



İnflamatuvar Meme Kanseri Serimiz: Tek Merkez Deneyimi

Inflammatory Breast Cancer: Single Center Experience

Başak Bala USTAALİOĞLU ÖVEN¹, Ahmet BİLİCİ¹, Mesut ŞEKER¹, Taflan SALEPÇİ¹, Emre YILDIRIM¹,
Umut KEFELİ¹, Metin KEMENT², Mahmut GÜMÜŞ¹

¹ SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

² SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Inflamatuvar meme kanseri (İMK), meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturup, lokal ileri meme kanserine göre daha kötü prognozudur. İMK'li 41 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalısız sağkalım (DFS), genel sağkalım (OS) ve prognostik faktörler univariyete analiziyle değerlendirildi. Hastaların median yaşı 46 idi. Tanı sonrası 28 (%68) hasta opere olabildi. Yirmi bir (%51) hastaya median iki kür neoadjuvan kemoterapi (KT) verilmişti. Adjuvan KT olarak antrasiklinli ve taksanli rejimler kullanılmıştı, %66 hasta adjuvan radyoterapi verilmişti. Median 19 ay takip edilen hastaların üç yıllık OS ve DFS oranları sırasıyla %81 ve %49.8 idi. Median DFS 28.8 ayken, median OS zamanına ulaşamadı. Univariyete analizinde, neoadjuvan KT OS'u, perineural invazyon, c-erbB2 pozitifliği ise DFS'yi predikte eden faktörler olarak bulundu ($p < 0.05$). Multivariyete analizinde ise sağkalım predikte eden faktör saptanmadı ($p > 0.05$). Yeni gelişmelere rağmen, İMK günümüzde halen hızlı progresyon ve uzak metastaz yapma riskine sahiptir. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar meme kanseri, prognoz, sağkalım.

SUMMARY

Inflammatory breast cancer (IBC) is the %1-6 of breast cancer and had a worse prognosis than locally advanced breast cancer. Forty-one patients with IBC were analysed retrospectively. Disease free survival (DFS), overall survival (OS), prognostic factors were evaluated by univariety analysis. Median age of patients was 46. After the diagnosis, 28 patients underwent mastectomy. Median two cycles of neoadjuvant chemotherapy (CT) was given to 51% patients. Taxanes and antracyclines included regimens were given as adjuvant CT and also adjuvant radiotherapy was given 66% of patients. For the 19 months of follow-up time, three years OS and DFS rates were 81% and 49.8% respectively. Median DFS was 28.8 months, median OS was not reached. We found that neoadjuvant CT was related OS, perineural invasion, c-erbB2 expression was related with DFS by univariety analysis ($p < 0.05$). However, there was not any prognostic factor related survival by multivariety analysis. IBC still has bad prognosis, larger studies with more patients are needed.

Key Words: Inflammatory breast cancer, prognosis, survival.

GİRİŞ

Inflamatuvar meme kanseri (İMK) tüm meme kanserlerinin %1-6'sı olup, memenin benign hastalıklarından ayırımı önemlidir (1-3). Ele gelen bir kitle olmadan difüz eritem ile prezente olduğundan hasta tarafından önemsenmeyip, geç tanı konulmasına neden olabilir (1).

İMK hızlı progrese olduğundan erken tanınip tedavi planlanması önemlidir (1). İMK, inflamatuvar olmayan meme kanserlerine (İOMK) (50-64 yaş) göre daha genç yaşlarda (50-58 yaş) görülmektedir (4).

İMK histopatolojik olarak dermal lenfatiklerin tümör embolisi ile invazyonu sonucu klinik olarak

meme hassasiyet, üzerindeki ciltte endüryasyon ve beraberinde palpe edilebilen kitlenin olmayışı ile karakterizedir (1,2,5). Bu semptomlar hızla progresse olur ve tanı konulduğunda çoğunlukla aksiller lenf nodu tutulumu pozitifdir (6). İMK'yi TNM sınıflamasına göre T4d olarak sınıflandırılır (7). İMK'lerinin 2/3'ü yüksek dereceli olup, anjiyolenfatik invazyon da sıktır (3). İOMK ile karşılaştırıldığında, östrojen reseptörleri (ER) daha fazla negatiftir (%60) ve c-erbB2 daha fazla pozitifdir (3).

İMK tedavisinde multimodalite yaklaşım önemlidir. Lokal ve uzak nüks riski yüksek olduğundan ilk aşamada mastektomi yapılamayabilir ve bu hastalarda preoperatif antrasiklin ve/veya taksan kombinasyonlu kemoterapi (KT) standart bir yaklaşımdır (8). KT'den önce kor biyopsi ile tanı kesinleştirilip, hormon reseptör ve c-erb2 durumu belirlenir (1). Yanıt veren hastalarda modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (MRM-ALND), lokorejyonel radyoterapi (RT) uygun adjuvan hastalarda KT ve hormonoterapi verilir (3).

Tanı konulduğunda %25 hastada uzak metastaz mevcut olup, median genel sağkalım (OS) 2.9 ay-4.2 yıl arasında değişmektedir (9). Cerrahi ve RT sonrası beş yıllık sağkalım oranı %15'ten azdır (3). Multimodalite tedaviye rağmen, üç yıllık OS oranları, İOMK'de %85 iken, İMK'de %40 civarındadır (3). İOMK'de kullanılan prognostik faktörlerin, İMK'de kullanımı güçtür, en önemli faktörler olan tümör boyutu İMK'de tam olarak belirlenemediği gibi diğer bir faktör olan aksiller lenf nodu pek çok İMK'de mevcuttur (3).

Biz çalışmamızda 41 İMK olgumuzu ve sağkalımı ilgili prognostik faktörleri retrospektif olarak değerlendirdik.

HASTALAR ve YÖNTEM

2005-2008 tarihleri arasında SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen 41 İMK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik bilgileri dosyaları taranarak elde edildi. Tüm hastalarda klinik olarak İMK tanısı konularak mamografi ve meme ultrasonografisi (USG) ile değerlendirildikten sonra "tru-cut" biyopsisi yapıldı. Rutin biyokimya, tam kan sayımı ve uzak metastaz araştırılması için akciğer grafisi, üst batin USG ve gerekli hastalarda toraks ve batin bilgisayarlı tomografi tetkikleri yapıldı. Bir kısım hastaya neoadjuvan antrasiklinli ve/veya taksan içeren KT verildikten sonra tüm hastalar operasyon için değerlendirildi. Opere olablen hastalarda, operasyon preparatları histopatolojik olarak incelen-

dikten sonra, tümör boyutu, derece, lenf nodu tutulumu, perivasküler ve perinöral invazyon durumu, hormon reseptör ve c-erbB2 durumları değerlendirildi. Hastalar TNM sınıflamasına göre evrelendirildi. Operasyon sonrası hastalara KT ve sonrasında lokal RT uygulandı. Tedaviye yanıt, fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerle değerlendirildi. Klinik tam yanıt, primer tümörün klinik muayene ve radyolojik olarak tamamen kaybolması, klinik parsiyel yanıt, cilt değişikliklerinde, klinik veya radyolojik olarak ölçülebilen tümör kitlesinde en az %50 azalma olarak kabul edildi (10). Uygun olan hastalara hormonoterapi verildi. Hastalar üç aylık aralıklarla lokal ve uzak metastaz taraması için takibe alındı.

İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistik analizler SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı parametreler, %95 güven aralığında ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Hastalıksız sağkalım (DFS), nüks tarihi ile tam yanıt tarihi arasındaki süre, OS ise son muayene tarihi veya herhangi bir sebeple ölüm tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. DFS ve OS Kaplan-meiere analizi ile hesaplandı. DFS veya OS ile ilişkili prognostik faktörler univariyete analizinde "long-rank" testi ile karşılaştırıldı. Multivariyete analizi ile sağkalımı predikte eden faktörler değerlendirildi. ≤ 0.05 olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 41 İMK'li hastayı retrospektif olarak değerlendirdiğimizde, hastaların median yaşı 46 idi; hastaların 33 (%80)'ü 65 yaş altında, sekizi 65 yaş ve üzerinde olup, 20 (%49) hasta premenopoz, 21 (%51) hasta ise postmenopozeydi. Bilateral meme kanseri olan iki hasta varken, 21 hastada tümör sol memede (%51), diğerlerinde ise (%44) sağ memede lokalizeydi. "Tru-cut" biyopsi ile tanı konulduktan sonra, 28 (%68) hasta opere olabildi, 13 (%32) hasta ise progresif hastalık nedeniyle opere olamadı. Bunların sekizinde başlangıçta uzak metastaz mevcuttu ve sadece sistemik tedavi verildi. Opere edilebilen 33 hastanın 30 (%91)'una MRM yapılırken, 4 (%9) hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldı. Histopatolojik incelemede, hastaların %93'i invaziv duktal karsinoma olup, daha sonra sırasıyla invaziv lobüler (%5) ve mikst tip (%2) saptandı. Hastaların %71'inde tümör derecesi 2 iken geriye kalanlarda (%29) derece 3 olarak saptandı. Tüm hastalara klinik olarak tanı konulmuş olup, aynı zamanda histopatolojik incelemede de dermal lenfatiklerde invazyon

(DLİ), 28 (%68) hastada saptanmıştı. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığının oranları da sırasıyla; %71 ve %54'tü. Opere olabilen hastaların %32 (9)'sinde tutulan aksiller lenf nodu sayısı < 4 iken (N1), %47 (13) hastada 4-10 lenf nodu tutulumu (N2) %21 (6 olgu) hastada ise > 10 lenf nodu pozitif (N3) saptandı. Hormon reseptör boyama sonucu, 30 (%73) hastada ER, 32 (%78) hastada da progesteron reseptörü (PR) pozitif bulundu. C-erbB2 ekspresyonu, 8 (%20) hastada pozitifken, diğerlerinde negatif saptandı. Lokal ileri hastalık nedeniyle hastalarımızın 21 (%51)'i median iki kür (1-3) neoadjuvan KT aldı, 15 (%36) hasta antrasiklinli, 6 (%15) hasta ise taksan içeren KT rejimi aldı. Neoadjuvan KT sonrası, 14 (%67) hastada tam yanıt (CR) elde edildi. Adjuvan KT olarak median dört kür (2-11); 6 (%15) hastaya antrasiklinli tedavi verilirken, 35 (%85) hastaya antrasiklin ve taksan kombinasyonu verildi. 27 (%66) hasta operasyon sonrası lokal kontrol amacıyla RT aldıktan sonra, olguların %29'unda 5 (%23) hastada adjuvan, 7 (%77) hastaya da metastatik hastalık nedeniyle trastuzumab verildi. Uygun hastalara hormonoterapi verilerek, median 19 ay boyunca hastalar takip edildi. Tablo 1'de hastaların karakteristik özellikleri özetlenmiştir. Hastaların üç yıllık OS ve DFS oranları sırasıyla; %81 ve %49.8 olarak bulundu (Şekil 1,2). Median DFS zamanı 28.8 ay iken, median OS zamanına ulaşamadı. Univariyete analizinde OS ve DFS ile menopoz durumu, tümör lokalizasyonu, derece, DLİ, lenfovasküler invazyon ER, PR durumu, yaş, çıkarılan lenf nodu sayısı, tutulan lenf nodu sayısı ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken ($p > 0.05$), neoadjuvan KT ($p < 0.05$) OS'u, perinöral invazyon ($p = 0.02$), c-erbB2 pozitifliği ($p < 0.01$) ise DFS'yi predikte eden faktörler olarak bulundu (Tablo 2). Univariyete analizinde pozitif bulunan parametreler için multivariyete analizi yapıldığında, istatistiksel olarak anlamlı sağkalım predikte eden anlamlı herhangi bir faktör saptanmadı ($p < 0.05$).

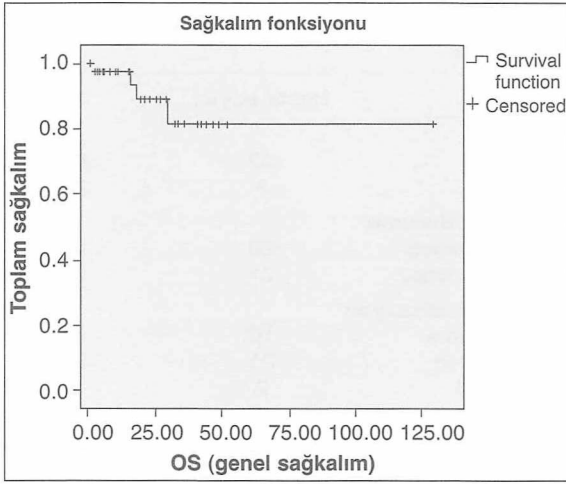
TARTIŞMA

Yeni gelişmelere rağmen, İMK hızlı progresyon ve uzak metastaz yapma riskine sahiptir (10). Tanı konulduğunda %70 hastada uzak metastazsız lokal ileri hastalık mevcut olup, küratif kombine tedavilere adaydır (10). Meme kanserinde yaş, menopoz durumu ve sağkalım ile ilgili pek çok çalışma olup, bir kısmında genç hastaların prognozlarının daha kötü olduğu, bir kısmında perimenopoz hastaların sağkalımlarının daha iyi olduğu bazı çalışmalarda da yaş ve prognoz arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (11-15). Mathew ve arkadaşları, İOMK'de T1, T2 ve T3 tümör-

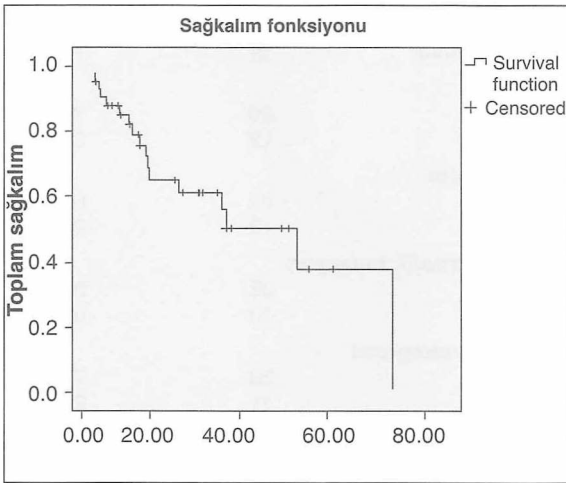
Tablo 1. İnflamatuvar meme kanserli hastaların özellikleri.

	Hasta sayısı	%
Yaş		
< 65	33	80
≥ 65	8	20
Menopoz durumu		
Premenopoz	20	49
Postmenopoz	21	51
Tümör lokalizasyon		
Sağ meme	18	44
Sol meme	21	51
Bilateral	2	5
Operasyon		
Var	28	68
Yok	13	32
Histolojik tip		
İnvaziv duktal	32	78
İnvaziv lobüler	2	5
Mikst tip	1	2
İnflamatuvar	6	15
Derece		
2	29	71
3	12	29
Radyoterapi		
Var	27	66
Yok	13	34
Dermal lenfatik invazyon		
Var	28	68
Yok	13	32
Östrojen reseptörü		
Pozitif	30	73
Negatif	11	27
Progesteron reseptörü		
Pozitif	32	78
Negatif	9	22
c-erbB2		
Pozitif	8	20
Negatif	33	80
Neoadjuvan KT		
Var	21	51
Yok	20	49
Lenfovasküler invazyon		
Var	29	71
Yok	5	12
Bilinmeyen	7	
Perinöral invazyon		
Var	22	54
Yok	9	22
Bilinmeyen	10	

lerde yaş ile sağkalım arasında ilişki yokken, T4 tümörlerde 40 yaşın altında sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (16). Saydam ve arkadaşları 46 İMK ile 121 İOMK'li hastayı karşılaştırmış, İMK'nin daha genç yaşta olduğunu ve daha fazla lenf



Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Hastalıksız sağkalım eğrisi.

nodu metastazı ile beraber olduğunu göstermişlerdir (17). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 46 olup, hastaların hemen hemen yarısı premenopozeydi (%49). Çalışmamızda yaş veya menapoz durumu ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı.

İMK'de standart tedavi yaklaşımı multidisipliner olarak neoadjuvan KT, cerrahi, adjuvan KT, RT ve hormonoterapi olup, beş yıllık sağkalım %20-30'lar civarındadır (5,18,19). Hasta sayısının az olması nedeniyle geniş klinik çalışmalar yapılamadığından prognostik ve prediktif faktörlerle ilgili veriler azdır, bu sebeple son yıllara kadar İMK'de tedavilerle ilgili gelişmeler mevcut değildir (5). Zell ve arkadaşlarının yaptığı analizde İMK'li hastaların %75'ine cerrahi yapılabilirken, %81 olgu KT, %49 olgu ise RT alabilmişlerdir (5). Bizim serimizde, literatürle uyumlu olarak %68 hastaya cerrahi yapılabilir, %51 hasta neo-

adjuvan KT alırken, %66 hastaya lokal RT verildi. RT lokal kontrolü sağlamada etkiliyken, sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (6). Biz de literatürle uyumlu olarak RT ile sağkalım arasında bir ilişki bulamadık. Bristol ve arkadaşlarının 256 İMK'li hastayı değerlendirdiği çalışmada, hastaların %95'i neoadjuvan KT almış olup, hastaların %21'inde klinik CR sağlanmışlardır ve neoadjuvan KT sonrası CR, OS ve DFS'yi predikte eden faktör olarak bulunmuştur (10). Diğer bir çalışmada yine antrasiklin ve taksanla neoadjuvan KT sonrası patolojik CR oranı %12-33 olarak bildirilmiştir (20). Antrasiklinler ve taksanlar primer meme kanserinde olduğu gibi İMK'de de standart kemoterapötiklerdir (6). Neoadjuvan KT alan hastaların %36'sı antrasiklinli, %15'i ise taksan içeren KT rejimi aldı, bizim serimizde ise ancak hastaların %51'i neoadjuvan KT almış olmasına rağmen, hastaların %67'sinde CR sağlandı. Neoadjuvan trastuzumab kullanımıyla ilgili son yıllarda çalışmalar mevcut olup, bir kısmında neoadjuvan KT'ye trastuzumab eklenmesinin patolojik tam yanıt ve DFS'yi artırdığı gösterilmişken, bir kısmında neoadjuvan tedavi ile DFS arasında ilişki bulunamamıştır (21-23). Hastalarımızın hiçbirinde neoadjuvan trastuzumab kullanılmamıştı. Univariyete analizinde, OS ile neoadjuvan KT alınması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, neoadjuvan KT tipi ile farklılık saptanmadı. Bu ilişki multivariyete analizinde de gösterilemedi. CR oranımız yüksek olsa da sağkalımla arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$). Literatürle aramızdaki bu farklılık, çalışmamızda muhtemelen kısa takip süremizde tek merkezli az sayıda hasta dahil edilmesine bağlanabilir. Ayrıca, toplumumuzda hastalar daha çok genel cerrahiden onkolojiye opere olduktan sonra refere edildiği için neoadjuvan KT verebildiğimiz olgu sayısı azdır.

Geleneksel olarak İMK'de MKC tercih edilmezken, Chen ve arkadaşları 24 İMK'li olguyu sunmuş, 17 hastada MRM uygulamışken, yedi hastada MKC yapmışlardır ve neoadjuvan KT sonrası, 12 (%50) hastada CR elde etmişlerdir (24). Bizim serimizde benzerdir (%91 MRM, %9 MKC). Hastalarımızda, operasyon sonrası aksiller lenf nodu tutulumu, %68 olguda ≥ 4 lenf nodu olup, literatür ile uyumlu bulunmuştur (10). Bertucci ve arkadaşlarının 74 İMK'li hasta içeren çalışmasında hastaların çoğunluğu aksiller lenf nodu pozitif olup, invaziv duktal karsinom histolojisinde, yüksek dereceli ve hormon reseptörleri negatifken, c-erbB2 ekspresyonu yüksek saptanmıştır (%43) (19). Bizim serimizde de yaklaşık %95 hastanın histopatolojik tipi invaziv duktal karsinomdu. Derecesi 2 olan hastaların oranı %71 iken 3 olanların

Tablo 2. Sağkalım ve hastalıksız sağkalımla ilişkili faktörler.

