplam lenf nodu sayısı ve ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak prognoz değerlendirmesinde efektif bir öngörü vadeden bu antijenin ileri araştırma ve çalışmalarla aydınlatılabileceği ve meme kanseri tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli rol oynayabileceği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Triple negatif, meme kanseri, prognoz.

SUMMARY

Tumor markers are becoming increasingly important in breast cancer research because of their impact on prognosis, treatment, and survival, and because of their relation to breast cancer subtypes. 108 Stage2 breast cancer patient with T2 tumour included the study. All of the patients underwent modified radical mastectomy with Stewart transvers incision and Level I-II-III axillary dissection. Group 1: Estrogen Receptor (ER) negative, Progesterone receptor (PR) negative, Her2 Receptor (Her2) negative patients (46 patients). Group 2: Any of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR) or Her2 Receptor (Her2) positive patients (62 patients). This two groups compared in respect to average number of dissected total lymph nodes and number of average positive lymph nodes. Data showed that there is no significant difference between two groups in respect to average number of dissected total lymph nodes and number of average positive lymph nodes. To our study we think that it is important to clarify this entity with further investigations because of its possible role in diagnosis and management of different treatment modalities.

Key Words: Triple negative, breast cancer, prognosis.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olması sebebiyle hakkında en çok araştırma ve çalışma yapılan alanlardan biri olup son yıllarda özellikle markerlarla ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Bu kapsamda mevcut çalışmamızla östrojen, progesteron ve Her2 reseptörleri açısından negatif olan hastalarda aksiller lenf nodu durumunun diğer subgruplara oranla özellik arzeden yönlerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

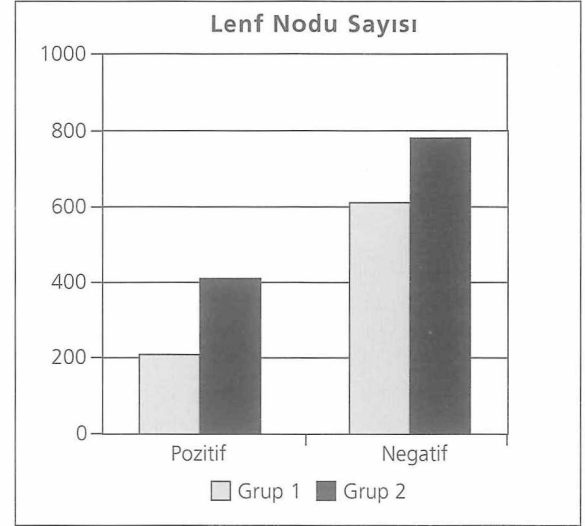
Çalışmamız T2 tümörü bulunan Evre 2 meme kanserli 108 hastada gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların preoperatif histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinoma olarak rapor edilmiş olup hastaların tamamına stewart transvers insizyonu ile modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Mastektomi esnasında cooper ligamanları spesimene dahil edildi ve aksiler disseksiyon tüm hastalarda Level I-II-III düzeyinde gerçekleştirildi. Aksiller disseksiyon sınırları; üst sınır M. Pectoralis Major'un posterolateral sınır ile aksiler ven, medial sınır klavikpektoral fasia veya Hallstead ligamanı, lateral sınır M. Latissimus Dorsi'nin ön kenarı ve alt sınır anguler venin torakodorsal ven ile birleştiği yer olarak belirlendi. Hastalar postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta). Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her 3 reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) olarak kabul edildi.

Bu iki grup toplam disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı ve invaziv duktal karsinoma tutulumu bulunan ortalama lenf nodu sayısı açısından karşılaştırıldı.

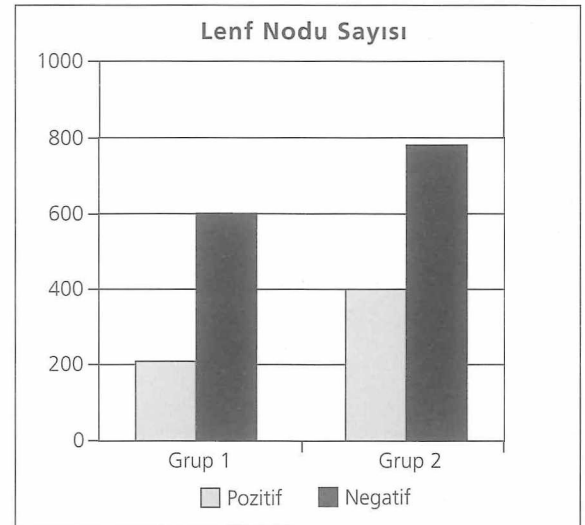
BULGULAR

Grup 1: ER açısından negatif, PR açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta) ve Grup 2: ER, PR, Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her üç reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) toplam disseke edilen ortalama lenf nodu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.878$) (Şekil 1,2).

Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif,



Şekil 1. Grup 1 ve Grup 2'de disseke edilen pozitif ve negatif lenf nodu durumu.



Şekil 2. Grup 1 ve Grup 2'de disseke edilen lenf nodu sayıları.

Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta) ve Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her üç reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (0.247) (Tablo 1,2).

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup; araştırmalarda özellikle son yıllarda immün-histokimyasal markerlar giderek artan bir oranda

Tablo 1. Her iki grupta toplam disseke edilen ve pozitif raporlanan lenf nodu sayıları.

Pozitif lenf nodu sayısı	Toplam disseke edilen lenf nodu sayısı	Ortalama pozitif lenf nodu sayısı	Pozitif lenf nodu sayısı	Toplam disseke edilen LN sayısı	Ortalama pozitif lenf nodu sayısı
0	9	0.00	0	9	0.00
0	17	0.00	31	31	1.00
10	32	0.31	0	23	0.00
1	27	0.04	3	10	0.30
0	9	0.00	6	28	0.21
0	25	0.00	47	49	0.96
0	17	0.00	7	28	0.25
0	14	0.00	4	25	0.16
8	13	0.62	6	19	0.32
4	40	0.10	4	19	0.21
11	18	0.61	0	16	0.00
11	22	0.50	4	16	0.25
0	26	0.00	5	22	0.23
4	20	0.20	8	18	0.44
4	8	0.50	0	25	0.00
6	13	0.46	2	18	0.11
1	20	0.05	7	17	0.41
4	25	0.16	1	16	0.06
5	33	0.15	9	20	0.45
5	22	0.23	11	26	0.42
8	17	0.47	1	6	0.17
3	17	0.18	13	21	0.62
2	22	0.09	4	22	0.18
3	20	0.15	7	33	0.21
4	16	0.25	4	28	0.14
0	12	0.00	10	22	0.45
3	17	0.18	5	16	0.31
3	17	0.18	7	12	0.58
5	16	0.31	0	33	0.00
9	12	0.75	2	15	0.13
20	22	0.91	0	10	0.00
26	32	0.81	1	18	0.06
11	24	0.46	11	24	0.46
11	32	0.34	2	4	0.50
7	15	0.47	0	13	0.00
5	18	0.28	2	23	0.09
3	33	0.09	6	18	0.33
11	22	0.50	8	17	0.47
2	16	0.13	22	22	1.00
4	35	0.11	9	14	0.64
8	27	0.30	9	26	0.35
13	23	0.57	9	15	0.60
16	32	0.50	16	35	0.46
3	11	0.27	1	21	0.05
5	12	0.42	13	14	0.93
11	32	0.34	2	18	0.11
			3	30	0.10
			6	13	0.46
			6	9	0.67
			26	33	0.79
			6	41	0.15
			25	39	0.64
			2	9	0.22
			11	32	0.34
			17	31	0.55
			0	15	0.00
			7	14	0.50
			8	13	0.62
			9	33	0.27
			1	21	0.05
			17	23	0.74

Tablo 2. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

2-Sample T Testi	Fark Kat sayısı	95%CI	t	p	df	
Disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı	- 0.25	- 3.49; 2.99	- 0.15	0.878	102	ns
Ortalama pozitif lenf nodu sayısı	- 0.0578	- 0.1562; 0.040	- 1.16	0.247	102	ns

ns: İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki (fark) bulunamamıştır.

önem kazanmakta ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmaktadır. İmmünohistokimyasal markerların prognoz, sağkalım ve meme kanseri alt gruplarıyla ilişkisi ve tedavi modilitelerine yön verebilme potansiyeli belirginleştikçe daha da fazla önem arzeder duruma gelmiştir. Bu bağlamda çalışmalar yol aldıkça "triple negatif" adı altında Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR) ve Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif özel bir immünohistokimyasal grup oluşmuştur (1). Bu grubun belirgin özelliklerinden biri hastaların sıklıkla 40 yaşın altındaki kadınlardan oluşması olup diğer immünohistokimyasal alt gruplara kıyasla daha kötü prognoza sahiptirler (1-3). Prognostik olarak önem arzeden bu durumun olası nedenlerinden biri arasında triple negatif olarak adlandırılan grup tümörlerin diğer gruplara oranla daha az differansiye olması ve daha çok bazal alt grubu şeklinde görülme sıklığının yüksek olması sayılabilir (4). Bu hastalar özellikle uzak metastaz açısından takip edildiğinde tanı sonrası ilk 5 yılda uzak metastaz oluşma sıklığındaki artış oldukça anlamlıdır ve bununla birlikte triple negatif grupta uzak metastaz oluşma zamanı tanı sonrası 3. yılda pik yaparken diğer gruplarda takip boyunca risk sabit kalmıştır (5). Yine başka bir çalışmada triple negatif subgrup uzak metastaz riski artışında bağımsız bir parametre olarak nitelenmiş ve diğer subgruplarla karşılaştırıldığında uzak metastaz oluşumu açısından anlamlı fark göstermiştir. Öte yandan lokal rekürrens açısından diğer subgruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Yinede triple negatif subgrup kötü prognoz belirleyicisi olarak göz önünde tutulmuştur (6).

Tüm meme kanserlerinde olduğu gibi triple negatif meme kanseri sub grubunda da aksiler lenf nodu durumu hem prognoz tahmini yapmada ve hem de tedavi modalitelerini yönetmede hala birincil önem taşıyan parametrelerden biri olmayı sürdürmektedir (2,7). Birçok çalışmada da yine bu grupta immünohistokimyasal parametreler yanında risk değerlendirilmesinde primer parametrelerin öncelikle tümör büyüklü-

ğü ve aksiler lenf nodu durumu olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (2). Özellikle aksiller lenf nodu metastazının zaman bağımlı bir süreç mi yoksa tümörün agresiflik derecesiyle mi daha yakından ilintili olduğu belirsizliğini korumaktadır. Aynı evre tümörlerde aksiler lenf nodu metastazı yoğunluğunu tümörün agresiflik derecesiyle bağdaştıran görüşler de mevcuttur (8).

Son yıllarda meme kanseri tedavisinde konservatif yaklaşımların ağırlık kazanmasıyla sentinel lenf nodu değerlendirmesi kapsamında aksiler lenf nodu disseksiyon genişliği de sıklıkla tartışılan bir antite haline gelmiştir. Geniş aksiler lenf nodu disseksiyonunun özellikle erken evre kanserlerde lokal rekürrensi engelleme konusunda sentinel lenf nodu örneklemesine kıyasla anlamlı fark meydana getirmediğini belirten çalışmalara rağmen; öncelikle ve bilhassa adjuvan kemoterapi planlanmasında aksilla değerlendirmesinin önemi açıktır ve bu açıdan hala primer parametrelerden biri olmayı sürdürmektedir. Adjuvan kemoterapi planlaması açısından ele alınacak olursa sistemik adjuvan kemoterapinin temel olarak aksiler lenf nodu durumu baz alınarak değerlendirildiği bilinmektedir. Yine survey belirlemede de aksiler lenf nodu durumunun en faydalı prediktör olduğu bilinmektedir (9,10). Diğer bir açıdan ele alındığında yapılan araştırmalar göstermiştir ki hasta; hastalığı, uygulanacak prosedürler ve muhtemel tedavi modaliteleri açısından yeterince aydınlatıldığında çoğu kadın; kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı, lenfödem gibi olası morbiditeleri göz önüne alarak değerlendirip kabul ederek geniş aksiler disseksiyon talep etmektedirler.

Tüm bu bilgiler ışığında mevcut çalışmamızla bizler son yıllarda önemini giderek artıran bir antite olan "triple negatif subgrup" olgusunu aksiler disseksiyon penceresinden ele almayı amaçladık. T2 tümöre sahip Evre 2 hasta grubunda geniş aksiler disseksiyon yapılarak triple negatif subgrupta aksiler lenf nodu tutulum oranları diğer subgruplardan oluşmuş grupla karşılaştırıldı. Sonuçta özellikle uzak metastaz riskini artırarak prognoza olumsuz yönde etki eden

bu immünohistokimyasal antitenin aksiller hastalık açısından farklılık arzetmediği sonucuna ulaşıldı. Sonuç olarak prognoz değerlendirmesinde efektif bir öngörü vadeden bu antitenin ileri araştırma ve çalışmalarla aydınlatılabileceği ve meme kanseri tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli rol oynayabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
3. Lerma E, Peiro G, Ramon T, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol*. 2007 Sep 21
4. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
5. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
6. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5652-7. Epub 2006 Nov 20 Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1294-5; author reply 1295-6.
7. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2334-40.
8. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:140-9.
9. Marschall J, Nechala P, Colquhoun P, Chibbar R. Reassessing the role of axillary lymph-node dissection in patients with early-stage breast cancer. *Can J Surg* 2003;46:285-9.
10. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):279-86; discussion 286-7.



Cerrahi Tedavi Uyguladığımız Uzun Kemik Yerleşimli Pediatrik Osteoid Osteoma Olgularımız

Surgically Treated Long Bone Osteoid Osteoma Cases

Murat ARIKAN¹, Deniz GÜRLER¹, Şafak GÜNGÖR¹, Yaman KARAKOÇ¹, Erdal METİN¹, Ali ATALAY¹, Tolga KOŞAR¹

¹ SB Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Osteoid osteoma osteoid kemik doku üretimi ile karakterize benign bir tümördür. Genç hastalarda daha sık olup en yaygın lokalizasyonu proksimal femurdur. En sık semptom ağrıdır, geceleri daha belirgindir ve salisilatlarla dramatik olarak cevap verir. Bilgisayarlı tomografi nidusun lokalizasyonun gösterilmesi ve cerrahi planın yapılmasına olanak sağlar. İntralezyonel küretaj sonrası ağrı tamamen geriler.

Anahtar Kelimeler: Osteoid osteoma, uzun kemik, nidus.

SUMMARY

Osteoid osteoma is a benign tumor characterized by producing osteoid tissue. It occurs more frequently in young patients and the most common localization is proximal femur. The almost constant and often symptom is pain, increases during the night and relieved by salicylates dramatically. The computed tomography always demonstrates the nidus and its localization, thus permitting and adequate surgical plan. Pain regresses completely after intralesional curettage.

Key Words: Osteoid osteoma, long bone, nidus.

GİRİŞ

Osteoid osteoma, küçük boyutu ve sınırlı büyüme kapasitesi ile oransız şiddetli ağrı yakınması ile dikkati çeken, net sınırları ve çevresindeki bölgede reaktif kemik oluşumu göstermesi ile karakterize osteojenik bir tümördür (1).

Selim kemik tümörleri arasında osteokondrom ve nonossifying fibromdan sonra 3. sıklıkla görülür. Osteoid osteomanın tüm kemik tümörleri arasında görülme sıklığı %2-3, tüm selim kemik tümörleri arasında görülme sıklığı %11-12 civarındadır (2). Erkeklerde kadınlara oranla 2 kez daha sık görülür ve çoğunlukla 2. ve 3. dekatlarda izlenir (3).

Osteoid osteoma tüm kemiklerde lokalize olabilir, ancak yassı kemiklerden çok uzun kemikleri seçer

(5). Alt ekstremitelerde üst ekstremitelere oranla daha sık rastlanır (6). En sık görüldüğü kemik femurdur. İkinci sırada tibia yer alır (7). Olguların yarısından fazlasında %57 oranında lezyon bu iki kemikten birindedir (8). Olguların %20'sinde el ve ayak kemiklerinde yerleşim mevcuttur. Olguların %10'u vertebrada lokalizedir.

Osteoid osteoma kemikte bazı bölgeleri tercih eder. Femur proksimal kısım özellikle küçük trokanterin medial, boyun ve intertrokanterik bölge ile tibianın proksimal kısmı bu lokalizasyonlardan başlıcalarıdır (9).

Ağrı ılımlıdan şiddetliye kadar değişebilir, tipik olarak sürekli artma eğilimindedir, istirahatla geçmez tam tersine geceleri artar. Klinik olarak en belirgin özelliği nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve salisi-

latlara dramatik cevap veren lokalize ağrıdır. Ağrı hasta tarafından her zaman iyi lokalize edilemez, eklem yakınına vurabilir, yansıyabilir (11).

Osteoid osteomada ağrı en belirgin bulgu olmasına karşın nadir de olsa hiç bulunmayabilir (5). Yapılan geniş serili bir çalışmada %1.70 oranında ağrısız osteoid osteomada lezyon, özellikle kalın olmayan bir yumuşak doku tabakasıyla birlikte giderek lokalize bir şişlik oluşur ki bu, fusiform bir kemik genişlemesi biçiminde palpe edilebilir (6). Bu sert, simetrik, pürtüksüz şişliğin en belirgin kısmında lezyona karşı oluşan periosteal reaksiyona bağlı olarak maksimal hassasiyet mevcuttur. Bazen lokal olarak şiddetli bir şişlik belirebilir, ancak sıklıkla şişlik palpe edilmese de o bölgede hassas, keskin lokalize bir nokta gösterilebilir (4). Olguların hemen hemen hepsinde lokal ısı artışı veya hiperemiye rastlanmaz. Nadirde olsa vazomotor değişikliklere bağlı olarak hafif lokal ısı artışı saptanabilir, örneğin, tibia mediali, fibula distali gibi yüzeysel yerleşimli kemiklerde lokal şişlik, kızarıklık ve ısı artışı görülebilir, ancak lezyona bağlı ateşe hiç rastlanmamıştır (12).

Kemik tümörlerinin bir kısmında görülen patolojik kırığa, osteoid osteoma olgularında hiç rastlanmamıştır (14).

Çocuklarda uzun kemiklerin osteoid osteoması kemiğin uzamasına ve eğilmesine neden olabilir. Omurgada lokalize olduğunda kas spazmı, sinir kökü irritasyonu ve skolyoza neden olur (12).

İlgili ekstremitenin ağrı nedeniyle kullanılmamasına bağlı olarak kas atrofisinin gelişmesi çoğu hastada görülen bir durumdur. Kas atrofisi esas olarak alt ekstremitelerde yerleşik lezyonlarda mevcuttur ve geniş bir dizide yapılan çalışmada olguların %23'ünde saptanmıştır. Lezyon bir ekleme yakınsa şişlik, hareket kısıtlılığına yol açabilir (4).

Osteoid osteoma konvansiyonel radyografide genellikle intrakortikal yerleşimli ve nidus olarak adlandırılan küçük (< 1 cm), yuvarlak veya eliptik radyolüsen bir alan olarak görülür (Resim 1) (13). Nidus birkaç cm'ye kadar ulaşabilen kalın, düzgün, konveks ve homojen bir periost reaksiyonu ile çevrelenir ve bu sklerotik alanın varlığı bazen nidusun görülmesini engelleyebilir (15).

Bilgisayarlı tomografi nidusun en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir (Resim 2) (24). Preoperatif planlamada da çok büyük önem arz etmektedir. Bilgisayarlı tomografi lezyonun yayılımını tam olarak belirleyebilir ve bu şekilde boyutlarının ve yerleşimi-



Resim 1. Femur proksimalinde osteoid osteoma.



Resim 2. Femur proksimalinde osteoid osteomanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

nin lokalizasyonuna olanak sağlar. Özellikle lezyonun çok küçük olduğu (< 3 mm) veya yoğun periost reaksiyonu nedeniyle nidusun radyografik olarak saptanamadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi çok yardımcı bir tetkiktir (16).

Osteoid osteoma uzun kemiklerde lokalize olduğu zaman Brodie absesiyle ayırıcı tanıya gitmek gerekir. Brodie absesinde radyografide, nidus ile benzer görünümde. Absenin boyutu ufak ise bunun oval değil de çoğu kez yuvarlak olduğu, sınırlarının düzenli olmayıp çevre reaktif sklerotik kemiğe düzensiz kanallar ile uzanım göstermesi, çevresinde osteoid osteomaya kıyasla daha az reaktif kemik bulunduğu

akılda tutulmalıdır (3). Klinik olarak abse lokalizasyonunda ısı artışı ve şişlik belirgindir. Ayrıca, bu durumda yapılacak olan hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein tetkiklerinde abse ve osteomyelitte bu değerlerde belirgin olarak artış görülürken, osteoid osteomada bu değerler normal olarak görülmektedir. Lezyonun aspirasyonu ve açık biyopsisi ile tanı kolaylıkla konulur. Osteoid osteoma ile osteoblastoma histolojik görünümünden çok, boyut, lokalizasyon, klinik ve radyolojik bulgularına göre ayırt edilmelidirler. Histolojik olarak ayırıcı tanıya gidilmesi gereken bir durumda osteosarkomdur. Tüm klinik ve radyolojik bulgular histolojiyle birlikte ele alınacak olursa osteosarkoma ile osteoid osteomanın ayırt edilmesinde hiç kuşku duyulmaz ancak sadece histolojik preparat dikkate alınacak olursa, bazen aktif (stage 2) osteoid osteomalarında görülen aktif artmış metabolizmalı saha tek başına değerlendirilebilir ve osteosarkoma karıştırmak mümkün olabilir (3).

Osteoid osteoma standart olarak cerrahi yöntemle tedavi edilmekle birlikte lezyonun spontan iyileşen ve kendi kendini sınırlayan karakterde olması nedeniyle uzun süre salisilat ve/veya NSAİİ ile de başarılı sonuçlar alınmıştır (5).

Konservatif tedavinin kesinlikle kontrendike olduğu durumlar: Osteoid osteoma tanısı kesin değil ise, ilaçlara (salisilat, NSAİİ) karşı aşırı duyarlılık varsa, progresif deformite varsa, ağrı çok şiddetli ise ve çok uzun süreli ise lezyon kolay ulaşılabilecek bir bölgede ise medikal tedavi kontrendikedir (4).

Cerrahi şiddetli ağrısı olan veya uzun dönemli medikal tedaviyi kabul edenler dışında sıklıkla endikedir (11). Nidusun en blok eksizyonu ile klinik tabloda ani belirgin ve kalıcı bir düzelme görülür (Resim 3). Ameliyattan sonra osteoid osteomaya özgü ağrının geçmesi 1 ayı bulabilirse de bu süre ortalama 4 gündür (5).