	Median Genel sağkalım (ay)	p	Median Hastalıksız sağkalım (ay)	p
Yaş				
< 65	NA	0.5	44	0.91
≥ 65			27.7	
Menopoz durumu				
Premenopoz	NA	0.84	28.8	0.55
Postmenopoz			27.7	
Tümör lokalizasyon				
Sağ meme	NA	0.35	28.8	0.63
Sol meme			27.7	
Bilateral				
Operasyon				
Var	NA	0.19	28.8	0.63
Yok				
Histolojik tip				
İnvaziv duktal	NA	0.08		0.93
İnvaziv lobüler				
Mikst tip				
İnflamatuvar				
Derece				
2	NA	0.24	44	0.58
3			27.7	
Radyoterapi				
Var	NA	0.12	28.8	0.45
Yok			76.2	
Dermal lenfatik invazyon				
Var	NA	0.73	NA	0.1
Yok			18.4	
Östrojen reseptörü				
Pozitif	NA	0.87	44	0.27
Negatif			11	
Progesteron reseptörü				
Pozitif	NA	0.14	28.8	0.61
Negatif			8.5	
c-erbB2				
Pozitif	NA	0.87	11.6	< 0.001
Negatif			28.8	
Neoadjuvan KT				
Var	NA	< 0.05	28.8	0.77
Yok			76.2	
Lenfovasküler invazyon				
Var	NA	0.59	NA	0.18
Yok				
Perinöral invazyon				
Var	NA	0.81	18.4	0.02
Yok			76.2	
Çıkarılan İn sayısı				
< 10	NA	0.14	27.7	0.54
≥ 11			44	

oranı %29 idi. Literatürde c-erbB2 ekspresyonunun İMK'de İOMK'ye göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ki bu da daha agresif meme kanseri fenotipiyle ilişkilidir (5,17,25,26). Bununla beraber İMK'de c-erbB2 durumunun sağkalımla ilişkisini araştıran çok

az sayıda çalışma vardır (5). Dawood ve arkadaşları c-erbB2 pozitif olduğu halde tedavi almayan İMK'li hastalarla İOMK'li olguları karşılaştırdığında DFS'de fark bulamamıştır (27). Sawaki ve arkadaşları da c-erbB2 ekspresyonunun İMK'de prognostik bir faktör

olmadığını göstermiştir (28). Bizim serimizde ise, c-erbB2 ekspresyonu %20 hastada pozitif bulundu, ayrıca univariyete analizinde c-erbB2 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki bulunmazken, DFS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı ($p < 0.01$) ama bu ilişki multivariyete analizinde gösterilemedi ($p > 0.05$). Literatürle uyumsuzluğun bu sebebinin muhtemelen hasta sayımızın az olmasından ileri geldiğini düşünüyoruz. Ayrıca c-erbB2 pozitif olan hastalarımızın sadece 5 (%62.5)'i adjuvan trastuzumab tedavisi aldığından, c-erbB2 ekspresyonu pozitif olanlarda DFS daha kısa bulunmuş olabilir. Literatürde ER, PR ekspresyonunun İMK'de daha düşük olduğu gösterilmiştir (İMK'de %56-45 iken lokal ileri meme kanserinde %67-54). Bizim hasta grubumuzda %73 ER, %78 PR pozitifliği saptadık. Bu yükseklik hasta grubumuzun yetersizliğine bağlı olabileceği gibi, kendi serimizdeki lokal ileri meme kanserli hastalarda da, hormon reseptör ekspresyonu yüksek olabileceğine bağlanabilir. İleride, olgu sayımızı artırarak İOMK'li hastalarla karşılaştırmalı yapacağımız çalışmalara ihtiyaç vardır.

DLİ İMK'de patognomik olup, klinik inflamasyon bulgularıyla birliktedir (3). İMK'de %80 hastada DLİ'nin mevcut olduğu gösterilmiştir (3,29). DLİ tanı için şart olmayıp, kötü prognoz göstergesi olduğu da tartışmalıdır (30,31). Piere ve arkadaşları klinik olarak tanı konulan İMK'de prognoz, yalnız patolojik olarak tanı konulanlardan daha kötü olduğunu göstermişlerdir (32). Bonnier ve arkadaşları DLİ olup inflamasyon bulguları olsun veya olmasın sağkalımı benzer şekilde kötü olup, DLİ olmadan inflamasyon mevcut olan olgularda, daha iyi sağkalım olduğunu söylemişlerdir (33). Bizim hastalarımızın hepsinde inflamasyon bulguları mevcut olup, %68 hastada DLİ saptandı fakat sağkalım açısından aralarında fark bulunamadı ($p > 0.05$). Bizim hastalarımızın tamamına klinik olarak tanı konulmuş olup, aynı zamanda histopatolojik incelemede de DLİ, saptanan hasta oranı %68 idi ancak patolojik olarak tanı konulan hastamız yoktu. Aynı zamanda sağkalımla DLİ arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde, lenfovasküler ve perinöral invazyonun aksiller lenf nodu tutulumu ve dolayısıyla meme kanserinde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiş olup, biz de hastaların %71'inde lenfovasküler invazyon ve %54'ünde perinöral invazyon saptadık (34). Tek başına İMK'de perinöral veya lenfovasküler invazyonla ilgili veri bulunamamıştır. Duraker ve arkadaşları 377 meme kanserini incelemiş, %26 hastada perinöral invazyon saptamış ve sağkalımla ilişkili

olmadığını göstermişlerdir (35). Çalışmamızda da univariyete analizinde perinöral invazyon ile DFS arasında ilişki saptanırken, lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmadı. Bu korelasyon multivariyete analizinde gösterilemedi ($p > 0.05$). Hasta sayımızı artırdığımızda, prognostik faktörlerle ilişkili anlamlı sonuçlar bulacağımızı düşünmekteyiz.

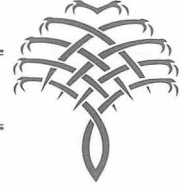
İMK, İOMK ile karşılaştırıldığında daha kötü sağkalıma sahiptir (6). Low ve arkadaşları İOMK'de 10 yıllık OS oranı %44.8 iken, İMK'de bu oranı %26.7 olarak bulmuşlardır ($p = 0.03$) (36). MD. Anderson Kanseri Enstitüsünde 635 lokal ileri meme kanserinden 214 İMK olan grupta 90 aylık takipte median OS 42 ay iken, median progresyonsuz sağkalım 24 ay olarak bulunmuş (diğer grupta 60 aya 35 ay). Multimodalite tedaviye rağmen, üç yıllık OS oranları, İOMK'de %85 iken, İMK'de %40 civarındadır (3). Bizim hastalarımızda takip süresinin kısalığı nedeniyle median sağkalıma ulaşılammış olsa da, üç yıllık OS ve DFS oranları sırasıyla; %81 ve %49.8 olarak bulundu. Fakat karşılaştırdığımız kontrol grubu olmadığından İMK'li hastaların İOMK'lerinden daha kötü sağkalıma sahip olduğunu söyleyemiyoruz. Ayrıca üç yıllık OS'un literatürden daha fazla olmasının bir nedeni de %68 hastada patolojik olarak tanı doğrulanmış olup diğerlerinde sadece klinik olarak İMK tanısı konulmuştur, bu da İMK tanısında patolojinin daha önemli olabileceğini düşündürülebilir.

Sonuç olarak, İMK meme kanserinin az bir kısmını oluşturduğundan, sağkalımı predikte eden prognostik verilerle ilgili bir standart yoktur. Geniş kapsamlı ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Molckovsky A, Fitzgerald B, Freedman O, Heisey R, Clemons M. Approach to inflammatory breast cancer. *Can Fam Physician* 2009;55:25-31.
2. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008;35:11-6.
3. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-90.
4. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4067-74.
5. Anderson JM. Inflammatory carcinomas of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1980;62:195-9.
6. Lerebours F, Bieche I, Lidereau R. Update on inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:52-8.

7. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B. Inflammatory carcinomas of the breast: A clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995;62:382-5.
8. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, Ginestier C, Braud AC. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: Identification of an "inflammatory signature". *J Pathol* 2004;202:265-73.
9. Mathew A, Pandey M, Rajan B. Do younger women with non-metastatic and non-inflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World J Surg Oncol* 2004;2:2.
10. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: Population based study. *BMJ* 2000;320:474-8.
11. Vanlemmens L, Hebbar M, Peyrat JP, Bonnetterre J. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:1891-6.
12. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
13. Betta PG, Robutti F, Spinoglio G, Bottero G. A multivariate analysis of the prognostic significance of pathological features in breast cancer of perimenopausal age. *Pathologica* 1988;80:287-92.
14. Crowe JP Jr, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM Jr, Brumberg DJ, Shuck JM. Age does not predict breast cancer outcome. *Arch Surg* 1994;129:483-7.
15. Somlo G, Frankel P, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R Jr. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1839-48.
16. Bertucci F, Tarpin C, Charafe-Jauffret E, Bardou VJ, Braud AC, Tallet A. Multivariate analysis of survival in inflammatory breast cancer: Impact of intensity of chemotherapy in multimodality treatment. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:913-20.
17. Prost S, Lê MG, Douc-Rasy S, Ahomadegbe JC, Spielmann M, Guérin M. Association of c-erbB2-gene amplification with poor prognosis in non-inflammatory breast carcinomas but not in carcinomas of the inflammatory type. *Int J Cancer* 1994;58:763-8.
18. Turpin E, Bièche I, Bertheau P, Plassa LF, Lerebours F, de Roquancourt A. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002;21:7593-7.
19. Saydam BK, Goksel G, Korkmaz E, Zekioglu O, Kapkac M, Sanli UA. Comparison of inflammatory breast cancer and noninflammatory breast cancer in Western Turkey. *Med Princ Pract* 2008;475-80.
20. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, Mehta RS, Anton-Culver H. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): Analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9.
21. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
22. Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, Yokoe T, Takata D, Ikeda F. Neoadjuvant weekly paclitaxel with and without trastuzumab in locally advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009;29:517-24.
23. Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K, Tsuda H, Mano M, Ando M. Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:484-90.
24. Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW. Inflammatory Breast Cancer Research Group. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112:1905-11.
25. Sawaki M, Ito Y, Akiyama F, Tokudome N, Horii R, Mizunuma N. High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:172-8.
26. Ben Hamida A, Labidi IS, Mrad K, Charafe-Jauffret E, Ben Arab S, Esterni B. Markers of subtypes in inflammatory breast cancer studied by immunohistochemistry: Prominent expression of P-cadherin. *BMC Cancer* 2008;8:28.
27. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobágyi GN. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003;8:141-8.
28. Piera JM, Alonso MC, Ojeda MB, Biete A. Locally advanced breast cancer with inflammatory component: A clinical entity with a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1986;7:199-204.
29. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4067-74.
30. Bristol JJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary SE. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:474-84.
31. Gruber G, Ciriolo M, Altermatt HJ, Aebi S, Berclaz G, Greiner RH. Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer. *Int J Cancer* 2004;109:144-8.
32. Chen JH, Mehta RS, Nalcioğlu O, Su MY. Inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Can magnetic resonance imaging precisely diagnose the final pathological response? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3609-13.
33. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B. Inflammatory carcinomas of the breast: A clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995;62:382-5.
34. Ellis GK, Livingston RB, Gralow JR, Green SJ, Thompson T. Dose-dense anthracycline-based chemotherapy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3637-43.
35. Cetintaş SK, Kurt M, Ozkan L, Engin K, Gökgöz S, Taşdelen I. Factors influencing axillary node metastasis in breast cancer. *Tumori* 2006;92:416-22.
36. Duraker N, Caynak ZC, Türköz K. Perineural invasion has no prognostic value in patients with invasive breast carcinoma. *Breast* 2006;15:629-34.



Modifiye Radikal Mastektomi Operasyonlarında Postoperatif Analjezi Amaçlı Uygulanan İntravenöz Parasetamolün Morfin Tüketimi Üzerine Etkisi

The Effect of Intravenous Paracetamol on Morphine Consumption Used for Post-Operative Pain After Modified Radical Mastectomy

Cengizhan EMRE¹, Gonca TUNCEL¹, Menşure KAYA¹, Özgür CANOLER¹,
Mehmet Özgür YILDIRIM¹, Nihal KADIOĞULLARI¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ANKARA

ÖZET

Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol, tek başına veya opioidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intravenöz (IV) parasetamolün morfin tüketimi üzerine etkisi araştırıldı. Genel anestezi ile modifiye radikal mastektomi uygulanacak ASA I-III 60 hasta çalışmaya alındı. Premedikasyon yapılmayan hastalar kapalı zarf çekme yöntemiyle randomize olarak iki gruba ayrıldı (Grup P; n= 30, Grup S; n= 30). Anestezi induksiyonu 1-2 µg/kg fentanil, 0.15 mg/kg cisatrakuryum ve 2-2.5 mg/kg propofol, idame %1-2 sevofluran, %66 N₂O/O₂ ile sağlandı. Grup P'ye cerrahi bitiminden bir saat önce ve postoperatif 24 saat süreyle, altı saat arayla 1 g IV parasetamol 15 dakika infüzyon şeklinde uygulandı. Grup S'ye aynı zaman aralıklarında salin infüzyonu yapıldı. Postoperatif her iki gruba da morfin ile hazırlanmış hasta kontrollü analjezi cihazı bağlandı. Morfin dozları 5 mg yükleme dozu, beş dakika kilit süresi ve 1 mg bolus olarak ayarlandı. Vizüel analog skala (VAS) ≥ 4 ise 5 mg IV morfin bolus dozu yapıldı. VAS ağrı skorları, sedasyon, solunum sayısı, kalp hızı, kan basıncı, SpO₂, total morfin tüketimi ve yan etkiler takip edildi. Demografik özellikler her iki grupta benzerdi. Grup P'de morfin tüketimi %40 daha az bulundu (p< 0.001). İstenilen ve verilen bolus sayısı Grup S'de anlamlı olarak daha fazlaydı (p< 0.001). VAS skorları parasetamol uygulanan grupta daha düşüktü (p< 0.008). Bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan IV parasetamolün etkin bir analjezi sağlarken morfin tüketimi ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yan etki insidansını azalttığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mastektomi, postoperatif analjezi, morfin, parasetamol.

SUMMARY

Paracetamol is combined with opioids or used alone for management of post-operative pain. In this study, we investigated the effect of intravenous (IV) paracetamol on morphine consumption used for post-operative pain after modified radical mastectomy. Sixty ASA I-III patients scheduled for modified radical mastectomy under general anesthesia were randomly allocated into two groups by using closed envelope system (Group P; n= 30, Group S; n= 30). Anesthesia was induced with fentanil 1-2 µg/kg, cisatrakuryum 0.15 mg/kg and propofol 2-2.5 mg/kg, maintained with sevoflurane 1-2%, N₂O 66%/O₂. Group P received paracetamol 1 g, infused in 15 minutes one hour before the end of surgery and at six hours intervals in post-operative 24 hours. Saline infusion was given to Group S at the same time. All patients were connected to a patient controlled analgesia device adjusted to deliver morphine 5 mg as loading, 1 mg bolus and five minutes lock-out time. A bolus of morphine 5 mg was administered if visual analog scale (VAS) ≥ 4. VAS scores, sedation, respiratory rate, heart rate, blood pressure, SpO₂, morphine consumption and

side effects were recorded. Demographic parameters were similar. Morphine consumption was less in Group P ($p < 0.001$). The demand and delivery doses of morphine was higher in Group S ($p < 0.001$). VAS scores were lower in paracetamol group ($p < 0.008$). Although the side effects such as nausea-vomiting, urinary retention and itching were more in Group S, it was not statistically significant. In this study, although statistically not significant, we have demonstrated that paracetamol used for post-operative pain can reduce morphine consumption and side effects while providing an effective analgesia.

Key Words: Mastectomy, post-operative analgesia, morphine, paracetamol.

GİRİŞ

Ağrı patofizyolojisi hakkında bilgilerin artması, yeni ilaçların bulunması ve kombine ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen hastaların postoperatif dönemde ağrıları için hala yetersiz tedavi gördükleri bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların %30-40'ının orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (1).

Ağrı tedavisinde, farklı etki mekanizmaları olan ilaçların additif ve sinerjik etkilerinden yararlanarak uygulanan multimodal analjezik yaklaşım ile daha etkin tedavi sağlandığı ve yan etki insidansının azaltıldığı gösterilmiştir. Santral etkili bir ilaç olan parasetamol tek başına veya opioidlerle kombine edilerek ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (2,3). Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intravenöz (IV) parasetamolün morfin tüketimi üzerine etkisi araştırıldı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, hastane etik kurulu ve hasta onaylarının alınmasından sonra, genel anestezi ile MRM uygulanacak ASA I-III risk grubu 60 hastada gerçekleştirildi. Karaciğer veya böbrek hastalığı, alkol veya kronik ilaç kullanım öyküsü, parasetamol veya opioid allerjisi ve obezitesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Preoperatif ziyaret sırasında hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının (Acute Pain Manager-APM, Abbott, IL, USA) kullanımı ve vizüel analog skala (VAS) (VAS; 0= ağrı yok, 100= en şiddetli ağrı) anlatıldı.

Çalışmaya alınan hastalara premedikasyon yapılmadı. Operasyon odasında standart elektrokardiyogram, puls oksimetre (SpO_2) ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu uygulanan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı (Grup P; n= 30, Grup S; n= 30). Randomizasyon için kapalı zarf çekme yöntemi kullanıldı. Anestezi indüksiyonu her iki grupta da 1-2 μ g/kg fentanil, 0.15 mg/kg cisatrakuryum ve 2-2.5 mg/kg propofol, anestezi idamesi ise %1-2 sevofluran, %66 N_2O ve O_2 ile sağlandı. Grup P'de cerrahi

bitiminden bir saat önce ve postoperatif 24 saat süreyle, altı saat arayla 1 g IV parasetamol (peralgan 1 g infüzyon solüsyonu, Bristol-Myers Squibb) 15 dakika infüzyon şeklinde uygulandı. Grup S'de aynı zaman aralıklarında salin infüzyonu yapıldı. Postoperatif ağrı tedavisi için her iki gruba da 24 saat süreyle hasta kontrollü analjezi uygulandı. Morfin dozları 5 mg yükleme dozu, 1 mg hasta kontrollü bolus ve beş dakika kilitli kalma süresi olarak ayarlandı. VAS ≥ 4 ise 5 mg IV morfin bolus yapıldı. Operasyon sonrası 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS, sedasyon skoru, solunum sayısı, kalp tepe atımı, arteriyel kan basıncı, SpO_2 değerleri ve total morfin tüketimi kaydedildi. Sedasyon 5 puanlık bir skala ile değerlendirildi (1= uyanık, gözleri açık, 2= uykulu, gözlerini kendiliğinden açıyor, 3= uyuyor, sözlü uyarılarla uyanıyor, 4= uyuyor, fiziksel uyarılarla uyanıyor, 5= uyuyor, ağırlı uyarana yanıt yok). Postoperatif bulantı skorlaması yok, hafif, orta ve ciddi, kusma ise yok, hafif (1-2 atak), orta (3-5 atak) ve ciddi (> 5 atak) olarak yapıldı. Bulantı için 4 mg IV ondansetron kullanıldı. Kaşıntı, idrar retansiyonu gibi yan etkiler ve ek analjezik gereksinimi takip edilerek kaydedildi. Çalışma sonunda hastalarla görüşülerek kullanılan analjezik yöntemden memnuniyetleri değerlendirildi (zayıf, orta, iyi, mükemmel).

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (for Windows) yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özellikleri Kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma gruplarında normal dağılıma uyan değişkenler Student t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. ASA ve yan etkiler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart değer, median (minimum-maksimum) ve % değerler olarak verildi.

BULGULAR

Hastaların yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA sınıflandırmaları ve operasyon sürelerini içeren demografik özellikleri her iki grupta benzer bulundu (Tablo 1). Çalışmaya alınan 62 hastadan biri çalışma dışı analjezik kullanımı, diğer bir hasta ise HKA cihazında bozulma nedeniyle değerlendirilmeye dahil edilmedi.

Çalışma süresince istenen hasta kontrollü bolus, verilen bolus ve kullanılan toplam morfin miktarı Tablo 2'de gösterildi. Grup P'de morfin tüketimi %40 daha az olarak bulundu ($p < 0.001$). İstenen ve verilen bolus sayısı Grup S'de anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$).

Parasetamol uygulanan grupta VAS ağrı skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşük olarak bulundu ($p < 0.008$). Gruplara göre VAS ağrı skorları Şekil 1'de gösterildi.

Gruplara göre sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp tepe atımı, solunum sayısı ve sedasyon değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

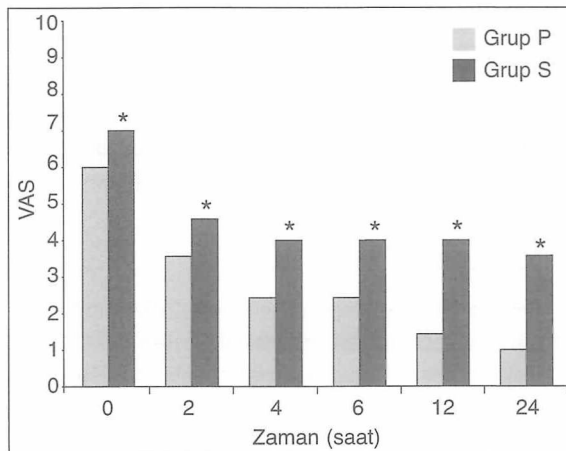
Tablo 1. Demografik özellikler (ortalama $\pm$ standart değer).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Yaş (yıl)	44 $\pm$ 11	46 $\pm$ 9
Ağırlık (kg)	70 $\pm$ 13	66 $\pm$ 9
ASA (I/II/III)	0/29/1	0/28/2
Operasyon süresi (dakika)	150 $\pm$ 32	134 $\pm$ 43

Tablo 2. İstenen ve verilen bolus sayıları, total morfin tüketimi [median (minimum-maksimum)].

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
İstenen bolus sayısı (n)	36 (9-190)	80 (16-272)*
Verilen bolus sayısı (n)	23 (7-54)	40 (16-71)*
Total morfin tüketimi (mg)	28 (12-59)	50 (23-81)*

* $p < 0.001$.



Şekil 1. Gruplara göre VAS ağrı skorları (*p < 0.008).