Osteoid osteomanın klasik cerrahi tedavisi lezyonu marjinal ya da geniş en blok rezeksiyonudur. Bu yöntemde nidusun tam olarak eksizyonu mümkünse de özellikle yük taşıyan kemiklerin femur, tibia gibi kemiklerin kortikal yerleşim lezyonlarında çıkartılan kemik parçasının büyük olması nedeniyle gerek operasyon sırasında gereksede operasyon sonrasında patolojik kırık olabileceğinden kortikospongioz greft, internal fiksasyon veya uzun süre eksternal tespit, immobilizasyon gerekebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en blok rezeksiyon uygulanan olgularda nüks oranı %4.5 ve patolojik kırık oluşma riskide %4.5 olduğu gösterilmiştir. Intralezyonel küretaj uygulanan

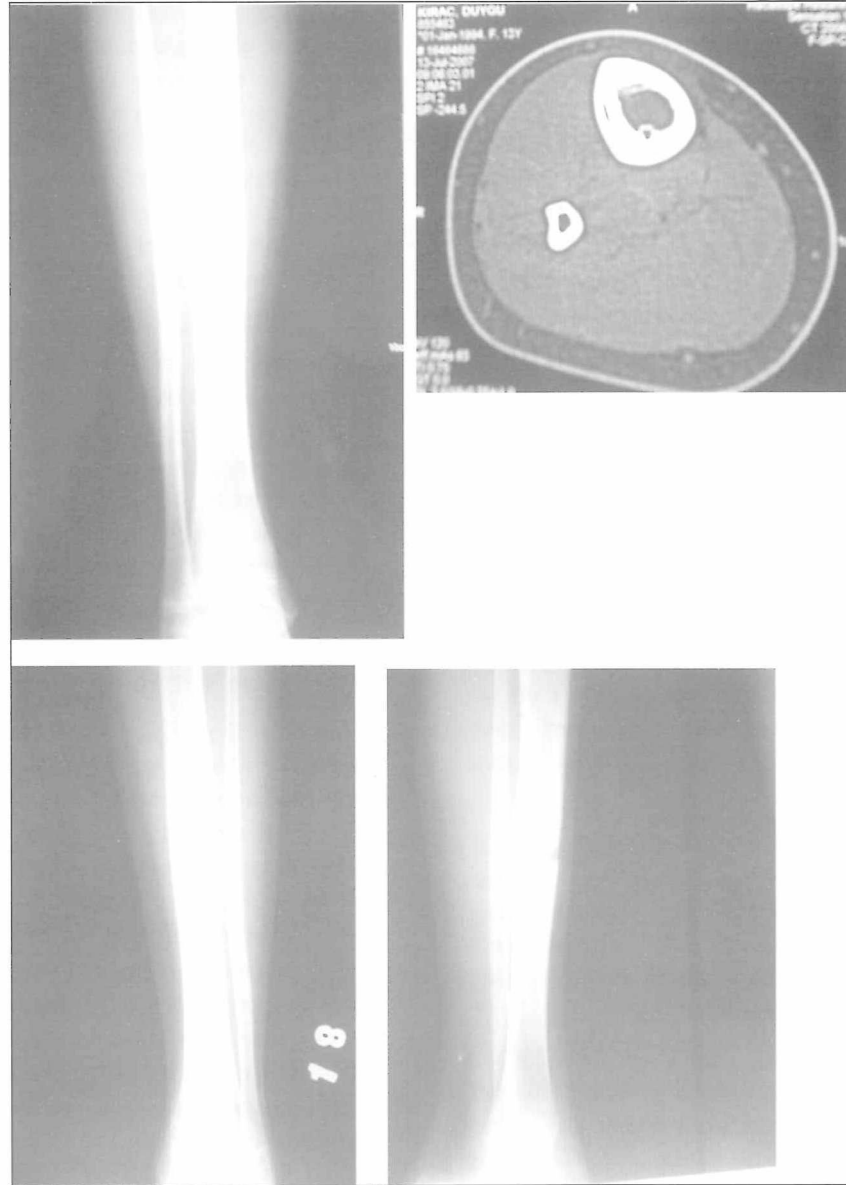
vakalarda patolojik kırık riski ve morbidite en blok rezeksiyona göre daha düşüktür (Resim 4). Ancak bu tedavide ise nüks oranı belirgin olarak artmaktadır. Yapılan geniş serili çalışmalarda intralezyonel küretaj uygulanan vakalarda nüks oranı %12 olduğu ve patolojik kırık riskinin ise %3 olduğu gösterilmiştir (17). Ancak bu teknikte lezyonun intraoperatif lokalizasyonunu önemli bir sorundur ve birçok olguda nüksün veya yetersiz cerrahinin asıl nedenidir.

Osteoid osteomada doğal klinik gidişin kendiliğinden iyileştiği kabul edilmektedir (10). Yapılan geniş serili bir çalışmada 860 osteoid osteoma olgusu içinde spontan şifa gösteren 11 olguya rastlanmıştır (8). Osteoid osteomanın 30 yaşın üzerindeki kişilerde nadiren görülmesi, bu lezyonun kendiliğinden iyileştiğini savunan görüşü destekleyen bir husus olarak kabul edilmektedir. Maligniteye dönüşüm ve metastaz bildirilmemiştir (12). Tüm olgularda tümör stage 1 veya 2'dir (19).

MATERYAL ve METOD

Ankara Onkoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2000-2006 yılları arasında 18 hasta kemiğin osteoid osteoması tanısıyla teşhis ve tedavi edildi. Osteoid osteoma tanılı 18 hastanın 10 tanesi erkek, 8'i kız olup, ortalama yaş 12 idi (7-14). Hastaların tümünde lezyon diafizler bölgede lokalize idi. Uzun kemiklerden en sık femur proksimali (5 olgu), tibia diafiz (4 olgu) ve femur diafiz (3 olgu) de izlendi. Fibula proksimali ve humerus diafizde 2 olgu, birer olgu ulna diafiz, tibia proksimali görüldü. Osteoid osteomaya özgü ekstremitte ağrısı hastaların tümünde asıl hastaneye başvurma nedenini oluşturdu. Gün boyunca devam eden ve özellikle geceleri ve aktivite ile artan ekstremitte ağrısı tüm hastalarda aspirin veya nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımıyla belirgin olarak azalmaktaydı. Lokal hassasiyet ve şişlik 10 hastada, ilgili ekstremitenin ağrı nedeniyle kullanımında kısıtlılığa 6 olguda rastlanmıştır.

İki yönlü konvansiyonel radyografiler (AP/lateral) ve bilgisayarlı tomografi ile lezyon tüm hastalarda lokalize edildi. Konvansiyonel radyografiler 18 hastanın 13'ünde nidusu gösterirken diğer hastalarda yeterli olmadı. Özellikle kortikal yerleşimli tip osteoid osteoma vakalarında aşırı reaktif sklerotik kemik yapımına bağlı olarak nidusun derin yerleşimli olduğu saptandı ve direkt radyografilerde görülmediği saptandı. Preoperatif tanının konmasında ve tedavinin planlanmasında en fazla faydalanan tetkikse bilgisayarlı tomografi oldu.



Resim 3. Olgu 8: K. D. 13 Yaş K. Tibia Diafizde osteoid osteoma ön arka röntgen ile bilgisayarlı tomografi sagittal görüntüler postoperatif ön arka ve lateral görüntüsü nidus eksizyonu uygulandı.

Bütün hastalarımız steril ameliyathane şartlarında, operasyondan yarım saat önce profilaksi amacıyla 50 mg/kg sefazolin Na intravenöz (IV) olarak verilerek GAA da uyutularak pnömotik turnike (tibia ve fibulada) altında steril boyanıp örtünmeyi takiben C kolu floroskopi ile nidusun yeri belirlenerek yaklaşık 2-3 cm'lik bir longitudinal insizyonla cilt altı faysa geçilip kas klavajlarından girilerek kemiğe ulaşıldı. Periostun ödemli ve kabarık olduğu görüldü. Periost kemiğin üzerinden sıyrıldıktan sonra lezyonun üzerini kaplamış olan reaktif sklerotik kemik dokusu geçilerek yumuşak koyu kırmızı hipervasküler nidusa ulaşıldı. Nidus bir küret ile çıkartıldı ve intraoperatif his-

tojik incelemeye yollandı. Takiben yüksek hızlı burr kullanılarak tümör yatağı 2-5 mm daha genişletildi. Serum fizyolojik ile yıkamayı takiben pnömotik turnike açılıp kanama kontrolünü takiben katlar anatomik olarak kapatıldı.

Hastalarımızın 12'sine intralezyonel küretaj, 5'ine en blok rezeksiyon, 1'inde tümör rezeksiyonu + ilizarov ile kemik uzatma yapıldı. İntralezyonel küretaj uygulanan 1 hastada lokal nüks izlendi. En blok rezeksiyon uygulanan bir hastaya patolojik kırık riski nedeniyle allogreftleme ve internal fiksasyon uygulandı. Ağrı yakınması, ameliyat sonrası bütün hastalarda geriledi. Hiçbir olguda komplikasyon gelişmedi.



Resim 4. Olgu 18: K. A. 11 Yaş E, femur proksimalinde osteoid osteoma, küretaj yapıldı.

TARTIŞMA

Osteoid osteoma hemen hemen tüm kemiklerde görülebilen benign bir kemik tümörüdür. Tüm benign kemik tümörlerinin %11-12'sini ve tüm primer kemik tümörlerinin ise %2-3'ünü oluşturur (2). Hastaların büyük çoğunluğu 5-25 yaş grubundadır. Erkek/kadın oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (3). Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan osteoid osteoma olgularımızın tüm benign tümörlere oranı %9 idi. Olgularımızın %56'sı erkek, %44 kız olup yaş ortalaması 12 idi.

Bu tümör öncelikle uzun kemiklerde, özellikle femur, tibia, humerus ve lumbal vertebralarda izlenir. Lezyonların %50'si alt ekstremitelerde, özellikle femur ve tibia da izlenir (8). Bizim çalışmamızda da lezyon %66 oranında femur ve tibia da izlendi.

Klinik olarak en belirgin özelliği nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ)/salisilatlarla dramatik cevap veren lokalize ağrıdır (6). Tümör lokalizasyonunda hassasiyet sıktır (9). Osteoid osteoma diafizde lokalize olduğu zaman normal deriyle örtülü kemiğin fusiform çıkıntısı şeklinde ortaya çıkabilir. Ekleme yakın lokalize olduğunda eklem hareket kısıtlılığı yapabilir. Çocuklarda uzun kemiklerin osteoid osteoması kemiğin uzamasına ve eğilmesine neden olabilir (8). Hastalarımızın tümünde ağrı hastaneye başvurma nedenini oluşturdu. Lokal hassasiyet ve şişlik %55, ilgili ekstremitenin ağrı nedeniyle kullanımında kısıtlılığa %33 oranında rastlanmıştır.

Radyodiagnostik olarak tümör korteks içerisinde, kansellöz kemik içerisinde ya da subperiosteal yerleşimlidir. Kortikal osteoid osteomanın klasik tipi dens

reaktif kemik dokusu ile çevrili küçük santral lokalizasyonlu radyolüsen bir nidustan oluşur. Periosteal reaksiyon daha çok bu tip lezyonlarda görülür (18). Nidusun konvansiyonel radyografide gösterilmesi literatürle uyumlu olarak bu serideki hastaların yarısından çoğunda mümkün olmuştur.

Ağrısı olmayanlarda ve uzun dönem ilaç tedavisi- ni kabul eden hastalar dışında cerrahi sıklıkla yapılır. Cerrahi, teknik görüntülemeye özellikle bilgisayarlı tomografiye göre planlanmalıdır. Osteoid osteomanın klasik cerrahi tedavisi lezyonu marjinal ya da geniş en blok rezeksiyondur. Bu yöntemde nidusun tam olarak eksizyonu mümkünsede özellikle yük taşıyan kemiklerin (femur, tibia gibi kemiklerin kortikal yerleşim lezyonlarında çıkartılan kemik parçasının büyük olması nedeniyle gerek operasyon sırasında gerekse de operasyon sonrasında patolojik kırık olabileceğinden kortikospongioz greft, internal fiksasyon veya uzun süre eksternal tespit, immobilizasyon gerekebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en blok rezeksiyon uygulanan olgularda nüks oranı %4.5 ve patolojik kırık oluşma riski de %4.5 olduğu gösterilmiştir. İntralezyonel küretaj uygulanan vakalarda patolojik kırık riski ve morbidite en blok rezeksiyona göre daha düşüktür. Ancak bu tedavide ise, nüks oranı belirgin olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda intralezyonel küretaj uygulanan vakalarda nüks oranı %12 olduğu ve patolojik kırık riskinin ise %3 olduğu gösterilmiştir (17). Ancak bu teknikte lezyonun intraoperatif lokalizasyonu önemli bir sorundur ve birçok olguda nüksün veya yetersiz cerrahinin asıl nedenidir. Hastalarımızın %67'sine intralezyonel küretaj, %27'sine nidus eksizyonu, %6'sına tümör rezeksiyonu + ilizarov ile kemik uzatma yapıldı. İntralezyonel küretaj uygulanan olgularda %8 oranında lokal nüks izlenirken nidus eksizyonu yapılan olgularda görülmedi. Patolojik kırık riski nedeniyle nidus eksizyonu uygulanan bir hastaya %20 ile allogreftleme ve internal fiksasyon uygulandı. Ağrı yakınması, ameliyat sonrası bütün hastalarda geriledi. Hiçbir hastamızda komplikasyon gelişmedi. On sekiz vakalık serimizin tümünde başarılı sonuç aldık bu sonuçları çok iyi bir preoperatif planlamaya ve yeterli cerrahi tedaviye bağladık.

KAYNAKLAR

1. Klein MJ, Parisien MV, Schneider-Stock R. Osteoid osteoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, (eds). *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Pres, 2002:260.
2. Orłowski JP, Mercer RD. Osteoid osteoma in children and young adults. *Pediatrics* 1977;59:526-32.
3. Enneking WF. *Musculoskeletal tumor surgery*, Churchill Livingstone 1983:1021-54
4. Jaffe HL. *Tumors and tumorlike conditions of the bones and joints*, Lea and Febiger: Philadelphia 1986:92-114.
5. Carnasale PG, Pitcock JA. Tumors, *Campbell's operative orthopaedics*, Edmanson AS, Crenshaw AH (eds). The CV. Mosby Company; 6 ed 1980:1309-10.
6. Campbell CJ. Osteoid osteoma and osteoblastoma, *Musculoskeletal surgery*. Editör. Evarts CMC: Churchill Livingstone, 1983:181-8.
7. Schajowicz F. *Tumors and tumor-like lesions of bone and joints*, Springer-Verlag: New York, 1981:34-56.
8. Jackson RP, Reckling FW, Mants FA. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *Similar histologic lesions with different natural histories*. *Clin Orthop Relat Res*, 1977:303-13.
9. Byers PD. Solitary benign osteoblastic lesions of bone. Osteoid osteoma and benign osteoblastoma. *Cancer* 1968;22:43-57.
10. Aegerter E, Kirkpatrick JA. *Orthopaedic Diseases*, 3 ed. WB. Saunders Company: Philadelphia, 1968:529-57.
11. Ward WG, Eckardt JJ, Shatestehfar S, et al. Osteoid osteoma diagnosis and management with low morbidity. *Clin Orthop* 1993;291:229-35.
12. Campanacci M. *Bone and soft tissue tumors*. Wien New York: Springer-Verlag, 1990:391-411.
13. McLeod RA, Dahlin DC, Beabout JW. The spectrum of osteoblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:321-5.
14. Garcia G, Lance JF, Lin JJ. Osteoid osteoma: An unusual presentation. *Clin Orthop Relat Res*, 1981:216-8.
15. Sweet RG, McLeod RA, Beabout JW. Osteoid osteoma. *Detection, diagnosis, and localization*. *Radiology* 1979;130:117-23.
16. Caldicott WJ. *Diagnosis of spinal osteoid osteoma*. *Radiology* 1969;92:1192-5.
17. Sluga M, Windhager R, Pfeiffer M, et al. Peripheral osteoid osteoma. *Is there still a place for traditional surgery?* *J Bone Joint Surg [Br]* 2002;84:249-51.
18. Magid D, McCarty E. Knee pain in a 7-year-old boy. *Clin Orthop* 1995; 315:282-284.



Radyoterapi Uyguladığımız Rektum Adenokarsinomlu Hastalarımızın Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Treatment Results of the Patients Treated with Radiotherapy with Rectum Cancer

V. Işıl UĞUR¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Yeşim ELGİN¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Ergun SANRI¹, Pınar KARA¹, Nadi ÖZDAMAR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000 ile Aralık 2004 yılları arasında başvuran 280 rektum kanserli hastanın hastane dosyalarına ulaşılarak tedavi özellikleri retrospektif olarak tarandı, hastalarımızın sağkalım sonuçları ve prognozda etkili olabilecek faktörleri değerlendirildi. Bu dönem içerisinde radyoterapi ile tedavi edilen hasta veya yakınları ile irtibata geçilerek değerlendirmeleri yapıldı. Sağkalım analizleri son durumları ile ilgili bilgi alınabilen 175 hasta ile yapıldı.

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Tüm grupta 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %85, %70, %53, %37, medyan sağkalım 41 ay idi. Tümör yerleşim yeri prognostik faktör olarak incelendi. Bir ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile üst yerleşimli tümörlerde %85 ve %61, orta yerleşimli tümörlerde %80 ve %14, alt yerleşimli tümörlerde %97 ve %59 olarak bulundu. Gruplar arasındaki sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.03$). Nodal tutulum prognostik faktör olarak değerlendirildi. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla N0 hastalarda %90 ve %49, N1 hastalarda %90 ve %36, N2 hastalarda ise %75 ve %12 olarak tesbit edildi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.16$). Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere idi. Opere olan hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar %86 ve %42 inopere olanlarda ise sırası ile %78 ve %15 idi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi uygulananlarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %89 ve %44 uygulanmayanlarda 1 yıllık %85, 3 yıllık %32 olarak bulundu, 4 yıl yaşayan hasta yoktu.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi.

SUMMARY

Two-hundred-eighty patients with rectum cancer treated in Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000 – December 2004 reviewed retrospectively. Patients were analyzed for prognostic factors and survival. In this study we evaluated 175 patients that can be reached with rectal carcinoma.

Median age of the patients were 59. Overall 1, 2, 3, 4 years survival rates were 85%, 70%, 53 % and 37% respectively and median survival rate was 41 months. We found overall 1 and 4 years survival rates 85% and 61% for tumors located in upper part of the rectum, 80% and 14% for tumors located in middle part of the rectum and 97% and 59% for distal rectal tumors. Differences between groups were statistically significant ($p=0.03$). Lymph node metastases was evaluated as a prognostic factor. One and 4 year survival rates were 90% and 49% in patients with N0, 90% and 36% in patients with N1, 75% and 12% in patients with N2. Differences between nodal involvement groups were not statistically significant ($p=0.16$). One-hundred-forty-

six patients were operable, 19 patients were inoperable. One and 4 years survival results of operated patients were 86% and 42%. For inoperated patients 1 and 4 years survival rates were 78% and 15%. Differences between operated and inoperated patients were statistically significant ($p=0.01$). One and 4 years survival results of patients treated with concomitant chemoradiotherapy were 89% and 44%. One and 3 years survival results of patients treated with only radiotherapy were 85% and 32%. No patient was alive at 4 years.

Key Words: Rectum cancer, radiotherapy.

GİRİŞ

Rektum kanseri kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostate ve akciğer kanserinden sonra 3. sıklıkta görülen bir kanserdir (1). Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir (4-6). Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Standart cerrahi tedavilere göre daha agresif bir cerrahi yöntem olan total mezorektal eksizyon ile lokal kontrol artar ancak morbite de artar. Evre 2 ve 3 rektum kanserinde total mezorektal eksizyon ile %95 lokal kontrol ve %78 hastalıksız sağkalım bildirilmiştir (15). Ancak pratikte tek başına cerrahiye uygun hasta sayısı azdır. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır (2). T3, T4 ve N+ lezyonlar yüksek lokorejional nüks riski taşır ve preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulanması gerekir. Rektum kanserinde kemoterapi uzak metastaz riskini düşürür ve radyoterapinin lokorejional kontrol etkisini artırır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında bir çok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (7-13). Kliniğimizde bu öneriye paralel olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır.

Bu çalışmada; kliniğimize başvuran rektum kanserli hastaların prognozunda etkili olabilecek faktörlerin ve sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000 - Aralık 2004 yılları arasında başvuran 280 rektum kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Sağkalım analizleri son durumları ile ilgili bilgi alınabilen 175 hasta ile yapıldı. Verilerin incelenmesi için SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi ile yapıldı. Anlamlılık değerlendirmesinde Log rank testi kullanıldı.

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Hastalarımızın 98'i erkek, 77'si kadın idi. Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere,

kalan 10 hastanın dosyasında operasyona ait bilgi yoktu. Uygulanan operasyon cinsi 63 hastada abdominoperineal rezeksiyon, 73 hastada low anterior rezeksiyon, 7 hastada ise sadece kitle rezeksiyonu idi. Üç hastaya uygulanan operasyon şekli dosyadan anlaşılamadı. Yüz yedi hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayıda kemoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapi şeması, 71 hastada 5 fluorourasil ile folinik asit idi. Radyoterapi uygulanan hastaların 146'sı postoperatif, 8'i preoperatif, 11'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Radyoterapi hastalara; prone pozisyonda, lineer akseleratör ile iki yan ve bir arka alanla uygulandı. Postoperatif ışınlanan hastalara; 1.8-2 Gy/günlük dozla toplam 46-50 Gy uygulanmıştı. Preoperatif olarak uyguladığımız doz 1.8-2 Gy/gün, toplam 40 Gy idi. Küratif amaçlı tedavi ettiğimiz inopere olgulara 40-46 Gy sonrası tümöre yönelik boost yapılarak toplam 60-66 Gy uygulandı. Palyatif ışınlanan hastalara 3 Gy/gün ile toplam 30-36 Gy verildi. Dosyalardan 140 hastanın radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi bilgisine ulaşılabildi. Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış, 26 hastaya uygulanmamıştı. Kemoterapi şeması olarak radyoterapinin ilk ve son 3-5 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil ile 20 mg/m² folinik asit verilmişti.

SONUÇLAR

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Tüm grupta 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %85, %70, %53, %37, medyan sağkalım 41 ay idi. Hastalarımızın 98'i erkek, 77'si kadın idi. Erkek/kadın oranı 1.3/1 idi. Erkek hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalım %84 ve %35, kadın hastalarda ise 1 ve 4 yıllık sağkalım %85 ve %37 idi. Erkek ve kadın hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı sağkalım farkı yoktu ($p=0.94$) (Tablo 1).

Vakaların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 173 vakanın adeno karsinom, 1 vakanın epidermoid karsinom, 1 hastanın patolojik tanısı ise dosyasında malign olarak tesbit edildi. Tümörlerin 90'ında grade bilgisine ulaşılabildi. Bunların 38'i grade 1, 49'u grade 2, 3'ü grade 3 idi. Gradelere göre 1 ve 4 yıllık

sağkalımlar sırası ile grade 1 de %89 ve %47, grade 2 de ise %85 ve %54 olarak bulundu. Farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.2$). Hastaların 70'inde tümör yerleşim yeri bilgisine ulaşıldı. Hastaların 20'sinde tümör rektumun üst kısmında, 26'sında ortasında, 24'ünde alt kısmında yerleşmişti. Tümör yerleşim yeri prognostik faktör olarak incelendi. Sağkalım değerlendirmesi yerleşim yeri belli olan 70 hasta ile yapıldı. Bir ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile üst yerleşimli tümörlerde %85 ve %61, orta yerleşimli tümörlerde %80 ve %14, alt yerleşimli tümörlerde %97 ve %59 olarak bulundu. Gruplar arasındaki sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p= 0.03$).

Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastaların evrelere göre dağılımı; Evre 1A; 4 hasta, Evre 2A; 51 hasta, Evre 2B; 19 hasta, Evre 3A; 4 hasta, Evre 3B 43, Evre 3C; 37, Evre 4 de ise 5 hasta olarak bulundu. On iki hastanın evreleme bilgisine ulaşılamadı. Patoloji raporlarına göre yapılan değerlendirmede, 70 hastada metastatik lenf nodu sayısı 0 (N0), 46 hastada 1-3 (N1), 40 hastada ise 4'den fazla (N2) olarak tesbit edildi. Ancak 19 hastanın lenf nodu tutulum bilgisine incelenen dosyalardan ulaşılamadı. Nodal tutulum prognostik faktör olarak değerlendirildi. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla N0 hastalarda %90 ve %49, N1 hastalarda %90 ve %36, N2 hastalarda ise %75 ve %12 olarak tesbit edildi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı değildi ($p= 0.16$). Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere idi. Opere olan hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar %86 ve %42 inopere olanlarda ise sırası ile %78 ve %15 idi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p= 0.01$). Ancak gruptaki inopere hastaların sayıları az ve evreleri ileri idi. Uygulanan operasyon cinsi 63 hastada abdominoperineal rezeksiyon, 73 hastada low anterior rezeksiyon, 7 hastada ise sadece kitle rezeksiyon idi. Bir ve 4 yıllık sağkalım sırası ile abdominoperineal rezeksiyon uygulananlarda %87 ve %44, low anterior rezeksiyon uygulananlarda %87 ve %34 olarak bulundu. Kitle rezeksiyonu uygulanan hasta sayısı 7 olduğu için sağkalım analizi yapılamadı. Farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.6$). Radyoterapi için bölümümüze refere edilen hastalar değişik merkezlerden başvurduğu için 107 hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayıda kemoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapi şeması, 71 hastada 5 fluorourasil ile folinik asit idi. Radyoterapi uygulanan hastaların 156'sı postoperatif, 8'i preoperatif, 11'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Bu hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile postoperatif amaçlı ışınlananlar için %88 ve %40 idi.

Preoperatif ve palyatif amaçlı ışınlama yapılan hasta sayısı yeterli olmadığı için sağkalım analizi yapılamadı. Bölümümüzde tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilen dosyalarından 140 hastanın radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi aldığı bilgisine ulaşılabildi. Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış, 26 hastaya uygulanmamıştı. Kemoterapi şeması olarak radyoterapinin ilk ve son 3-5 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil ile 20 mg/m² folinik asit verilmişti. Eş zamanlı kemoterapi uygulananlarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %89 ve %44, uygulanmayanlarda 1 yıllık %85, 3 yıllık %32 olarak bulundu, 4 yıl yaşayan hasta yoktu.

Tedavi genellikle iyi tolere edildi. En çok saptanan yan etki 51 hastada grad 1-2 diyare idi. Yirmi beş hastada cilt reaksiyonu (grad 2-3), 19 hastada bulantıkusma, 19 hastada disüri, sistit bulguları, 5 hastada karın ağrısı, 2 hastada lökopeni, 1 hastada tenesmus, 1 hastada makatta ağrı yakınması saptandı.