Tablo 3. Gruplara göre yan etkiler ve antiemetik kullanımı (n, %).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Bulantı		
Var	22 (%73)	25 (%83)
Hafif	17 (%56)	19 (%63)
Orta	5 (%17)	5 (%17)
Ciddi	0 (%0)	1 (%3)
Kusma		
Var	14 (%46)	16 (%53)
Hafif	12 (%40)	13 (%43)
Orta	2 (%40)	2 (%6)
Ciddi	0 (%0)	1 (%3)
Kaşıntı	3 (%10)	5 (%16)
İdrar retansiyonu	1 (%3)	2 (%6)
Antiemetik kullanımı (n/doz)	21/28	24/32

Tablo 4. Gruplara göre hasta memnuniyeti (n, %).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Zayıf	0 (%0)	0 (%0)
Orta	0 (%0)	2 (%6)
İyi	7 (%23)	11 (%36)
Mükemmel	23 (%76)	19 (%63)

Çalışma süresince bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yan etkiler ve antiemetik ihtiyacı Tablo 3'te gösterildi.

Çalışma sonunda hasta memnuniyeti Grup P'de daha fazlaydı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Uygun ilaç ve dozları ile planlanan postoperatif analjezi yöntemleri ağrıya bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltarak iyileşmeyi hızlandırmakta, bunun sonucunda hastanın hastanede kalış süresi kısalması maliyet düşmektedir. Çalışmamızda MRM yapılan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla IV parasetamol uygulamasının HKA ile verilen morfin miktarını azalttığını gösterdik. Ayrıca parasetamol uygulanan grupta VAS ağrı skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşük olarak bulundu ($p < 0.008$).

Yetersiz postoperatif ağrı tedavisi atelektazi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, gastrointestinal motilite bozukluğu ve miyokardiyal iskemi gibi komplikasyonlara yol açabilir (4). Opioidler, postoperatif analjezi sağlanmasında tercih edilen ajanlar olmakla birlikte doza bağlı istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Nonopioid analjezikler tek başlarına veya opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (3,5-7). Postoperatif dönemde opioid ihtiyacının azaltılması ve ağrının hafifletilmesi için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımları ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur (8,9). Ancak bu ilaçların kanamada artış, gastrointestinal ve renal yan etkileri bilinmektedir (10). Daha güvenilir bir yan etki profili olan parasetamol sık olarak multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (11,12).

Birçok çalışmada morfinle kombine olarak kullanılan IV parasetamolün etkinliği değerlendirilmiş ve parasetamolün morfin gereksinimini %46'lara varan bir oranda azalttığı gösterilmiştir (2,11,12). Bazı klinik araştırmalarda ise tek başına verilen 1 g IV parasetamolün 30 mg ketorolak, 75 mg diklofenak veya 10 mg morfine eş değer etkinlik sağladığı ileri sürülmektedir. Varrasi ve arkadaşları jinekolojik cerrahide 2 mg IV propasetamol veya 30 mg ketorolak ile benzer opioid kullanımı ve analjezik etkinlik sağlamışlardır (13).

Delbos ve arkadaşları ortopedik cerrahide, Hernandez-Palazon ve arkadaşları ise spinal füzyon cerrahisinde postoperatif analjezi amaçlı parasetamol kullanmışlar ve morfin tüketiminin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır (11,12). Her iki çalışmada da bu sonuç, iki farklı analjezik ilacın farklı yerlere ve farklı etkilerine bağlı olarak meydana getirdikleri additif ve sinerjik etki ile açıklanmıştır. Benzer sonuçlar parasetamolün multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanıldığı başka çalışmalarda da bildirilmiştir (9).

Hastanemizde modifiye radikal mastektomi sonrası sadece opioidlerle ağrı kontrolü sağlanmaya çalışıldığında bulantı-kusma ve idrar retansiyonu insidanslarının yüksek olmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada, yapılan yayınların sonuçlarıyla uyumlu olarak morfin tüketimi daha az bulundu (%40). Salin uygulanan grupta ortalama 50 mg morfin kullanılırken, parasetamol grubunda tüketim 28 mg olarak saptandı. Morfin kullanımındaki azalmaya rağmen yan etki insidansı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulmadık.

Bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamıza

benzer şekilde Aubrun ve arkadaşları, 550 hastayı kapsayan çalışmalarında propasetamol verilen grupta postoperatif morfin ihtiyacını daha düşük bulurken, morfine bağlı yan etkilerin azalmadığını belirtmişlerdir (14). Binhas ve arkadaşları da benzer sonucu bildirmelerine rağmen, başka bir çalışmada morfin tüketimindeki azalmanın morfine bağlı yan etki insidansını da düşürdüğü rapor edilmiştir (8,15). Bulunan bu farklı sonuçların hasta ve operasyonun özellikleri, materyal ve metodolojideki uygulama değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca anesteziik yöntem seçiminin de yan etkilere katkısı olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak olan çalışmalarla opioide bağlı yan etki insidanslarının da anlamlı olarak azalacağı kanısındayız.

Bu çalışmada kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, solunum sayısı ve sedasyon skorları benzer bulundu. Kalp cerrahisi sonrası hemodinamik parametrelerin postoperatif ağrı ile ilişkilerini karşılaştırmak için yapılmış olan bir çalışmada, hastalara randomize olarak 1 g tek doz IV parasetamol, 30 mg ketorolak, 2 g metamizol uygulanmış ve kullanılan bu ilaçların hastalarda hemodinamiyi etkilemediği bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da hemodinamik parametreler açısından ilaca bağlı herhangi bir olumsuz değişiklik gözlenmedi. Hasta memnuniyeti de parasetamol uygulanan grupta daha yüksekti.

Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan IV parasetamolün etkin bir analjezi sağlarken morfin tüketimi ve istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber yan etki insidansını azalttığı gösterildi. Yüksek bir güvenilirlik profili olan parasetamolün daha iyi bir analjezi kalitesi sağlayarak hasta memnuniyetini artırdığı ve postoperatif dönemde opioid veya diğer analjeziklerle kombine edilerek kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:150-73.
2. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:293-8.
3. Holmer Petterson P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:867-70.
4. Bonica JJ. Postoperative pain. In: Bonica JJ (ed). The management of Pain. 2nd ed. London: Lea & Febiger, 1990:461-2.

5. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
6. Kehlet H, Dahl JB. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
7. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997;44:479-85.
8. Etches RC, Warriner CB, Badner N, et al. Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995;81:1175-80.
9. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:310-5.
10. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:333-52.
11. Delbos A, Boccard E. The morphine sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:279-86.
12. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1473-6.
13. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611-6.
14. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003;90:314-9.
15. Binhas M, Decailliot F, Rezaiguia-Delclaux S, et al. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: A randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 2004;14:4-6.
16. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:85-90.



Implantations of Central Venous Ports with Chest Catheter Insertion Via the Subclavian Vein in Oncology Patients: A Single Center Experience

Onkoloji Hastalarında Göğüs Duvarı Yerleşimli Santral Venöz Kateter Uygulamaları: Tek Merkez Deneyimi

Yekta Altımur KARAMUSTAFAOĞLU¹, Yener YÖRÜK¹, Taner TARLADAÇALIŞIR¹, Sedat KOÇAL¹, Sevinç TIRYAKI YAĞCI¹, İrfan ÇİÇİN²

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, EDİRNE

² Elazığ Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ELAZIĞ

SUMMARY

Evaluation of safety, comfortability and reliability of implantable venous port catheter insertion via the subclavian vein in oncology patients and complications of subcutaneous venous chest ports in adult patients. Port catheter was inserted in 132 patients via subclavian vein, from November 01, 2006 to February 15, 2009. Of the 132 patients, 61 (46%) were men and 71 (54%) were women. The mean age was 55.8 (range: 18-86). Mean duration of catheter stay was 255 days (range: 30-1150 catheter days). In 21 (15.5%) procedures, the following related complications occurred (pneumothorax in five, infections in five, arterial punctures in nine, obstruction in one, breakage of catheter in one). Procedure related early complication rate was 10.3% and late complications occurred at a rate of 5.1%. Catheter removal was required in three patients due to two catheter infections and one spontaneous breakage of the catheter. In the vast majority 97.8% (n =129) of the patients the device has still been functioning normally. The results indicate that the use of a totally implantable venous access system insertion via subclavian vein is a comfortable and reliable method for chemotherapy administration and nutrition. However, central venous catheters are associated with a number of potentially serious complications and can be cosmetically distressing.

Key Words: Venous port, oncology, subclavian vein, complication.

ÖZET

Bu çalışmada amaç uzun dönem damar yolu açıklığının sağlanması; beslenme veya kemoterapi gereken erişkin onkoloji hastalarında göğüs duvarına implante edilebilir port kateterin güvenlik, uygunluk, konfor ve komplikasyonlarının değerlendirilmesidir. 01 Kasım 2006-15 Şubat 2009 tarihleri arasında 132 hastaya subklavyen ven yoluyla port kateter yerleştirildi. Bu 132 hastanın, 61 (%46)'i erkek ve 71 (%54)'i kadındı. Ortalama yaşları 55.8 (18-86) idi. Kateterin ortalama kalış süresi 255 gün (30-1150 kateter günü) olarak belirlendi. İşleme ilişkin 21 (%15.5) komplikasyon oluştu (beş pnömotoraks, beş yara yeri enfeksiyonu, dokuz arter ponksiyonu, bir kateter tıkanması, bir kateterin koparak kırılması). İşleme bağlı erken komplikasyon oranı %10.3 ve geç komplikasyon oranı %5.1 olarak kaydedildi. Kateter iki hastada infeksiyon ve bir hastada koparak kırılma nedeniyle çıkarıldı. Kateter hastaların büyük çoğunluğunda (n =129, %97.8) fonksiyonel olarak çalışmaktadır. Subklavyen ven yolu ile tamamen implante edilebilir venöz port takılması işlemi kemoterapi ve beslenme için güvenli ve konforlu bir yoldur. Bununla birlikte, potansiyel ciddi komplikasyonları ve kozmetik sıkıntıları da beraberinde getirebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Venöz port, onkoloji, subklavyen ven, komplikasyon.

INTRODUCTION

Venous access is a problem for the patient receiving intermittent long term infusion therapy for malignant tumors. Since Niederhuber first introduced totally subcutaneous implantable port catheter system in 1982, this procedure has been increasingly used in malignancy patients as a systemic chemotherapy access (1). Implantable subcutaneous venous port (ISVP) is usually implanted via subclavian vein or internal jugular vein. However, this may differ according to personal and institutional experience (2-4). ISVP represents a more comfortable alternative with lower prevalence of septic complications in oncology patients as compared with Hickman or Broviac type catheters (5-7). The aim of this study was to evaluate the practicability, complication rates and safety of venous port implantation with chest catheter insertion via subclavian vein and complications of the totally implantable venous ports in oncology patients.

PATIENTS and METHODS

One hundred thirty two cancer patients have been treated with chemotherapy after insertion of ISVP (Polysite Perouse Laboratoires Ivry Le Temple France, 8F silicone OD/ID of the catheter (mm) 2.4/1.2) in the period between November 01, 2006 and February 15, 2009. Before ISVP insertion, age, gender, main diseases, implantation side, complications, the reason and date of catheter removal were recorded. In total, 135 venous ports were inserted in 61 (45%) male patients and 71 (55%) female patients with a mean of 55.8 years (range: 18-86). The details of port use were shown in Table 1. Each patient underwent the placement of a single type of ISVP made of titanium connected to (8F) a silicon rubber catheter inserted via subclavian vein. ISVP was implanted to provide a long term intravenous access

for chemotherapy and parenteral nutrition. The catheters were placed to right subclavian vein in 103 patients and left subclavian vein in 32 patients. All devices were inserted via a tunnel under the skin to the anterior chest wall under local anesthesia in the operating room using the seldinger method with intraoperative X-ray guidance. The catheter tip was placed via subclavian vein to superior vena cava or in the proximal right atrium in all patients. (Figure 1). All the ports had single lumen catheters and were controlled with easily flushed blood withdrawn from line before and after use. After the procedure, the catheter was filled with a solution containing of 0.2 mL heparin (100 U/mL) and 5 mL of 0.009 NaCl and thus was protected from obstruction. Catheters were flushed once in two weeks or monthly if patients were given monthly chemotherapy or had catheter insitu. All the patients were checked after insertion of the catheter with chest X-ray to see whether it is complicated or not. Outpatients were sent home after four hours. The complications related to port implantation were recorded: early after the first chemotherapy application. The numbers and reasons of the catheter removal were also recorded. Infection was defined as a local inflammation at the catheter exit site, and subcutaneous infection was due to the catheter. There was no catheter related blood stream infection. All patients were treated orally with simple first step antibiotics. Obstruction was defined as the inability to draw blood on infused solution into catheter. Displacement or cut-off was defined as the migration of the catheter or total breakage of it from the original place.



Figure 1. X-ray showing catheters inserted via subclavian vein.

Table 1. The details of port use.

Number of patients	132 patients
Number of ports	135
Number of complications	21
Devices removed because of complications	3
Devices still functioning	55
Exitus	77 patients
Day insitu in average (follow-up)	255 days
Range	30-1150 days

RESULTS

In total, 135 catheters via subclavian vein were inserted in 132 patients. Tumor diagnosis was as follows: colorectal cancer in 40 patients, breast cancer in 26 patients, gastrointestinal cancer in 21 patients, endocrin system cancer in 15 patients, upper and lower airway cancer in 14 patients, sarcomas in six patients, hematopoietic cancer in three patients, genitourinary cancer in two patients, other cancers in four patients and cancer of unknown origin in one patient. In 21 (15.5%) procedures related complications occurred (Table 2). Average duration of catheter usage was 255 days (range: 30-1150 catheter days). The duration of the follow-up period was limited life expectancy of the respective patient and it was 8.5 months on average (range: 1-26 months). As early complications, pneumothorax developed immediately after the procedure in five patients and arterial puncture in nine patients. Tube thoracostomy was needed for in three patients with pneumothorax and arterials were compressed in patients with arterials puncture. As late complications, infections developed in five patients, obstruction of the catheter in one patient, and breakage of the catheter in one patient. Microbiological examination identified methicilline-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) as the source of the infection in three patients. Cultures were negative in the remaining two patients. We successfully treated them with antibiotics. Two of those patients and a patient whose catheter broke and port migrated to right ventricle underwent a second port placement in the contralateral subclavian vein. We did not consider a surgical intervention for the patient whose catheter was broken because of low life-expectancy and poor general status for anaesthesia. Thus, the rate of port removal was 2.6/1000 catheter days (n =3). In 97.8% (n =129) of the patients the device functioned normally as long as they lived.

Table 2. Complications.

Early complications related to port implantation:		(10.3%)
Pneumothorax	5	(3.7%)
Arterial puncture	9	(6.6%)
Late complications related to port implantation:		(5.1%)
Breakage of catheter	1	(0.7%)
Obstruction of catheter	1	(0.7%)
Infection	5	(3.7%)

DISCUSSION

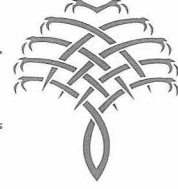
Implantable subcutaneous venous ports are used more and more frequently in oncology patients. Many oncology patients require a long-term central venous access for the administration of intravenous medication and nutritional support (8,9). They have great advantages over tunnelled catheters in terms of low infection rates, long patient life, patient comfort and ambulatory treatment (5-7,10). The devices most widely used currently are externalised Hickman type catheter and subcutaneously implanted port-a-cath. Both devices are equally safe and reliable for vascular access in adults (5,7,11). However, there are several rare but still important complications associated with permanent central venous catheters (12). Early complications are accidental arterial punctures, pneumothorax, haemotoma and air embolism (13). But, we have often experienced long term complications occurring during the use of catheters in daily routine care. According to the literature, there is no uniform definition of long term complications.(14). In a retrospective analysis on 225 port catheter system applications Yildizeli et al. defined long term complications in 6.6% of the cases: infections (2.2%), thrombosis (1.3%), extravasation (1.3%) and catheter breakdown (1.8%) (15). Many studies reported that overall infection rate was 0.4-1.5/1000 catheter days for port-a-cath catheters and long term catheter complication ranged from 0.6 to 27% (11,14,16). Our study showed that port-a-caths were associated with infection complications in five patients (3.7%) (4.3/1000 catheter days). The rate of symptomatic upper extremity deep venous thrombosis in most surgical studies using subclavian approach for port implantation is 0.4/1000 catheter days (6,8,17). However, we cannot make any conclusions regarding the incidence of thrombosis because we did not routinely examine asymptomatic patients by means of sonography. In addition, we did not see upper deep vein thrombosis in patients whose catheters were inserted via subclavian vein. The puncture of subclavian vein is associated with pneumothorax at a rate of 0.6-4.3% in the published studies (7-9). Pneumothorax developed at a rate of 2.7% in our patients (4.3/1000 catheter days). A "pinch off syndrome" may occur in ports placed through the subclavian vein secondary to the pinching of the port catheter between the clavicle and first rib leading to catheter fracture (10,18). The catheter broke in one patient and migrated the right ventricle. We did not perform an interventional surgery because of low life-expectancy and poor gene-

ral status. In this patient, proximal piece of the catheter was removed and a new catheter was inserted left subclavian vein. Other institutions have reported a higher prevalence of approximately 1% (19,20). We experienced this complication only in one patient (0.7%).

Intravenous port catheters have long working lives, relatively low rate of complications and comfortable usage for the patients who need long-term or periodic intravenous treatments. However, central venous catheters are associated with a number of potentially serious complications and can be cosmetically distressing. The results correlate with results of the literature (3,7,10,18). The placement of the devices under the anterior chest wall skin allows the patient to maintain a normal life style and its special maintenance does not need medical care except the monthly flushing with heparinised serum infusion by the chemotherapy nurse.

REFERENCES

1. Niderhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982;92:706-12.
2. Gebauer B, Teichgraber UK, Podrabsky P, Werk M, Hanninen EL, Felix R. Radiological interventions for correction of central venous port catheter migration. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:216-21.
3. Yip D, Funaki B. Subcutaneous chest ports via the internal jugular vein. A retrospective study of 117 oncology patients. *Acta Radiol* 2002;43:371-5.
4. Povoski SP. Cephalic vein cutdown approach for chronic indwelling central venous access. *Arch Surg Oncol* 2000;7:496-502.
5. De Gregorio MA, Miguelena JM, Fernandez JA, De Gregorio C, Tres A, Alfonso ER. Subcutaneous ports in the radiology suite. An effective and safe procedure for care in cancer patients. *Eur Radiol* 1996;6:748-52.
6. Evans TR, Loftis FJ, Mansi JL, Glees JP, Dalglish AG, Knight MJ. A phase II study of continuous infusion 5 fluoracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1260-4.
7. Funaki B, Szymiski GX, Hackworth C, et al. Radiologic placement of subcutaneous infusion chest ports for long-term central venous access. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1431-4.
8. Charvat J, Linke Z, Horaekova M, Prausova J. Implantation of central venous ports with catheter insertion via the right internal jugular vein in oncology patients: Single center experience. *Support Care Cancer* 2006;14:1162-5.
9. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access system. Experience in 1500 patients with totally implanted central venous port system. *World J Surg* 1998;22:12-6.
10. Cil BE, Canyigit M, Peynircioglu B, Hazirolan T, Carkaci S. Subcutaneous venous port implantation in adult patients. A single center experience. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:93-8.
11. Ng F, Mastoroudes H, Paul E, et al. A comparison of Hickman line and port-a-cath associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:551-6.
12. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complication and failure of subclavian vein catheterization. *N Engl J Med* 1994;331:1735-8.
13. Teichgraber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner J. Long term central venous lines and their complications. *Rofo* 2004;176:944-52.
14. Yildizeli B, Lacin T, Batirel HF, Yuksel M. Complication and management of long term central venous access catheters and ports. *J Vasc Access* 2004;5:174-8.
15. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: A review of current evidence. *Ann Oncol* 2008;19:9-15.
16. Pegues D, Axelrod P, McClarren C, et al. Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992;49:156-62.
17. Savader SJ, Trerotola SO. Venous interventional radiology with clinical perspectives, Thieme Medical, New York 2000.
18. Lorch H, Zwaan M, Kagel C, Weiss HD. Central venous access ports placed by interventional radiologists experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radio* 2001;24:180-4.
19. Stanislav GV, Fitzgibbons RJ Jr, Bailey RT Jr, Mailliard JA, Johnson PS, Feole JB. Reliability of implantable central venous access devices in patients with cancer. *Arch Surg* 1987;122:1280-3.
20. Rubenstein RB, Alberty RE, Michels LG, Pederson RW, Rosenthal D. Hickman catheter separation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:754-7.



Akciğer Kanserlerine Eşlik Eden Plevra Sıvısı

Pleural Effusions Associated with Lung Cancers

Naciye KARATAŞ¹, Ege GÜLEÇ¹, Ümran TORU¹, Peri ARBAK¹, Ali Nihat ANNAKKAYA¹

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Plevra sıvısının eşlik ettiği akciğer kanseri tablosunda prognozun sıklıkla kötü olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde 2003-2009 yılları arasında görülmüş plevra sıvısının eşlik ettiği 44 akciğer kanseri hastasının kayıtları değerlendirildi. Olguların 39 (%88.6)'u erkek, 5 (%11.4)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 62.8 ± 11.7 (36-93) idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı olgu sayısı 33 (%75.0) iken, küçük hücreli akciğer kanseri tanılı olanların sayısı 11 (%25.0) idi. KHDAK olgularının çoğunluğunu (16 olgu) yassı hücreli akciğer Ca oluştururken, kalanları (yedi olgu) adenokanser, büyük hücreli (iki olgu) ve tiplendirilememiş (sekiz olgu) idi. Olguların çoğunlukla T4 (%43.2), N1 (%27.3), M0 (%43.2) ve evre 4 (%36.4) dağılımına uyduğu gözlemlendi. Olguların plevra sıvısı sıklıkla sağ akciğerde (%43.2), minimal (%45.5), kitle ile aynı tarafta (%88.6), eksüda içeriğinde (%61.4), mikroskopik olarak direkt muayene ile değerlendirilmemişti (%61.4). Kemoterapi uygulanan ve sıvıda regresyon gözlenen olguların oranı ilk kürde yüksek iken sonraki kürlerde azaldı (%39.1 → %9.1). Plevra sıvısı stabil kalan olguların oranı ilk kürden itibaren artarak tüm kürlerde %50'nin üstünde seyretti (%56.6 → %63.6). Plevra sıvısında progresyon gözlenen olguların oranı ilk kürden son kürle giderek artış gösterdi (%4.3 → %27.3). Sonuçta; akciğer kanserlerinde plevra sıvısının daha sıklıkla ileri evrelerde izlenebildiği, olguların çoğunun minimal sıvılı olduğu ve kitle ile sıvının aynı tarafta yer aldığı gözlemlendi. İlk kürde sağlanan sıvıda regresyon yanıtının diğer kürlerde azaldığı ve sıvıda progresyon oranının ilerleyen kürlerde arttığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, plevra sıvısı.

SUMMARY

It has been known that prognosis is poor in lung cancer with pleural effusion. The records of 44 lung cancer patients with pleural effusion admitted to our clinic between 2003-2009 were evaluated. Thirty nine patients (88.6%) were male and five of them were (11.4%) female. Mean age of patients was 62.8 ± 11.7 (minimum 36-maximum 93) years. Thirty three patients (75.0%) were diagnosed as non small cell lung cancer (NSCLC) whereas remaining (25.0%) were presented as small cell lung cancer. Most of the cases (16/33) were diagnosed as squamous cell cancer in patients with NSCLC whereas the remaining were adenocarcinoma (seven cases), large cell cancer (two cases) and non-classified NSCLC (eight cases). The stages in most of the cases were presented as T4 (43.2%), N1 (27.3%), M0 (43.2%) and stage (36.4%). Pleural effusion was in right side (43.2%) and minimal (45.5%) in size in the majority of cases. Most of the pleural effusions were in the same side with tumor (88.6%), were exudative (61.4%) and were not evaluated microscopically (61.4%). The ratio of the patients underwent chemotherapy and presented with regression in pleural effusion was high after the first course then it decreased in the later courses (39.1% → 9.1%). The ratio of patients whose effusions remained stable after the first course increased in the later courses and remained above 50% (56.6% → 63.6%). The ratio of patients with progressive pleural effusions increased in the later courses (4.3% → 27.3%). In conclusion; pleural effusion might be mostly seen in the later stages of lung cancer. Most of the pleural effusions were minimal and located at the same side with tumor. The regression response that was achieved in the first course of chemotherapy decreased in the later courses. Progression in pleural effusions increased in the later courses.

Key Words: Lung cancer, pleural effusion.

GİRİŞ

Akciğer kanseri olgularının %8-15'inde plevra tutulumu görülmektedir (1). Akciğer kanseri düşünülen olguda plevra sıvısı eşlik etmekteyse malign veya benign sıvı ayırımı için torasentez ve sitolojik değerlendirme önemlidir. Akciğer kanserinde plevra sıvısı birikimi tümörün plevraya invazyonu sonucu, doğrudan plevra tutulumuna bağlı olmasa da primer tümörün varlığına bağlı olarak (paramalign) ve eşlik eden diğer hastalıklara (konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, hipoproteinemi) bağlı olarak görülmektedir. Paramalign plevra sıvısının oluşumunun nedenleri; postobstrüktif pnömoni, duktus torasikusun tıkanıklığına bağlı şilotoraks, pulmoner emboli, radyoterapi ve kemoterapidir (2).

Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinde olgularına bağlı malign plevral sıvılara en sık akciğer adenokanserlerinin neden olduğu anlaşılmıştır. Bu tablonun nedenleri ise; adenokarsinomun periferik yerleşimi ve komşuluk yoluyla yayılımıdır (3,4).

Yapılan çalışmalarla karşılaştırmak ve deneyimizi aktarmak üzere 2003-2009 yılları arasında kliniğimizde izlenen plevra sıvısının eşlik ettiği akciğer kanseri olgularını tartıştık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2003-Ekim 2009 yılları arasında izlenen akciğer kanseri olgularında plevra sıvısının eşlik ettiği 44 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, tanı anındaki evresi, eşlik eden plevra sıvısının biyokimyasal, sitolojik ve mikrobiyolojik analizi, tedavi tipleri, verilen kemoterapötiklerin tipleri, plevra sıvısının tedavi sırasındaki ve sonrasındaki seyri kaydedildi. Verileri eksik bulunanlar da (erken ölüm, veri kaybı, dış merkezde tanı alıp tedavi için gelenlerin verileri) plevra sıvısı varlığı temel alınarak çalışmaya alındı. Evreleme 1997 Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubunun ilkelere göre yapıldı (5).

Hastaların kostofrenik sinüsü kapatan veya alt zonun hacmi kadar olan sıvı görünümü 1/3 (minimal), alt ve orta zonun hacmi kadar olan sıvı görünümü 2/3 (submasif), alt ve orta zonun hacminden daha fazla olan sıvı görünümü ise masif plevral sıvı olarak değerlendirildi.

Olguların cinsiyet, kanser tipi, plevra sıvılarının özellikleri, tedavi tipi ve yanıtı gibi özellikleri tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden sıklık ölçümleriyle olgu sayısı ve yüzdesi olarak belirtildi. Olguların yaş ortalaması ve ortanca değeri verildi.

BULGULAR

Olguların 39 (%88.6)'u erkek, 5 (%11.4)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 62.8 ± 11.7 (36-93) ve median yaş değeri 62 idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı olgu sayısı 33 (%75.0) iken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanılı olanların sayısı 11 (%25.0) idi. KHDAK olgularının çoğunluğunu (16 olgu) yassı hücreli akciğer kanseri oluştururken, kalanları (yedi olgu) adenokanser, büyük hücreli (iki olgu), tiplendirilememiş (sekiz olgu) idi. Olguların ilk başvurusundaki hastalık evreleri Tablo 1'de gözlenmektedir. Olguların çoğunlukla T4 (%43.2), N1 (%27.3), M0 (%43.2) ve evre 4 (%36.4) dağılımına uyduğu gözlemlendi. Erken evreli olguların oranı ise %15.9 idi.

Olguların plevra sıvılarının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Olguların plevra sıvısı sıklıkla sağ akciğerde (%43.2), minimal (%45.5), kitle ile aynı tarafta (%88.6), eksüda içeriğinde (%61.4), mikroskopik olarak direkt muayene ile değerlendirilmemişti (%61.4).

Torasentez yapılmış olan 30 olgunun %25.8'i evre 1 ve 2 (yedi hasta), ve %37'sinin evre 4 (11 hasta) dağılımına uyduğu gözlemlendi.

Masif sıvı gözlenen 5 (%11.4) olgunun yassı hücreli akciğer kanseri, 3 (%6.8) olgunun adenokarsinom ve 1 (%2.3) olgunun KHAK olduğu gözlemlendi. Submasif sıvı gözlenen olguların 2 (%4.5)'sinin yassı hücreli kanser, 2 (%4.5)'sinin adenokarsinom, 2

Tablo 1. Olguların hastalık evrelerine göre dağılımları.

	n	%
Tümör		
T2	12	27.3
T4	19	43.2
Tanı konulamamış	5	11.4
Lenf nodu		
N1	12	27.3
Tanı konulamamış	15	34.1
Metastaz		
M0	19	43.2
Tanı konulamamış	10	22.7
Evre		
Evre 1	1	2.3
Evre 2b	6	13.6
Evre 3a	5	11.4
Evre 3b	8	18.2
Evre 4	16	36.4
Tanı konulamamış	8	18.2

Tablo 2. Akciğer kanserine eşlik eden plevra sıvılarının özellikleri.

	n	%
Sıvının yeri		
Sağ akciğer	19	43.2
Sol akciğer	18	40.9
Bilateral	7	15.9
Sıvı miktarı		
Minimal	20	45.5
Submasif	7	15.9
Masif	9	20.5
Kitle-sıvı		
Aynı taraf	39	88.6
Sıvı biyokimya		
Eksüda	27	61.4
Transüda	3	6.8
Tanı konulmamış	14	31.8
Mikroskop		
Bakılmadı	27	61.4
Tanı konulmadı	2	4.5

(%4.5)'sinin KHAK ve 1 (%2.3)'inin büyük hücreli kanser olduğu görüldü. Loküle sıvı gözlenen 4 (%9.1)'ü KHAK, 3 (%6.8)'ü yassı hücreli kanser, 1 (%2.3)'i büyük hücreli kanser idi.

Torasentez yapılmış 30 olgunun 7 (%23.3)'sinde eşlik eden malign sıvı saptandı. Olguların 6 (%13.6)'sı KHDAK, 1 (%2.3)'i KHAK idi. KHDAK olgularından ikisi yassı hücreli akciğer kanseri, dördü de adenokarsinom idi.

Dört olguda (%9.1) plevra sıvısına süperior vena kava sendromu (SVCS) eşlik etmekteydi. SVCS gözlenen iki olgu KHAK, bir olgu yassı hücreli akciğer kanseri, bir olgu da büyük hücreli akciğer kanseri idi. Yedi olguda (%15.9) plevral kalınlaşma saptanırken, bir olguda (%2.3) plevra nodülü bulunmuştu. Plevra kalınlaşmasının gözlemlendiği olgulardan üçü yassı hücreli akciğer kanseri, ikisi adenokarsinom, ikisi ise KHAK idi. Plevra nodülü bulunan olgunun hücre tipi yassı hücreli akciğer kanseri idi.

Olguların büyük kısmında (%77.3) akciğer kanser-

ri tanısı izlemin ilk 15 gününde konmuştu.

Üç olguda tümöre yönelik cerrahi tedavi (%6.8) uygulanmıştı.

Olguların tedavi protokolleri ve süresi Tablo 3'te izlenmektedir.

Olguların %22.7'sinde radyoterapi uygulanmıştı, kemoterapi alanların oranı ise %63.6 idi. Kemoterapötik seçiminde sisplatin + etoposid ve karboplatin + paklitaksel kombinasyonları daha çok kullanılmıştı. Tedavi almayan olgular %34.1 oranındaydı. Ağrıya karşı tedavi olguların %47.8'inde ve kilo kaybına karşı tedavi olguların %22.7'sinde kullanılmıştı.

Olguların plevra sıvısının tedaviye yanıtı Tablo 4'te görülmektedir.

Sıvıda regresyon gözlenen olguların oranı ilk kürde yüksekken sonraki kürlerde azaldı. Plevra sıvısı stabil kalan olguların oranı ilk kürden itibaren arta-

Tablo 3. Olguların tedavi süresi ve kemoterapi seçimi.

	n	%
Radyoterapi		
Evet	10	22.7
Hayır	34	77.3
Kemoterapi		
Evet	28	63.6
Hayır	15	34.1
Veri yok	1	2.3
Kemoterapötikler		
Sisplatin + etoposid	10	22.7
Karboplatin + paklitaksel	11	25.0
Tedavisiz	15	34.1
Ek tedavi		
Morfin türevi	20	45.5
Kilo kaybına karşı	10	22.7
Koloni stimülan	2	4.5
Morfin	1	2.3
Tedavisiz	8	18.2
Kayıtsız	2	4.5

Tablo 4. Plevra sıvılı olguların tedaviye yanıtı.

	n	Sıvıda regresyon		Sıvı stabil		Sıvıda progresyon	
		n	%	n	%	n	%
Kemoterapi							
Kür 1	23	9	39.1	13	56.5	1	4.3
Kür 2	18	3	16.7	12	66.7	3	16.7
Kür 3	11	2	18.2	9	81.8	-	-
Kür 4	11	1	9.1	7	63.6	3	27.3

rak tüm kürlerde %50'nin üstünde seyretti. Plevra sıvısında progresyon gözlenen olguların oranı ilk kürden son kürlere giderek artış gösterdi.

Olguların çoğu (%79.5) yalnızca izlenirken, dört olguda (%9.1) plevra sıvısının boşaltıldığı, beş olguda da (%11.4) plörodez yapıldığı gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tanısı almış ve plevra sıvısı eşlik eden 44 hastanın değerlendirilmesinde; olgularımızın genel olarak ileri evrelerde bulunmakla beraber azımsanmayacak oranda (%15.9) erken evrelerde de sıvı ile birlikte görülebileceklerini, sıvının sıklıkla minimal olup, kitleyle aynı tarafta yer aldığını, kemoterapiyle sıvının regresyonunun sağlandığını ve regresyon oranının ilerleyen kürlerde azaldığını saptadık.

Eagen ve arkadaşları farklı evrelerdeki 136 akciğer kanseri hastasında gerçekleştirilen rezeksiyon sonrası plevra histopatolojik analizinde olguların yaklaşık olarak %9'unda malignite bulmuşlardır. Bu grupta evre 1 (%4.3), evre 2 (%18.7) ve evre 3 (%18.5) olgular bulunmuştu. Araştırmacılar plevra sıvısının lenf nodu tutulumuna, hücre tipine (adenokarsinom daha sık gözlenmekteydi) ve T durumuna bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdi (6). Buhr ve arkadaşları akciğer kanseri tanısıyla küratif rezeksiyona giden olgularda plevra tutulumunu %45.7 oranında saptadılar. Olguların %39.5'i evre 1, %50'si evre 2 ve %71.4'ü evre 3'te idi. Araştırmacılar plevra tutulumunun T durumu ile bağlantılı olduğunu ancak lenf nodu tutulumu ile ilişkisiz olduğunu ve daha çok skuamöz hücreli karsinomda gözlendiğini bildirdiler. Plevra tutulumu olan olgularda prognoz kötü bulundu (7). Torakotomi öncesi veya sonrasında plevra boşluğunun yıkanarak örneğin sitolojik analizinin yapıldığı dört çalışmada malignite evre 1 olgularda %3.7-13, evre 2 olgularda %3.2-17, evre 3a olgularda %11-21, evre 3b olgularda ise %21-43 oranında gözlenmişti (8-11). Atalay ve arkadaşlarının çalışmasında 64 malign plevral sıvılı olgunun %40.6'sı evre 1b-2, %59.3'ü evre 4 bulunmuştu (12). Çalışmamızda torasentez yapılabilen ve 27'si eksüda içeriği taşıyan 30 olgunun %25.8'inin evre 1 ve 2 ve %37.0'inin evre 4 dağılımına uyduğu gözlemlendi. Bizim grubumuzun %25'i KHAK olgularından oluşmaktaydı. Çalışmamızda plevra sıvısında malign hücre gözlenme sıklığı %23.3 idi. Hastaların 6 (%13.6)'sı KHDAK, 1 (%2.3)'i KHAK idi. KHDAK olgularından ikisi yassı hücreli akciğer kanser, dördü de adenokarsinom idi.

Bulgularımız bize cerrahi yaklaşım uygulanabilecek evrede bile gözlenebilen plevra sıvısının sitolojik

analizinin dikkatli yapılmasının önemli olduğunu hatırlattı. Sıvının eşlik etmediği evre 1 ve 2 olgularda rezeksiyon öncesinde/sırasında/sonrasında uygulanabilecek plevral yıkama sıvısında lavaj pozitifliğinin hastanın evresini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgu serimizde erken evre olarak nitelenebilecek olguların oranı %15.9 idi ve bu grupta plevra sıvısının zaten var olduğu durumda intraplevral aralığın lavajının plevral metastaz varlığını kanıtlama açısından etkili bir yaklaşım olabileceği düşünüldü. Diğer yandan malign plevral sıvıda tanıya tek sitolojik analizle ulaşma oranı %60 iken tekrarlanan sitolojik analizin bu oranı çok az artırdığı ileri sürülmektedir (13). Bu saptama bizim hastalarımızda uyguladığımız tek plevral sıvı sitolojisi yaklaşımı ile örtüşmektedir. Ancak gene de serimizdeki olguların önemli bir kısmında (%31.8) sitolojik analiz yapılamadığı göz önüne alınırsa (bu olgular evre 3a, 3b ve daha az sayıda evre 4 olgu dağılımına uymaktaydı) sonuçların temkinli yorumlanması gerekmektedir.

Malignite tanılı olguların başvuru sırasında %10'unda masif plevral sıvı gözlenirse de, özellikle akciğer kanserleri masif plevral sıvının önde gelen nedenidir. Masif plevral sıvının malign bulunma oranı değişik çalışmalarda %46.9-71 olarak bulunmuştur (14-18). Çalışmamızdaki olgu sayısı az olmakla birlikte masif sıvı birlikteliği oranı %20.5 iken minimal sıvı %45.5 oranında gözlenmişti. Masif sıvı gözlenen 5 (%11.4) olgunun yassı hücreli akciğer Ca, 3 (%6.8) olgunun adenokarsinom ve 1 (%2.3) olgunun KHAK olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda olguların çoğunda (%88.6) kitle ile sıvı aynı tarafta yer almaktaydı. Bu tablo bize serimizdeki olgularda plevral sıvının; plevranın direkt tümöral tutulumu, obstrüktif pnömoniye bağlı paramalign sıvı oluşumu nedenleriyle görülebileceğini düşündürdü. Çalışmamızda adenokarsinom tanılı bir olguda sıvı ile kitle ayrı akciğerlerdeydi.

Fujita ve arkadaşlarının 34 adenokarsinom tanılı ve plevra sıvılı olguda uyguladıkları sisplatin + ifosfamid + irinotekan sistemik tedavisiyle plevral sıvıda tam yanıt oranı %58.8 olarak bulunmuştur (19). Çalışmamızın az sayıda ve 1/4'ü KHAK olgularından oluşan hasta dağılımı nedeniyle sonuçları temkinli değerlendirmek kaydıyla, her bir kür kemoterapiye katılan hasta sayısı temel alındığında ilk kürde %39.1 olan tam sıvı yanıtı son kürde %9.1 olarak değerlendirildi. Sıvısı sabit kalan olguların oranı tüm kürlere boyunca artarak %50'nin üstünde seyretti. Sıvıda progresyon gözlenen olguların oranı sonraki kürlere artmıştı.

Sonuçta az sayıdaki plevra sıvılı akciğer kanseri olgusunu içeren çalışmamızda; akciğer kanserlerinde plevra sıvısının daha sıklıkla ileri evrelerde izlenebildiği, olguların çoğunun minimal sıvılı olduğu ve kitle ile sıvının aynı tarafta yer aldığı gözlemlendi. İlk kürde sağlanan sıvıda regresyon yanıtının diğer kürlerde azaldığı ve sıvıda progresyon oranının ilerleyen kürlerde arttığı gözlemlendi. Bu alanda daha çok sayıda olguyu içeren ve tedavi sonucundaki plevra sıvı yanıtını ve sağkalım analizlerini içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer; symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007;132:149-60.
2. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007;132:368-403.
3. Chernow B, Shan SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-9.
4. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987;3:8-12.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
6. Eagan RT, Bernatz PE, Payne WS, et al. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:1000-3.
7. Buhr J, Berghauer KH, Morr H, Dobroschke J, Ebner HJ. Tumor cells in intraoperative pleural lavage-an indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1990;65:1801-4.
8. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikvi M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1991;51:599-604.
9. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1092-7.
10. Sten I, Kjellberg MD, Carolyn M, Dresler MD, Melvyn Goldberg MD. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:941-4.
11. Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, Parascandolo V, Calabro B, Pastore V. Intraoperative pleural lavage: Is it a valid prognostic factor in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2005;79:254-7.
12. Atalay F, Ernam D, Atikcan Ş. Akciğer kanseri ve plevral efüzyon (bir retrospektif çalışma). *Solunum Hastalıkları* 2001;12:274-8.
13. Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
14. Kırıl N, Fidan A, Saraç G, Torun E, Tokmak M, Çağlayan B. Plevral efüzyonlarda sıvı miktarı ile etyolojinin ilişkisi. *Solunum* 2008;10:97-101.
15. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion: Malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:458-60.
16. Petro de LF, Ortega GG, Molina BM, et al. Massive pleural effusion. Study of 84 cases. *Med Clin (Barc)* 1984;7:581-3.
17. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003;124:978-83.
18. Jimenez D, Diaz G, Gil D, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med* 2005;99:1183-7.
19. Fujita A, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;119:340-3.



Mastektomi Sonrası Kol ve Omuzun Pozisyonu Önemli midir?

Is Arm and Shoulder Position Important After Mastectomy?