TARTIŞMA

Rektum kanseri, üçüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Prognozda tümör yerleşim yeri önemlidir (14). Bizim serimizde, %29 üst, %37 orta, %34 alt yerleşim saptandı. Dört yıllık sağkalım, tümörü üst 1/3 yerleşimli hastalarda %61, orta 1/3 yerleşimli hastalarda %14, alt 1/3 yerleşimli olanlarda %59 olarak bulundu. Üst ve alt yerleşimli tümörlerin prognozunun daha iyi olduğu saptandı ($p= 0.03$). Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için ve hasta sayısı yeterli olmadığı için tümör yerleşim yerinin evre ile ilişkili olarak değerlendirilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların evrelere göre dağılımı homojen değildi. Bu nedenle evrelere göre sağkalım analizleri yapılamadı.

Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastalarımızın çoğunluğu Evre 2A ve Evre 3B'de olduğu için evrelere göre sağkalım açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Nodal tutulum prognoz açısından önemlidir (14). Bizim serimizde 70 hasta N0, 46 hasta N1, 40 hasta N2 idi. Dört yıllık sağkalım N0 hastalarda %49, N1 hastalarda %36, N2 hastalarda %12 olarak bulundu ($p= 0.16$). Hastalarımızın çoğunluğu N0 olması prognozu olumlu ölçüde etkilemiştir. Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir. Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır (7-13). Kliniğimizde 146 hastaya postoperatif RT uygulanmıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında birçok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (3). Kliniğimizde bu öneriye paralel

olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır. Yüz yetmiş beş hastanın 114'üne radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi verilmiştir. Seksen iki hastaya, ilk 5 son 5 gün, 30 hastaya ilk 3 son 3 gün, 2 hastaya ise haftalık kemoterapi uygulanmıştır. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları %89 ve %44 olarak bulunmuştur (Tablo 1). İlk yıl kemoradyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasındaki sağkalım oranında belirgin farklılık olmamış ancak 4 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında bu farklılık belirgin olmuştur. Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken, grubumuzda kemoradyoterapi almayan hastaların sayısının az olduğu ve genellikle genel durumu daha kötü olan hastalara kemoradyoterapi uygulanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. Gruplara göre sağkalım.

	1 yıllık sağkalım %	4 yıllık sağkalım %	Anlamlılık
CİNSİYET			
Kadın	85	37	p= 0.94
Erkek	84	35	
GRADE			
G1	89	47	p= 0.2
G2	85	54	
YERLEŞİM YERİ			
Üst	85	61	p= 0.03
Orta	80	14	
Alt	97	59	
NODAL TUTULUM			
No	90	49	p= 0.16
N1	90	36	
N2	75	12	
OPERASYON			
Opere	86	42	p= 0.01
İnopere	78	15	
OPERASYON TİPİ			
APR	87	44	p= 0.6
LAR	87	34	
KRT uygulanmış	89	44	p= 0.18
KRT uygulanmamış	85	0	

KAYNAKLAR

1. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results
2. Pasetto LM, Pucciarelli S, et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52:61-71.
3. Tersigni R, Alessandrini L, et al. Postoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. Late results of a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1679-85.
4. Kodner IJ, In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds). *Rectal cancer in Maignots abdominal operations*. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1997:1455-502.
5. Mohiuddin M, Marks G, Bannan J. High dose preoperative radiation and full thickness local excision: A new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:845-49.
6. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4.
7. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
8. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
9. Gastrointestinal Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1985; 312: 1465-72.
10. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:709-15.
11. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A Prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.
12. Petrelli N, Douglass HO, Herrera I, et al. The modulation of the fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-26.
13. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
14. Perez C et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 1998;1607-29.
15. Macfarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.



Ewing Sarkomlu Olgularımızda Tedaviyi Etkileyen Prognostik Faktörler

Prognostic Factors Affecting the Treatment of Ewing Sarcomas

Şafak GÜNGÖR¹, Murat ARIKAN¹, G. TOĞRAL¹, Yaman KARAKOÇ¹, Erdal METİN¹, B. ATALAY¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde; 1992-2006 yılları arasında takip edilen Ewing sarkomlu toplam 93 hasta (ortanca yaş 12) analiz edildi. Primer en sık yerleşim yerleri ekstremitelerde uzun kemikleri, pelvis ve gövde kemikleri olarak saptandı. Başlangıçta 30 hasta metastatik idi. Bunlardan 18 tanesinde akciğer metastazı mevcuttu. Beş ve on yıllık genel yaşam ve hastalıksız yaşam hızları sırası ile %40 ve %37 olarak gerçekleşmiştir. 5 yıllık genel yaşam hızı ise lokalize hastalıklı grupta %47 olarak gerçekleşirken metastatik hastalıklı grupta %24 olarak bulunmuştur ($p=0.041$). Primer tümörlü vakaların %25'i < 8 cm ve %75'inde büyük hacimli tümördü (≥ 8 cm). Antrasiklinli VAC (vincristine, actinomycin D ve cyclophosphamide) rejimlerinde en iyi survival elde edilmektedir. Başlangıçta uzak metastaz mevcudiyeti, hacimli tümör ve pelvik lokalizasyonlu yerleşim kötü prognostik faktörlerdir. Halen özellikle yüksek riskli grupta iyi sonuçlar elde etmek için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ewing sarkom, Prognostik faktör, Tedavi

SUMMARY

We reviewed 93 patients with Ewing Sarcoma followed up between 1992-2006 years whose median age was 12. The most common localisations were long bones, pelvis and axial skeleton. 30 patients were metastatic at the initial diagnosis. Among these patients 18 had lung metastasis. Survival and disease free rates for 5-10 years were 40% and 37% respectively. General survival rate for localised affection was 47% and 24% for metastatic disease ($p=0.041$). Initial tumor mass was < 8 cm in 25% of cases and > 8 cm in 75% of cases. The best survival results were reported in the group of antracycline chemotherapy regimen with VAC (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) combination. Distant metastases, large tumor masses and pelvic localisation were bad prognostic factors in the initial diagnosis. We still need better and newer treatment modalities for high risk factor group.

Key Words: Ewing sarcoma, Prognostic factor, Treatment.

HASTA ve METOD

Bu çalışma Ocak 1992- Ekim 2006 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde tanı ve tedavi gören 93 pediatrik Ewing sarkom olgusu hasta klinik özellikleri ve tedavi sonuçları yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı vakaların retrospektif değerlendirilmesi, literatürdeki güncel yaklaşımlarla karşılaştırılması ve tüm kötü huylu tümöral hastalıklar içinde küçük bir yer tutsa da, kemiğin primer malign tümörlerle

ri içinde ikinci en sık görülen bu hastalığın önemini vurgulamaktır.

Hastalarımıza fizik muayene, rutin biyokimya testleri, primer kitle bölgesinin direk grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya MRI, akciğer direk grafisi/BT'si, Tec 99 m tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı.

Hastalar demografik karakteristikleri, başvuru şikayet ve semptomları, hastalığın lokalizasyonu, başvuru sırasındaki LDH düzeyi, hastalığın yaygınlığı, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi

pi (RT) tedavileri, takip sırasında sistemik metastaz gelişim yer ve sıklığı, cerrahi tedavi yaklaşımları ve sonuçları değerlendirildi. Primer tümör kitlesinin boyutu BT/MRI'daki en büyük tümör çapına göre ölçüldü. Hastalar primer değerlendirilmesi yapıldıktan sonra ilgili tümör lokalizasyonundan biyopsi yapıldı. Hastalar biyopsi sonuçları ile öncelikle KT açısından pediatrik onkoloji bölümüne konsülte edildi.

BULGULAR

Hastaların 53 (%57)'ü erkek, 40 (%43)'ü kızdı. En genç hastamız 3, en yaşlı hastamız 19 yaşında idi, ortanca yaş 12 olarak saptandı. Tümör yerleşimi 85 hastada (%91) kemik ve 8 hastada (%9) kemik dışı yerleşimli idi.

Hastalarımızdan 4 (%4)'ü 1-5 yaş, 25 (%27)'i 6-10 yaş, 51 (%55) hasta 11-15 yaş ve 13 hasta 16 (%14) yaş ve üstünde idi.

Hastaların başlıca başvuru şikayeti: 75 (%80) hastada ağrı ve şişlik; 6 (%7) hastada sadece ağrı ve yine 3 (%3) hastada sadece şişlik görülürken; 6 (%7) hastada nörolojik defisit ve 3 (%3) hastada patolojik kırık mevcut idi.

Tümörün yerleşim yerlerine bakıldığında 1 (%1) hastada klavikula, 5 (%6) hastada skapula, 8 (%9) hastada vertebra, 15 (%16) hastada pelvis, yine 15 (%16) hastada humerus; 5 (%5) hastada radius, 2 (%2) hastada ulna; 1 (%1) hastada el; 14 (%15) hastada femur; 13 (%14) hastada tibia 8 (%9) hastada fibula; 2 (%2) hastada ayak ve 4 (%4) hastada ekstraosseoz kruris yerleşimli olduğu görüldü.

En sık yerleşim yeri pelvis ve humerus olarak gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA

Ewing sarkom ailesi tümörleri kemik ve yumuşak dokunun Ewing sarkom ve PNET tümörlerini içeren bir tanımdır. Lokalize Ewing sarkomlu hastaların yaşam beklentisinde son yıllarda %20-50'nin üzerinde bir artış görülmüştür. Çocukluk çağı malign kemik tümörleri içerisinde osteosarkomlar dan sonra ikinci sıklıkla görülür. En sık görülme yaşı hayatın ikinci dekadı (%64) olup serimizde de medyan yaş 12 olarak bulunmuştur. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Farklı serilerde erkek/kız oranı 1.5/1-1.7/1 olarak bildirilmiş olmakla birlikte serimizde de erkek hastalar ağırlıklı olarak bulunmuştur (53/40) (1).

Primer tümörün başlangıçta var olan semptomları; primer tümör alanında ağrı ile palpe edilebilir şiş-

likten oluşmaktadır. Çalışmamızda var olan bulgular içinde en az gördüğümüz bulgu patolojik kırık (%3). Genel çalışmalarda bu oran % 7-16 olarak bildirilmiştir (2).

Başlangıçta ateş gibi sistemik bulguların varlığı kötü prognozudur. Ewing sarkomlu hastalarda ateş oranını %15 ve %30 olarak bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda 93 hastanın 24 (%26) hastada belirgin bulgu ve semptomların yanında ateş görülmüştür.

Oberlin ve arkadaşları 141 Ewing sarkom olgusunda yaptıkları incelemede tümör bölgesi ile hasta yaşı arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (4). Bizim hastalarımızda da pelvik yerleşimli olgular daha sıklıkla 10 yaşın üzerinde idi. Likewise, Cotterill ve arkadaşları pelvik yerleşimli olguların daha yüksek oranda yaşlı hastalarda görüldüğünü bildirmiştir (5). Bu konuda açıklayıcı ve anlamlı bir yorum yapmak güçtür.

Avrupa, ABD ve Japonya'yı içeren 10 yıllık bir dönemi kapsayan ve 18 çalışmadan oluşan 1505 hastalık analizde Ewing sarkom ailesi tümörlerin %58 kemik, %13 yumuşak doku kökenli olduğu saptanmıştır (1). Bizim serimizde de kemik yerleşimi daha yüksek oranda bulunmuştur (%91).

Kemik Ewing sarkomların da ekstremitte ve aksial yerleşim oranları incelendiğinde aynı 1005 hastalık seride bu oran %53/%47; CESS 81 çalışmasında ise %55/%47 olarak saptanmıştır (1). Biz hastalarımızı ekstremitte, vertebra ve pelvis yerleşimli olarak gruplandırdık. Bizim olgularımızda da ekstremitte yerleşimli hastalar çoğunlukta idi (%75).

Ewing sarkomda en önemli prognostik faktör teşhis sırasında klinik olarak saptanabilen başlangıçta metastaz varlığıdır. Pek çok çalışmada metastatik hastalarda OS %20-30 olarak bildirilmiştir (6). Bizim hastalarımızda metastazlı hastalarda 3 yıllık OS %29; 5 yıllık OS ise %25 olarak bulunmuştur. Bu istatistiksel olarak da anlamlıdır (p= 0.041).

Ewing sarkom ailesi tümörlerde tanı sırasında metastaz oranı değişik serilerde %15-35 olarak bildirilmektedir. Bu metastazların çoğu akciğer, kemik ve kemik iliğinde saptanmıştır (1). Bizim serimizde de olguların %32'si (30/63) metastaz ile başvurmuştur. Bu olguların %20'sinde akciğer; %6'sında kemik ve yine %6'sında akciğer + kemik metastazı vardı.

Bununla birlikte klasik olarak büyük tümörler halen kötü prognoz ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hastaların %75'i primer bulky (≥ 8 cm) tümöre sahipti. St.

Jude çalışmalarında 8 cm üzerindeki tümörlerin kötü prognosis ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (7). Fransa "Institute Gustave Roussy"de yapılan çalışmalarda erişkin hasta serisinde bu oran %41'dir. Wexler'in serisinde bu oran %77'si 8 cm üzerinde olup tümör boyutu bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (1). Bizim olgularımızda 8 cm ve üzerindeki olgularda 5 yıllık OS %35 olurken EFS %33 olarak gerçekleşmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P=0.07$). Bu tümörlerin yüksek oranda olması hastalığın klinik olarak geç saptanması veya geç belirti vermesi ile ilişkili olabilir.

Laboratuvar çalışmalarında bakılan LDH düzeyleri kötü bir prognostik işarete sahiptir (8). Hastalığın başlangıç döneminde temel bir değer olması açısından bakılmalıdır. Çalışmamızda 54 hastada LDH değeri 400-1000 U/L olurken sadece 12 hastada 1000 U/L üzerinde idi. Hastaların 3.5 ve 10 yıllık OS değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$).

Ewing sarkom ailesi tümörlerinde KT'nin tedaviye eklenmesi ile sağkalım son yıllarda %60-70'lere ulaşmıştır. KT protokolünde en sık vinkristin, adriamisin, siklofosfomid ve aktinomisin D kullanılmıştır (101). 5 yıllık EFS %30-40 iken adriamisin dozları artırılarak lokalize pelvis ve pelvis dışı hastalarda sırası ile EFS değerleri %63 ve %77'e yükselmiştir. Son yıllarda tedaviye ifosfamid ve etoposidin eklenmesi ile sağ kalımın artırılabilirliği düşünülmüştür. Hastalarımızın tümü EICESS-92 protokolü gereğince 52 haftalık 14 kür KT tedavisi almıştır (9).

Ewing sarkom ailesi tümörlerde değişik çalışmalarda yerleşim bölgesi, tümör boyutu, hastalık evresi, yaş, cins ve ilk KT yanıt prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (1). Tanıda metastatik hastalıkla gelen hastalıkla gelen hastalar en düşük sağkalıma sahip grubu oluşturmuştur (10). Bu sonuçlar da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz lokalize ve metastatik hastalardaki genel sağkalım sonuçlarına (%47 ve %24) yakındır.

Yaş ve tümör yerleşiminin prognostik öneminin vurgulandığı Craft ve arkadaşları çalışmasında pelvis, aksial ve ekstremiteler yerleşimli tümörlerde EFS %41, %55 ve %73 olarak bildirilmiştir. Wexler ise çalışmasında pelvis ve pelvis-dışı yerleşen tümörler arasında sağkalım farkı tespit etmemiştir (sırasıyla %65 ve %64) (1). Çalışmamızda da pelvis yerleşimli olgularda 3 yıllık %40, 5 yıllık %26 olarak gerçekleşirken ekstremiteler yerleşimli olgularda ise (3 yıllık %49 ve 5 yıllık %42) sonuçlar daha iyidir.

Çeşitli çalışmalarda 10 yaş ve üzeri kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir. Craft ve arkadaşları çalışmasında 10 yaş üzerinde 5 yıllık sağkalım %55 iken daha genç hastalarda bu oran %86'lara çıkmıştır (11). Bizim çalışmamızda da 11-15 yaş arasında 5 yıllık OS %32 FFS %29 olarak bulunmuştur. On altı yaş üzerindeki hastalarda ise aynı oranlar sırasıyla %50'ye %46 olarak gerçekleşmiştir.

Ewing sarkom ailesi tümörlerin RT'ye duyarlı olduğu saptandıktan sonra lokal tedavide RT'de gündeme gelmiştir. Son yıllarda gerek cerrahi gerekse RT tekniklerindeki gelişmeler lokal tedavideki başarıyı da artırmıştır. Lokal tedavide cerrahi ve RT'nin üstünlüğü tartışması halen devam etmektedir. Ewing sarkom ailesi tümörlerde benzer olgularda RT ve cerrahinin randomize edildiği bir çalışma yayımlanmamakla beraber prospektif seriler incelendiğinde IESS II çalışmasında cerrahi ve RT uygulanan hastalar arasında hastalıksız ve genel sağkalım farkı tespit edilmemiştir (9). CESS-81 çalışmasında lokal tedavi olarak cerrahi RT ve kombine modalite tedavi uygulanmış ve 3 yıllık olaysız sağkalım sonuçları sırasıyla %64, %50 ve %69 olarak bulunmuştur ($p=0.11$) (1). Aynı grubun daha sonraki CESS-86 çalışmasında ise RT kalitesinin artırılması ile 3 yıllık hastalıksız sağkalım sonuçları cerrahi kolunda %65, RT kolunda %67 ve cerrahi+RT kolunda %62 olarak bulunmuştur (12). Bizim olgularımızda ise 81 hasta RT tedavisi alırken 12 hastaya RT uygulanmamıştır. Yine RT alan hasta grubunda 5 yıllık OS %38 almayan grupta ise %46 olarak gerçekleşmiştir.

Lokal tedavide en önemli prognostik faktörler tümör yerleşimi ve tümör volümüdür. Çeşitli çalışmalar incelendiğinde RT'nin cerrahi rezeksiyonun zor olduğu pelvis yerleşimli ve büyük tümörlere uygulanmış olması bazı serilerde RT alan olgularda lokal kontrolün cerrahiye göre daha düşük olmasına neden olmuştur. Lokal tedavi kararında önemli olan tümör yerleşimine ve boyutuna göre karar verilmesi ve gerektiğinde kullanılmasıdır (13).

Ewing sarkomlar da cerrahi tedavi; hastalığın lokal kontrolünde tercih edilen yöntemlerden bir tanesidir. Değerlendirmede hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu; tümörün boyutu, KT verdiği yanıt; metastaz durumu önemli olmaktadır. Cerrahide öncelikli amaç tümörün lokal kontrolünün sağlanması için geniş bir marjın ile eksizyonunun yapılmasıdır.

Özellikle pelvis ve vertebra gibi yerleşimli olgularda cerrahi tipi ve rekonstrüksiyon güçlük arz etmektedir. Nitekim bizim olgularımızdan da 15'i pelvis yerle-

şimli olgudan sadece bir tanesine iliak rezeksiyon yapılabilmektedir.

Proksimal humerus, distal femur, proksimal tibia gibi yerleşimli olgularda endoprotezler tercih edilmektedir. Ama burada da hasta yaşının mümkünse 8 yaşının üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. On yaş altı grup Ewing sarkom olguları cerrahi rekonstrüksiyon açısından güçlükle arz etmektedir. Bu yaş grubunda ise ekspanable protezler, kemik uzatmaları (Eksternal fiksator ile), kontrolateral epifizodezis ya da allogreft ve/veya prostetik implantlarla akut uzatmalar uygulanabilmektedir. Amputasyon ve ekstremitte koruyucu cerrahinin hastalığın lokal kontrolü ve hasta yaşamı üzerine benzer sonuçları vardır (14).

Çocukların büyüme potansiyelleri olması cerrahi planlamada göz önüne alınması gereken çok önemli bir noktadır. Allogreft ve endoprotezler kompozit rekonstrüksiyon için kullanılmaktadırlar. Otojen kemik greftler vaskülerize olabilir. Cerrahi sonuçlar daha başarılı olmaktadır. Fibula, klavikula gibi yerleşimli olgularda tümörün çıkartılması sonrası çoğu zaman rekonstrüksiyon gerektirmemektedir (14).

Sonuç olarak, metastatik hastalık, ileri yaş, büyük hacimli tümör olması, primer yerleşimin vertebra ve pelvis olması kötü prognoz göstergesidir. Bununla birlikte büyük tümörler (8 cm ve üzeri) klasik olarak kötü prognozla ilişkilidir. Tümör boyutu bir prognostik faktör olarak halen kabul edilse de EW 92 protokolünde daha duyarlı bir prognostik faktör bildirilmiştir. 100 cm³ ve üzeri tümör hacmi kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Tümör lokalizasyonu tedavi planlanmasında ve prognozda önemli bir faktördür. Pelvik ve aksiyel tümörler daha erken bir agresif davranış göstermektedirler. Son yıllarda kemoterapiye histolojik cevap yeni bir prognostik faktördür. Nitekim REN 1-2 ve italyan çalışmalarında iyi histolojik cevap anlamı olarak kötü histolojik cevaba göre daha iyi prognoz göstermektedir. Fakat teşhiste metastatik hastalık mevcudiyeti halen en kötü prognostik faktördür (15).

KAYNAKLAR

1. Kebudi R, Kaytan E, Ayan İ, et al. Evaluation of Ewing sarcoma family tumors of children. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;11/4:178-87.
2. Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. A long term review of the treatment of patients with Ewing sarcoma in one institution. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:569-73.
3. Wridh B, Wridh T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-74.
4. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewings tumours and peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the France Society of paediatric Oncology Br J Cancer 2001;85:1646-54.
5. Jenkin RD, Al-Falezi, et al. Localized ewing sarcoma/ PNET of bone: Prognostic factor and international data comparison. *Med. Pediatr Oncol.* 2002; 39:586-93.
6. Kinsella TJ, Miser JS, et al. Long term follow-up of Ewings sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:389-95.
7. Hayes FA, Thompson EI, Meyer, et al. Therapy for localized Ewing sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989;7:208-13.
8. Glaubiger DL, Mkuch RW, Schwarz. Influence of prognostic factors on survival in Ewing sarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;285-8.
9. Burgert Eo, Nesbit ME, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic localized Ewing sarcoma of bone. *Intergroup study IESS-II J. Clin Oncol* 1990;8:1514-24.
10. Cangir A, Vietti TJ, et al. Ewing sarcoma metastatic at diagnosis; results and comparison of two intergroup ewing sarcoma studies *Cancer* 1990;66:887-93.
11. Wexler LH, Delaney TF, Tsokos et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin for newly diagnosed ewing sarcoma family of tumour. *Cancer* 1996;78:901-1011.
12. Dunst J, Jurgens H, Saurer, et al. Radiation therapy in Ewing sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:919-30.
13. Donaldson S, Torrey M, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in ewing sarcoma: End results of POG. *Pediatric oncology group. Int J radiat Oncol* 1998;42:125-35.
14. Mikel San, Julian MD, PHD Rodrigo Dolz, et al. Limb salvage in Bone Sarcomas in Patients Younger Than Age 10. *J Pediatr Orthop* vol 23/6;2003.
15. Carlos Rodriguez- Galindo, MD, et al. Treatment of Ewing sarcoma Family of tumors: Current status and Outlook for Future. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:276-87.



The Effect of Hyaluronic Acid/Carboxymethylcellulose in the Prevention of Postoperative Adhesion in Guinea Pigs

Kobaylarda Postoperatif Adezyonların Önlenmesinde Hyaluronic Acid/Carboxymethylcellulose'un Etkisi

Savaş TEZEL¹, Reha ÖZGÜVEN¹, Selma TUNÇOL¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

SUMMARY

It is well known that appropriate surgical technique alone will help decrease but not prevent intraabdominal adhesion formation. It is necessary to use adjuvant therapy that falls into two main categories, drugs and barriers. This study was designed to determine the effectiveness of HA/CMC (Hyaluronic acid/Carboxymethylcellulose) as a barrier agent for preventing postoperative adhesions and also to determine whether it alters abdominal wound tensile strength.

An adhesion forming state was created by traumatization of peritoneal and serosal surfaces and inoculation of self blood on traumatized areas in 30 guinea pigs. HA/CMC was applied between the viscera and the abdominal wall before laparotomy closure in the experimental group (n= 15). Three weeks after the operation the adhesion scores were obtained and the abdominal wall wound was evaluated for tensile strength.

Adhesion formation was significantly lower in the study group compared to the control group (U= 197, p< 0.05). There were no statistically significant difference for tensile strength between the two groups (U=113, p> 0.05).

HA/CMC has no adverse effect on wound tensile strength, while significantly lowering adhesion formation. However, it does not totally prevent it. Future investigations on its insufficient states and causes will help in obtaining successful results.

Anahtar Kelimeler: Prevention of adhesion formation, hyaluronic acid/carboxymethylcellulose.

ÖZET

Uygun cerrahi tekniğin tek başına adezyon oluşumunu azaltmaya yardımcı olabileceği fakat adezyon oluşumunu tümünden engellemeye yetmeyeceği iyi bilinmektedir. İlaçlar ve bariyerler olmak üzere 2 ana grupta toplanan yardımcı yöntem kullanımı gereklidir. Bizim bu deneysel çalışmadaki amacımız, hem genel cerrahi hem de jinekoloji kliniklerinde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanan, bariyer materyali HA-CMC'nin, adezyon oluşumunu engellemedeki etkinliğini, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

Laparotomi sırasında peritoneal ve serozal hasar ile kan kullanılarak adezyojenik ortam oluşturulan 30 kobayın yarısına, batin kapatılmadan önce HA-CMC yerleştirildi. 3 haftanın sonunda yüksek doz eter anestezisi ile deneklerin hayatları sonlandırıldıktan sonra adezyon skorlaması ve yara gerilim kuvveti ölçümleri yapıldı.

Adezyon oluşumu, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha azdı (U= 197, p< 0.05). Gruplar arasında, yara gerilim kuvvetleri yönünden istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (U= 113, p> 0.05).

HA-CMC, yara gerilim kuvveti üzerine olumsuz etki yapmadan adezyon oluşumunu anlamlı derecede azaltmış fakat tamamen önleyememiştir. Yetersiz kaldığı durumların irdelenmesi, daha başarılı sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır.

Key Words: Adezyon, hyaluronik asit, karboksimetilselüloz.

INTRODUCTION

Postoperative abdominal adhesions are formed following damage to the mesothelium due to causes such as instrument contact, foreign bodies, dead tissues, powder, drying and excess heat. Adhesion formation is observed following the great majority of surgical interventions. While causing serious complications such as intestinal obstruction, infertility and pain, it is also a clinical problem, which incurs significant economic expenditures (1,2).

Two strategies aimed at preventing or decreasing adhesion formation are appropriate surgical technique and ancillary methods. In general surgical practice:

1. One should be vigilant about the potential adhesive complications of the intervention;

2. The invasiveness of the surgery should be kept at the minimum level;

3. A practice which will reduce surgical trauma, ischemia and foreign body reaction to a minimum should be sustained. It is well known that an appropriate surgical technique alone may help to decrease adhesion formation, although it will not be sufficient to completely prevent adhesion formation (3). Employment of ancillary methods classified under the two main groups of drugs and barriers is necessary (3). With this objective, a semitransparent hyaluronic acid/carboxymethylcellulose (HA/CMC) membrane belonging to the barrier group is being used increasingly more frequently in both surgical and gynecological clinics (2).

Our aim in this experimental study is to determine the effectiveness of the hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane in preventing adhesion formation and to observe whether it has negative effects on wound tension force.

All of the operations have been performed by the same team. Scorings and assessment of the findings have been carried out by a physician who had no information about the groups. The non-parametric Mann-Whitney U test has been used as a statistical method (4).

MATERIALS and METHODS

In the study conducted in the experimental laboratory of our hospital, 30 each 6-month old, male guinea pigs with weights ranging between 450 to 500 grams were used. The guinea pigs were randomized into S (Study) and C (Control) groups. After the guinea pigs' abdomens were sterilized, the abdomen was opened with a 5 cm median incision over the umbilicus under Ketamine HCL 35 mg/kg and Xylazine HCL 5 mg/kg anesthesia. Serosal drying was applied for 5 minutes by placing two dry sponges on the intestines under the incision. In the meantime, the peritoneum on both sides of the incision was prepared as a flap starting from the edge of the incision and extending 1 cm laterally along the posterior sheath of the rectus muscle. The sponges were removed 5 minutes later. After the intestines were explored first with a sponge and then with talcum powdered gloves and pincettes, two small vessels each behind one of the tube rectus muscles were cut thus allowing a small amount of blood to exude into the inter-intestinal space. No additional procedures were performed on the C group. In the S group, the abdomen was closed with 4/0 silk sutures one by one in a fashion including the peritoneum after two pieces of (HA/CMC) measuring 3 x 3 cm were placed under the incision with a very little overlap in the middle.

At the end of 3 weeks, the guinea pigs were sacrificed under a high dose of ether anesthesia and their abdomens were opened with a U type incision extending from the bilateral costal arch to the pelvis. The adhesions were assessed using a scoring sys-

Table 1. Adhesion scoring method.

Scor	Extension (Adhesion/Incision)	Appearance	Resistance
0	None	None	None
1	< %25	Tulle, transparent, avascular	Easily separated
2	< %50	Opaque, semitransparent, avascular	Separated by traction
3	< %75	Opaque, semitransparent, capillary	Separated by sharp dissection
4	> %75	Opaque, large vessels present	

The adhesion score is equal to the sum of the scores the adhesion received from each section. The highest possible score is 11.

tem (Table 1). Based on extension, appearance and resistance to snapping. In order to assess wound tension force, a muscle tissue 2 cm inferior to the xiphoid process, measuring 5 x 1 cm was excised from the abdominal wall with its lower side vertical to the incision plane with the incision scar remaining in the middle plane.

The wound tension force measurements were carried out in the Polymer Laboratory of the Department of Chemistry, Faculty of Science at the Middle East Technical University using a tension measurement device called Instron (Tensile testing machine TM1102). For each piece, measurements were taken with a 2.5 cm initial length and 0.62 cm/min elongation rate. The tension forces were recorded in grams (g).

RESULTS

There were postoperative problems in only two of the subjects included in the study: One in the control group who removed the sutures on postoperative day 1 by itself and had a skin gap which healed secondarily, and one in the study group who developed a subcutaneous purulent infection and healed after having been drained on postoperative day (5).

The adhesion scoring results of all 30 subjects included in the study are shown in (Figure 1). Statistically, adhesion formation is significantly less in the study group (Mann-Whitney U; $U = 197$, $p < 0.05$).

While there are 9 subjects in the group to whom HA/CMC was applied and no adhesion is observed, it is only 2 in the control group (Figure 1). It is observed that subjects in the control group obtained higher results in the scoring (Figure 1). In a subject in the

study group who developed a subcutaneous infection and in whom drainage was done on postoperative day 5, it is a striking finding to observe omental adhesion despite the HA/CMC at the 1 cm incision area matching only that region.

Besides finding no statistical differences between the study and control groups in the tension forces the tissue parts could withstand (Mann-Whitney U; $U = 113$, $p > 0.05$), in all subjects snapping occurred not at the region of the scar tissue but at the intact muscle tissue.

DISCUSSION

The most suitable antiadhesive material should not be permanent, should not have adhesiogenic properties, should continue to be effective in the presence of blood and should not affect wound healing negatively (5). At present, HA/CMC, which may be said to have all these properties, seems to be ideal in this respect.

In our experimental study, while significantly reducing adhesion formation, HA/CMC has not been able to prevent it completely. In experimental studies in which incisional hernia repair has been performed with polypropylene mesh, it has been shown that HA/CMC is effective in preventing adhesions (6-9). Becker, in a clinical study in which he included patients in whom he performed pouch-anal anastomosis with colectomy and diverting loop ileostomy for ulcerative colitis and familial polyposis, has reported that HA/CMC is effective in preventing the formation of abdominal adhesion and also that it does not negatively affect the safety of the patients (10). In another study including patients in whom excision of the uterus myoma has been performed, Diamond has

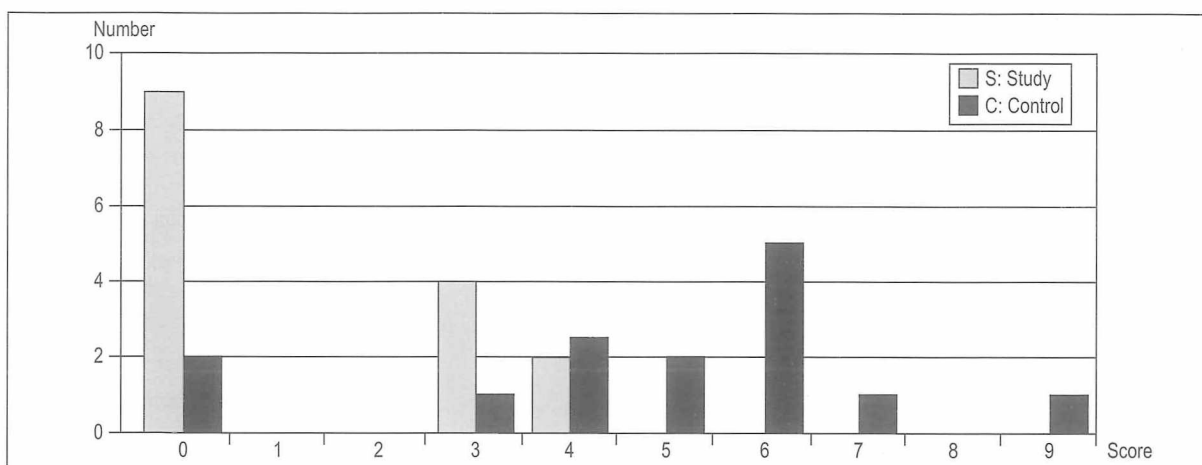


Figure 1. The distribution of adhesion scores in the study and control groups.

again found HA/CMC to be successful without observing increases in postoperative complication rates (11).

The main mechanism for the antiadhesive effect of HA/CMC is its forming a transient mechanic barrier between surfaces having an adhesive potential in the postoperative healing phase (7). Although the mechanism of action of carboxymethylcellulose (CMC), which is one of its components, is not clearly understood, there are experimental studies reporting its effectiveness in preventing adhesions (12-16). CMC may be exerting this effect by preventing direct contact of serosal surfaces by accumulating fluids around itself (hydrofloatation effect) and by preventing the damaged surfaces from facing each other by covering the intraperitoneal surfaces (siliconization effect). In some experimental studies CMC is reported not to have a pronounced effect in preventing adhesions (17,18), while in some others it is reported to significantly suppress wound healing (6,12,17,18). The negative effect of the material on wound healing has been attributed to the suppression of the release of the fibroblast activating cytokines from platelets, endothelial and inflammatory cells or to the induction of fibroblast growth inhibitors released from macrophages (12). This mechanism may be contributing to the antiadhesive action of CMC at the same time (16).

Shushan has indicated that hyaluronic acid, which is the other component of HA/CMC, has an antiadhesive effect and that it may be exerting this effect by its inhibitor effect on platelet aggregation or via receptors on epithelium, macrophage and other mononuclear phagocytes (19). There are data indicating that HA suppresses inflammation, prevents fibrin formation and speeds up the healing of peritoneal tissue (20-22). It is known that inflammation plays a key role in adhesion formation (23-25). Macrophages carry the hyaluronate-CD44 receptors known to regulate cytokine response (26,27). All these data indicate that HA plays a regulatory role in inflammation and wound healing. Hyaluronic acid also speeds up wound healing without causing excessive development in the connective tissue in some tissues, including the peritoneum (22). Despite the well-known negative effect of CMC on wound healing, this effect of HA may account for the absence of negative effects on wound healing in the experimental studies in which HA/CMC is used (6,8). In our study too, the absence of differences between the study and control groups in the

tension forces the tissues could withstand as well as the occurrence of snapping at the intact muscle tissue and not at the scar region may be suggesting that HA/CMC does not affect wound healing negatively. There are also studies reporting that this material does not negatively affect anastomosis safety (28-30).

In the study group, the observation of omental adhesion despite HA/CMC in the 1 cm incision area matching only that region in one subject who developed subcutaneous infection and who had it drained on postoperative 5th day is a striking finding. Reijnen, Medina, and Moreira have reported that HA/CMC has been ineffective in preventing adhesion formation successively in intraperitoneal infection, incomplete colonic anastomosis with enteric ooze and in the presence of enterotomy (5,20,29). Bothin, on the other hand, in a study he conducted on rats has reported that contamination with intestinal flora increases adhesion (31). As Harris has pointed out, the prolongation of the critical period (at least 36 hours) required for the successful action of the barrier materials due to infection, inflammation and ischemia or the increased power of the stimulant playing a role in adhesion formation may render HA/CMC inadequate in preventing adhesion formation (14).

Although we have not encountered a similar pathology in our study, it has been reported that HA/CMC may cause extensive peritoneal inflammatory reaction with intensive foreign body reaction (32). In the case presented, while corticosteroid use has been said to improve the clinical course of the patient, the application of a skin test prior to the use of similar materials has been recommended, especially in patients having a history of allergy.

CONCLUSION

In our study simulating a surgical technique inappropriate for adhesion formation, HA/CMC has significantly decreased adhesion formation without negatively affecting wound tension force, but it has not been able to prevent it completely. We believe that the investigation of the cases in which it has been inadequate and their reasons will help to achieve more successful results in preventing adhesion formation.

KAYNAKLAR

1. Oeutsch AA, Eviatar E, Gutman H. Small bowel obstruction: A review of 264 cases and suggestions for management. *Postgrad Med J* 1989;65:463-7.
2. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE. Aesions: Pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *E J Surg Suppl* 1997;(577):56-62.
3. Risberg B. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;(577):32-9.
4. Sumbtloglu K, Siimbilloglu V. Biyoistatistik. Ed 8, Hatipoğlu Yayinevi, Ankara 1998.
5. Moreira H, Wexner SD, Yamaguchi T. Use of bioresorbable membrane (sodium hyaluronate + carboxymethylcellulose) after controlled bowel injuries in a rabbit model. *Dis Colon Rectum* 2000;43:182-7.
6. Alponat A5 Lakshminarasappa SR, Yavuz N. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: An incisional hernia model in rats. *Am Surg* 1997;63:818-9.
7. Baptista ML, Bosnack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 2000;128:86-92.
8. Binsmore RC; Calton WC, Harvey SB. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg* 2000;191:131-6.
9. Szabo A, Haj M, Waxsman I. Evaluation of Seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal. Wall hernia in rats. *Eur Surg Res* 2000;32:125-8.
10. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioabsorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
11. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:904-10.
12. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: An incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997;68:126-32.
13. Buckenmaier CC, Pusateri AE, Harris RA. Comparison of antiadhesive treatments using objective rat model. *Am Surg* 1999;65:274-82.
14. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995;117:663-9.
15. Heidrick GW, Pippitt CH Jr, Morgan MA. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med* 1994;39:575-8.
16. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethylcellulose oral vitamin E. *Surgery* 1993;114:907-10.
17. Gehlbach DL, O'Hair KC, Parks AL. Combined effects of tissue plasminogen activator and carboxymethylcellulose on adhesion reformation in rabbits. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:172-6.
18. Ortega-Moreno J. Effects of TC7 associated to 32% dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat. *Arch Gynecol Obstet* 1993;253:27-32.
19. Shushan A, Mor-Yosef S, Avgar A. Hyaluronic acid for preventing experimental postoperative intraperitoneal adhesions. *J Reprod Med* 1994;39:398-402.
20. Reijnen MM, Meis JF, Postma VA. Prevention of intraabdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999;134:997-1001.
21. Suzuki Y, Yamaguchi T. Effects of hyaluronic acid on macrophage phagocytosis and active oxygen release. *Agents Actions* 1993;38:32-7.
22. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* 1986;119:219-26.
23. Hau T, Payne WD, Simmons RL. Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:415-8.
24. Van Goor H, Bom VJ, Van der Meer J. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996;83:1133-5.
25. Van Goor H, De Graaf J, Grond J. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994;81:1046-9.
26. McKee CM, Penno MB, Cowman M. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996;98:2403-13.
27. Noble PW, Lake FR, Henson PM. Hyaluronate activation of CD44 induces insulin-like growth factor-1 expression by a tumor necrosis factor-alpha-dependent mechanism in murine macrophages. *J Clin Invest* 1993;91:2368-77.
28. Buckenmaier CC, Summers MA, Hetz SP. Effect of the anti-adhesive treatments, carboxymethylcellulose combined with recombinant tissue plasminogen activator and HA-CMC, on bowel anastomosis in the rat. *Am Surg* 2000;66:1041-5.
29. Medina M, Paddock FIN, Connolly RJ. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. *J Invest Surg* 1995;8:179-86.
30. Van Oosterom FJ, van Lanschot JJ. Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane surrounding an intraperitoneal or subcutaneous jejunojunctionostomy in rats. *Eur J Surg* 2000;166:654-8.
31. Bothin C, Okada M, Midtvedt T. The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. *Br J Surg* 2001;88:143-5.



Affect of Ischemia on Adhesion Formation for Hernia Repair with Polypropylene Mesh

Propilen Mesh ile Yapılan Fıtık Onarımlarında İskeminin Adezyon Formasyonuna Etkisi

Savaş TEZEL¹, Reha ÖZGÜVEN¹, Selma TUNÇOL¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

SUMMARY

Postoperative adhesions are seen after mesh repairs for incisional hernia. While a correlation between adhesion formation and type of mesh has been reported, our study shows that adhesion formation is related to ischemia rather than mesh type. The aim of this study is to point out the affects of ischemia on adhesion formation for when repairing ventral hernias with mesh.

Key Words: Adhesion, polypropylene mesh.

ÖZET

Mesh ile onarılan insizyonel hernilerden sonra postoperatif adezyonlar görülür. Adezyon oluşumu ile mesh tipleri arasında bir ilişki bildirilmesine rağmen, bu çalışmamız göstermiştir ki; adezyon oluşumu mesh tipinden ziyade iskemi ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı ventral hernilerin mesh ile tamiri sırasında, iskeminin adezyon oluşumu üzerindeki etkilerine dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Adezyon, polipropilen mesh.

INTRODUCTION

The treatment of major abdominal wall defects or incisional hernias is a major problem facing surgeons. Wall defects or incisional hernias are treated by primary musculofascial repair, however, mesh implantation has become more common, especially in recurrences. After mesh repair of incisional hernias, serious postoperative adhesions have been observed. It has been reported that the adhesions are caused by the type of mesh materials, some materials are reported to be associated with adhesions more than others (1-9).

In previous research done at our clinic, the adhesions were formed at the suture points between the mesh and the abdominal wall. The cause of adhesions at these sites was shown to be ischemia.

With this observation in mind, this study was designed to determine the rate of the formation of

adhesions after treatment of incisional hernias with mesh without suturing to the intraabdominal surface.

MATERIALS and METHODS

After obtaining approval from Ankara Training and Research Hospital Ethic Committee, thirty 400 g male Hartley Guinea pigs were used for this experimental study which was conducted at the experimental laboratory of Ankara Training and Research Hospital between Jan 2005 and April 2005. The animals were fed with standard rat food and water for 30 days after operation.

The Guinea pigs were randomized into the study and the control groups. The skin was shaven and sterilized using 10% povidone-iodine for operation. Under ketamin (ketamin HCL 37.5 mg/kg) and rompun (xylazine HCL 5mg/kg) anesthesia, the abdomens of the animals were incised over the mid-

line. In each group, a 1.5 x 2.5 cm full thickness section was cut from the left rectus muscle. In the control group, the defect was repaired by appropriate dimensions of polypropylene mesh with 3/0 polyglactin sutures. In the experimental group, the repair was made by placing 2 pieces of polypropylene meshes. The mesh was larger than the abdominal wall defect and one piece was placed intraabdominally while the other was placed extraabdominally. The abdominal wall musculoskeletal tissue was sandwiched between the 2 pieces of mesh (dimensions-intraabdominal 3.0 x 4.5 cm, extraabdominal 2 x 3.5 cm). The 2 pieces of mesh were attached to each other in the midline with 2 polyglactin sutures. The anterior mesh, placed in the intraabdominal zone, was sutured to the edges of the anterior abdominal wall without causing ischemia. All the animals in two groups were sacrificed by high dose ether anesthesia, on 30th postoperative day. The anterior of abdominal wall was opened with a broad flap incision from rib cage to pelvis. The technique for scoring quantifies adhesions by extent, type, and tenacity to obtain a composite adhesion score for each animal (4) (Table 1).

The results of the study were evaluated with Mann Whitney U test.

RESULTS

One animal in the control group died on postoperative day 5 due to infection. Two animals in the study group died. One died on postoperative day 5 due to infection and one on postoperative day 1 due to evisceration. The adhesion scoring results of 13 quinea pigs of the study group and 14 quinea pigs of the control group are shown in (Table 2).

Adhesion formation in the study group was significantly less than the control group ($p < 0.005$). Omental adhesions were increased around the suture zones and vascularisation was evident at these areas in the control group.

Table 2. The adhesion scoring results in the study and control groups.

Score	Study (n1= 13)	Control (n2= 14)
0	2	-
1	-	-
3	5	2
4	1	-
5	2	4
6	1	6
7	2	2

Two animals had higher scores in the study group, compared to the control group and one of them was localized to defect zone and had intestinal adhesion. In one animal there was skin necrosis over the defect in the early post-operative period and secondary healing was seen. There were omental adhesions in the other animals and these were localized to superior pole of the mesh. There were no adhesions in two animals. In one animal, the mesh had folded so the inferior portion was overlying the superior portion. In all the other animals the mesh had adhered to abdominal wall and the inner surface adjacent to abdomen was peritonealized.

In the control group, all the animals had omental adhesions. Omentum, distal stomach and small intestine had adhered to mesh in one animal and in another two, only small intestine had adhered to mesh. In one, who had small intestine adherence, there was chronic subcutaneous infection at the mesh area. Omental adhesions were increased especially at the suture zone of mesh edges and vascularisation was significant.

In the cross sectioning of pathological samples taken from the two groups the following observations

Table 1. Adhesion scoring table (4)

Score	Extent (Percentage of the surface)	Type (Appearance)	Tenacity
0	None	None	None
1	< 25%	Filmy, transparant, avascular	Fall apart
2	< 50%	Opaque, translucent, avascular	Lysed with traction
3	< 75%	Opaque, translucent, capillaries	Sharp dissection required
4	> 75%	Opaque, larger vessels present	

were made: First, there was oedema around the cystic cavities formed by polypropylene mesh localized to striated muscle fibers and multilayer flattened epithelium over the surface. Second, an increase in fibroblastic activity, vascular proliferation and multinuclei giant cells as foreign bodies are reported. The meshes were peritonealized and more inflammation was seen around the suture material in either group.

DISCUSSION

In the study group, the mesh was placed intraabdominal without suture and there was less adhesion formation when compared to the control group. In the control group, the mesh was sutured to the edges of fascia and this caused ischemia at the suture site. The increase in adhesions at the suture sites is likely due to the corresponding ischemia. Rayner, in his study in 1974, reported that placement of mesh like "onlay" style to anterior abdominal wall would decrease the ischemia and there was less adhesion formation compared with full layer suture (10).

According to Ellis, peritoneal defects would be recovered without adhesion formation if they were kept without repair. The healing would be with serious adhesions, if peritoneum was sutured to repair the defect. The ischemic tissue formed by sutures, produces a stimulus for adhesions (11). There is some data about healing after peritoneal defect formation, depending upon fibroblasts originated from perimysium (12,13). In another article, healing was mediated by free mesothelium cells in intraabdominal cavities and monocytes and macrophage cells transformed to mesothelium cells (14,15). All these papers consider that using sutures for peritoneum repair is not only unnecessary but also harmful.

In our study, increased omental adhesions and significant vascularisation at suture sites point out the importance of ischemia in adhesion formation. In the presence of ischemia, vascularisation must be achieved for prevention of developing necrosis. Only the omentum can provide new vascularisation quickly to ischemic areas in intraabdominal cavity (16). This opinion explains the omental adhesions seen in all the animals except in two in the study group.

Adhesion formation can be decreased with minimum trauma to serosa and peritoneum. We tried to keep intraabdominal sutures to a minimal to decrease peritoneal ischemia. Although adhesion formation was evidently decreased, it could not be prevented completely.

As a result, in the repair of incisional hernias with mesh, adhesion formation is an important problem, and ischemia is an important factor. Adhesions can be decreased by avoiding unnecessary sutures and providing optimal tension in mesh hernioplasty. As ischemia is not the only cause, other factors in formation of adhesion must be investigated.