Lütfi DOĞAN¹, Melih AKINCI², Bahadır ÇETİN¹, Gamze KIZILTAN¹, Niyazi KARAMAN¹, Mehmet ALTINOK¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği,

² SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Modifiye radikal mastektomi (MRM)'den sonra seroma oluşumunu azalttığı düşünüldüğü için ameliyattan sonraki 7-10 gün arası hastanın ameliyat tarafındaki kolu gövdesine bitişik tutulur ve omuz eklem hareketlerine bu süre içinde müsaade edilmez. Bu çalışmanın amacı mastektomi sonrası erken dönemde ameliyat tarafındaki omuzun abduksiyonda, kolun elevasyonda tutulmasının erken mastektomi komplikasyonlarına ve omuz ağrısına etkisini araştırmak ve geç dönemde omuz eklem hareket açıklığına katkısını sorgulamaktır. Meme kanseri nedeniyle MRM yapılan ve göğüs duvarına radyoterapi uygulanan 50 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci gruptaki hastalar omuz egzersizlerine başlanana kadar omuzları abduksiyon, kolları elevasyonda olacak şekilde yatırıldılar. İkinci gruptaki hastalar ise egzersizlere kadar geçen dönemde omuzları addüksiyonda olacak şekilde kolları gövdelerine yapışık şekilde tutuldular. Hastaların subjektif ağrı şikayetleri, ağrısız olarak yapabildikleri omuz abduksiyon seviyeleri ve lenfödem durumları tespit edildi. Her iki gruba 25'er hasta dahil edildi. Birinci grupta beş hastada seroma saptandı ve beş hastadan toplam 410 mL seroma drene edildi. İkinci grupta altı hastada toplam 490 mL seroma drene edildi. Subjektif ağrı şikayetlerine göre, birinci gruptaki hastaların 12'sinde derece 1, ikinci gruptakilerin 15'inde ise derece 2 seviyesinde ağrı olduğu anlaşıldı. Altı ay sonunda birinci grupta hastaların ortalama 134 ± 15.8 derece omuz abduksiyonunu ağrısız olarak yapabildikleri saptandı. İkinci grupta bu rakam 131 ± 16.1 derece olarak bulundu. Her iki grupta ikişer hastada kolda lenfödem tespit edildi. MRM yapılan hastalarda, ameliyat sonrası omuzun addüksiyonda tutularak hareketsiz bırakılmasının erken dönem yara komplikasyonlarını önlemedeki rolü tartışmalıdır. Omuzun açık tutulmasının geç dönem eklem hareket açıklığına katkısının araştırılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Modifiye radikal mastektomi, seroma, eklem açıklığı, yaşam kalitesi.

SUMMARY

Arm adduction and immobilisation of the shoulder in early days of modified radical mastectomy (MRM) is believed to prevent seroma formation. The aim of this study is to evaluate the effects of ipsilateral shoulder abduction and arm elevation on post-operative early complications of MRM, range of shoulder motion and pain during follow-up period. Fifty consecutive patients who had been operated with MRM and given radiotherapy to the chest wall have been evaluated. The patients in group 1 had informed to arm abduction and elevation while the others in group 2 wanted to have their arms adducted. Shoulder, arm and chest wall pain was evaluated with the VAS pain scale. Range of shoulder motion was evaluated with goniometer. The mean age of 25 patient in group 1 was 52.7 years, the days needed for closed suction drains was 6.3 with a total drainage of 860 mL. Five patients with seromas in this group needed aspirations with a drainage of 410 mL. These values recorded for group 2 (n=25) were 53.1 years, 6.7 days and 890 mL, respectively. Six patients in this group had seroma with a drainage of 490 mL. Twelve patients in group 1 reported grade 1 pain and 15 patients in group 2 reported grade 2 pain. Mean painless arm abduction rates were 134 ± 15.8 degree for group 1, and 131 ± 16.1 degree for group 2. The difference between groups for range of shoulder motion was not significant ($p=0.421$). Further research with more patients is needed for better evaluation of these parameters.

Key Words: Modified radical mastectomy, seroma, range of motion, quality of life.

GİRİŞ

Meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi girişim ve/veya radyoterapi (RT) sonrası hastaların kendi başına günlük fiziksel aktivitelerini sürdürebiliyor olmaları hastaların yaşam kalitesini ve ruhsal durumunu belirleyen önemli bir faktördür. Tedavi sonrasında hastaların fiziksel aktivitesini kısıtlayabilecek en önemli komplikasyonlar; kol ve omuz eklem hareketlerinin kısıtlanması, lenfödem, seroma oluşumu, yara yeri problemleri ve ağrıdır. Standart bir yaklaşım olmasa da genel olarak seroma oluşumunu azalttığı düşünüldüğü için ameliyattan sonraki 7-10 gün arası hastaların ameliyat tarafındaki kolu gövdesine bitişik tutulur ve omuz eklem hareketlerine bu süre içinde müsaade edilmez. Aktif ve pasif kol ve omuz egzersizlerine bu sürenin sonunda başlanır. Prospektif randomize çalışmalar egzersizlere daha önce başlanılmasının seroma oluşumunu ve yara yeri problemlerini artırdığını göstermektedir (1,2).

Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve ameliyat edilmiş hastaların büyük çoğunluğu kemik ve eklem sorunlarının sıkça görüldüğü yaş grubundadırlar. Ameliyattan sonra 7-10 gün boyunca meme ameliyatı yapılan taraftaki kolun gövdeye yapışık şekilde tutulması hem rahatsız edici ve ağrılı bir işlemdir hem de omuz eklem hareket açıklığının sağlanmasını zorlaştırabilir. Bu süre içinde ameliyatlı taraftaki kolun, daha az rahatsız edici bir şekilde abduksiyon ve elevasyonda tutulması erken mastektomi komplikasyonlarını artırmadan omuz eklem hareket açıklığına katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı mastektomi sonrası erken dönemde ameliyat tarafındaki omuzun abduksiyonda, kolun elevasyonda tutulmasının erken mastektomi komplikasyonlarına ve kol, omuz ve göğüs duvarı ağrısına olan etkisini araştırmak ve geç dönemde omuz eklem hareket açıklığına katkısını sorgulamaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Kliniğimizde 2008 yılı Ocak ve Haziran ayları arasında meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi yapılan ve göğüs duvarına RT uygulanan 50 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Onay alındıktan sonra hastalar sırayla iki gruba randomize edildi. Birinci gruptaki hastalardan egzersizlere başlanana kadar, omuzları 90 derece abduksiyonda, kolları elevasyonda olacak şekilde yatmaları istendi. Ön kolun serbestçe hareketine müsaade edildi. Bu gruptaki hastalar mobilizasyon esnasında ise, ellerini gövdelerine koyarak omuz abduksiyonunu korudular.



Resim 1. Grup 1'deki hastaların pozisyonları.

İkinci gruptaki hastalardan ise gerek yatarken gerekse mobilizasyon esnasında kol ve omuzlarını gövdelerine bitişik tutmaları istendi. Kol sargısı veya bandajı kullanılmadı. Hastaların belirtilen pozisyona uyup uymadıkları çalışmacılar tarafından gözlemlendi ve hastalar sık sık uyarıldı. Randomize olduğu grubun pozisyonuna uymayan veya adapte olamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grup 1'deki hastaların pozisyonları Resim 1'de gösterilmiştir. Drenleri çekildikten sonra tüm hastalar omuz egzersizlerine başladı. Hastaların spesimen volümleri, hemovak dren kalış süreleri, toplam dren getiri miktarları, toplam pansuman ihtiyaçları, oluşan seroma, yara yeri enfeksiyonu, apse ve hematoma durumları kaydedildi. Hastanede yatış süreleri içindeki omuz, kol ve göğüs duvarındaki subjektif ağrı şikayetleri Lent-Soma ağrı kriterleri çerçevesinde belirlenen bir skala ile tespit edildi. Buna göre göğüs duvarı ve omuz ağrıları dört dereceye ayrıldı (Tablo 1). RT bittikten sonra yaklaşık ameliyat sonrası altıncı ayda gonyometre ile hastaların ağrısız olarak yapabildikleri omuz abduksiyon seviyeleri ölçüldü. Her iki kol çevreleri ölçülerek iki kol arasındaki 2 cm'den fazla çap farkı lenfödem olarak kabul edildi. Geç dönem ölçümleri randomizasyondan habersiz araştırmacılar tarafından yapıldı.

Tablo 1. Göğüs duvarı ve omuz ağrısı derecelendirmesi.

Ağrı karakteri	
Derece 1	Minimal sensitivite ve puritis
Derece 2	İntermittant ve tolere edilebilir
Derece 3	Persistan ve şiddetli
Derece 4	Refrakter ve çok şiddetli

Gruplar arasındaki değerlendirme SPSS 10.00 hazır programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruba 25'er hasta dahil oldu. Birinci gruptaki hastalarda ortalama yaş 52.7, ikinci grupta ise 53.1 olarak bulundu. Birinci grupta ortalama meme volümü 1190 mL iken ikinci grupta bu rakam 1230 mL idi. Birinci grupta hemovak drenler ameliyattan ortalama 6.3 gün sonra çekilmişti ve ortalama toplam dren getirisi 860 mL olarak bulundu. İkinci grupta bu rakamlar sırasıyla 6.7 gün ve 890 mL idi. Birinci grupta beş hastada seroma saptandı ve beş hastadan toplam 410 mL seroma drene edildi. İkinci grupta altı hastada toplam 490 mL seroma drene edildi. Her iki grupta da hematoma ya da apse gelişen hasta olmadı. Her iki grupta ikişer hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Hastalar ortalama yedinci günde kol egzersizlerine başladılar. Hastaların spesimen volümleri, hemovak dren kalış süreleri, toplam dren getiri miktarları, toplam pansuman ihtiyaçları, oluşan seroma, yara yeri enfeksiyonu, apse ve hematoma durumları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca seroma gelişimine etkileri bilinen parametreler olan beden kitle indeksi ve yandaş hastalıklar (diyabet, hipertansiyon) açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Hastanede yatış süresi içinde omuz, kol ve göğüs duvarında gelişen subjektif ağrı şikayetlerine göre ağrı, birinci gruptaki hastaların 12'sinde derece 1,

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 (n= 25)	Grup 2 (n= 25)
Yaş	52.7	53.1
Beden kitle indeksi	31.1	31.8
Diyabet	3	2
Hipertansiyon	4	4
Meme hacmi	1190 mL	1230 mL
Dren çekilme süresi	6.3 gün	6.7 gün
Toplam dren getirisi	860 mL	890 mL
Yara yeri enfeksiyonu	2	2
Çıkarılan LN sayısı	23.3	24.1
Pozitif LN sayısı	3.7	3.9
Seroma gelişen hasta sayısı	5	6
Ağrısız abduksiyon derecesi	134 ± 15.8°	131 ± 16.1°
LN: Lenf nodu.		

Tablo 3. Hareket kaybı ve ağrı dereceleri.

		Grup 1	Grup 2	p değeri
Karşı tarafa göre hareket kaybı	Fark yok	11	7	p= 0.421
	%5-15	12	14	
	%15-25	2	4	p= 0.340
Subjektif ağrı dereceleri	Derece 1	12	5	
	Derece 2	10	15	
	Derece 3	3	5	

10'unda derece 2 ve üçünde derece 3 seviyesindeydi. İkinci grupta ise beş hastada derece 1, 15 hastada derece 2 ve beş hastada derece 3 seviyesinde ağrı olduğu anlaşıldı ($p = 0.340$). Derece 4 ağrı yakınması olan hasta yoktu.

Ameliyattan altı ay sonra yapılan ölçümlerde birinci grupta hastaların ortalama 134 ± 15.8 derece omuz abduksiyonunu ağrısız olarak yapabildikleri saptandı. İkinci grupta bu rakam 131 ± 16.1 derece olarak bulundu. Birinci grupta 11 hastada omuz eklem açıklığı karşı tarafla eşitti. Karşı tarafa göre 12 hastada %5-15 oranında, iki hastada ise %15-25 oranında kayıp vardı. İkinci grupta eklem açıklığı karşı tarafla eşit hasta sayısı yedi idi. 14 hastada %5-15, dört hastada %15-25 oranında kayıp vardı ($p = 0.421$). Altı ay sonunda her iki grupta ikişer hastada kolda lenfödem tespit edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Meme kanseri ameliyatlarından sonra en sık görülen yara komplikasyonu seromadır. Literatürde bildirilen seroma oranları %10-50 arasında değişmektedir. Tanı aracı olarak ultrasonografi kullanıldığında oran %85'lere kadar çıkabilir (3). Çok sık görülen bir komplikasyon olmasından dolayı seromanın patofizyolojisi derinlemesine araştırılmıştır. Mastektomi sonrası oluşan geniş ölü boşluk, açık kalan aksiller lenf kanalları, göğüs duvarının düzensiz anatomik yapısı seroma oluşumunda etkili faktörler olarak suçlanmıştır (4). Daha sonra kol ve omuz hareketlerinin emici bir pompa görevi görerek lenf sıvısının boş aksiller fossaya dolmasına neden olduğu yine omuz hareketlerinin fleplerin oturmasını engelleyerek seromaya katkıda bulunduğu görüşü ortaya atılmıştır (5,6). Bu sebeple tüm dünyada standart olmasa da pek çok merkezde, mastektomi sonrası omuzun immobilizasyonu ve aktif-pasif kol ve omuz hareketlerine geç dönemde (drenlerin çekilmesini takiben 7-10 gün içinde) başlanması tercih edilmektedir. Biz de hastalarımızın egzersizlerini drenlerin çekilmesinden sonra başlattık.

Omuz hareketlerine başlangıç zamanının komplikasyonlara ve geç dönemde omuz eklem açıklığına etkileri pek çok çalışmada ele alınmıştır. Lotze, 36 hastalık çalışmasında erken fizyoterapinin yara drenajı ve hastanede kalış süresini uzattığını, geç dönemde omuz eklem açıklığına katkısı olmadığını göstermiştir (2). Chen'de aktif-pasif kol hareketlerine en erken drenler çekildikten sonra başlanmasını önermektedir (1). Shamley, bu konudaki altı meta-analiz ve 12 randomize kontrollü çalışmayı incelediği araştırmasının sonunda kol ve omuz egzersizlerine geç dönemde başlanmasının komplikasyonları azalttığını ve eklem açıklığına zararı olmadığını söylemektedir (7). Bizim çalışmamızda da her iki gruptaki hastalar, egzersizlere geç dönemde başlamışlardır.

Kol ve omuz hareketlerine geç dönemde başlanması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmış gibi görünmektedir ancak bu süre içerisinde kolun ve omuzun nasıl bir pozisyonda kalması gerektiği ile ilgili çalışmalar fazla değildir. Jansen, Browse ve Dowson ameliyat sonrası dönemde kolu ve omuzu sıkı sıkıya gövdeye bitişik şekilde tutmuşlardır (8-10). Üç çalışmada da seroma ya da diğer komplikasyonlar azalmamıştır. Bir tek Flew'in 64 hastalık çalışmasında yedi gün boyunca kolu gövdeye bandaj ile sarmak yara drenajını azaltmıştır ancak bu çalışmada ciddi şekilde artmış omuz ağrısı ve lenfödem de görülmüştür (11).

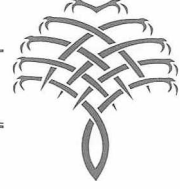
Öyleyse egzersizlere başlanılana kadar, seroma oluşumunu ve geç dönemdeki omuz eklem hareket kısıtlılığını artırmadan hastanın durabileceği en konforlu omuz pozisyonu hangisidir? Bu konuda Schultz'un önerisi omuzun 90 dereceye yakın bir pozisyonda abduksiyonda tutulması ve ön kolun serbestçe hareket etmesidir (12). Bu pozisyon, seroma oluşumunu artırmamış ve omuz eklem açıklığına olumsuz bir katkısı olmamıştır. Bizim çalışmamızda da omuz abduksiyonda ve ön kol fleksiyonda olacak şekilde yatırılan hastalarda yakınmalar daha az olmuş, seroma ve kol ödemi gibi komplikasyonlarda artış görülmemiştir. Dren çekilme süresi uzamamış ve toplam dren getiri miktarları artmamıştır. Egzersizlere başlama zamanı hiçbir hastada gecikmemiştir. Geç dönemde omuz eklem hareket açıklığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir katkı gözlenmektedir.

Bir araştırmaya göre, mastektomi geçiren kadınlar da geç dönemde hayat kalitesini en çok bozan unsurlar; omuz eklem açıklığının kısıtlılığı, kol ödemi ve kronik ağrıdır. Erken dönemde hastaları en çok olumsuz etkileyen unsurlar ise omuz ağrısı ve yoğun stres

ve anksiyetedir (13). Mastektomiden hemen sonra hastaların daha az ağrılı ve daha konforlu bir pozisyonda yatmaları stres ve anksiyetelerini azaltabilir. Modifiye radikal mastektomi yapılan hastalarda, ameliyat sonrası omuzun addüksiyonda tutularak hareketsiz bırakılmasının erken dönem yara komplikasyonlarını önlemedeki rolü tartışmalıdır. Omuzu abduksiyonda tutulan hastalar bu dönemi daha az rahatsızlıkla atlattıklarıdır. Omuzun açık tutulmasının geç dönem eklem hareket açıklığına katkısının araştırılması için ise daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chen S, Chen M. Timing of shoulder exercises after modified radical mastectomy: A prospective study. *Chang Gung Med J* 1998;22:37-42.
2. Lotze MT, Duncan MA, Gerber MD. Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection. *Ann Surg* 1998;193:288-95.
3. Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Ebrahimi M. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World J Surg Oncol* 2004;9:44-6.
4. Kuroi K, Shimoizumo K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12:288-92.
5. Pogson C, Adwani A, Ebbs S. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711-7.
6. Kuroi K, Shimoizumo K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H. Evidence based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Oncol* 2006;36:197-206.
7. Shamley D, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer research and treatment* 2005;90:263-71.
8. Jansen RFM, Van Geel AG, DeGroot HG, Rottier AB. Immediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1990;160:481-4.
9. Browse DJ, Goble D, Jones PA. Axillary node clearance: Who wants to immobilize the shoulder? *Eur J Surg Oncol* 1996;22:569-70.
10. Dawson I, Stam L, Heslinga JM. The effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: A randomized clinical trial. *Br J Surg* 1989;76:311-2.
11. Flew JJ. Wound drainage following mastectomy. The effects of restriction of shoulder movement. *Br J Surg* 1979;66:302-5.
12. Schultz I, Barrholm M, Grondal S. Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: A prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 1997;4:293-7.
13. Rietman JS, Dijkstra P, Hoekstra W, Eisma H, Szabo G. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:229-38.



Karın Duvarı Endometriyomasi: Olgu Sunumu

Abdominal Wall Endometrioma: Case Report

H. Hakan MERSİN¹, Gökçe ACUN¹, Uğur BERBEROĞLU¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Karın duvarı endometriyomalari, başta sezaryen olmak üzere histerotomi yapılan jinekolojik girişimlerden sonra insizyon veya skar dokusunda gelişebilen, endometriyum bez ve stromasından oluşan bir kitledir. Genellikle insizyon bölgesinde yerleşen bir kitleye neden oldukları için sıklıkla insizyonel fıtıkla karışır ve hastalar genellikle genel cerrahlara başvurur. Ameliyat öncesi tanı konulması zordur. Nadir bir lezyon olan karın duvarı endometriyomasının tanı ve tedavi planını, güncel literatür ışığında tartışmak üzere tedavi ettiğimiz bir olgumuzu sunmak istiyoruz. Dört yıl önce sezaryen ameliyatı geçiren 36 yaşındaki kadın hasta son bir yıldır, karın sol alt kadranda ağrı ve kitle yakınması ile başvurdu. Yüzeysel ultrasonografide 14 mm x 12 mm boyutlarında, içerisinde kalsifikasyonlar bulunan hipoeoik nodüler lezyon, bilgisayarlı tomografide yaklaşık 1 cm çapında nodüler yumuşak doku izlendi. Kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulamayan hasta eksizyon planlanarak ameliyata alındı. Sol rektus abdominis kası içinde, kasın kılıfını da tutan yaklaşık 2 cm çapındaki kitle, etrafındaki sağlam doku sınırlarından eksize edildi. Histopatolojik inceleme sonucu endometriyoma olarak rapor edildi. Sonuç olarak, karın ağrısı ile birlikte karın duvarında kitle olan kadın hastalarda, periyodik ağrı ve başta sezaryen olmak üzere geçirilmiş jinekolojik ameliyat öyküsü olması endometriyoma olasılığını akla getirmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyozis, endometriyoma, karın duvarı.

SUMMARY

Abdominal wall endometriosis is a well-circumscribed mass composed of endometrial gland and stroma which may develop after a gynecologic surgery such as a cesarean section, at the scar of incisions. Since they usually appear as a mass at the incision area which can be mistaken for incisional hernia, patients submit to general surgeons. Correct pre-operative diagnosis is difficult. In the light of current literature, we would like to discuss the diagnosis and treatment planning of abdominal wall endometriosis, which is a rare lesion, by means of a case treated in our clinic. A 36-years-old female patient who underwent a cesarean section four years ago presented with ongoing abdominal pain and mass at the left lower quadrant since last year. Superficial ultrasonography showed a 14 mm x 12 mm hypoechoic nodular lesion with calcifications. Approximately 1 cm diameter nodular soft tissue was detected at computerized tomography. Fine needle aspiration biopsy was not diagnostic so excisional surgery was planned. The lesion in the left rectus abdominis muscle which was 2 cm in diameter was excised with safe margins. Histopathological report was endometrioma. As a result, history of previous gynecologic surgery especially cesarean section and periodic pain during the menses in woman patients with abdominal pain and abdominal wall mass should raise suspicion of endometrioma.