KAYNAKLAR

1. Bellon JM, Contreras LA, Bujan J. The use of biomaterials in the repair of abdominal wall defects: A comparative study between polypropylene meshes (Marlex) and a new polytetrafluoroethylene prosthesis (Dual-Mesh). *J. Biomater. Appl* 1997;12:121.
2. Bellon JM, Bujan J, Contreras LA. Comparison of a new type of polytetrafluoroethylene patch (Dual-Mesh) and polypropylene prosthesis (Marlex). *J Am Coll Surg* 1996;183:11.
3. Bellon JM, Contreras LA, Pascual G. Neoperitoneal formation after implantation of various biomaterials for the repair of abdominal wall defects in rabbits. *Eur J Surg* 1999;165:145.
4. Cristoforoni PM, Kim YB, Preys Z. Adhesion formation after incisional hernia repair: A randomized porcine trial. *Am. Surg* 1996;62:935.
5. Jenkins SD, Kalmer TM, Parteka JJ. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surg* 1983;94:392.
6. Murphy JL, Freeman JB, Dionne PG. Comparison of Marlex and Gore-tex to repair abdominal wall defects in the rat. *Can J Surg* 1989;32:244.
7. Sahin M, Hasanoglu A. Comparison of prosthetic material used for abdominal wall defects or hernias (an experimental study). *Acta Chir Hung* 1995-96;35:291.
8. Sher W, Pollack D, Paulides CA. Repair of abdominal wall defects: Gore-Tex vs Marlex graft. *Am Surg* 1980;46:618.
9. Simmermacher RK, Schakenraad JM, Bleichrodt RP. Reherniation after repair of the abdominal wall with expanded polytetrafluoroethylene. *J. Am. Coll. Surg* 1994;178:613.
10. Rayner CRW. Repair of full-thickness defects of the abdominal wall in rats avoiding visceral adhesions. *Br J Plastic Surgery* 1974;27:130.
11. Ellis, H.: The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497.
12. Ellis H. Wound repair. Reaction of the peritoneum to injury. *Ann. R Coll Surg Engl* 1978;60:219.
13. Williams DC. The peritoneum. A plea for a change in attitude towards the membrane. *Br J Surg* 1955;42:401.
14. Bridges JB, Wiitting HW. Parietal peritoneal healing in the rat *J Path Bact* 1964;87:123.
15. Johnson FR, Whitting HW. Repair of parietal peritoneum. *Br J Surg* 1962;49:653.
16. Myllarniemi H, Kappinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1968;55:605.



Rektum Kanserli Hastalarımızın Epidemiyolojik Demografik Özelliklerinin ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi

Epidemiologic Results of the Patients with Rectal Cancer

Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, V. Işıl UĞUR¹, Yeşim ELGİN¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Ergun SANRI¹, Pınar KARA¹, Handan ERKAL¹, Nadi ÖZDAMAR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran rektum kanserli 280 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; genel özellikleri açısından incelendi.

Hastaların medyan yaşı 59, erkek/kadın oranı 1.2/1 bulundu. En sık rastlanan tümör histopatolojisi adenokarsinom idi. Hastaların 56'sı grade 1, 83'ü grade 2, 7'si grade 3 olarak bulundu. Kliniğimize en çok Evre IIA hastaların başvurduğu saptandı. Tümör, en fazla rektum orta yerleşimli idi. Hastaların 235'i opere, 45'i inopere idi. İki yüz yirmi bir hastanın 107'sine abdominoperineal rezeksiyon, 107'sine low anterior rezeksiyon, 7'sine sadece rezeksiyon yapılmıştı. Yüzseksen hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı. İkiyüzseksen hastanın 235'i postoperatif, 14'ü preoperatif, 31'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Hastaların 169'una radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi verilmişti.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi.

SUMMARY

Two-hundred-eighty patients with rectum cancer treated in Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000-December 2004 reviewed retrospectively. Median age of the patients were 59. Men/women ratio was 1.2/1. Adenocarcinoma was the major cell type. Tumour of the 56 patients were grade 1, 83 patients were grade 2 and 7 patients were grade 3. Most of the patients seen in our department were stage IIA. Incidence of rectum carcinoma was high in the middle third of rectum. Two-hundred-thirty-five patients were operable, 45 were inoperable. One-hundred-seven patients had APR (abdominoperineal resection), 107 had LAR (low anterior resection), 7 had resection as a surgical procedure. One-hundred-eighty patients had chemotherapy before radiotherapy. Two-hundred-thirty-five patients had postoperative radiotherapy, 14 had preoperative and 31 patients had palliative radiotherapy. One-hundred-sixty-nine patients had chemoradiotherapy.

Key Words: Rectum cancer, radiotherapy.

GİRİŞ

Rektum kanseri, deri ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanser türüdür (1). Erkek ve kadın arasında görülme sıklığı yaklaşık olarak eşittir. En sık görülme yaşı 70 yaş olarak bildirilse de adult dönemde herhangi bir yaşta görülebildiği bildirilmiştir (1). Rektumda patolojik olarak %90 oranın-

da adenokarsinom ve orta gradeli tümöre rastlanır (1-3). Prognozda tümör yerleşim yeri önemlidir. Üst ve alt yerleşimli tümörlerin prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır (4).

Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir (5-7). Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır. Eş zamanlı

kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında bir çok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (8-14). Kliniğimizde bu öneriye paralel olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır.

Bu çalışmada; kliniğimize başvuran rektum kanserli hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran 280 rektum kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, tümör grade'i, lenf nodu tutulumu, evre, tedavi şekli incelendi. Verilerin incelenmesi için SPSS 11.5 istatistik programı kullanıldı.

Hastalarımızın 235'i opere, 45'i inopere idi. Dosyasında operasyon şekline ait bilgi olan 221 hastanın 107'sine abdominoperineal rezeksiyon, 107'sine low anterior rezeksiyon, 7'sine kitle rezeksiyon uygulanmıştı. Yüz seksen hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı, bunların 106'sında kemoterapi ajanı olarak 5 fluorourasil, Folinik asit verilmişti. İki yüz seksen hastanın 235'i postoperatif, 14'ü preoperatif, 31'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Postoperatif ışınlanan hastalara; 1.8-2 Gy/günlük dozla toplam 46-50 Gy uygulanmıştı. Preoperatif olarak uyguladığımız doz 1.8-2 Gy/gün, toplam 40 Gy idi. Küratif amaçlı tedavi ettiğimiz inopere olgulara 40-46 Gy sonrası tümöre yönelik boost yapılarak toplam 60-66 Gy uygulandı. Palyatif ışınlanan hastalara 3 Gy/gün ile toplam 30-36 Gy verildi. Radyoterapi hastalara; prone pozisyonda, lineer akseleratör ile iki yan ve bir arka alanla uygulandı. Hastaların 169'una radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi verilmişti. Dosyasında uygulanan kemoterapi şeması bilgisine ulaşılan 150 hastanın 118'inde radyoterapinin ilk 5 ve son 5 günü, 36'sında ilk 3 ve son 3 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil, 20 mg/m² folinik asit, 2 hastaya da haftada 1 gün 500-750 mg/m² 5 fluorourasil uygulanmıştı.

BULGULAR

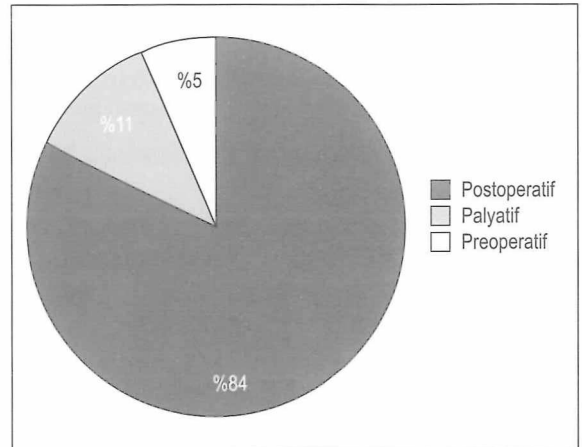
Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran 280 primer rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 21-87 yaş arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Hastalarımızın 150'si erkek, 129'u kadındı. Erkek/kadın oranı 1.2/1 idi. Vakaların 111'inde tümörün rektumdaki lokalizasyon bilgisine ulaşılabilirdi. Tümör 32 hastada üst, 42'sinde orta, 37'sinde alt rektum bölgesinden gelişmişti.

Dosyasında histopatolojik tanı bilgisi olan 273 hastanın 272'si adenokarsinom, 1 hasta da epidermoid karsinom tanısı almıştı (Tablo 1).

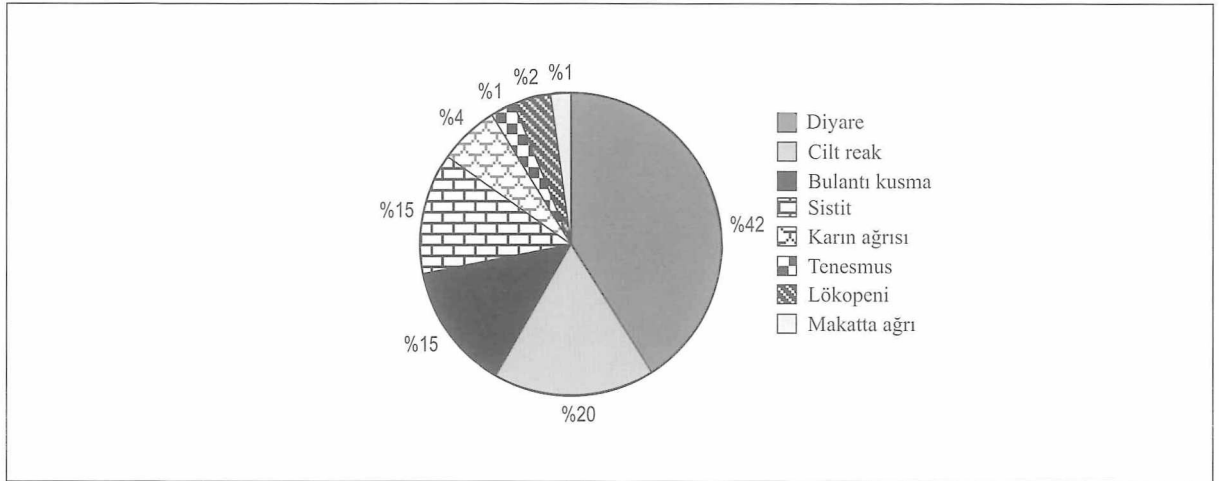
Hastaların 56'sı grade 1, 83'ü grade 2, 7'si grade 3 olarak bildirilmişti. Yüz doksan iki hastada evre bilgisine ulaşılabilirdi. Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastaların evrelere göre dağılımı: Evre 1A 4 hasta, Evre 2A 51 hasta, Evre 2B 19 hasta, evre 3A 4 hasta, Evre 3B 43 hasta, Evre 3C 37 hasta, Evre 4'de ise 5 hasta olarak bulunmuştur. Patoloji raporlarına göre yapılan değerlendirmede, 50 hastada metastatik lenf nodu sayısı 0 (N0), 46 hastada 1-3 (N1), 40 hastada ise 4'den fazla (N2) olarak tesbit edildi.

Hastalarımızın 235'i opere, 45'i inopere idi. Dosyasında operasyon şekline ait bilgi olan 221 hastanın 107'sine abdominoperineal rezeksiyon, 107'sine low anterior rezeksiyon, 7'sine rezeksiyon uygulanmıştı. Yüz seksen hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı, bunların 106'sında kemoterapi ajanı olarak 5 fluorourasil, folinik asit verilmişti.

İki yüz seksen hastanın 235'i postoperatif, 14'ü preoperatif, 31'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı (Şekil 1). Postoperatif ışınlanan hastalara; 1.8-2 Gy/günlük dozla toplam 46-50 Gy uygulanmıştı. Preoperatif olarak uyguladığımız doz 1.8-2 Gy/gün, toplam 40 Gy idi. Küratif amaçlı tedavi ettiğimiz inopere olgulara 40-46 Gy sonrası tümöre yönelik boost yapılarak toplam 60-66 Gy uygulandı. Palyatif ışınlanan hastalara 3 Gy/gün ile toplam 30-36 Gy verildi. Radyoterapi hastalara; prone pozisyonda, lineer akseleratör ile iki yan ve bir arka alanla uygulandı. Hastaların 169'una radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi verilmişti. Dosyasında uygulanan kemoterapi şeması bilgisine ulaşılan 150 hastanın 118'inde radyoterapinin ilk 5 ve son 5 günü, 36'sında ilk 3 ve son 3 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil,



Şekil 1. Hastaların radyoterapi şekline göre dağılımı.



Şekil 2. Yan etkilerin dağılımı.

20 mg/m² folinikasit, 2 hastaya da haftada 1 gün 500-750 mg/m² 5 fluorourasil uygulanmıştı.

Tedavi genellikle iyi tolere edildi. En çok saptanan yan etki 51 hastada grade 1-2 diare idi. Yirmi beş hastada cilt reaksiyonu (grade 2-3), 19 hastada bulantı kusma, 19 hastada disüri, sistit bulguları, 5 hastada karın ağrısı, 2 hastada lökopeni, 1 hastada tenesmus, 1 hastada makatta ağrı yakınması saptandı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Rektum kanseri, 3. sıklıkta görülen kanser türüdür. Literatürde erkek/kadın oranı yaklaşık eşit olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak bulundu (1). Rektum kanserinin cinsiyet açısından literatürle uyumlu olduğu tesbit edildi. En sık görülmeye yaşı 70 yaş olarak bildirilse de adult dönemde herhangi bir yaşta görülebildiği bildirilmiştir (1). Çalışmamızda yaş dağılımı 24-89 yaş olup medyan yaş 59 olarak bulunmuştur.

Rektumda patolojik olarak %90 oranında adenokarsinom ve orta gradeli tümöre rastlanır (1-3). Hastalarımızın 273'ünde patolojik tanıya ulaşabildik. İki yüz yetmiş iki hasta adenokarsinom, 1 hasta ise epidermoid karsinom tanısı almıştı. Hastaların %38.4 grade 1, %56.8 grade 2, %4.8 grade 3 olarak bulunmuştu. Kliniğimizdeki hasta dağılımını göz önüne alırsak orta grade adenokarsinoma en sık görülen histopatolojik tiptir.

Serimizde lokalizasyon bilgisine ulaşabildiğimiz 111 hastanın dağılımı, %29 üst, %38 orta, %33 alt yerleşimli olarak saptandı. Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastaların evrelere göre dağılımı: Evre 1A 4 hasta, Evre 2A 51 hasta, Evre 2B 19 hasta, Evre 3A 4 hasta, Evre 3B 43 hasta, Evre 3C 37 hasta, Evre

4'de ise 5 hasta olarak bulunmuştur. Patoloji raporlarına göre yapılan değerlendirmede, 50 hastada metastatik lenf nodu sayısı 0 (N0), 46 hastada 1-3 (N1), 40 hastada ise 4'den fazla (N2) olarak tesbit edildi.

Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir (5-7). Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır (8-14). Kliniğimizde 156 hastaya postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında birçok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir. Kliniğimizde bu öneriye paralel olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır. İki yüz seksen hastanın 169'una (%79.4) radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi verilmiştir. Ancak kemoterapi şema bilgisine 150 hastada ulaşılabilmiştir. Yüz on sekiz hastaya ilk 5 son 5 gün (%75.6), 30 hastaya ilk 3 son 3 gün (%23.1), 2 hastaya ise haftalık (%1.3) kemoterapi uygulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
2. Almagro UA. Primary signet-ring carcinoma of the colon. *Cancer* 1983;52:1453-7.
3. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: Predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:41-50.
4. Perez C et al. Principles and Practice of Radiation. *Oncology* 1998;1607-29.
5. Kodner IJ. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, (eds). *Rectal cancer in Maingots abdominal operations*. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1997:1455-502.
6. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High dose preoperative radiation and full thickness local excision: A new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:845-9.

7. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4.
8. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
9. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
10. Gastrointestinal Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1985;312:1465-72.
11. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:709-15.
12. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A Prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.
13. Petrelli N, Douglass HO, Herrera I, et al. The modulation of the fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-26.
14. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.



Survey On Intraoperative Penile Erections of Four Children

İntraoperatif Penil Ereksiyon Gelişen Dört Çocuğun Değerlendirilmesi

Yeşim ŞENAYLI¹, Atilla ŞENAYLI²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, TOKAT

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Cerrahi Anabilim Dalı, TOKAT

SUMMARY

To survey the increased frequency of erections in our patients. Intraoperative course of the four patients were evaluated by using anesthesia protocols. We defined that some anesthetic drugs like fentanyl, remifentanyl, propofol and running out of volatile anesthetic might be the reasons. In one of these patients, caudal blockade was performed at the end of the operation that might be the reason. We performed some treatment procedures to cease the erections but complete detumescence had not been achieved. There are different treatment methods but we thought that adequately performed caudal blockade is the best.

Key Words: Penile erection, inguinal, children, treatment.

ÖZET

Hastalarımızda artan ereksiyon sıklığının sebebinin anlaşılması için gözden geçirme yapılmıştır. Dört hastanın ameliyat esnasındaki anestezi uygulamaları incelenmiştir. Bazı anestetiklerin, fentanil, remifentanil, propofol etkili olduğu ve volatile anestetik bitmesinin sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bu hastaların birinde, kaudal blokaj ameliyat sonrasında uygulanmıştır ve ereksiyona sebep olabileceği düşünülmüştür. Ereksiyonu gidermek için bazı tedavi uygulamaları yapılmıştır; ancak tam düzelme sağlanamamıştır. Birçok farklı tedavi yöntemleri olmasına rağmen penil ereksiyon olmasını engellemek için en iyi yöntemin kaudal blokaj olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Penil ereksiyon, inguinal, çocuk, tedavi.

INTRODUCTION

Penile erection is a rare problem and mostly reported in adults during transurethral procedures or penile surgeries (1). The importance of the problem is pause and even postponing of operations. Level of general anesthesia, fentanyl, remifentanyl and propofol are some of the factors blamed for these erections (2-5). There are different treatment modalities like intracavernous alpha-adrenoceptor stimulating drugs, opiates, deepening the anesthesia, and subdartos injection defined in literature (2,6-8).

In the pediatric age group, this complication is seen occasionally (9). On the other hand, to our knowledge, our incidence is seemed to be higher

than other reports in the literature. Therefore, we decided to perform a survey on the etiology and our way of treatment to put forward the reason of penile erections by comparing the literature.

CASES

Premedications and Analgesia

All patients were premedicated with 0.5 mg/kg oral midazolam 30 minutes before surgeries. Five point sedation scale was used to demonstrate the appropriate sedation levels. Patients were taken in the operating theatre when sedations were 3 or more. Caudal blockades for pain management were performed with 0.5 mL/kg of 0.25 mg/mL bupivacaine shortly before the beginning of the operative proce-

dures, except case 4. For case 4, caudal blockade was performed at the end of the operation.

Case 1

Five years old patient was admitted for inguinal hernia. There was no history of specific diseases and abnormal physical examination. In the operation, 8% sevoflurane and 40/60% O₂/N₂O gas mixture was used for mask induction. After intravenous catheterization, 1 µg/kg of fentanyl was administered and endotracheal intubation was achieved. As a routine predilection, neuromuscular relaxant agent was not used for intubation and during the operative procedure. For maintenance of the anesthesia, sevoflurane 2% and 50/50% O₂/N₂O inhalation mixture was performed. At mid-operation (approximately 15 minutes after the anesthesia) penile erection was observed. Level of the anesthesia was checked and signs of alteration in the level of the general anesthesia like tachycardia, hypertension and pupil dilatation were not found. To eliminate the erection, 1 mg of midazolam and 20 µg fentanyl were administered intravenously. Three minutes later, detumescence was provided but in a minute time, dramatic recurrence was observed. We repeated the same midazolam dosage intravenously. The operation was paused for 5 minutes till the end of the erection and the surgery continued without any problem after then.

Case 2

Ten years old patient was operated for undescended testis. His physical examination and history was normal. For mask induction, 8% sevoflurane 40/60% of O₂/N₂O gas mixture was used. After intravenous catheterization, 1 µg/kg of fentanyl was administered and endotracheal intubation was achieved. Neuromuscular relaxant agent was not used for intubation and during the operation. For maintenance of the anesthesia, sevoflurane 2% and 50/50% O₂/N₂O inhalation mixture was preferred. In the beginning of the surgical procedures, erection was detected. There were no other signs of light general anesthesia as tachycardia, hypertension, and pupil dilatation. To eliminate the erection 1 mg of midazolam and 20 µg fentanyl was administered intravenously. The erection resolved very slowly. As a result, we repeated the dosage of midazolam and erection was over approximately 12 minutes later, and the surgery ended without any other trouble.

Case 3

Twelve years old patient was operated for inguinal hernia and circumcision. His physical examination and

history was also normal. Intravenous catheter was achieved and 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanyl was given intravenously for induction. Endotracheal intubation was performed successfully. Neuromuscular relaxation agent was not used. Sevoflurane 2% and 50/50% O₂/N₂O inhalation mixture was used to maintain the anesthesia. Inguinal hernia repair was performed uneventfully but penile erection was observed during the foreskin excision (Figure 1). As the patient had dilated pupil size without any other abnormal vital sign, we checked the anesthesia system and found little amount of sevoflurane in the vaporizer. Some anesthetic was added some immediately, 20 µg fentanyl was added intravenously to produce deeper anesthesia and 1 mg of midazolam was administered intravenously to treat the erection. In a few minutes, erection resolved and circumcision was finished. No any other problem or complications were seen after operation, and during recovery. Patient was discharged at the same day as standard procedure.

Case 4

Eleven years old patient was admitted to our pediatric surgery clinics with undescended testes. He had been diagnosed as Ellis-van Creveld (EvC) syndrome in genetics department of another university hospital. He had moderate mental retardation. In physical examination, he had short in stature, frontal bossing, hypertelorism and broad nasal root (Figure 2). Minor dental anomaly was detected. Mild skeletal disproportion was observed. Irregularity of short extremities was also noticeable. Polydactility and cardiac anomaly was absent. Testes were undescended and orchiopexy was planned.

Induction of anesthesia was performed with intravenous propofol 2 mg/kg fentanyl 1 µg/kg. We specifi-



Figure 1. Penile erection of case 3 during circumcision.

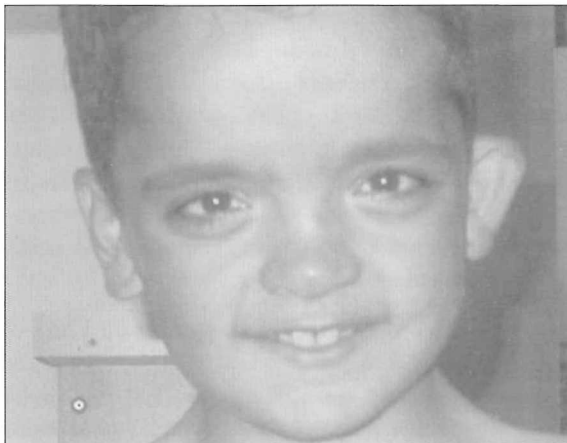


Figure 2. Frontal presentation of the patient.

cally used muscle relaxant, vecuronium bromide 0.1 mg/kg for this case and monitored the effectiveness of the muscle relaxant with a train-of-four nerve stimulator during the operation. Patient was intubated with 5 mm internal diameter cuffed endotracheal tube after 3 minutes of induction. Propofol infusion was set at 200 µg/kg/min for first 20 min and 150 µg/kg/min for the following 20 minutes. Simultaneously, remifentanyl infusion was set at 0.5 µg/kg/min. Level of the anesthesia was determined according to vital signs and pupil size during the operation. Shortly after the beginning of the surgery, penile erection was observed. Midazolam 1.5 mg and fentanyl 25 µg were given to treat the erection but detumescence could not be reached. Therefore, propofol with remifentanyl infusion was stopped and inhalation anesthesia with %2 sevoflurane and 50% N₂O-O₂ mixture was started. Temporary detumescence was noticed after this manipulation. At the end of the operation, caudal blockade with 0.5 mL/kg of %0.25 marcaine was applied and complete detumescence was observed.

DISCUSSION

Penile erection is a rare but known complication in urology which can be the reason of the operation discontinuance (2,10). The incidence is probably less than 1% in urologic procedures (10). In pediatric age group, it is also rare (9). In literature, we found only one child with penile erection reported during undescended testis operation (6). Besides, we reported two penile erection cases, cases 2 and 4, with undescended testis and, additionally, two other cases of inguinal region operation with penile erection in our same day surgery procedures. We realized that frequency of penile erection cases in our operations were seemed to be more than the literature and, therefore, we aimed

to evaluate the penile erection and its possible reasons in the light of the literature data.

Erection is essentially activated by parasympathetic system (10). Parasympathetic system is stimulated by tactile, audio-visual, gustatory, olfactory pathways originates from central nervous system and through genital organs (11). Erection coordination centers are thalamus, rhinencephalon, hippocampus, limbic system and hypothalamus (1). In conscious individuals, cortical centers may interrupt penile erection. Contrarily, general anesthetic agents may depress the cortical centers causing erectile response to tactile stimulation (8). During stage 2 anesthesia, heightened auditory sensation, taste and smells of the anesthetic drug may cause penile erection (2). For our patients, we first evaluated the levels of anesthesia for a possible decline after penile erections and anesthesia level alteration was only detected in case 3. We determined that anesthetic level in vaporizer was very low. Decline in the amount of sevoflurane level was the main cause of the erection which resolved after the suitable management.

Fentanyl usage might be a potential reason for erection in case 1,2 and also 3. There is little information about the activity of fentanyl for penile erection. Hosie and Todd reported that using high-doses of fentanyl like 40-50 µg/kg as infusion could cause penile erection with an incidence of 1% or higher (3). We used single and appropriate fentanyl dose in our patients. Consequently, fentanyl might not be the reason of erections for these patients.

In case 4, we used remifentanyl which was recently reported to be the cause for penile erection for children at the beginning of procedures (4). It was reported that patients were treated by volatile anesthetics to deepen the anesthesia and remifentanyl discontinuation (4). We also follow the same route for case 4 and achieved a partial success.

Propofol was reported to be another reason for erection. Propofol have direct and local effects both on the human corpus cavernosum (5). In a study, it was shown that voltage dependent Ca²⁺ channel might directly be inhibited by propofol and this could cause erection (5). Another explanation could be cross-potential with the fentanyl facilitating the action of propofol to affect the central control of the erection (2). We used propofol for cases 3 and 4. In case 4, we used propofol because the patient was the first case with EvC syndrome to be operated in our clinics and we did not find comprehensive data for anesthesia of patients

with EvC. Therefore, we decided to perform anesthesia cautiously. When erection was seen, the propofol infusion was discontinued and inhalation anesthesia was begun. Consequently, we suggested that the main cause of the penile erections for these patients was propofol usage in case 4. For case 3, the main reason of penile erection was the sevoflurane abatement as we mentioned before but propofol usage might have an additional effect for the complication.

Erection resolved easily in case 3 but for case 4, erection was not fully resolved till the caudal blockade. Delayed caudal blockage was seemed to be reason for case 4 but we supposed that chromosomal anomaly might be another possibility in the occurrence of penile erection. EvC is an autosomal recessive disorder described in 1940 by Richard Ellis and Simon van Creveld (12). Parental consanguinity is 30% in all cases (12). There is no report for EvC patients with inguinal region operations and their complications. Also, the literature was very insufficient for the predisposition of the patients with chromosomal anomaly to penile erection during operations. Therefore, it is difficult for us to display a mechanism but chromosomal anomalies can have a facilitating effect on the penile erection thresholds.

Many treatment modalities were developed to solve penile erection. In a report, caudal blocks consisting 3 mL bupivacaine 0.25% with epinephrine followed by ropivacaine 0.2% 10 mL with clonidine 45 µg and a penile block with two paramedian injections of bupivacaine 0.75% 1.4 mL to each sides were accepted to be successful to provide detumescence (9). In case 1,2 and 3, we performed caudal blockades with 0.5 mL/kg of 0.25 mg/mL bupivacaine before the surgical procedures and then erection was detected. We assumed that our caudal blockade may be insufficient. Density of the local anesthetics or a local problem like impaired venous drainage might be the reasons of insufficient caudal blockades (9). Also, during epidural anesthesia before a complete sensory blockade, suppression of adrenergic tone with the effect of cholinergic mediated neurotransmitters may cause tumescence (2). Consequently, we suggested that caudal blockades could not be accepted as a totally protective factor for penile erection. On the other hand, we used caudal epidural blockade in case 4 at the end of the operation and erection dramatically resolved. Adequately used caudal blockades might be accepted to be most efficient way of penile erection treatment.

There are some other methods for penile erection treatment. The dorsal penile nerve block was reported to be one of the treatment modality and this technique had less cardiovascular complications (8). Phenylephrine, metaraminol 10-25 µg, anticholinergic glycopyrrrolate, nitroglycerine and sodium nitropruside, diphenhydramine 25-50 mg, amyl nitrate, steroids, oral terbutaline in spinal cord injury, diazepam and midazolam under general anesthesia (1,2,6,10).

In conclusion, we experienced different kinds of penile erection reasons for our patients. Main reasons were seemed to be the anesthetics medications with remifentanyl, propofol and changes in anesthesia levels. Erection effects of these facts might be managed with different types of procedures for treatments but in our opinion, the best and easiest way for penile erection treatment is the caudal blockade if performed adequately.

REFERENCES

1. Vaidyanathan S, Watt JWH, Soni BM, Krishnan KR. Intravenous salbutamol treatment for penile erection arising during cystoscopy of cervical spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 1996;34:691-5.
2. Staerman F, Nouri M, Coeurdacier P, Cipolla B, Guille F, Lobel B. Treatment of the intraoperative penile erection with intracavernous phenylephrine. *J Urol* 1995;153:1478-81.
3. Hosie HE, Todd JG. Persistent erection and general anesthesia. *Anaesthesia* 1990;45:794.
4. Bakan M, Eliçevik M, Bozkurt P, Kaya G. Penile erection during remifentanyl anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2006;16:1294-5.
5. Staerman F, Melman A, Spektor M, Christ GJ. On the putative mechanistic basis for intraoperative propofol-induced penile erections. *Int J Impotence Res* 1997;9:1-9.
6. Baraka A, Sibai AN. Benzodiazepine treatment of penile erection under general anesthesia. *Anesth Analg* 1988;67: 596-7.
7. Brierly RD, Hindley RG, Challacombe BJ, Popert RJ. "Urological Cold Shower"-A novel treatment for intraoperative erection. *Urology* 2003;61:462vii-462viii.
8. Seftel AD, Resnick MI, Boswell MV. Dorsal nerve block for management of intraoperative penile erection. *J Urol* 1994;151:394-5.
9. Gerber F, Schwöbel MG, Jöhr M. Success of treatment of intraoperative erection in a 15-month-old child with intracavernous epinephrine. *Pediatric Anesthesia* 2001;11:506-7.
10. Valley MA, Sang CN. Use of glycopyrrrolate to treat intraoperative penile erection. *Reg Anesth* 1994;19:423-8.
11. Bemelmans BLH, Hendrix LBPM, Koldewijn EL, Lemmens WAJG, Debruyne FMJ, Meuleman EJH. Comparison of biothesiometry and neurophysiological investigations for the clinical evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 1995;153:1483-6.
12. Sergi C, Voigtlander T, Zoubaa S, et al. Ellis-van Creveld syndrome: A generalized dysplasia of enchondral ossification. *Pediatr Radiol* 2001;31:289-93.



Enkondrom Zemininde Gelişen Atipik Bir Kondrosarkom Olgusu

An Atypical Chondrosarcoma Case Arising On Enchondroma

Yaman KARAKOÇ¹, Murat ARIKAN¹, Deniz GÜRLER¹, Şafak GÜNGÖR¹, Erdal METİN¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Kondrosarkomlar kıkırdak orijinli malign tümörlerdir. Erişkinlerde en sık görülen primer malign kemik tümörleridir. Erkeklerde daha sık görülür. Hastaların çoğu 30-60 yaş arasındadır. Semptomları, ağrı ve yavaş büyüyen kitledir. Tanı konulduğunda semptomlar genellikle 1-2 yıldır vardır. Özellikle pelvik tümörlerde kitlenin büyümesi çok yavaştır (1). Burada kliniğimizde tedavi ettiğimiz bir vakayı takdim etmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Kondrosarkom, enkondrom, hemipelvektomi.

SUMMARY

Chondrosarcomas are malignant tumours of cartilaginous origin. Chondrosarcoma is the commonest primary sarcoma of bone in adults, with a male predominance. Patients are usually between 30 and 60 years old. Clinical symptoms are pain and slow growing mass. At the diagnosis the average duration of symptoms being 1-2 years. growth may be very slow, especially for pelvic tumours (1). In this paper we presented a case that we treated at our.

Key Words: Chondrosarcoma, enchondroma, hemipelviectomy.

OLGU SUNUMU

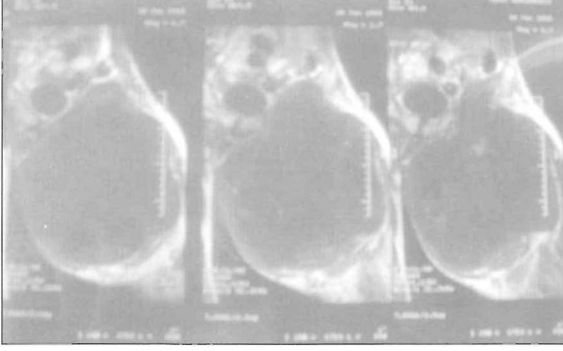
Elli altı yaşında erkek hasta kliniğimize sol uyluk proksimalinde ağrılı kitle şikayeti ile başvurdu. Kitle yaklaşık 15 yıldır mevcutmuş ancak zamanla büyüme göstermiş (Resim 1). Hastanın kliniğimize başvurmadan önceki son 2 aya kadar ağrısı yokmuş. Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastanın aile öyküsünde ve öz geçmişine herhangi bir neoplastik hastalık mevcut değildi.

Hastanın fizik muayenesinde sol uyluk 1/3 proksimalden başlayıp iliak kanat sınırlarının üzerine uzanan sert, fikse ve yaklaşık 30 cm çapında kitle mevcuttu. Kitle uylukta posteriora uzanım gösterirken gluteal bölgeye uzanmıyordu. Hastanın ekstremité nörovasküler muayenesi normaldi.

Hastanın pelvik ve uyluk MRI'larında intrapelvik yapılara invazyon olmadığı saptandı (Resim 2).



Resim 1. Hastanın preop direk fotoğrafı.



Resim 2. Sagittal MR incelemesinde kitlenin görüntüsü.

Yapılan açık biyopsi sonucu düşük grade kondrosarkom olarak rapor edilen hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde metastaz saptanmadı. Tüm vücut kemik sintigrafisinde lokal tutulum olan hastaya posterior flepli hemipelvektomi yapıldı (Resim 3). Patoloji raporunda cerrahi sınırlarda tümör saptanmayan ve postoperatif herhangi bir medikal, yara yeri problemi olmayan hastanın takibi sürmektedir.

TARTIŞMA

Kondrosarkom primer malign kemik tümörlerinin 2. en sık görülenidir (2). Kondrosarkomlar osteoid üretmeyen, kartilajinöz orijinli bir grup tümördür. Santral, periferik, mezenkimal, dediferansiye ve clear cell olam üzere 5 tiptir (3).

Santral kondrosarkomlar kemik medullasından, periferik olanlar ise kemik yüzeyinden orijin alırlar.

Kondrosarkomlar ayrıca primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilirler. Primer kondrosarkomlar de-novo olarak ortaya çıkar ve herhangi bir ön lezyonla ilişkili değildirler. Sekonder kondrosarkomlar ise multiple-soliter osteokondrom veya enkondrom zemininde gelişirler (4).



Resim 3. Hemipelvektomi sonrası görünüm.

Yarısından çoğu 40 yaşın üzerinde ortaya çıkar. En sık görüldükleri yerler, pelvis (%31), femur (%21) ve omuz kuşağıdır (%13) (5). Klinik sunumları çeşitlidir. Periferik kondrosarkomlar ağrı oluşturmadan büyüyerek yalnızca mekanik irritasyona bağlı lokal semptomlar ile kendini gösterebilir. Bizim vakamız buna örnek olabilir.

Primer santral kondrosarkomun tipik bir radyografik görünümü vardır. Çoğunlukla metafizyel yerleşimli, kemik destrüksiyonu yapan, intralezyonel kalsifikasyon bulunan ve periost reaksiyonu ile tanınır. Büyük yassı kemiklerde medullar kanalın dar olması ve kortikal yapının kompleks olmasından dolayı pelvis ve skapulanın kondrosarkomunu radyografik olarak tanımak zor olabilir.

Histolojik olarak kondrosarkomlar, grade 1 (%47), grade 2 (%38), grade 3 (%15) olarak ayrılırlar (6). Marcove ve arkadaşları grade 1 ve 2 tümörlerde bir fark olmadığını ancak, grade 3 tümörlerde mortalitenin çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (7).

Lee ve arkadaşları, düşük gradeli kondrosarkomlarda cerrahi sınır ile lokal rekürrens arasında bir ilişki olmadığını ancak, yüksek gradeli tümörlerde anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (8).

Pelvis yerleşimli malign kemik tümörleri tedavisinin öncelikli amacı lokal nüks ve metastaz riskini azaltmak için geniş rezeksiyon yapmaktır, ikincil amaç ise fonksiyonel bir ekstremité sağlamaktır. Ancak tümörün karın içi yapılara ve major damar ve sinirlere yakınlığı nedeniyle rezeksiyonla güvenli cerrahi sınırlar elde etmek zordur (9,10). Pelvis yerleşimli ekstrakompartmantal malign tümörlerde hemipelvektomi düşünülmelidir. Hemipelvektomi sonrası düşük mortalite oranı ve kabul edilebilir sağkalım süresine bakıldığında diğer tedavi seçeneklerine oranla daha fazla morbidite oluşmadığı anlaşılmaktadır (11,12).

KAYNAKLAR

1. Krishnan K. Dahlin's Bone tumors: General Aspects and Data on 11087 cases, 5th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1996:71-115.
2. Unni KK. Dahlin's bone tumours: General aspects and data on 11,087 cases, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
3. Pritchard DJ, Lunke RJ, Taylor WF, Dahlin DC, Medley BE. Chondrosarcoma: A clinicopathologic and statistical analysis. Cancer 1980;45:149-57.
4. Kaplan RP, Wang JT, Amron DM, Kaplan L. Maffucci's syndrome: Two case reports with literature review. J Am Acad Dermatol 1993;29:894-9.

5. Campanacci M. *Bone and soft tissue tumours*. New York Springer, 1986:267-304.
6. Gitelis S, Bertoni F, Picci P, Campanacci M. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg* 1981;63-A:1248-57.
7. Marcove RC, Mike V, Hutter RVP. Chondrosarcoma of the pelvis and upper end of femur. *J Bone Joint Surg* 1972;54-A:561-72.
8. Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, et al. Chondrosarcoma of bone: An assessment of outcome. *J Bone Joint Surg* 1999;81-A:326-38.
9. Rödl RW, Hoffmann C, Gosheger G. Ewing's sarkoma of the pelvis: Combined surgery and radiotherapy treatment. *J Surg Oncol* 2003;83:154-60.
10. Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR. Reconstruction of hemipelvis after exicision of malignant tumors. *J Bone Joint Surg* 1997;79B:773-9
11. Boyle MJ, Hornicek FJ, Robinson DS. Internal hemipelvectomy for solitary pelvic thyroid cancer matastases. *J Surg Oncol* 2000;75:3-10
12. Somville J, van Bouwel S. Surgery for primary bone sarcomas of the pelvis. *Acta Orthop Belg* 2001;67:442-7.



Conjugated Hyperbilirubinemia in a Neonate with Meconium Ileus and Congenital Hypothyroidism

Mekonyum İleus ve Konjenital Hipotroidizm Olan Bir Yenidoğanda Konjuge Hiperbilirubinemi

Yeşim ŞENAYLI¹, Atilla ŞENAYLI²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, TOKAT

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Cerrahi Anabilim Dalı, TOKAT

SUMMARY

Meconium ileus is a unique manifestation of cystic fibrosis. Different anomalies associated with meconium ileus, consequently in cystic fibrosis, were reported but our case was the first reported with congenital hypothyroidism demonstrating significant conjugated hyperbilirubinemia. There are detailed explanations about the mechanisms of these two entities but we found no possible common pathway for these diseases in the evaluation of the literature. We suggest that this unique formation may only be coexistence. Congenital hypothyroidism may be evaluated for the patients with cystic fibrosis when conjugated hyperbilirubinemia is detected.

Key Words: Meconium ileus, conjugated hyperbilirubinemia, children, cystic fibrosis.

ÖZET

Mekonyum ileusu kistik fibrozisin eşsiz belirtisidir. Mekonyum ileus ile çeşitli birliktelikler, özellikle kistik fibrozis rapor edilmiştir; ancak hastamız kistik fibrozis ile beraber rapor edilen ve konjenital hipotroidizm ile konjuge hiperbilirubinemi bulunduran ilk hastadır. Bu iki durumun mekanizmaları için detaylı açıklamalar bulunmaktadır; ancak literatür araştırması sonrasında muhtemel ortak mekanizma için bir açıklama bulunamamıştır. Bu durumun sadece birliktelik olduğu düşünülmüştür. Konjenital hipotroidizm kistik fibrozis olan ve kojuje hiperbilirubinemi olan hastalarda göz ardı edilmemeli ve araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mekonyum ileus, konjuge hiperbilirubinemi, çocuk, kistik fibrozis.

INTRODUCTION

Meconium ileus (MI) is caused by sticky and inspissated intraluminal meconium based on intestinal and pancreatic dysfunction (1). MI is unique to CF (2). It is the earliest clinical manifestation of the cystic fibrosis (CF) and occurs in 10% to 20% of the neonates (3). Some associations with CF were determined like jejunoileal atresia, gallbladder disease, gastroesophageal reflux disease, lung disease especially in the right upper lobe, bronchiectasis, pulmonary bleb formation, rectal prolapse and inguinal hernia (4).

Congenital hypothyroidism (CH) has not been reported with CF although it is the most frequent endocrine disease that occurs in the early phases of life (5). Cardiac anomalies were reported with CH like atrial septal defect, tetralogy of Fallot, and pulmonary stenosis (6). Also associations with kidneys, lungs, brain and with some organs were described (7).

To our knowledge, our patient is the first with meconium ileus and congenital hypothyroidism, therefore, we aimed to report this association.

CASE REPORT

Three days old female patient suffering from intestinal obstruction was admitted to our neonatal intensive care unite. She had not passed meconium in three days time and had begun biliary vomiting. In physical examination, she was moderately dehydrated and had severe abdominal distention. Other physical examinations were seemed to be normal. There was gas distention located at upper abdomen in abdominal plain x-ray evaluation and total bilirubin level was 8.32 mg/dL and conjugated bilirubin was 0.5 mg/dL in laboratory findings. Sweat test resulted as 68 mmol/L. Other laboratory findings were normal. Barium enema revealed unused colon. The patient was operated for intestinal obstruction etiology. Sevoflurane 8%, 1 µg/kg fentanyl and 1 mg/kg vecuronium bromide was used for anesthesia induction. For anesthesia maintenance sevoflurane 2% and 50/50% air/O₂ mixture were used. Fentanyl was added if needed. In explorative laparotomy, dilated terminal ileum containing viscous and large amount of gait was detected. MI was diagnosed and high level divergent jejunostomy was performed. Midazolam and fentanyl was used for analgesia in the postoperative first day. In the second postoperative day, total and conjugated bilirubin levels were found to be 20.94 mg/dL and 5.54 mg/dL respectively. Phototherapy was used for unconjugated hyperbilirubinemia and CF was supposed to be the reason for conjugated hyperbilirubinemia, but in the second test total and conjugated bilirubin levels were increased to 25.94 and 18.38 mg/dL respectively. Checking the laboratory error resulted as the same findings. After this result, ultrasonography for hepatobiliary system was found to be normal. Thyroid hormone levels were evaluated and free thyronine (FT3) and free thyroxin (FT4) levels were 0.64 (n= 2.4-5.6 picog/mL) and 0.6 (n= 0.9-2.6 ng/dL) respectively. Thyroid stimulating hormone (TSH) and other thyroid test levels were normal at this evaluation. CH was diagnosed and levothyroxin treatment was begun with 10 microgram/dL. In the third day of the treatment total and conjugated bilirubin levels decreased to 11.16 and 10.97 mg/dL respectively. FT3, FT4 and TSH levels were 0.94 picog/mL, 0.4 ng/dL and 76.06 (n= 1.7-9.1 µU/mL) respectively. As TSH level was high, we increased the dose of levothyroxin to 15 µg/dL. Seven days later the last treatment dose FT3, FT4 and TSH levels were 3.98 picog/mL, 1.67 ng/dL and 6.97 µU/mL respectively. Pancreatic enzyme replacement regimen was also begun as soon as possible.

Jejunostomy was closed in the 3rd week of the patients' hospitalization.

DISCUSSION

As conjugated hyperbilirubinemia was occurred early in the postoperative time, anesthesia induced liver damage was strongly suggested and ultrasonographic examination was performed for acute liver damage which was ended normal. In fact, after the evaluation of the literature, we only found halothane induced bilirubinemia in children (8). We found no other reports that could explain hyperbilirubinemia in our anesthesia management. So, we evaluated other possibilities.

CF can also cause conjugated hyperbilirubinemia (9). CF is an autosomal recessive disorder in caucasian children with an incidence of 1 in 2500 (1). The CF gene is located on the long arm of chromosome 7 encoding the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, which is essential in the regulation of chloride transport in epithelial cells (1). Different haplotypic variants for CF chromosomes, suggesting that MI might constitute a specific clinical and genetic entity were studied (3). MI is congenital intestinal obstruction in which the meconium of the fetus occludes the bowel lumen in the distal ileum (4). It is often the earliest presentation of CF (1). Genetic differences associated with mutations of the CFTR gene may be the reason for predisposition to MI (2). One of the mechanisms of the conjugated hyperbilirubinemia is intestinal obstruction like MI caused by CF but to our knowledge, there also has not been a report for high levels of conjugated hyperbilirubinemia with CF as in our patient.

Presences of modifier genes which may also cause lung diseases are shown in MI patients (2). Some other anomalies of gastrointestinal system, lungs, and inguinal region were associated with CF in literature (4). Nevertheless, association of CF with a primary congenital hypothyroidism (CH) is not reported. Besides, in conjugated hyperbilirubinemia, hypothyroidism has to be rule out (9). Most cases of CH are due to thyroid dysgenesis, and only 2% are caused by genetic mutations and 10-15% of all cases are caused by genetic defects in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis involving thyroid hormonogenesis and action (10). Also mutations in the genes encoding transcription factors or the TSH receptor cause thyroid dysgenesis in humans or in mouse models (6). Genetic factors in the pathogenesis of

congenital hypothyroidism were detected with some associated anomalies (11). In the last decade congenital defects like cardiac nervous system and eyes were detected with CH (6). Olivieri-Stazi et al, reported 7 of 1372 CH patients have congenital digestive system anomaly but details were not given in their study (6).

In short, congenital hypothyroidism may be evaluated for the patients with CF when conjugated hyperbilirubinemia is detected but we can not find a report defining association of MI and CH together. This is the first report for this coexistence and according to the known mechanisms of these two entities; we can say that there may not be a common mechanism for an association. Our patient may only be a sporadic case.

REFERENCES

1. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006;36:233-40.
2. Li Z, Lai HCJ, Kosorok MR, et. al. Longitudinal Pulmonary Status of Cystic Fibrosis Children With Meconium Ileus. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38:277-84.
3. Munck A, Gerardin M, Alberti C, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: A matched cohort study. *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41:1556-60.
4. Escobar MA, Grosfeld JL, Burdick JJ, et al. Surgical considerations in cystic fibrosis: A 32-year evaluation of outcomes. *Surgery* 2005;138:560-72.
5. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, et al. The Study Group for Congenital Hypothyroidism. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print May 8, 2007.
6. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M and The Study Group For Congenital Hypothyroidism. Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87: 557-62.
7. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AG. Congenital hypothyroidism. *Current Paediatrics* 2004;14:422-9.
8. Kenna JG, Neuberger J, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Williams R. Halothane hepatitis in children. *British Medical Journal* Volume 1987;294:1209-11.
9. Gupta R, Nagdeve NG, Sarin YK. Neonatal Surgical Jaundice Revisited. *Indian J Pediatr* 2005;72:415-23.
10. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism* 2007;91:268-77.
11. Kopp P. Perspective: Genetic Defects in the Etiology of Congenital Hypothyroidism. *Endocrinology*, June 2002;143: 2019-24.



Skleroderma Tanısı Olan Hastada Duktal Karsinoma İn Situ Olgusu

Ductal Carcinoma In Situ with Diagnosis of Scleroderma

Suat KUTUN¹, Haluk ULUCANLAR¹, Aybala AĞAÇ¹, Oğuz TARCAN¹, Abdullah ÇETİN¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Duktal karsinoma in situ tarama programları ile %15-20 oranında saptanabilmektedir. Sınıflandırmada Modifiye Van Nuys Prognostik İndeksi'nde yaş, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grade ve nekroz değerlendirmeye alınmaktadır. Tarama programları ile saptanabilen bu antite meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması açısından oldukça önemlidir. Fakat sistemik sklerozan bağ doku hastalığı ile birlikte bulunduğu durumlarda bu durum özellik arzeder ve tedavi modalitesini değiştirebilir. Sistemik sklerozan bağ doku hastalığı ile takipte iken duktal karsinoma in situ tanısı almış bu olgumuzu sunarken duktal karsinoma in situ-sistemik bağ doku hastalığı birlikteliklerinde klinik takip ve tedavi modaliteleri seçeneklerini sunmayı amaçlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, duktal karsinoma in situ, sistemik sklerozan hastalıklar.