Key Words: Endometriosis, endometrioma, abdominal wall.

GİRİŞ

Endometriyozis, endometriyum bez ve stromasının uterus dışında bulunması olarak tanımlanır. Ektopik endometriyum dokusu genellikle pelvis yerleşimli olmasına rağmen, vücutta herhangi bir yerde de bulunabilir (1). Endometriyoma, endometriyal doku ve genellikle kandan oluşan iyi sınırlı, tek bir kitledir. Karın duvarı endometriyomasi (KDE) karın duvarının

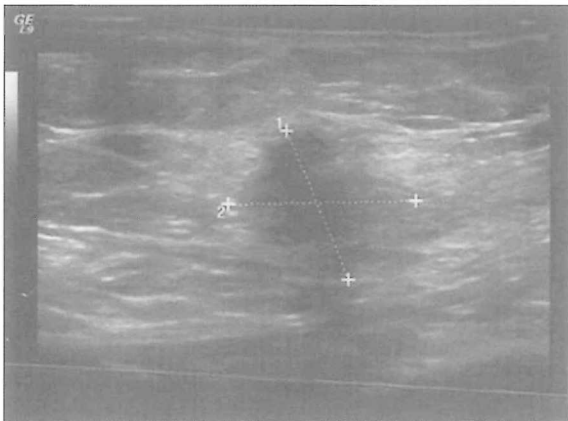
şimli olmasına rağmen, vücutta herhangi bir yerde de bulunabilir (1). Endometriyoma, endometriyal doku ve genellikle kandan oluşan iyi sınırlı, tek bir kitledir. Karın duvarı endometriyomasi (KDE) karın duvarının

da, peritonun üzerinde bulunan ektopik endometriyozis dokusudur. Genellikle karın duvarında kitle ve ağrıya yol açan bu lezyonlar nedeniyle hastalar hemen daima genel cerrahi kliniklerine başvurmaktadır. KDE'leri karın duvarında kitleye neden olabilen apse, lipom, hematoma, insizyonel fıtık, desmoid tümör, sarkom, lenfoma veya primer ve metastatik kanserlerle karışabilmekte ve ameliyat öncesi tanı konulamamaktadır. Kliniğimizde tedavi ettiğimiz bir KDE olgusunu sunarak, genellikle akla gelmeyen bu lezyonla ilgili farkındalığın artmasına katkı sağlamayı amaçladık.

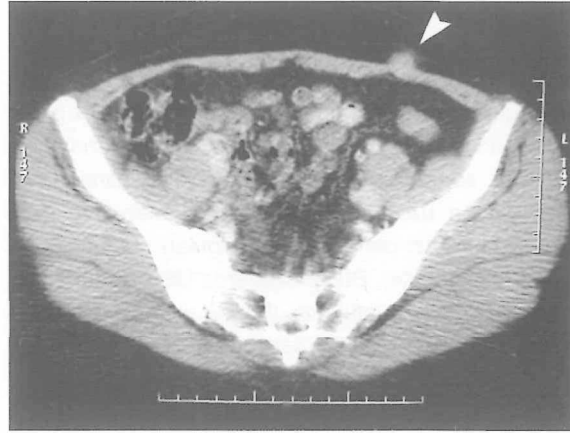
OLGU

Otuz altı yaşında fertil kadın hasta polikliniğimize son bir yıldır, karın sol alt kadranda periyodik olarak artıp azalan ağrı ve ele gelen kitle yakınması ile başvurdu. Öz geçmişinde dört yıl önce sezaryen ameliyatı geçirdiği öğrenilen hastanın fizik incelemesinde insizyon skarının yaklaşık 10 cm üzerinde, karın sol alt kadranda yaklaşık 2 cm çapında nodüler, derin yerleşimli bir kitle palpe edildi, bunun dışında fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Yapılan yüzeysel ultrasonografi (USG) incelemesinde sol inguinal bölgede, deri altı yağ dokusu içerisinde 14 mm x 12 mm boyutlarında, içerisinde kalsifikasyonlar bulunan, düzensiz sınırlı, hipoekoik nodüler lezyon izlendi ve bu lezyonda düşük dirençli arteriyel kan akımı görüldü (Resim 1). Alt karın bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde pelvis sol tarafında deri ve deri altı dokuları içerisinde yaklaşık 1 cm çapında nodüler yumuşak doku izlendi (Resim 2). Pelvik yağ planlarında milimetrik lenf nodları saptandı. Lezyondan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'nde tanı koyduracak yeterli hücre elde edilemeyen hasta eksizyon planlanarak ameliyata alındı. Eksplorasyonda karın



Resim 1. Yüzeysel ultrasonografide düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik nodüler görünüm.



Resim 2. Karın tomografisinde deri, deri altı yağ dokusu içinde nodüler yumuşak dokuya ait görünüm.

duvarında sol rektus abdominis kası içinde, kasın kılıfını da tutan yaklaşık 2 cm çapında yumuşak kıvamlı nodüler lezyon saptandı. Kitle etrafındaki sağlam doku sınırlarından eksize edildi ve oluşan defekt alanı primer olarak onarıldı. Ameliyat sonrası hasta aynı gün sorunsuz taburcu edildi. Çıkarılan dokunun histopatolojik incelemesinde endometriyum stroması ile uyumlu alanlar izlendi ve endometriyoma olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

Cerrahi bir işlemle ilişkili olmaksızın da gelişebilmekle birlikte, KDE'lerin çoğu jinekolojik bir cerrahi girişim sonrasında insizyon skarlarında gelişmektedir. Cerrahi sonrası KDE jinekolojik cerrahinin tipine bağlı olarak %3.5'e varan oranlarda bildirilmektedir (2). Ancak hastaların çoğunluğunda KDE geçirilmiş sezaryen ile ilişkili olarak gelişmektedir.

Endometriyozis gelişimini açıklamak için çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Tüm endometriyozis olgularını açıklayabilecek tek bir teori olmamasına rağmen, retrograd menstruasyon teorisi en geniş kabul gören teoridir (3). İlk kez Sampson tarafından tanımlanan bu teoriye göre menstruasyon esnasında fallop tüplerine geçen endometriyal dokular çevredeki pelvik yapılara implante olmaktadır. Bu teori sezaryen ve diğer cerrahi girişimler sonrası skarlarda gelişen KDE'lerin gelişimini açıklamaya da yardım eder (4).

KDE'lerin klasik belirtileri menstruasyon sırasında gelişen periyodik ağrı ve karın duvarında kitledir. Ancak hastaların yaklaşık yarısında ağrı periyodik özellik göstermeyebilir (3). Hastalar genellikle 20-40 yaş arası kadınlardır. Bizim olgumuzda da olduğu gibi, hastanın geçirmiş olduğu jinekolojik cerrahi ile semptomların başlaması arasında aylar ile yıllar arasında geçen bir süre bulunur. Bizim olgumuzda üç yıl olan bu süre ortalama 3.6 yıldır (1).

Başta insizyonel fıtıklar olmak üzere karın duvarında kitleye neden olabilen pek çok patoloji ile karışabilir. Bu nedenle fizik incelemede fasiyal defektin olup olmadığı araştırılmalıdır. Klasik bulgularla gelen bir olguda başka tanı yöntemleri gerekli olmamakla beraber, sunulan olguda olduğu gibi insizyondan nispeten daha uzak yerleşimli ve ele gelen kitle veya periyodik ağrısı olmayan KDE olguları detaylı olarak araştırılmalıdır (4). Bu tip olgularda USG, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve İİAB gibi yöntemler kullanılabilir. KDE'lerin ultrasonografik görüntüsü kistik, polikistik, solid veya bunların karışımı şeklinde olabilir, fakat USG endometriyozis tanısı için duyarlı değildir. BT'de genellikle iyi sınırlı solid veya kistik-solid karışık yapıda artmış kontrast tutulumu gösteren bir kitle görülür. MRG'de T1 ve T2 görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip alanlar vardır. Bu tetkikler faydalı olmakla birlikte, ameliyat öncesi kesin tanıyı sağlayamayabilir. Ameliyat öncesi tanıyı koydurabilen yöntem İİAB'dir, ancak insizyonel fıtığın ekarte edilemediği olgularda önerilmez (5).

KDE'ler için tedavi seçeneği lezyonun negatif cerrahi sınırlar sağlanacak şekilde geniş lokal eksizyondur (1,4). Nüks olasılığını azaltan yeterli cerrahi sınırın boyutu ile ilgili çalışma yoktur. Ancak geniş bir seride %4.3 oranında nüks olasılığı bildirildiğinden yeterli cerrahi eksizyon zorunludur. Sunulan olguda olduğu gibi, karın duvarı kasları içine yerleşen endometriyoma olgularında çevredeki miyofasiyal yapıların da birlikte çıkarılması gerekir. Cerrahın eşlik eden bir insizyonel fıtık olasılığına karşı hazırlıklı olması gereklidir. Cerrahi işlem lokal anestezi altında yapılabilir, ancak ameliyat sırasındaki beklenmedik bir gelişme nedeniyle genel anestezinin gerekebileceği de unutulmamalı ve işlem mutlaka ameliyathanede yapılmalıdır.

Kesin tanı ve tedavi için en iyi seçenek cerrahi olmakla birlikte, medikal tedavi seçenekleri de vardır.

Doğum kontrol hapları, danazol, leuprolid ve progesteron gibi medikal ajanlar semptomlarda geçici azalmaya neden olurlarsa da, bu ilaçların hem yan etkileri vardır hem de tedavi etkinlikleri tartışmalıdır. Ayrıca çok nadir de olsa KDE'lerinde malign dejenerasyon bildirilmiştir (6,7). Cerrahi sonrası hormonal tedaviyi destekleyen kanıt yoktur.

Sonuç olarak; karın ağrısı ile birlikte karın duvarında kitle olan kadın hastalarda, özellikle menstrüasyon dönemlerinde gelişen periyodik ağrının ve başta sezaryen olmak üzere geçirilmiş jinekolojik ameliyat öyküsünün olması endometriyoma olasılığını akla getirmelidir. Genel cerrahların bu hastalıkla ilgili farkındalıklarının artması ameliyat öncesi değerlendirme ve tedaviyi yönlendirmede faydalıdır.

KAYNAKLAR

1. Horton JD, DeZee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: A surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surgery* 2008;196:207-12.
2. Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK, Gumbs MA, Schein M, Gerst PH. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg* 2003; 85:596-8.
3. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:41-61.
4. Nirula R, Greaney GC. Incisional endometriosis: An underappreciated diagnosis in general surgery. *J Am Coll Surg* 2000;190:404-7.
5. Simsir A, Thorner K, Waisman J, Cangiarella J. Endometriosis in abdominal scars: A report of three cases diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Am Surg* 2001;67:984-6.
6. Madsen H, Hansen P, Andersen OP. Endometrioid carcinoma in an operation scar. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59:475-6.
7. Chene G, Darcha C, Dechelotte P, Mage G, Canis M. Malignant degeneration of perineal endometriosis in episiotomy scar, case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:709-14.



Yaygın Ekstramedüller Tutulum ile Seyreden Miyelodisplastik Sendromu Takiben Gelişen Akut Miyeloid Lösemi: Olgu Sunumu

Presentation of Acute Myeloid Leukemia Preceded by Myelodysplastic Syndrome with Multiple Extramedullary Infiltration: Case Report

Nergiz ERKUT¹, İnci VETEM², Ümit ÇOBANOĞLU³, Mehmet SÖNMEZ¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı,

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Miyeloid sarkom immatür miyeloid seri hücrelerinden kaynaklanan ekstramedüller bir tümör olup, akut miyeloid lösemi hastalarının %2-8'inde görülür. Lösemiyle birlikte izlenebileceği gibi, lösemi olmaksızın da miyeloid sarkom saptanabilir. Bu hastalarda genellikle ikiden daha fazla organda miyeloid sarkom tutulumu izlenmez. Bu olgu sunumunda son derece nadir görülen akciğer, plevra, lenf nodu, tonsil, böbrek ve karaciğer gibi farklı ekstramedüller organ tutulumunun izlendiği miyelodisplastik sendromu takiben gelişen akut miyeloid lösemi olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, miyeloid sarkom.

SUMMARY

Myeloid sarcoma is a rare extramedullary tumor composed of immature myeloid cells. It is present in 2-8% of patients with acute myelogenous leukemia. Myeloid sarcoma is presented with or without an associated with acute leukemia. Myeloid sarcoma usually don't affect more than two sites of the body. In the case report, as extremely rare, the patient with acute myelogenous leukemia preceded by myelodysplastic syndrome and associated with myeloid sarcoma involving lymph nodes, pleura, lung, tonsil, kidney and liver was discussed with literature.

Key Words: Acute myelogenous leukemia, myeloid sarcoma.

GİRİŞ

Miyeloid sarkom immatür miyeloid seri hücrelerinden kaynaklanan ekstramedüller bir tümör olup, ilk olarak 1811 yılında Burns A tarafından tanımlanmıştır. Aynı zamanda miyeloperoksidaz boyası ile yeşil renkli görüldüğünden kloroma olarak da adlandırılır

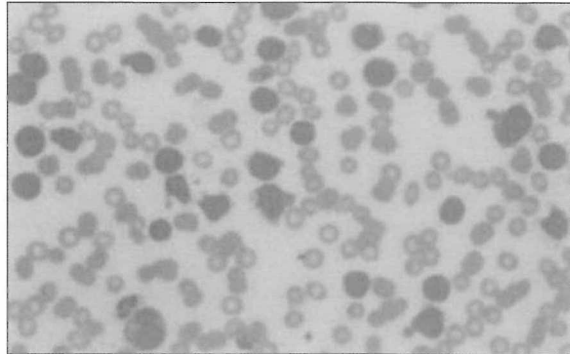
(1-3). Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının %2-8'inde görülebilen miyeloid sarkom, gerek hastalığın seyri esnasında gerekse sistemik hastalık bulguları olmaksızın sadece organ tutulumu şeklinde izlenebilir. Ancak doku sınırlı miyeloid sarkomların çoğunluğu zaman içinde AML gelişimi ile sonuçlanmaktadır (4-6). Genellikle kemiğin subperiosteal bölgesinde ve

yumuşak dokuda görülmesine rağmen deri, lenf bezleri, göz, akciğer, perikard, periton, gastrointestinal sistem, böbrek, testis, uterus, meme ve mesane gibi vücudun tüm bölgelerinde saptanabilir (7-10). Ancak ikiden daha fazla organda tutulumun görülmesi sık rastlanan bir durum değildir (11). Bu olgu sunumunda son derece nadir görülen akciğer, plevra, lenf nodu, tonsil, böbrek ve karaciğer gibi farklı ekstramedüller organ tutulumunun izlendiği miyelodisplastik sendrom (MDS)'u takiben gelişen AML olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

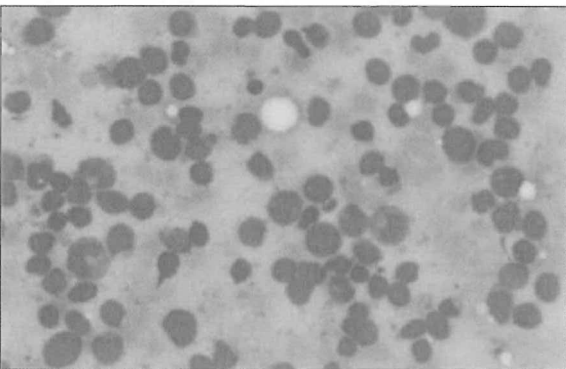
OLGU

Bir yıl önce MDS-refrakter anemi tanısı alan ve tanı sonrası takip dışı kalan 42 yaşındaki erkek hasta halsizlik, yutma güçlüğü, nefes darlığı, öksürük ve balgam şikayetleriyle kliniğe başvurdu. Fizik muayenede cilt ve mukozalar soluk, tonsiller hipertrofik, sağ akciğer orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmıştı ve ultrasonografide karaciğer 180 ve dalak 150 cm olarak saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 7.1 g/dL, lökosit: 91.400/ μ L, trombosit: 12.000/ μ L, glukoz: 119 mg/dL, kan üre nitrojeni: 17 mg/dL, kreatinin: 0.7 mg/dL, alanin aminotransferaz: 43 U/L, aspartat aminotransferaz: 41 U/L, GGT: 19 U/L, ürik asit: 4.2 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 648 U/L idi. Periferik yaymasında %87 oranında blast saptanan hastanın yapılan kemik iliği değerlendirilmesinde de kemik iliği blastik hücre oranının %20'nin üzerinde olduğu ve blastik hücrelerinin akımsitometrik değerlendirmesinde CD13, CD33, CD45, HLA-DR, miyeloperoksidaz (MPO) pozitifliği saptandı (Resim 1). Hastanın başvuru şikayetlerine yönelik yapılan ilk tetkiklerinden akciğer grafisinde, sağ akciğer orta zona kadar uzanan dansite artışının plevral efüzyon ile uyumlu olduğu izlendi. Takiben hastaya ileri tetkik amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki planlandı. Toraksa yönelik BT'de aksiller, pretrakeal, prekarinal,

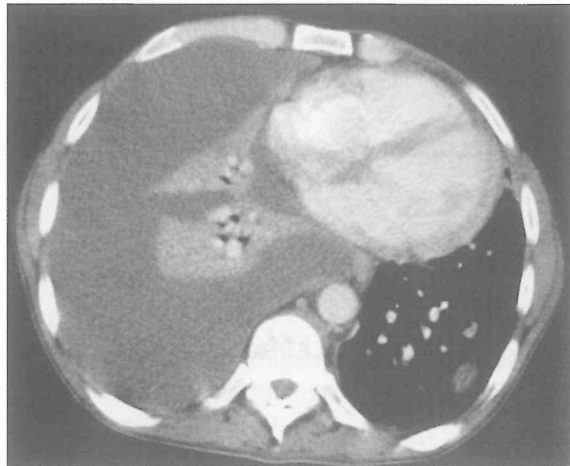
prevasküler, subkarinal alanlarda multipl lenfadenopatiler, sağ hemitoraksta masif plevral efüzyon ve sol akciğer parankiminde nodüler lezyonlar tespit edildi. Eş zamanlı yapılan plevral sıvı örneklemeğinde alınan sıvı blastik hücrelerle infiltreydi (Resim 2,3). Boyun BT'de her iki tonsilde 2×1.5 cm boyutunda kitle lezyon, submandibüler, submental, servikal ve supraklaviküler bölgelerde multipl lenfadenopatiler izlendi (Resim 4). Karın BT'de hepatosplenomegali ile birlikte karaciğer parankiminde multipl nodüler lezyonlar, sağ perirenal bölgede kitle, portal hilus, çölyak trunkus, paraaortik, parakaval ve inguinal bölgelerde multipl lenfadenopatiler tespit edildi (Resim 5). Hastanın genel durumunun bozuk olmasından dolayı plevral sıvı örnekleme haricinde BT'de bahsedilen lezyonlardan örnekleme gerçekleştirilemedi. Hasta MDS'den dönüşüm gösteren AML olarak değerlendirildi ve yüksek riskli kabul edilerek fludarabin, sitozin arabinozid ve granülosit koloni stimülan faktörden oluşan (FLAG) tedavi protokolü başlandı. Hastanın tedavi ile yutma güçlüğü, nefes darlığı şikayetleri düzeldi. Tedavinin 16. gününde ani bilinç kaybı geliş-



Resim 2. Torasentez mayi (x40).



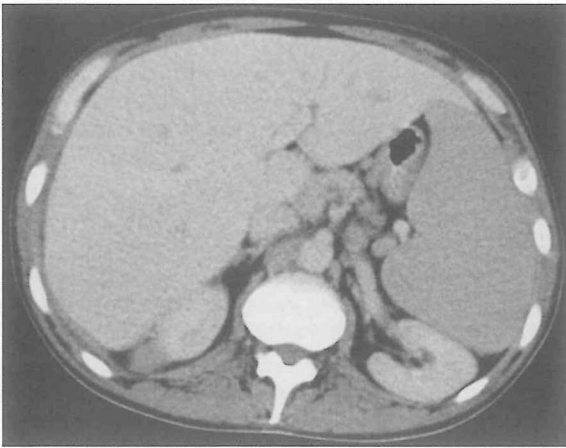
Resim 1. Kemik iliği aspirasyonu (x40).



Resim 3. Toraks BT görüntüsü.



Resim 4. Boyun BT görüntüsü.



Resim 5. Karın BT görüntüsü.

ti, çekilen beyin BT'de sağ temporoparietal lobda hemorajik infarkt ve subaraknoid kanama tespit edildi. Takiben genel durumu bozulan hasta solunum yetmezliğine bağlı eksitus oldu.