SUMMARY

Ductal carcinoma in situ can detected with percent of 15-20 with scanning programs. Modified Van Nuys Prognostic Index is used in classification concerning age, size of tumor, margin of surgical resection, nuclear grade and necrosis. This antity has a special importance because it can mostly manage with breast sparing treatment modalities. But it shows significance when it combined with systemic sclerosant diseases. We report a case with scleroderma diagnosed as ductal carcinoma in situ. In the light of our case our aim is to summarize the clinical follow-up and treatment modalities in such cases with ductal carcinoma in situ combined with systemic sclerosant diseases.

Key Words: Scleroderma, ductal carcinoma in situ, systemic sclerosant diseases.

OLGU SUNUMU

Altmış altı yaşında bayan hasta skleroderma tanısı ile 15 yıldır takipte iken sağ meme başı altında kitle, meme cildinde ve vücutta yaygın kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Yapılan mamografide sağ memede benign radyolojik özellikte makrokalsifikasyonlar, radyolojik negatif aksilla BIRADS 2 (Breast Imaging Reporting And Data System) ve bilateral meme ultrasonografisi normal rapor edildi. Yapılan punch biyopsi bütünlüğü izlenemeyen in situ duktal karsinom, Paget hastalığı olarak rapor edildi. Sklerozan hastalığının sistemik incelemesi için yapılan tetkiklerde akciğer grafisinde sağ akciğer alt lob posteriorda buzlu cam görünümü izlendi, abdominal ve toraks tomogra-

fileri, gastroskopi normal olarak değerlendirildi. Bu sonuçlarla hastaya sağ simple mastektomi, aksiler lenf nodu örneklemesi yapıldı. Operasyon sonrası patoloji sonucu intraduktal karsinom, high grade, tümör boyutu 4 x 3 x 2 cm, aksillada 11 adet reaktif lenf nodu, atipik apokrin metaplazi alanları, ER (-), PR (-), pagetoid yayılım ve intraduktal karsinom alanlarında c-erbb2 (+) rapor edildi. Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Klinikleri tarafından ek tedavi planlanmadı.

TARTIŞMA

Duktal Karsinoma in situ (DCIS) tarama programları ile %15-20 oranında görülmektedir. Sınıflandırmada

Tablo 1. Modifiye Van Nuys Prognostik İndeks.

Puan	1	2	3
Boyut (mm)	< 15	16-40	> 41
Cerrahi sınır (mm)	> 10	1-9	< 1
Patolojik sınır (mm)	Düşük nükleer derece nekrozsuz	Düşük nükleer derece nekrozlu	Düşük nükleer derece nekrozsuz/nekrozlu
Yaş	> 61	40-60	< 39

Tablo 2. Mastektomi uygulanan DCIS olgularda tedavi sonuçları.

	Hasta sayısı	Nüks (%)	Exitus (%)	Takip (yıl)
Ashiara	110	2	1	1-10
Carter	38	3	8	-
Farrow	181	1	2	-
Lagios	98	0	0	-
Rosner	182	-	2	5
Schuh	51	0	2	5.5
Silverstein	228	1	0	6.7
Temple	116	0	0	7.5

Modifiye Van Nuys Prognostik İndeksi'nde yaş, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grade ve nekroz değerlendirilmeye alınmaktadır (Tablo 1).

DCIS'da cerrahi tedavi seçenekleri meme koruyucu cerrahi (MKC), meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi (MKC + radyoterapi (RT), mastektomiden oluşmaktadır. DCIS olgularında mastektomi endikasyonları multisentrik olması, tümör boyutunun 4 cm üzerinde, santral yerleşimli olması, negatif cerrahi sınır sağlanamaması, RT kontrendike olduğu durumlar, klinik izlem yapılamayacak olgular ve hasta isteği olarak sıralanabilir. Mastektomi uygulanan DCIS olgularında tedavi sonuçları nüks ve eksitus açısından Tablo 2'de özetlenmiştir. Günümüzde DCIS cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon ilk tedavi seçeneği olabilir. DCIS tanısı ile eksizyon uygulanan hastalarda 5 yıllık lokal ve invaziv yinleme oranları sırası ile %20.9, %50 iken RT eklenmesi ile bu oranlar sırası ile %10.4, %29'a düşmektedir.

NSABP B-06 çalışmasında 27 hastaya total mastektomi, 22 hastaya MKC, 29 hastaya MKC + RT uygulandıktan sonra 39 aylık medyan takip sonucunda total mastektomi kolunda nüks izlenmezken, MKC

kolunda %10.3 nüks izlenmiştir. 1994-2002 yılları arasında takip edilen 66 skleroderma olgusundan 5 (%7) hastada çeşitli organ maligniteleri (akciğer, meme vb.) izlenmiştir (1). Literatürde skleroderma ile meme kanseri birlikteliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (2-4). 1998 Canadian Association of Radiation Oncologists tarafından yayınlanan erken evre meme kanserlerinde uygulanan tedavi protokolleri guide line'ında SLE ve Skleroderma hastalarında RT'nin rölatif kontrendike olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak sklerodermalı olgularda atipik duktal meme yapısı olan hastaların meme kanseri yönünden yakın takipte tutulması gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kikuchi H, et al. Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin. Exp. Dermatol* 2006;31:381-3.
2. Ullen, et al. Localise scleroderma endometrium and breast cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003.
3. Susters, et. al. Paget's disease of the breast with underlying carcinoma arising in systemic scleroderma. *Dermatol Surg Oncol* 1998.
4. Pineda, et al. Scleroderma and bilateral breast cancer. *Breast* 2003.



Seminoma in A Case of Testicular Feminization Syndrome: Patient Outcome After 7 Years of Follow-up

Testiküler Feminizasyon Sendromunda Gelişen Seminoma: Hastanın 7 Yıllık Takibi

Yıldız GÜNEY¹, Meltem NALÇA ANDRIEU², Ayşe HİÇSÖZMEZ², Caner AKTAŞ², Cengiz KURTMAN², Şaban Çakır GÖKÇE²

¹ Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

SUMMARY

This is a case of a young woman who had testicular feminization and developed a seminoma in an undescended testis. This patient admitted to the gynecology service with the complaint of primary amenorrhea. Cytogenetic analysis of chromosomes from blood demonstrated a 46, XY karyotype. At laparoscopy, a strict structure believed to be uterus was noted. The right gonad was found 10 x 15 mm in size, solid, fusiform, on the pelvic sidewall. There was no left gonad. The procedure was terminated following right gonodectomy. Pathology had reported the result as seminoma developed in the atrophic testis. She treated with irradiation for a total dose of 26 Gy in 2 Gy daily fractions by using 6 MV photons of linear accelerator. No recurrence has been found during the postoperative follow-up period of 7 years.

Key Words: Testicular feminization syndrome, seminoma, radiotherapy.

ÖZET

Bu çalışmada, testiküler feminizasyon tanısı konan ve inmemiş testiste seminom gelişmiş 23 yaşında bir hasta bildirilmiştir. Kandan alınan kromozomların sitogenetik analizinde 46 XY karyotipi bulundu. Laparoskopide uterus olduğu düşünülen sert bir yapı bulundu. Sağ gonad pelvik duvar içerisinde 10 X 15 mm ebadında, fusiform, solid kitle olarak bulundu. Sol gonad yoktu. Sağ gonadektomi uygulandı. Patoloji atrofik testisten gelişen seminoma sonucu olarak rapor edildi. Hasta 6 MV foton LINAC kullanılarak günde 2 Gy fraksiyon ile toplam 26 Gy ışınlandı. Bu seminoma olgusu operasyon sonrası 7 yıl nüksetmemiş olarak takip edildi.

Anahtar Kelimeler: Testiküler feminizasyon sendromu, seminoma, radyoterapi.

INTRODUCTION

Testicular feminization (androgen insensitivity syndrome) presents in phenotypically normal women with normal breast development, normal external genitalia, absent uterus, a vagina of variable depth and scant or absent pubic and axillary hair. Most with this condition are not diagnosed until

they fail to menstruate. The undescended testes may be placed in intraabdominal, inguinal or labial and are at increased risk of malign transformation. Many types of testicular tumors have been reported in patients with testicular feminization. Seminoma followed by embryonal cell carcinoma is the most common neoplasma encountered in undescended testes. We hereby present a case of seminoma with

testicular feminization with 7 years follow-up after treatment.

CASE REPORT

She was a 23 years-old single woman, referred to our clinic in August 1999 with the diagnose of seminoma. She admitted to the gynecology service with the complaint of primary amenorrhea. She had no family history. In the initial physical examination the patient was 1.66 m high and weighed 80 kg. The breast development of the patient was consistent with Tanner II and the female external genitalia appeared to be feminine character but no pubic hair. The pelvic ultrasonography and tomography revealed that there was no evidence of internal genitalia.

Cytogenetic analysis of chromosomes from blood demonstrated a 46, XY karyotype. Hormonal profile of the patient was as following, follicle-stimulating hormone (FSH): 25 mIU/mL; luteinizing hormone (LH): 30.1 mIU/mL; testosterone: 0.53 ng/dL; cortisol: 17.1 µg/dL; dehydroepiandrosterone sulfate: 131 µg/dL. The hemogram profile, biochemistry levels were within normal ranges and X-ray of the chest were normal. Alpha-fetoprotein and other tumor markers were within normal ranges. At laparoscopy, a strict structure beleived to be uterus was noted. The right gonad was found 10 x 15 mm in size, solid, fusiform, on the pelvic sidewall. There was no left gonad. The procedure was terminated following right gonodectomy in June 1999. The patient was transferred to our clinic after the pathology had reported the result as seminoma developed in the atrophic testis.

RADIATION THERAPY

The patient underwent simulation before treatment. The treatment volume involved bilateral pelvic and paraaortic lymph nodes. The patient treated with an AP-PA technique for a total dose of 26 Gy in 2 Gy daily fractions by using 6 MV photons of linear accelerator.

No recurrence has been found during the postoperative follow-up period of 7 years.

DISCUSSION

Testicular feminization is a disorder also known as androgen insensitivity syndrome. The 46 XY genetic male totally lacks androgen responsiveness in the target organs thus exhibits a female phenotype. The affected patients have abdominal and inguinal testes, female external genitalia and breasts, blind vaginas, and absent or rudimentary müllerian structures (i.e., fallopian tubes, uterus, and cervix) and the presence of a short vagina.

Testicular feminization results from an androgen resistance involve either the 5α-reductase enzyme or the androgen receptor. Testicular feminization is usually diagnosed at puberty because of an inguinal hernia or after puberty due to primary amenorrhea. The risk of malignant transformation of the dysgenetic male gonad increases after puberty. The frequency of malignant tumor in testicular feminization has been described to be 5-10% for all ages but increase to 30% by the age of 50. Seminoma followed by embryonal cell carcinoma is the most frequent malignant tumor encountered in undescended testes. Incidental seminoma has also been reported by Sahai et al; in a patient with testicular feminization who underwent bilateral orchiectomy. For this reason, preventive extraction of testis is necessary to prevent malignant transformation in testicular feminization.

CONCLUSION

Patients with testicular feminization syndrome are frequently affected by benign or malignant tumors in the undescended testes. Surgical removal of the gonads is mandatory to avoid malignant degeneration.

In this report, we presented a case of seminoma developed in a patient with testicular feminization. Diagnosis of testicular feminization with female phenotype and primary amenorrhea was delayed and the patient failed to receive adequate care, resulting in the development of a seminoma.

REFERENCES

1. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65:1192-211.
2. Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, et al. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol*. 1980;124:382-7
3. Iwamotoa I, Yanazumea S, Fujinob T, Yyoshiokac T, Douchia T. Leydig cell tumor in an elderly patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Gynecologic Oncology* 2005;96:870-2.
4. Griffin JE. Androgen resistance – the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med* 1992;326:611-8.
5. Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 1985; 206-258.
6. Joanne L, Rutgers J, Robert ES. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization). A clinicopathologic study of 43 Cases. *Int J Gynecol Pathl* 1991;10:126-44.
7. Sakai N, Yamada T, Baba M, et al. Bilateral testicular tumors in androgen insensitivity syndrome *Int. J. Urol* 2000;7:390-2.
8. Muller J. Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with androgen insensitivity (testicular feminization). *Br Med J* 1984; 288:1419-20.



İnce Bağırsakta Gastrointestinal Stromal Tümör, Servikal Metastazı: Olgu Sunumu

Gastrointestinal Stromal Tumor of the Intestine and Cervical Metastases: A Case Report

Vahide Işıl UĞUR¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Ş. Pınar KARA¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹, Yeşim ELGİN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Ergun SANRI¹, Tijen YAPICI¹, Nadi ÖZDAMAR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. KIT (CD117)-pozitivliği ile birlikte diğer bazı histolojik özellikleri ile tanınırlar. En sık 50 yaşından sonra görülürler. Midede %60, jejunum ve ileumda %30, duodenumda %4-5, rektumda %4, kolon ve apendikste %1-2, özefagusta %1'in altında görülür. Görülme sıklığı milyonda 10-20'dir.

GIST'lerde en sık belirti obstrüksiyon veya kanamadır. GIST'lerde primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. Radyoterapi ve kemoterapi genellikle etkisizdir. Postoperatif dönemde takip gereklidir, çünkü komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında rekürrenslerin çoğu ilk 2 yılda ortaya çıkar.

Sunulan olgu 63 yaşında erkek hasta olup 2003 yılında ince bağırsak kökenli kitlesi opere edildi. Postoperatif patoloji raporu malign GIST (jejunum) olarak geldi. Adjuvant radyoterapi veya kemoterapi uygulanmadı. Vakamız 4 yıl boyunca sorunsuz takip edildi. Hastamız Ocak 2007 yılında sağ boyunda 3*3 cm sert fıkse kitle ile başvurdu, servikal MRI'da servikal 5. vertebra hizasında kitle saptandı. Biyopsi sonucu GIST olarak geldi.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, GIST servikal metastaz.

SUMMARY

Gastrointestinal (GI) stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors specific to the GI tract, generally defined as KIT (CD117)-positive tumors with a characteristic set of histologic features. These tumors, derived from Cajal cells or their precursors, most commonly occur at the age > 50 years in the stomach (60%), jejunum and ileum (30%), duodenum (4-5%), rectum (4%), colon and appendix (1-2%), and esophagus (< 1%), and rarely as apparent primary extragastrointestinal tumors in the vicinity of stomach or intestines. Their overall incidence has been estimated as 10 to 20 per million.

The most frequent complications associated with GISTs are obstructions and hemorrhages. Surgical resection is the primary treatment of GISTs. Radiotherapy and chemotherapy are generally ineffective. Continuous postoperative follow-up is necessary, because most recurrences occur within the first 2 years after complete surgical resection.

Our case was a 63 years old male patient. He had an operation for an intestinal tumor in October 2003. The histological examination revealed malignant gastrointestinal stromal tumor. He had no radiotherapy and chemotherapy. He had 4 years follow-up without any problem. In January 2007, he had a 3*3 cm right cervical mass. Cervical MRI showed a tumor on 5th cervical vertebra. He had a biopsy and its examination revealed gastrointestinal stromal tumor.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, cervical metastases.

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. En sık 50 yaşından sonra görülürler. Görülme sıklığı milyonda 10-20'dir. Çocuklarda nadirdir ve çoğu mideden gelişir. Nörofibromatosisli hastalarda sıktır. GIST'lerin seyri tüm yerleşim yerlerinde çok iyi seyirliden kötü seyirliye kadar değişir (1). GIST'lerde en sık belirti obstrüksiyon veya kanamadır. GIST'lerde primer tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur hemen hiçbir zaman lenfatik metastaz yapmazlar (2). Radyoterapi ve kemoterapi genellikle etkisizdir. Postoperatif dönemde takip gereklidir; çünkü komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında rekürrenslerin çoğu ilk 2 yılda ortaya çıkar (3,4).

Sunulan olgu 63 yaşında erkek hasta olup 2003 yılında ince bağırsak kökenli kitlesi opere edildi. Postoperatif patoloji raporu malign GIST (jejenum) olarak geldi. Adjuvant radyoterapi veya kemoterapi uygulanmadı. Vakamız 4 yıl boyunca sorunsuz takip edildi. Hastamız Ocak 2007 yılında sağ boyunda 3 x 3 cm sert fiks kitle ile başvurdu, servikal MRI'da servikal 5. vertebra seviyesinde kitle saptandı. Biyopsi sonucu olarak geldi. Oldukça uzun bir süre sonra metastaz ortaya çıkması ve atipik metastaz yeri nedeniyle vaka olarak bildirildi.

OLGU

Sunulan olgu 63 yaşında erkek hasta olup Eylül 2003 yılında karın ağrısı, şişkinlik, melena ile hastaneye başvurdu. Yapılan abdominal CT'de: batın sağ kesiminde ileal segmentlerle yakın komşuluk gösteren 8*3.5 cm kitle saptandı. 14.10.2003 yılında ince bağırsak kökenli kitle nedeniyle opere edildi. Operasyonda jejenumda 7 x 6.5 x 3.5 cm tümör saptandı. Postoperatif patoloji raporu malign GIST (jejenum) olarak geldi. Tümörün seroza dahil tüm bağırsak duvar katlarını invaze ettiği görüldü. On büyük büyütme alanında 3 mitotik figür içeren atipik hücreler saptandı. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri CD34, Ckit (CD 117), Aktin ile pozitif boyandı. Cerrahi sınırlarda tümör yoktu. İnce bağırsak mezosunda bulunan 9 adet lenf nodu reaktif olarak geldi. Adjuvant radyoterapi veya kemoterapi uygulanmadı. Vakamız 4 yıl boyunca sorunsuz takip edildi. Hastamız Ocak 2007 yılında sağ boyunda 3 x 3 cm sert fiks kitle ile başvurdu, servikal MRI'da: servikal 5. vertebra korpusunun sağ laterali sağ transvers proçes ve pedikülünü infiltrate edip, sağda vertebral arteri çevreleyen C4-C5 ve özellikle C5-C6 düzeyinde sağ nöral foramenleri dol-

duran, bu düzeyde sinir kökleri ve periferik sinirlere, sağ brakiyal plexus üst liflerine invaze olduğu düşünülen vertebra korpusunun sağ laterale doğru boyun bölgesine doğru büyüyen sağ karotis arteri ve ve juguler veni öne doğru iten 5 x 4.5 x 3.5 cm tümöral kitle saptandı. Yapılan toraks bilgisayarlı tomografi: normal, tüm batin ultrasonografi: normal, tüm vücut kemik sintigrafisi: normal idi. Biyopsi sonucu GIST olarak geldi. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerinde, CD34, Vimentin ve Ckit (CD 117) %50'nin üzerinde boyanma, Aktin ile fokal boyanma saptandı. Ki 67 ile proliferatif indeks %50'nin üzerinde saptandı. Oldukça uzun bir süre sonra metastaz ortaya çıkması nedeniyle vaka olarak bildirildi.

TARTIŞMA

GIST'ler gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. KIT (CD117)- pozitifliği ile birlikte diğer bazı histolojik özellikleri ile tanınırlar. En sık 50 yaşından sonra görülürler. Bizim vakamız da 63 yaşında idi. Midede %60, jejenum ve ileumda %30, duodenumda %4-5, rektumda %4, kolon ve apendikte %1-2, özefagusta %1'in altında görülür. Görülme sıklığı milyonda 10-20'dir. Çocuklarda nadirdir ve çoğu mideden gelişir. Nörofibromatosisli hastalarda sıktır. GIST'lerin seyri tüm yerleşim yerlerinde çok iyi seyirliden kötü seyirliye kadar değişir. Nodüler, kistik ve divertiküler olabilirler, pankreas ve karaciğer tutulumu bu organların primer tümörlerini taklit edebilir. Genel olarak mideden gelişenler aynı özellikleri gösteren ince bağırsak kökenlilere göre daha iyi seyirlidir. Mideden köken alan GIST'ler 10 cm'den küçükse ve her 50 High-Power Fields (HPFs) büyütme sahasında 5 veya daha az mitoz varsa düşük metastaz riski gösterirler, 5 cm'den büyükse ve her 50 HPFs büyütme sahasında 5'den fazla mitoz varsa yüksek metastaz riski vardır. Aksine ince bağırsaktan gelişenler, 5 cm'den büyükse mitotik orandan bağımsız olarak orta derecede metastaz riski taşırlar, her 50 HPFs büyütme sahasında 5'den fazla mitoz varsa yüksek metastaz riski gösterirler. İnce bağırsaktan köken alan GIST'ler 5 cm'den küçükse veya eşitse ve her 50 HPFs büyütme sahasında 5 veya daha az mitoz varsa düşük metastaz riski gösterirler (1,5,6). Bizim vakamızda ince bağırsaktan köken alması, 5 cm'den büyük olması ve 10 büyük büyütme sahasında 3 mitotik figür içermesi nedeniyle yüksek metastaz riski taşımakta idi.

GIST'lerde en sık belirti obstrüksiyon veya kanamadır. Vakamızın ilk başvurusu da karın ağrısı, şiş-

kinlik ve melena ile olmuştu. GIST'lerde primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. Radyoterapi ve kemoterapi genellikle etkisizdir (2). Postoperatif dönemde takip gereklidir; çünkü komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında rekürrenslerin çoğu ilk 2 yılda ortaya çıkar (2,4,7). Ancak bizim vakamızda metastaz oldukça geç ortaya çıkmıştı. Ayrıca metastaz bölgesi de nadir görülen bir lokalizasyon idi. GIST'lerde metastaz genellikle intraabdominaldir, en sık karaciğerdedir (2,3,8,9).

KAYNAKLAR

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
2. Hohenberger P. Gastrointestinal stromal tumors. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007;96:29-33.
3. Wu Y, Zhu X, Ding Y. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Report of 28 cases. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37:15-21.
4. Vukovic M, Moljevic N, Krivokuca D. A gastrointestinal stromal tumor-case report. *Med Pregl* 2006;59:487-9.
5. Wang M, Cao H, Ni XZ, et al. A clinicopathological study on 107 cases with gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2007;10:39-42.
6. Fernandez Salazar LI, Alvarez Gago T, Sanz Rubiales A, Velayos Jimenez B, Aller de la Fuente R, Gonzalez Hernandez JM. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Clinical aspects. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:19-24.
7. Perez EA, Gutierrez JC, Jin X, et al. Surgical Outcomes of Gastrointestinal Sarcoma Including Gastrointestinal Stromal Tumors: A Population-based Examination. *J Gastrointest Surg* 2007;11:114-25.
8. Bertin M, Angriman I, Scarpa M, et al. Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* 2007; 54:124-8.
9. Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, Jonasson JG, Magnusson MK, Gislason HG. Clinical Study on Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci*, 2007:10.



Kolon Kanseri: Çok Sayıda Nüks ile Takip Nedeniyle Olgu Sunumu

A Patient with Colonic Carcinoma with Multiple Recurrences: A Case Report

V. Işıl UĞUR¹, Nadi ÖZDAMAR¹, Ş. Pınar KARA¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹, Ergun SANRİ¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Yeşim ELGİN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Tijen YAPICI¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Kolorektal kanserler cilt ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kötü huylu tümörlerdir. Erkek ve kadınlarda yaklaşık benzer sıklıkta görülürler. Kolon kanserinde en sık görülen uzak metastaz bölgesi karaciğerdir; bunu akciğerler takip eder, lokal ve bölgesel nüks riski aynı evredeki rektum kanserine göre daha azdır. Kolorektal kanserlerde cilt metastazı nadirdir, genellikle uzak metastaza bağlıdır ve kötü prognoza sahiptir. Sunulan olgu 27 yaşında kadın hasta olup Mayıs 2001 yılında kolon adeno kanseri tanısı ile sağ hemikolektomi uygulanmıştı. 2002 yılında karın cildi metastazı ile başvuran hasta bu tarihten itibaren çok sayıda nükslerle 2007 yılı Şubat ayına kadar takibimizde idi, değişik seyri ve rekürrenslerinde uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren kombine tedavi yaklaşımları ile uzun süreli sağkalım göstermesi nedeniyle olgu olarak sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, lokal-bölgesel nüks, uzak metastaz.

SUMMARY

Carcinoma of the colorectum are the third most common malignancy after skin and lung carcinoma. They occur approximately equally among males and females. The most common site of distant metastatic disease is the liver, followed by lung. The locoregional failure risk for colonic carcinomas is substantially less than that of equivalent rectal cancers. Skin metastases is rarely seen in patients with carcinoma of the colorectum and indicates poor prognosis. Our case was a 27 years old female patient. She had right hemicolectomy on may 2001. She had multiple recurrences from march 2002 until february 2007. Our case is interesting because of its history and long term survival obtained with aggressive therapy approaches consisted of surgery, chemotherapy and radiationtherapy.

Key Words: Colonic carcinoma, locoregional recurrences, distant metastases.

GİRİŞ

Kolon kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. T1, T2, N0 tümörlerde rekürrens riski %3-8 iken, T3, T4, N+ tümörlerde %51-57'ye yükselir. Diğer malignansilerden farklı olarak, özellikle adjuvan tedavi almış olan hastalarda, yıllık rekürrens riski 5 ila 7 yıl boyunca aynı kalır (1,2). Bu nedenle, hastaların en azından 5 yıl boyunca yakın

takibi gerekir, çünkü karaciğer, akciğer ve lokal rekürrenslerin bir kısmında tedavi ile kür veya uzun sağkalım sağlanabilir (3).