TARTIŞMA

AML kemik iliği, kan ve dokularda miyeloid öncül hücrelerin birikmesiyle seyreden normal kan hücrelerinin üretiminde bozulma ile karakterize hematopoietik dokunun klonal malign bir hastalığıdır. Erişkin yaş-taki akut lösemi olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur (12). Özellikle ileri yaşlarda daha da artmış oranlarda izlenebilen MDS'yi takiben gelişen AML, hastalarının %8'ini oluşturur ve gerek daha çok ileri yaşta izlen-

mesi gerekse beraberinde izlenebilen çoklu kromozom anomalilerinden dolayı tedaviye yanıtları da azdır (13).

AML'nin seyri süresince veya öncesinde görülebilen miyeloid sarkom miyeloblast, monoblast ve megakaryositlerden oluşan ekstramedüller bir tümördür (2). Hastalık lokalize olup kemik iliği tutulumu izlenmediğinde lokal radyoterapi etkili olabilirken, kemik iliği etkilendiğinde veya birden çok organ tutulumu olduğunda sistemik tedavi gerekmektedir. Ayrıca lokalize tutulum gösteren miyeloid sarkomlar da genellikle takip sürecinde AML'ye ilerleme göstermektedir. Miyeloid sarkom sıklıkla sınırlı alan tutulumu mevcut olup, genellikle ikiden daha fazla alan tutulumunun izlenmesi olağan bir bulgu değildir. Aguilera CR ve arkadaşları yayınladığı bir olgu sunumunda, AML'li bir hastanın beş farklı bölgesinde miyeloid sarkom varlığını göstermiştir (11). Miyeloid sarkomda lenf nodları sık etkilenen bölgelerden birisi olmakla birlikte olgumuzda izlendiği gibi akciğer, böbrek, tonsil, karaciğer ve plevral tutulumu oldukça nadirdir. Akciğer tutulumu interstisyel pnömoni, parankimal nodüler lezyonlar, bronşiyal infiltrasyon şeklinde olabilir ve AML seyri esnasında ekstramedüller tutulumlar hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilir (14-17). Olgumuzda da son derece nadir olan AML seyri esnasında yukarıda tanımlanan altı farklı bölgede AML'nin ekstramedüller tutulumu saptanmış olup beraberinde de etkilenen organlarda fonksiyon kaybına yol açmıştır.

Miyeloid sarkom özellikle AML bulguları olmaksızın saptandığında, önceki yıllarda histopatolojik olarak Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma, büyük hücreli lenfoma ve küçük yuvarlak hücreli tümörler ile karışabilmekte ve bu durumda yanlış tanı ve tedavilerin yapılmasına neden olmaktadır (18). Ancak son yıllarda miyeloid sarkom için MPO, klorasetat esteraz, lizozim, CD43, CD13, CD33, CD117 gibi spesifik immünohistokimyasal belirteçlerin kullanılmaya başlamasıyla tanısal zorluk ve hatalar oldukça azalmıştır (2,7). Olgumuzda olduğu gibi AML seyri esnasında veya öncesinde hematolojik malignansi öyküsü olan hastalarda ekstramedüller organ tutulumu varlığında miyeloid sarkom öncelikle akla gelmeli, tanısal yaklaşım ve tedavi planlanması miyeloid sarkom olasılığını içine alacak tarzda yapılmalıdır. Hastamızın genel durumu nedeniyle organ tutulumları BT ile tespit edilirken, sadece plevral sıvının histopatolojik incelemesi yapılabilmektedir. Ancak tedavi ile yutma güçlüğü ve nefes darlığının düzelmesi, fizik muayenede tonsilde-

ki kitlenin gerilemesi ve solunum seslerinin duyulabilir hale gelmesi organ tutulumunun varlığını göstermekteydi.

AML seyri esnasında ekstramedüller tutulumların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lenfoid lösemilere göre çok daha az sıklıkla ekstramedüller tutulum oranına sahip olan AML hastalarında bu durumun adezyon molekülleri ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda blastik hücrelerdeki adezyon moleküllerinin aşırı artışının etkili olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca immatür hücrelerin ekstramedüller dokuya yerleşimde miyeloid hücre migrasyonu ile ilgili sinyal yollarının da etkili olduğu düşünülmektedir (7,19).

Sonuç olarak; olgumuzda olduğu gibi birden çok ekstramedüller organı etkileyebilen miyeloid sarkom oldukça nadir görülen bir durum olup, AML seyri esnasında birçok organda da olsa tutulum izlendiğinde ayırıcı tanıda miyeloid sarkom düşünülmeli, tanısal yaklaşım ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde bu bulgulara dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brunning RD, Matutes E, Head D. Acute myeloid leukemia not otherwise categorised. In: Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW (eds). *Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Neoplastic Hematopathology*. Lyon: IARC, 2001:104-5.
2. Shah C, Gopaluni S, Husain J, Rajan A, Shah H. Granulocytic sarcoma in a patient with myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:950-2.
3. Shultz J, Rosenthal S. Iron (II) inactivation of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 1959;234:2486-90.
4. Sisack MJ, Dunsmore K, Sidhu-Malik N. Granulocytic sarcoma in absence of myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:308-11.
5. Muss HB, Moloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 1973;42:721-8.
6. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1973. *Cancer* 1969;31:948-55.
7. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981;48:1426-37.
8. Traweek ST, Arber DA, Rappaport H, Brynes RK. Extramedullary myeloid cell tumors. An immunohistochemical and morphologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1011-9.
9. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986;58:2697-709.
10. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94:1739-46.
11. Best Aguilera CR, Vazquez Del Mercado M, Munoz Vile JF, et al. Massive myeloid sarcoma affecting the central nervous system, mediastinum, retroperitoneum, liver and rectum associated with acute myeloblastic leukemia: A case report. *J Clin Pathol* 2005;58:325-7.
12. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ. *Acute myelogenous leukemia. Williams Hematology*. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Company, 2006:1183-236.
13. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999;84:937-45.
14. Stafford CM, Herndier B, Yi ES, Weidner N, Harrell JH. Granulocytic sarcoma of the tracheobronchial tree: Bronchoscopic and pathologic correlation. *Respiration* 2004;71:529-32.
15. Klein B, Falkson G, Simson IW, et al. Granulocytic sarcoma of the kidney in a patient with acute myelomonocytic leukemia. A case report. *S Afr Med J* 1986;22:696-8.
16. Geisse M, Mall G, Fritze D, Gartenschläger M. Granulocytic sarcoma of the tonsils associated with myelodysplastic syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2673-6.
17. Piccaluga PP, Ascani S, Agostinelli C, et al. Myeloid sarcoma of liver: An unusual cause of jaundice. Report of three cases and review of literature. *Histopathology* 2007;50:802-5.
18. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: A clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13:1800-16.
19. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2527-41.



Otoimmün Hepatit ve Tiroid Kanseri Birlikteliği: Olgu Sunumu

The Association of Autoimmune Hepatitis and Thyroid Cancer: Case Report

Hilmi ATASEVEN¹, İlhami YÜKSEL², Mehmet İBİŞ², Ömer BAŞAR², H. Mehmet TÜRK³

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, ERZURUM

² Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, ANKARA

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Otoimmün hepatit kronik, progresif bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalar genellikle immünsüpresif tedaviye yanıt verirler. Kortikosteroid ve azatioprin ile tedavi, remisyonu sağlamada köşe taşıdır. Gerekirse diğer immünsüpresif ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. Immünsüpresif tedavi sonrası malignite gelişimi bilinmektedir. Ayrıca otoimmün hastalıklarla ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar da önceden bildirilmiştir. Ancak otoimmün hepatitle birlikte diğer doku malignitelerinde birliktelik daha önce sunulmamıştır. Biz bu yazıda otoimmün hepatitli bir hastada tedaviye başladıktan 17 ay sonra tiroid papiller karsinoma gelişimini sunduk.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, tiroid kanseri, immünsüpresif tedavi, çocukluk çağı.

SUMMARY

Autoimmune hepatitis is a chronic progressive liver disease. Patients with autoimmune hepatitis usually respond to immunosuppressive treatment. Treatment with corticosteroids and azathioprine is a milestone in achieving remission but other immunosuppressive drugs are also used when necessary. Development of malignancies following immunosuppressive treatment is well-known. In addition, lymphoproliferative disorders associated with autoimmune diseases has been reported previously. Co-existence of autoimmune hepatitis and malignancies in other tissues, however, has not been presented before. In this report, we presented a case with autoimmune hepatitis developing thyroid papillary carcinoma 17 months after the initiation of therapy.

Key Words: Autoimmune hepatitis, thyroid cancer, immunosuppressive treatment, childhood.

GİRİŞ

Otoimmün hepatit kronik, ilerleyici, etyolojisi tam bilinmeyen ve serolojik olarak karaciğere spesifik/nonspesifik antijenlerle karakterize nekroinflamatuvar bir hastalıktır. Olası tetikleyici faktörler, virüsler, diğer otoimmün hastalıklar ve ilaçlardır. Otoimmün hepatit çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkabilir. İnsidans premenstrüel kız çocuklarda pik yapar. Patogeneze yardım eden moleküler mekanizmalar, kişilerin ilgili

otoantijenlerine karşı otoantikorların reaksiyonu; histokompatibilite antijen sınıf I ve II molekülleri, hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerin anormal ekspresyonu; artmış oksidatif stres ve anjiyogenez oluşumudur. Kortikosteroidler monoterapide kullanıldığı gibi azatioprin ile kombine tedavide de kullanılabilir (1). Otoimmünite yalnızca karaciğere ait olmayıp birlikte immün mekanizmalarla meydana gelen, otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün poliglandüler sendrom,

ülseratif kolit, glomerülonefrit gibi hastalıklar da bulunabilir. Ayrıca, immünsüpresif tedavi sonrası çeşitli organ ve doku maligniteleriyle; otoimmün hastalıklarla ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların da olabileceği önceden bildirilmiştir. Ancak otoimmün hepatitle birlikte diğer doku malignitelerinde birliktelik daha önce sunulmamıştır. Bu olgu sunumunda, otoimmün hepatit tedavisi başladıktan 17 ay sonra tiroid papiller karsinomu tanısı alan bir olgu sunduk.

OLGU

Ellerinde, bacaklarında, omuz ve yüzünde kızarıklıklar ile burun kanaması şikayetleri nedeniyle başvurduğu hastanede yapılan muayenesinde spider anjiyoma ve splenomegali; tetkiklerinde, aspartat aminotransferaz: 761 U/L, alanin aminotransferaz: 1409 U/L, alkalen fosfataz: 854 U/L, gama-glutamilttransferaz: 163 U/L, "smooth muscle antibody (SMA)": 1/80 (+), antinükleer antikor (ANA): 1/40 (±), HBsAg: (-), anti-HBs: (-), anti-HIV: (-), hepatit A virüs IgG: (+), tiroid fonksiyonları: Normal, IgG: 2020 mg/dL, IgA: 144 mg/dL, IgM: 131 mg/dL, C3: 0.72 (↓), C4: 0.06 (↓), protrombin zamanı: 18 sn, parsiyel tromboplastin zamanı: 46 sn ve karın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer parankiminde heterojenite, kenarlarında düzensizlik ve splenomegali tespit edilen 13 yaşındaki kız çocuğuna otoimmün hepatit düşünülerek steroid tedavisi başlandı. Bir ay sonra tedaviye azatioprin eklendi. Tedavinin başlangıcından yaklaşık 17 ay sonra kontrol muayenesinde tiroid nodülü tespit edildi ve yapılan tiroid sintigrafisinde minimal hiperplazik tiroid, sağ lobda hipoaktif nodül tespit edildi. Bunun üzerine tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu tiroid papiller kanseri saptandı. Tiroid antikorları negatif bulundu. Bundan yaklaşık iki ay sonra da total tiroidektomi yapıldı. Kontrol tiroid sintigrafisinde sağ lobda fokal artmış aktivite tutulumu rezidüel tiroid dokusu olarak değerlendirilip hastaya ameliyattan 1.5-2 ay sonra da radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Bu arada yapılan kemik mineral dansitometresinde genç erişkinlere göre osteoporotik özellikte olduğu ve lomber vertebraalarda kemik kırılma riskinde dört kat ve üzeri artış olduğu tespit edildi.

Kliniğimize 15 yaşındayken müracaat eden hastanın yapılan sorgulamasında, başlangıç yakınmalarından sekiz ay önce halsizlik, yorgunluk ve ateşlenme şikâyetleriyle gittiği hastanede hepatit A geçirdiğinin söylendiği; amenore, allerjik rinit ve sık otitis media öyküsünün olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Bizim bildiğimiz kadarıyla, daha önceden otoimmün hepatitle birlikte tiroid kanseri olgusu sunulmamıştır. Ancak hepatit C virüsü (HCV)'ne bağlı kronik hepatiti olan hastalarda birlikte tiroid kanserinden bahsedilmektedir. HCV'nin onkogenik rolü çok iyi bilinmemekle beraber HCV'ye bağlı immün sistemin etkilenmesi ve otoimmün hastalıklardan bahsedilmektedir. Nitekim bir çalışmada HCV enfeksiyonu ile tiroid papiller kanser arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (2). Ayrıca, kronik replikatif hepatit C'li ve renal transplantasyon için immünsüpresif tedavi öyküsü olan bir hastada eş zamanlı tiroid papiller ve tiroid medüller karsinomu bildirilmiştir (3).

Otoimmün hepatitin tedavisi, diğer immün aracıklı hastalıklarda olduğu gibi immünsüpresif ilaçlarla yapılır. İlk tedavi seçeneği olarak kortikosteroid, azatioprin veya 6-merkaptopurin kullanılır. Bunlara dirençli olgularda veya bunların yan etkilerinden korunmak için siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi diğer güçlü immünsüpresifler de kullanılabilir (1).

İmmünsüpresyon sonrası malign hastalıklarda artış söz konusudur. Bu durum özellikle transplantasyon sonrası izlenen hastalarda görülmektedir. Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi alan 620 hastanın incelendiği bir çalışmada; deri, meme, kolon ve tiroid kanseri ile monositik lösemi gibi malignitelerin geliştiği görülmüştür (4). Bu hastaların azatioprin ile prednizolon ya da siklosporin ile prednizolon ve/veya azatioprin aldığı, malign hastalık gelişiminin renal transplantasyon sonrası ortalama 62.4 ay sonra olduğu ifade edilmektedir. Renal transplantasyon sonrası yapılan başka bir çalışmada ise deri kanserinde, lenfoproliferatif hastalıklarda ve gastrointestinal kanserde artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum siklosporin alan hastalarda daha belirgin olsa da azatioprin ile steroid alanlarda da malignite artışı olduğu gözlenmiştir (5). Benzer şekilde kemik iliği transplantasyonu sonrasında da sekonder malignite riskinde artış olabilmektedir (6). Oral glukokortikosteroid alan hastalarda deri malignitelerinde bir artış görülebilmektedir (7). Azatioprin kullanımının hepatoselüler kanser gelişiminde bir role sahip olabileceği ifade edilmektedir (8). Kortikosteroidle tedavi edilmiş şiddetli otoimmün kronik aktif hepatitli hastalarda hepatoselüler kanser riskinin arttığı iddia edilmiştir (9). Kortikosteroid veya azatioprin alan, kronik karaciğer hastalığı olan altı hastanın hepsinde diğer organlarda malignite geliştiği bildirilmiştir (10).

Bütün bunlara rağmen siklosporin ile ilişkili kanser gelişimi daha belirgin iken steroid ve azatioprin tedavisi sonrası malignite gelişimi net değildir ve son iki ilacın özellikle de tiroid kanseri ile ilişkisi tam bilinmemektedir.

Bizim hastamız da glukokortikosteroid ve azatioprin kullanıyordu. Bununla birlikte olgumuzdaki tiroid papiller kanser gelişimi tek başına glukokortikosteroid ve azatioprin ile yapılan immünsüpresyon tedaviye bağlanamaz. İmmünsüpresyon sonrası malignite gelişimi, özellikle solid tümörlerde, uzun süre sonra olmaktadır. Bizim olgumuzda ise yaklaşık 17 ay sonra bu maligniteye rastlanmıştır. İmmünsüpresyon ancak çevresel bir faktör olarak kanser gelişimini hızlandırıyor olabilir. Zira tiroid karsinogenezinin çok basamaklı sürecinde çok sayıda kofaktör rol almaktadır (11).

Otoimmün hepatitte otoimmünite yalnızca karaciğere ait olmayıp birlikte immün mekanizmalarla meydana gelen, otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün poliglandüler sendrom, ülseratif kolit, glomerulonefrit gibi hastalıklar da bulunabilir. Otoimmün hepatitle birlikte olan otoimmün tiroidit varlığı ve buna sekonder tiroid kanseri gelişimi söz konusu olabilir. Tiroid kanseri patogeneğinde immün tiroid hastalıkları da rol almaktadır. Zira tiroid kanserleri gelişiminde doku graft faktörleri, antikorlar ve sitokinler etken olabilmektedir. Otoimmün tiroidit, tiroid papiller karsinomalı hastalarda adenomatöz guatrli veya folliküler adenomalı hastalardan daha fazla görülmektedir (11). Her ne kadar hastamızda, daha önceden ve başka bir hastanede ameliyat olduğu için histolojik olarak tiroidit olup olmadığını bilmiyorsak da, sık otitis media ve allerjik rinit öyküsü diğer otoimmün hastalıkların da olabileceğini düşündürmektedir.

Tümörlerde bulunan inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin konakçı tarafından verilen etkin antitümör yanıt olarak sayılmasından çok, bu hücreler ve sitokinler büyük olasılıkla tümör büyümesine, ilerlemesine ve immünsüpresyona yardımcı olabilir. Üstelik kanser duyarlılığı ve şiddeti inflamatuvar sitokin genlerinin fonksiyonel polimorfizmi ile ilişkili olabilir. İnflamatuvar sitokinlerin delesyonu veya inhibisyonu deneysel kanser gelişimini önlemektedir. Genetik hasar kanser atışını yakan kibrit ise, bazı inflamasyon tipleri alevleri besleyen yakıtı sağlayabilir (12). Otoimmün durumlarda malignite gelişim riski tam bilinmemektedir. Ancak hepatoselüler kanserli hastalarda, karaciğer sirozlu ve kronik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olan ANA titresinde bir artış söz konusudur ve ANA titrelerindeki rebound artış hepatoselüler kansere işaret edebilir (13). Bu bilgiler ışığında otoimmünitenin getirdiği genel bir malignite artışı da tiroid kanseri patogeneğinde ileri sürülebilir.

Bütün bunlara rağmen olgumuzdaki otoimmün hepatit ve tiroid papiller kanser birlikteliği herhangi bir sebep olmadan yalnızca koincidental olarak da tespit edilmiş olabilir.

Sonuç olarak, otoimmün hepatit ve tiroid kanseri arasında net bir ilişki olmamakla beraber otoimmün hepatitli hastalarda tedavi öncesi fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları ve USG ile tam bir tiroid muayenesi ihmal edilmemeli, tedaviye ondan sonra başlanmalı ve bu muayene belirli aralıklarla da tekrarlanmalıdır. Ayrıca, otoimmün hastalığı olan olguların, malignite ile birlikteliğinin sık olabileceği akılda tutulmalı ve bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1-16.
2. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, et al. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003;10:133-6.
3. Behrand M, von Wasielewski R, Brabant G. Simultaneous medullary and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Endocr Pathol* 2002;13:65-73.
4. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, et al. The incidence of tumors in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999;31:417-22.
5. McGeown MG, Douglas JF, Middleton D. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: Post-graft neoplasia 1968-1999, comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimes in a single centre. *Clin Transpl* 2000;193-202.
6. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386-92.
7. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer* 2001;85:683-6.
8. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, Adams MB. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: A case series. *Liver Transpl Surg* 1999;5:46-9.
9. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1988;8:1679-83.
10. Viteri A, Vernace SJ, Schaffner F. Extrahepatic malignancy in chronic liver disease: Report of six cases. *Gastroenterology* 1976;71:1075-8.
11. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995; 76:2313-8.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
13. Imai H, Nakano Y, Kiyosawa K, Tan EM. Increasing titers and changing specificities of antinuclear antibodies in patients with chronic liver disease who develop hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71:26-35.



Tanı Anında Orbital Kitle Şeklinde Prezente Olan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunun Ultrasonografi, Doppler Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Ultrasonography, Doppler Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging of a Acute Lymphoblastic Leukemia Case Presented with Orbital Mass at the Time of Diagnosis

Kemal ARDA¹, Nazan ÇİLEDAĞ¹, Pelin DEMİR GÜMÜŞDAĞ¹, Elif AKTAŞ¹

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

ÖZET

Sağ orbital kitle ile prezente olan B-hücreli akut lenfoblastik lösemili 21 yaşında kadın olgunun ultrasonografi, Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık. Yirmi bir yaşında kadın olgu yaklaşık iki aydır görme kaybı ve gözde kızarıklık yakınması ile hastanemize başvurdu. Yapılan fizik muayenede sağ göz kapağında şişlik, sağda proptozis saptandı. Orbital ultrasonografi, orbital Doppler ultrasonografi yapıldı, sağ orbitayı doldurarak retroorbital alana uzanan hipoekoik, belirgin vasküler kitle lezyonu saptandı. Yapılan orbital manyetik rezonans görüntülemesinde sağ orbitayı tümüyle dolduran ve retroorbital alana uzanan T1A'da hipointens, T2A ve yağ baskılı sekanslarda hiperintens, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası heterojen belirgin kontrastlanma gösteren kitle lezyonu görüldü. Lezyonun biyopsisi ve periferik yayma değerlendirme sonrası akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. Tanı anında orbital kitle ile prezente olan akut lenfoblastik lösemi literatürde oldukça nadir bildirilmiştir. Sağ orbital kitle ile prezente olan akut lenfoblastik lösemi olgusunun görüntüleme bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Orbital kitle, akut lenfoblastik lösemi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme.