Kolorektal kanserlerde cilt metastazı nadirdir, genellikle uzak metastaza bağlıdır ve kötü prognoza sahiptir (4). Cilt metastazı genellikle kesi yeri etrafında veya karın duvarında özellikle de periumblikal bölgede görülür (5,6). Metastaz genellikle ilk 3 yılda orta-

ya çıkar ve cilt metastazlarının ortaya çıkmasından sonra medyan sağkalım 18 ile 20 ay arasında bildirilmiştir (4). Cilt metastazlarının erken teşhisi tedavi sonucunu değiştirebileceği için önemlidir (5).

OLGU

Sunulan olgu 27 yaşında kadın hasta olup Temmuz 2001 yılında kolon adeno kanseri tanısı ile sağ hemikolektomi uygulanmıştı, patoloji sonucu: müsinöz adeno karsinom idi. Cerrahi sonrası 1 kür İrinotekan, 5 Fluorourasil, Folinik asit uygulanmış, İrinotekan yan etkisi nedeniyle kesilerek 5 Fluorourasil ve Folinik asit 8 küre tamamlanmıştı.

Mart 2002 yılında umblikus inferiorunda 10 x 5 cm kitle ortaya çıktı, kitleye total eksizyon uygulandı, patoloji sonucu adenokarsinom metastazı geldi. Haziran 2002 yılında yine karın ön duvarında 2 adet 1 x 1 ve 0.6 x 0.6 cm kitle ortaya çıktı, kitlelere total eksizyon uygulandı, patoloji sonucu adeno karsinom metastazı olarak geldi. Ağustos 2002 yılında karın cildinde 4 adet 1 x 1 cm lezyon ortaya çıktı, tekrar total eksize edildi, patolojileri adeno karsinom idi. Total eksizyon sonrası tüm karın cildine (20 x 23 cm'lik alana) 6 Mev elektron ile 300 x 16 cGy, total 5100 cGy radyoterapi uygulandı.

Nisan 2005 tarihine kadar hasta sorunsuz takip edildi. Nisan 2005 yılında hasta uterus fundus sağ üst komşuluğunda 23 mm hipodens lezyon, mesane ve uterus sağ üst komşuluğunda, mesane ile sınırları ayrılamayan 6 x 6 x 4 cm kitle ile başvurdu. Bunun üzerine hastaya histerektomi, oferektomi, parsiyel sistektomi uygulandı ve patoloji sonucu: Adenokarsinom olarak geldi. Ardından 6 kür Oksaliplatin, 5 Fluorourasil, Lökovorin kemoterapisi uygulandı. Aralık 2005 yılında mesane kubbesinde geniş tabanlı solid kitle saptanan, unrezektable bulunan radyoterapi için gönderilen hastaya radyoterapi endikasyonu koyuldu, ancak hasta radyoterapiyi kabul etmedi, bunun üzerine medikal onkoloji bölümü tarafından Oksaliplatin başlandı. O dönemdeki abdomen tomografisinde (6.12.2005): mesane ön duvarında 3.5 cm nüks kitle, mesane arkasında postoperatif değişikliklere ait olabilecek alan mevcuttu. Üç kür kemoterapi sonrasında Nisan 2006'da hastaya radikal sistektomi, obturator ve iliak lenf nod diseksiyonu, segmenter ileum rezeksiyonu yapıldı, patoloji: Müsinöz komponentli adeno karsinom olarak rapor edildi. Mayıs 2006 yılında hastaya Bevacizumab, İrinotekan, 5 Fluorourasil, Folinik Asit başlandı. Ağustos 2006 yılında hasta lomber bölgede kitle ile başvurdu. Lomber tomografide(8.2006): L2- L3'de

kitle tesbit edildi. Lomber MRI(8.9.2006): L2-L3'de nörofibrom? kitle? saptandı. 21.9.2006 yılında spinal epidural kitle opere edildi, patoloji: müsinöz adenokarsinom olarak geldi. Ekim 2006 yılında L1-L4 bölgesine 300 x 10cGy, total 3000 cGy radyoterapi uygulandı.

Şubat 2007 yılında kemik sintigrafisi normal idi. Kolonoskopide: girişten itibaren 15-20 cm'ler arasında mukoza düzensiz ve vejetan, rektum 2-3 cm'ler boyunca ödemli, vejetan, infiltre olarak saptandı, biyopsiler alındı, patoloji : Nüks adenokarsinom olarak geldi. Bu tarihte genel durumu bozuk olan hasta-ya semptomatik tedavi verildi. Tekrar kontrole gelmeyen hastanın yakınları ile irtibata geçilerek Şubat 2007'de kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler oldukça sık görülen kanserlerdir. Erkek ve kadınlarda yaklaşık benzer sıklıkta görülür (7). Herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen medyan yaş 7. dekat olarak bildirilmiştir (3). Bizim olgumuz tanı anında 27 yaşında idi. Kolorektal kanserlerin çoğu adenokarsinom tanılıdır. Bizim vakamızın patolojik tanısı da adenokarsinom idi. En önemli prognostik faktör hastalığın yaygınlığıdır. Olgumuzun tanı anındaki evre bilgisine ulaşamadı. Kolon kanserlerinde lokoregional nüks riski aynı evredeki rektum kanserine göre daha azdır. Evre 3 kolon kanserinde postoperatif kemoterapinin faydası gösterilmiştir (7-10). Evre II'de adjuvant kemoterapinin faydası kesin değildir. Radyoterapi kolon kanserinde çok fazla yan etkiye neden olur, bu nedenle uygulanacaksa sadece tümör yatağına ve rezeke edilemeyen metastatik lenf nodlarına uygulanmalıdır (11). Hastamıza postoperatif olarak kemoterapi uygulanmış, radyoterapi uygulanmamıştır.

Kolon kanserli, özellikle adjuvan tedavi almış olan hastalarda, yıllık rekürrens riski 5 ila 7 yıl boyunca aynı kalır (4,5). Bu nedenle, hastaların en azından 5 yıl boyunca yakın takibi gerekir, çünkü karaciğer, akciğer metastazı ve lokal rekürrenslerin bir kısmında tedavi ile kür veya uzun sağkalım sağlanabilir (3). Bizim olgumuzda ilk rekürrens 8 ay sonra ortaya çıkmıştı, agresif tedavilerle rekürrens sonrası 5 yıllık sağkalım süresi sağlanabildi.

Kolorektal kanserlerde cilt metastazı nadirdir, genellikle uzak metastaz olarak kabul edilir ve kötü prognoza sahiptir (4). Cilt metastazı genellikle kesi yeri etrafında veya karın duvarında özellikle de periumblikal bölgede görülür (5,6). Metastaz genellikle ilk

3 yılda ortaya çıkar ve kutanöz metastazların ortaya çıkmasından sonra medyan sağkalım 18 ile 20 ay arasında bildirilmiştir (4). Bizim vakada da ilk rekürrens bölgesi cilt olmuş, tutulum literatürde bildirildiği gibi karın cildinde ve periumblikal bölgede başlamıştı. Literatürde cilt metastazlarının erken teşhisi ve tedavisinin önemli olduğu bildirilmektedir (5). Olgumuzda da etkin tedavilerle uzun kontrol ve sağkalım sağlanmıştır.

Kolon kanserinde cilt metastazının nadir görülmesi ve hastamızda uygulanan tedavilerle uzun sağkalım elde edilmesi nedeniyle olgu sunumu yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer: Patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988;6:106-18.
2. Willert CG, Teper JE, Cohen AM, et al. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:685-90.
3. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. *Cancer of the Pancreas: Perez CA, Brady LW, Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia J.B. Lippincott, 2004:1574-88.
4. Sarid D, Wigler N, Gutkin Z, Merimsky O, Leider-Trejo L, Ron IG. Cutaneous and subcutaneous metastases of rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2004; 9: 202-205.
5. Kilickap S, Aksoy S, Dincer M, Saglam EA, Yalcin S. Cutaneous metastases of signet cell carcinoma of the rectum without accompanying visceral involvement. *South Med J* 2006;99:1137-9.
6. Torzilli G, Cremascoli G, Cattaneo S, Stefanini P, Olivari N. Drain-site tumour recurrence after laparotomy resection for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:546-7.
7. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
8. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:52.
9. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321.
10. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
11. Matterson J, Willert C, Sargent D, et al. A Phase III Study of Adjuvant Radiation Therapy (RT), 5-Fluorouracil(5-FU), and Levamisole(LEV) vs. 5-FU and LEV in Selected Patients with Resected, High Risk Colon Cancer: Initial Results of Int 0130. *Proc Annual Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A904.



Karşı İnguinal Lenf Nodunda Metastaz Saptanan Sol Testiste Seminom: Olgu Sunumu

Seminoma of the Testis with Right Inguinal Lymph Node Metastases: A Case Report

Vahide Işıl UĞUR¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Ş. Pınar KARA¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹,
Yeşim ELGİN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Ergun SANRI¹, Tijen YAPICI¹, Nadi ÖZDAMAR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Testis kanserleri genç erkekler arasında en sık görülen malignansidir. Testis kanserlerinin %95'ten fazlası seminom veya non seminomatöz germ hücreli tümörlerdir. Seminom; daha çok lokalize kalma veya lenf nodlarına yayılma özelliği gösterir. Lenfatik yayılım genellikle sıra takip eder, esas lenfatik drenaj paraaortik ve renal hilus lenf nodlarıdır. Pelvik lenf nodlarına yayılım riski yaklaşık %2'dir. Seminomda aynı taraf veya karşı taraf inguinal bölgeye metastaz da çok nadirdir ve bu durum genellikle daha önce geçirilmiş operasyonların lenfatik drenajı değiştirmesine bağlanır. Sunulan olgu 31 yaşında erkek hasta olup temmuz 2005'te sol testiste kitle tanısı ile sol orşiektomi uygulanmıştı. Patoloji sonucu: klasik tip seminom olarak gelmişti. Hasta ekim 2006'da sağ inguinal lenfadenopati ile başvurdu. Karşı inguinal metastazı nedeni araştırmasında, hastanın anamnezinde 1994'te varikosel nedeniyle operasyon saptandı. Karşı inguinal metastazın geçirilmiş operasyona bağlı lenfatik drenaj trasesi bozulmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Seminom, inguinal metastaz, karşı inguinal metastaz.

SUMMARY

Testicular cancer is the most common malignancy among young men. Over 95% of testicular cancers are germ cell tumors, either seminomas or non seminomas. Pure seminoma has a much greater tendency to remain localised or involve only lymph nodes. Seminomas spreads in an orderly fashion, initially to the drainage lymph nodes in the retroperitoneum(paraaortic and renal hilar nodes). Given pelvic relaps rate is approximately 2%, also ipsilateral or contralateral inguinal lymph node metastases is rare. Historically, it had been thought that previous scrotal violation is associated with a slight increase in inguinal or pelvic lymph node metastases because of dissemination of disease through the scrotal wall or altered patterns of lymphatic dissemination caused by interruption of the inguinal lymphatics. Our case was a 31 years old male patient. He had left radical inguinal orchiectomy with high ligation of spermatic cord for seminoma on July 2005. He had right inguinal lymph node metastases on October 2006. He had a surgery for varicose in 1994 so we thought his contralateral inguinal lymph node metastases is because of the interruption of his lymphatic drainage.

Key Words: Seminoma, inguinal lymph node metastases, contralateral inguinal lymph node metastases.

GİRİŞ

Testis kanserleri genç erkekler arasında en sık görülen malignansidir. Testis kanserlerinin %95'ten fazlası seminom veya non seminomatöz germ hücreli tümörlerdir. Testisteki germ hücreli tümörlerin %50'den fazlası seminomdur. Görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik gösterir, en sık Danimarka, Norveç ve İsviçre'de, en az Doğu Avrupa ve Asya'da bildirilmiştir (1). Seminom; daha çok lokalize kalma veya bölgesel lenf nodlarına yayılma özelliği gösterir (2). Lenfatik yayılım genellikle sıra takip eder, esas lenfatik drenaj paraaortik ve renal hilus lenf nodlarıdır (3,4). Pelvik lenf nodlarına yayılım riski yaklaşık %2'dir (2,5). Seminomda aynı taraf veya karşı taraf inguinal bölgeye metastaz da çok nadirdir.

Sunulan olgu 31 yaşında erkek hasta olup Temmuz 2005 yılında sol testiste kitle tanısı ile sol orşiektomi uygulanmıştı. Patoloji sonucu: Klasik tip seminom olarak gelmişti. Hasta ekim 2006 yılında sağ inguinal lenfadenopati ile başvurdu. Karşı inguinal metastazı nedeni araştırmasında, hastanın anamnezinde 1994 yılında varikozel nedeniyle operasyon saptandı. Karşı inguinal metastazın operasyona bağlı lenfatik drenaj trasesi bozulmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

OLGU

Sunulan olgu 31 yaşında erkek hasta olup Temmuz 2005'te sol testiste kitle tanısı ile sol orşiektomi uygulanmıştı. Patoloji sonucu: Klasik tip seminom olarak gelmişti. Cerrahi sonrası paraaortik bölge ve sol iliak bölgeye karşılıklı paralel alanlarla 15 MV linear akselator ile 1.8 Gy/gün total 25.2 Gy postoperatif radyoterapi uygulanmıştı. Sonrasında sorunsuz takipte olan hastada Ekim 2006 yılında fizik muayene sağ inguinalde 3*2 cm sert kitle palpe edildi, yapılan ultrasonografide: sağ inguinal bölgede 24 x 19 mm hipoekoik, düzgün konturlu, solid vasıflı kitle lezyonu (lenfadenopati?) saptandı. Sağ testiste herhangi bir lezyon saptanamadı. Lezyon takipte tutuldu, Ocak 2007 yılındaki ultrasonografi tekrarında: Sağ inguinal bölgede 6 mm çaplı ve 25 x 15 mm çaplı lezyonlar (Apse?, Nekroze LAP?) tesbit edildi. 29.01.2007'de total kitle eksizyonu uygulandı. Patoloji sonucu: malign yuvarlak hücreli tümör metastazı; histopatolojik bulgular "metastatik seminom" ile uyumlu olarak bildirildi. Hastanemizdeki patoloji preparatları tekrar değerlendirildi. Sonuç: seminom metastazı ile uyumludur olarak geldi. Hastaya sağ ilioinguinal bölgeye radyoterapi uygulandı. Karşı inguinal

metastazı nedeni araştırmasında, hastanın anamnezinde 1994'te varikozel nedeniyle operasyon saptandı. Karşı inguinal metastazın operasyona bağlı lenfatik drenaj trasesi bozulmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Seminomda karşı inguinal yayılımın nadir olması nedeniyle vaka olarak bildirildi.

TARTIŞMA

Testiste germ hücreli tümörden şüpheleniliyorsa; alpha fetoprotein ve beta human koryonik gonodotropin düzeylerine bakıldıktan sonra spermatik kordun yüksek ligasyonu ile radikal inguinal orşiektomi uygulanır (2). Evre I seminomda retroperitoneal lenf nodlarında mikrometastaz hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (3). Pelvik lenf nodlarına yayılım riski ise yaklaşık %2'dir (2,5). Evre I seminomda standart tedavi; orşiektomi sonrası, paraaortik ve aynı taraf iliak lenf nodlarına radyoterapi uygulanmasıdır (3,6,7). Bu tedavi ile evre I seminomda relapsız sağkalım %97, hastalığa bağlı sağkalım %99 olarak bulunmuştur (11,12,13,14). Ayrıca hasta-doktor tercihiyle göre bekle ve gör yaklaşımı veya 2 kür karboplatin gibi tedaviler uygulanabilir (3,7). Eskiden; daha önce inguinal cerrahi öyküsü olan hastalarda, inguinal bölge, skrotal cerrahi geçirenlerde de skrotum radyoterapi alanına dahil edildi, bunun nedeni geçirilmiş bu cerrahilerin lenfatik drenajı değiştireceği düşüncesi idi (8). Ancak son çalışmalar önceki cerrahilerin relaps riskini artırmadığını düşündürdü, bu nedenle artan toksisite ve sterilite riski de göz önünde bulundurularak ilioskrotal radyoterapiden vazgeçildi (5,9,10). Seminomda karşı inguinal bölgeye metastaz da çok nadirdir ve bu durum da daha önce geçirilen inguinal cerrahilere bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Akre O. *Etiological insights into the testicular cancer epidemic*. Stockholm: Karolinska Institute, 1990.
2. Gerard C. Morton, Gillian M. Thomas. *Testis*. In Carlos A. Perez, Edward C. Halperin, Luther W. Brady, Rupert K. Schmidt-Ullrich. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2004:1763-84.
3. Spermon JR, Wijes JA. *Treatment of testicular cancer clinical stage I: Watchful waiting, radiotherapy, chemotherapy or surgical intervention*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2637-42.
4. Yamaguchi Y, Kakimoto K, Ono Y, Norio M, Maeda O, Kinouchi T, Usami M. *Retroperitoneal lymph node recurrence of seminoma 6 years after high orchiectomy*. *Hinyokika Kyo*, 2005;5:835-7.
5. Daugaard G, Karas V, Sommer P. *Inguinal metastases from testicular cancer*. *BJU Int* 2006;97:724-6.

6. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999;83:823-7.
7. Foster RS. Early-stage testis cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:413-9.
8. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: Is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995;153:981-5.
9. Kennedy CL, Hendry WF, Peckham MJ. The significance of scrotal interference in stage I testicular cancer managed by orchiectomy and surveillance. *Br J Urol* 1986;58:705-8.
10. Yamashita S, Ogata Y, Kawamura S, Tochigi T, Tateno H, Kuwahara M. Inguinal lymph node metastasis of seminoma 18 years after initial treatment: A case report. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2005;96:21-4.
11. Bauman GS, Venkatesan VM, Ago CT, et al. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results for 212 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:313-7.
12. Dosmann MA, Zagars GK. Post-orchietomy radiotherapy for stage I and II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:381-90.
13. Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, et al. Radiation therapy for stage I and II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:373-9.
14. Vallis KA, Howard GC, Duncan W, et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminoma: Results and morbidity in 238 patients. *Br J Radiol* 1995;68:400-5.



Retroperitoneal Gastrointestinal Stromal Tümörlü Olgunun Radyolojik Bulguları

Radiographic Findings of Retroperitoneal Gastrointestinal Stromal Tumour

R. Pelin DEMİR¹, Bilgin Kadri ARIBAŞ¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) tümörlerinin %3'ünden azını ve tüm sarkomların %6'dan azını oluşturan nadir tümörlerdir. Geçmişte, gastrointestinal traktın mezenkimal tümörleri genellikle leiomyom veya leiomyosarkom olarak sınıflandırılırdı (4-5). Gastrointestinal trakt, mezenter veya omentumdan kaynaklanabilir (1). GİST tipik olarak bağırsak duvarından, genellikle de muskularis propriadan, köken alır. GİST'in genellikle en yaygın görülme yeri mide ve ince bağırsak olmakla beraber nadir olarak diğer bölümlerde de rastlanabilir. Retroperitoneal lokalizasyonu çok azdır (1).

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, retroperitoneal.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare, accounting for less than 3% of all gastrointestinal neoplasms and less than 6% of all sarcomas (1-3). In the past, mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract were usually classified as leiomyomas or leiomyosarcomas (4-5). GISTs can originate in the gastrointestinal tract, mesentery, or omentum (1). They typically arise in the bowel wall, usually from the muscularis propria. The most common sites of presentation for GISTs are the stomach and small bowel but rarely other parts. Retroperitoneal localisation is very low (1).

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, retroperitoneum.

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistem dışında da görülebilmektedir. En çok mezenter, omentum ve retroperitonda olurlar ve %5 oranında görülürler. Amacımız nadir görülen retroperitoneal GİST'li olgunun radyolojik bulgularını sunmaktır.

OLGU SUNUMU

Karın ağrısı ve karında şişlik nedeniyle doktora başvuran 45 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde batında kitle saptanması üzerine yapılan abdominal tomografide incelemesinde pelvisde mesane posteriorunda, rektum lokalizasyonunda presakral

mesafeye yerleşen, lobüle konturlu, mesaneyi öne iten, santralinde kistik nekroz bileşeni bulunan, CC boyutu 14 cm boyunca devam eden solid, özellikle geç dönemde heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu izlenmiştir. Hastaya yapılan ameliyatın patoloji sonucu retroperitoneal GİST ile uyumlu gelmiştir.

TARTIŞMA

GİST'ler, primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen spesifik histolojik özellikleri olan mezenkimal tümörlerdir. Tüm primer gastrointestinal sistem tümörlerinin %1'inden oluştururken gastrointestinal kanalın tüm sarkomlarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. En çok midede (%50-60), ince bağır-



Resim 1. a. Mesaneyi öne iten, santralinde kistik nekroz bileşeni bulunan kitle lezyonu b. Presakral mesafeyede, lobüle konturlu, santralinde kistik nekroz bileşeni bulunan heterojen kontrast tutulumu olan kitle lezyonu.

sakta (%20), kalın bağırsakta (%10), özefagusda (%5) görülür. Gastrointestinal sistem dışında da görülebilmektedir. En çok mezenter, omentum ve retroperitonda olurlar ve %5 oranında görülürler. GİST'ler genellikle her iki cinsiyetten hastalarda 4. ve 7. dekatlar arasında görülür. Tümör büyüklüğü, gelişim ve lokalizasyonuna bağlı olarak hastalar kanama, ağrı, iştahsızlık, yutma güçlüğü, tıkanma ve perforasyonla başvuruabilirler.

Bazen multifokal olabilen GİST tümörlerin boyutu değişkendir. 2 cm'den küçük kitleler malignite açısından düşük risk taşıırken 5 cm'den büyük kitleler malignite açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. Tamamen solid olabileceği gibi psödokistik dejenerasyon gösterebilirler. Kitlelerin büyük kısmı heterojen kontrast madde tutulumu ve santral nekroz gösterir. Tümör içi kanama da görülebilir. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek lenfoma ve leiomyosarkomların aksine GİST'lerde lenfadenopati sık rastlanan bir bulgu değildir. Büyük kitlelerde bile vasküler invazyon ya da venöz tromboz literatürde bildirilmemiştir.

Tanıda multi planar görüntüleme yöntemlerinde bilgisayarlı toografi ve özellikle de çevre oranlarla olan ilişkisini açıklamak için manyetik rezonans görüntüleme önemli rol alır. Başvuru anında lezyonlarda kalsifikasyon saptanmaz ancak, kemoterapi sonrası bazı lezyonlarda kalsifikasyon görülebilir. Bilgisayarlı tomografi incelemelerinde de geç fazlarda belirgin kontrast madde tutulumu iyi tanımlanmış bir özelliktir. Tümörlerin manyetik rezonans görüntüleme sinyal özellikleri değişkendir. Kitle lezyonundaki nekroz ve hemoraji varlığı sinyal değişkenleri yaratır. Kontrastsız T1A sekanslarda hemorajiyi temsil eden hiperintensiteler görülebilir. Yumuşak doku komponentleri T2A serilerde sıvılara yakın derecede yüksek sinyal intensitesi gösterirler. T1A serilerde hipointens

izlenen solid komponentler intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında geç fazlarda belirgin kontrast madde tutulumu gösterirler ki bu da hipervaskülarizasyonu destekleyen bir bulgudur (6).

GİST'lerin büyük çoğunluğu hipervasküler olduğundan kesitsel yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda anjiyografi yapılarak tümörün beslenmesi değerlendirilerek tanıya gidilebilir (7). Artık bilgisayarlı tomografi- veya manyetik rezonans-anjiyografi anjiyografi yerine kullanılmaktadır.

Ayırıcı tanıda tüm diğer mezenkimal neoplazmalar (leiomyomlar, leiomyosarkomlar, schwannomlar, schwannosarkomlar, nörofibromlar ve nöroendokrin tümörler) düşünülmelidir. Adenopati, büyük miktarda asit, spiküle mezenterik kitleler varlığında GİST dışındaki tanılar öncelikli olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Licht JD, Weissmann LB, Antman K. Gastrointestinal sarcoma. *Semin Oncol* 1988;15:181-8.
2. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996;33:817-72.
3. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
4. Clark RA, Alexander ES. Computed tomography of gastrointestinal leiomyosarcoma. *Gastrointest Radiol* 1982;7:127-9.
5. Pannu HK, Hruban RH, Fishman EK. CT of gastric leiomyosarcoma: Patterns of involvement. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:369-73. *Tomogr* 2004;28:811-7.
6. Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, et al. Gastric stromal sarcomas: Correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. *Radiology* 1998;208:591-5.
7. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226:527-32.