SUMMARY

To present the ultrasonography, Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging of a 21-years-old woman with undiagnosed B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as an orbital mass. A 21-years-old woman presented with a two months history of right-sided erythema and visual lost. Physical inspection revealed right-sided tearing, lid swelling, proptosis, and rhinorrhea. Ultrasonography of the orbita showed a hypoechoic, hypervascular orbital mass lying to the retrobulbar region. Orbital magnetic resonance imaging revealed an orbital mass which had low intensity on T1 images and high on T2-weighted images with fat saturation. Post-contrast T1-weighted images showed heterogeneous enhancement. Biopsy of the lesion and peripheral smear had the diagnosis of pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia. The initial presentation of acute lymphoblastic leukemia as an orbital mass is exceedingly rare. Here we report the imaging findings of a case of pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as an orbital lesion.

Key Words: Orbital mass, acute lymphoblastic leukemia, ultrasonography, magnetic resonance imaging.

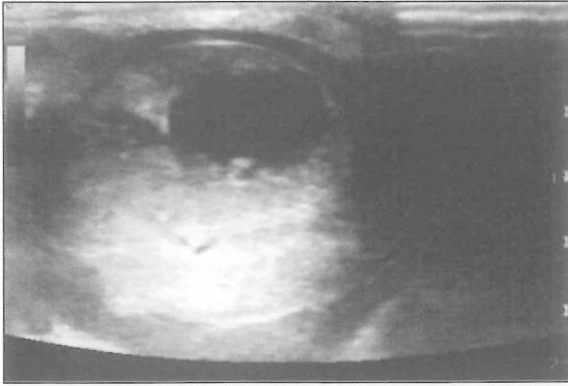
GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı boyunca görülürse de en sık dört yaş civarında görülür (1,2). ALL'de orbital tutulumun sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, literatürde primer orbital kitle ile prezente olan sınırlı sayıda ALL olgusu bildirilmiştir (3). Orbital kitle ile prezente olan primer ALL olgusunun ultrasonografi (USG), Doppler USG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU

Yirmi bir yaşında kadın olgu yaklaşık iki aydır görme kaybı, gözde kızarıklık, akıntı yakınması ile hastanemize başvurdu. Yapılan fizik muayenede sağ göz kapağında şişlik saptandı.

Orbital USG ve orbital Doppler USG yapıldı, sağ orbitayı doldurarak retroorbital alana uzanan heterojen-hipoekoik özellikte kitle lezyonu görüldü (Resim 1).



Resim 1. USG değerlendirmede, orbitayı dolduran heterojen-hipoekoik özellikte, düzensiz sınırlı kitle lezyonu.

Doppler USG'de kitle lezyonunda yüksek dirençli arteriyel ve venöz akımlar içeren belirgin vasküler kitle lezyonu saptandı.

Yapılan orbital MRG'de sağ orbitada T1 ağırlıklı görüntülemelerde heterojen-hipointens sinyal özelliğinde, T2A ve yağ baskılı sekanslarda heterojen sinyal özelliğinde, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası heterojen belirgin kontrastlanma gösteren kitle lezyonu görüldü (Resim 2-4). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve "Apparent Diffusion Coefficient (ADC)" haritasında kitle lezyonu düşük sinyal özelliğindeydi (Resim 5). Beyin MRG değerlendirmesinde sağ orbital kitle lezyonu dışında patoloji saptanmadı. Kitlenin kontrastlanması ve MRG sekans özellikleri malign kitle lezyonunu desteklemektedir.

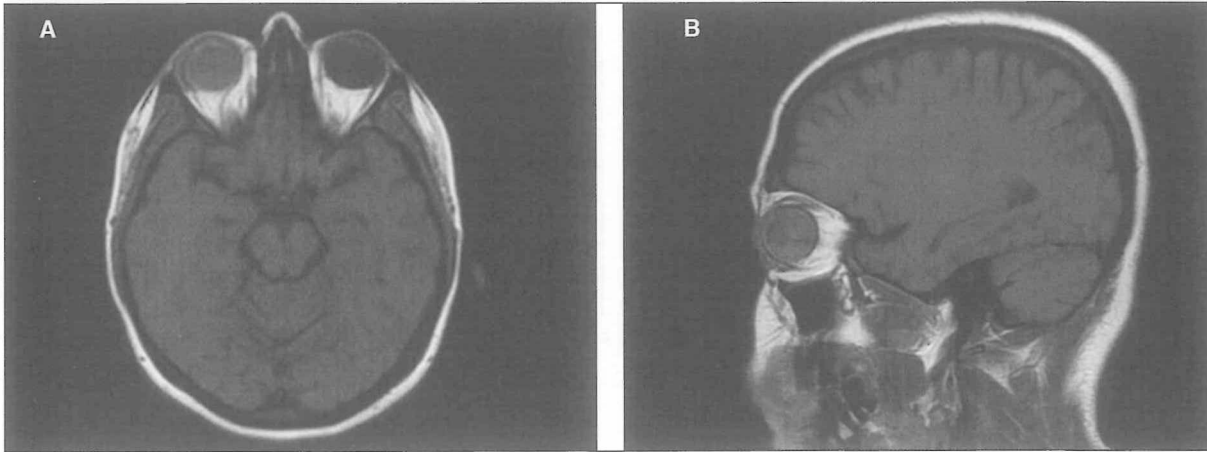
USG eşliğinde lezyondan biyopsi yapılan olgu ve periferik yayma değerlendirmesi sonucunda B hücreli ALL tanısı konuldu. Olguya sistemik kemoterapi başlandı, ancak kendi isteği ile tedaviyi kesip hastaneden ayrıldı.

TARTIŞMA

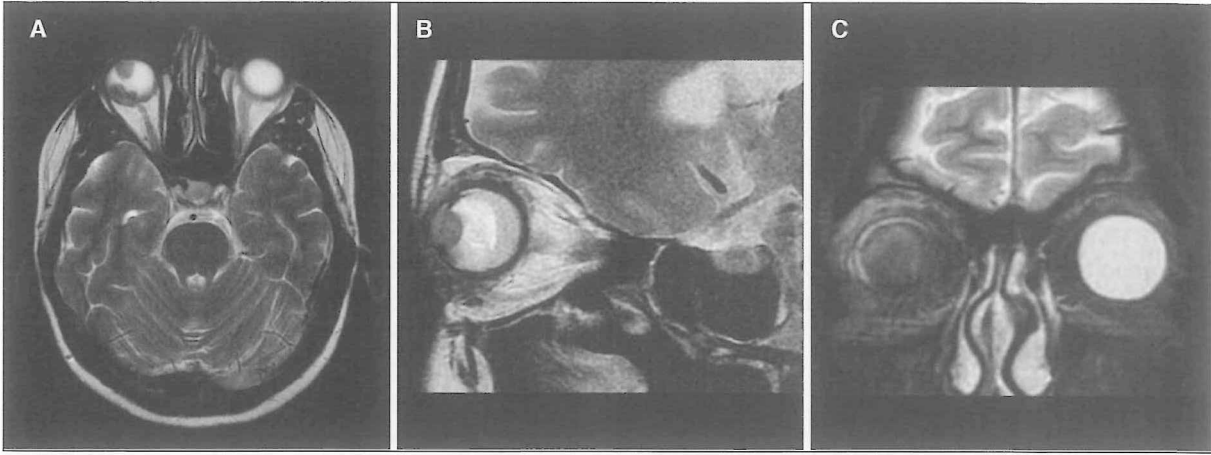
Lösemi hemopoietik hücrelerin malign karakter kazanması ile gelişir. Akut lösemiler çocukluk çağıının en sık rastlanan malignansileridir ve ALL'ler bu grubun %75-85'ini teşkil eder.

ALL'de oküler tutulumun sık olarak (%50-90) görüldüğü bildirilmektedir (1-7). Modern kemoterapi yöntemlerinin kullanımı ile birlikte ALL'de santral sinir sisteminde tutulum ve izole oküler relaps olgularında artış bildirilmiştir.

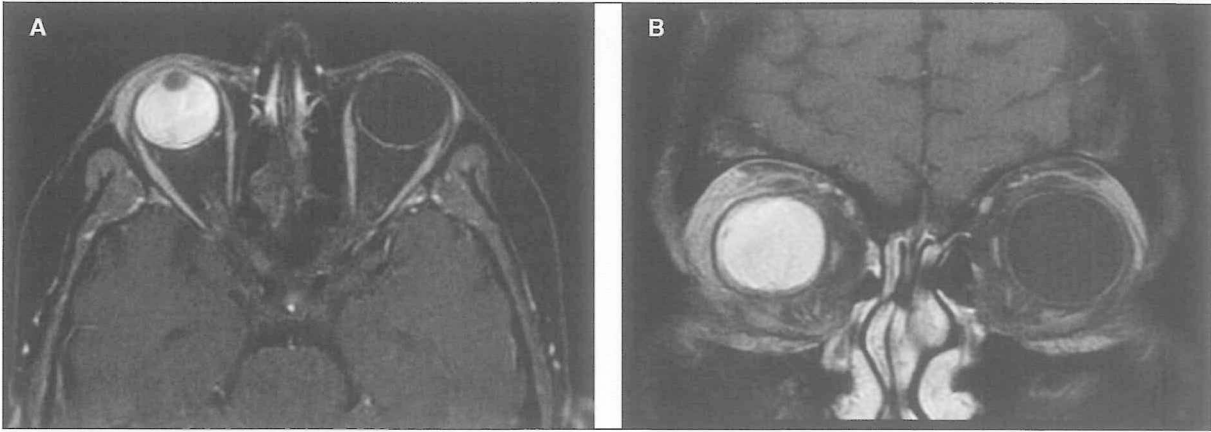
ALL'de oküler tutulum; optik sinir, koroid, retina, iris, siliyer cisim ve ön kamarada infiltratlar, koroideal



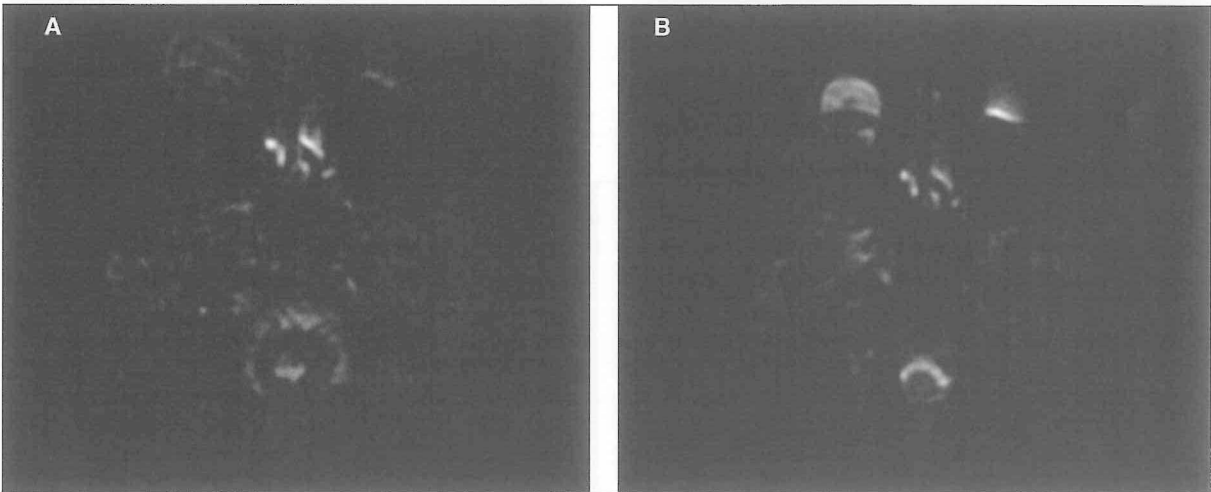
Resim 2. Orbital MRG'de aksiyal T1 ağırlıklı görüntülemelerde sağ orbitadan retroorbital alana uzanan hipointens sinyal özelliğinde kitle lezyonu.



Resim 3. Aksiyal, sagittal ve koronal T2 ağırlıklı MRG'de sağ orbital kitle heterojen-hipointens sinyal özelliğinde kitle lezyonu.



Resim 4. Kontrastlı T 1 ağırlıklı aksiyal ve koronal görüntülerde kontrastlanan sağ orbital kitle lezyonu.



Resim 5. Difüzyon ağırlıklı görüntü ve ADC haritasında sağ orbital kitle lezyonu düşük sinyal özelliğinde.

infiltrasyon alanının üzerinde santral seröz korioretinopati, retinal vasküler kılıflanma, subkonjunktival hemoraji, ön kamara hemorajisi, intravitreal ve intra-

retinal hemoraji, orbital tümörler, episklerit, hipopyon, vitritis, retinada yumuşak eksüdalar, merkezi soluk hemorajiler, retinal pigment epitelyumiyopati, eksüda-

tif retina dekolmanı, retinal venlerde dilatasyon ve kıvrım artışı, mikroanevrizmalar ve retinal neovaskülarizasyon gibi çok çeşitli bulgular görülebilmektedir ve bu bulgular genellikle atak sırasında kendini göstermektedir (1,2,4-9).

Literatürde, tanı anında primer orbital kitle ile prezente olan sınırlı sayıda ALL olgusu bildirilmiştir (3).

Sağ orbital kitle ile prezente olan nadir bir ALL olgusunun görüntüleme bulguları sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Birinci H, Albayrak D, Öge İ, Acar E. İdame tedavisinde akut lenfoblastik lösemili bir çocuk hastada bilateral eksudatif retina dekolmanı. *Ret-Vit* 2000;8:96-101.
2. Poplack DG, Reaman G. ALL in childhood. *Pediatric Clinics North Am* 1988;35:903-24.
3. Thakker MM, Rubin PA, Chang E. Pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as an orbital mass in an 8-month-old. *Ophthalmology* 2006;113:343-6.
4. Soylu M, Tanyeli A, Özdemir N, Eroğlu A, Ersöz R. Ocular involvements in childhood leukemias. *The Turkish J Pediatrics* 1994;36:35-41.
5. Schachat A, Markowitz A, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 1989;107:697-700.
6. Ergür Ö, Ergür AT, Elilbol O, Topaklara A, Gültekin A. Çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulumun önemi. *Ret-Vit* 1996;3:614-8.
7. Ohkoshi K, Tsirias WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestation in childhood leukemia. *Br J Ophthalmol* 1992;76:651-5.
8. Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH, Deangelis LM, Daly SW, Coleman DJ. Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina* 1997;17:118-23.
9. Stewart MW, Gitter GA, Cohen G. Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment. *Retina* 1989;9:110-4.



Yüksek Doz Tedavi Sonrasında Nükseden Testis Kanserli Bir Hastada Gemsitabin ve Paklitaksel Kurtarma Tedavisi

Gemcitabine Plus Paclitaxel Salvage Therapy in a Patient with Relapsed Testicular Cancer After High Dose Therapy

Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN¹, Erkan ARPACI¹, Saadet TOKLUOĞLU¹, Ayşe DURNALI¹,
Nazan GÖKBAYRAK², Necati ALKIŞ¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Metastatik testis tümörlerinin oldukça büyük bir kısmı platin temelli tedavi ile iyileşir. Sisplatin dirençli yada yüksek doz tedavi uygulamaları sonrası nükseden olguların prognozu oldukça kötüdür. Bu olgu sunumunda 25 yaşında metastatik testis embriyonal karsinoma tanısı alan bir erkek hasta bildirilmiştir. Birinci basamak tedavi olarak bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) kemo-terapi rejimi uygulanan hasta beyin metastazı ile nüksetti ve ikinci sıra vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP) tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre nakli uygulandı. Sonrasında nüks hastalık gelişen olguya kurtarma tedavisi olarak gemsitabin, paklitaksel kombinasyonu verildi. Olgu 30. ayda halen remisyonda izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, gemsitabin, paklitaksel, kurtarma tedavisi.

SUMMARY

The majority of patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors can be cured by cisplatin based combination chemotherapy. However, patients whose condition is cisplatin-refractory or who have recurrence after high dose chemotherapy have worse prognosis. We presented here, a 25 years old male patients was diagnosed metastatic embryonal testicular carcinoma. The patients received bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) regimen as first line chemotherapy. He experienced early brain relaps and as second line chemotherapy vinblastine, ifosfamide, cisplatin (VeIP) therapy was used. He underwent high dose chemotherapy with peripheric stem cell rescue. For the patient experienced a second recurrence, gemcitabine and paclitaxel was administered as salvage chemotherapy. He is alive and is free from disease at 30 months.

Key Words: Testicular cancer, gemcitabine, paclitaxel, salvage treatment.

GİRİŞ

Testis germ hücreli tümörler adolesan ve genç erişkin erkeklerde en sık görülen solid tümörlerdir (1). Orta ve kötü risk grubundaki metastatik testis nonseminomatöz germ hücreli tümörlerinin dört kür bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) uygulaması standart tedavidir. Tam remisyon sonrası nükseden hastalarda

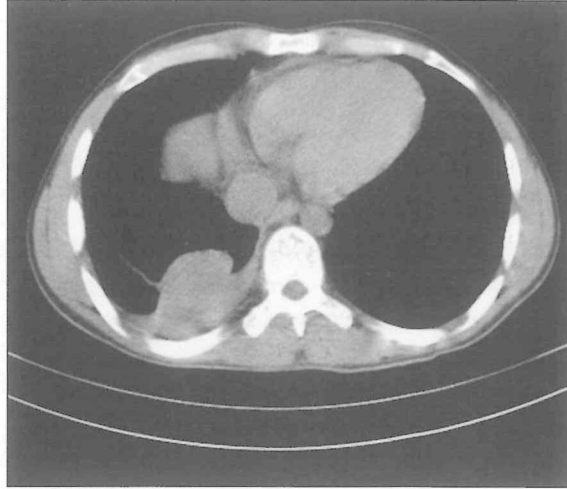
standart olarak ikinci sıra olarak vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP) tedavisinin verilmesi önerilmektedir (2). Nükseden veya konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen olgularda yüksek doz tedavi uygulaması ile hala uzun süreli remisyonlar elde edilebilir (3). Yine de sisplatine dirençli olgularda progresif hastalık nedeniyle hastaların çoğu kaybedilmektedir. Bu

nedenle bu tür olgularda yeni ve etkin tedavi ajanlarına gereksinim oluşmuştur. Biz bu olgu sunumu ile yüksek doz tedavi sonrası nükste gemesitabin ve paklitaksel içeren kurtarma tedavisi verilen bir olgunun sonucunu bildiriyoruz.

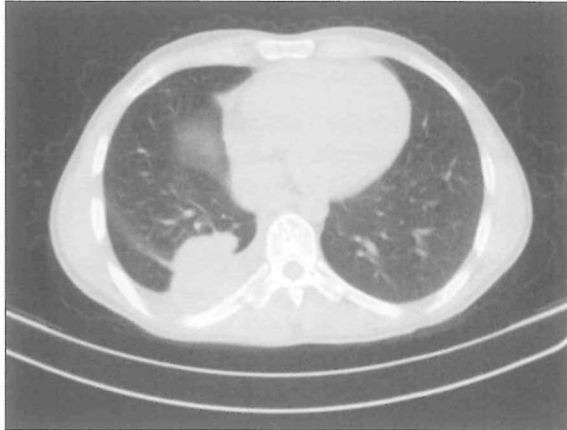
OLGU

Yirmi beş yaşında erkek hasta kliniğimize öksürük yakınması ile başvurdu. Öz geçmişi bir ay önce testiste kitle nedeniyle orşiektomi yapıldığı ve embriyonel karsinoma tanısı aldığı öğrenildi. Bu dönemde serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi 300 ng/mL (normal değer: 0.6-7.0 ng/mL), insan beta-koryogonadotropin (β -HCG) düzeyi ise 260 mIU/mL bulunmuştu. Toraks tomografisinde masif sağ plevral efüzyon ve karina düzeyinde mediastinal yapılara basan kitle saptanmıştı ve fiberoptik bronkoskopiye sağ orta ve alt lob bronşuna dıştan bası mevcuttu. Plevra biyopsisi kronik plörit olarak rapor edilmişti. Kliniğimize başvuru esnasında ölçülen serum AFP düzeyi 1210 ng/mL, β -HCG 16 mIU/mL idi. Abdomen tomografisinde metastatik bulgu yoktu. BEP tedavi şeması dört kür uygulandı. Serum AFP düzeyi 19.6 ng/mL düştü. Radyolojik bulgularda kısmi gerileme oldu. β -HCG normal düzeye geldi. Etoposid ve sisplatin olarak iki kür daha verildi. AFP düzeyi 9.46 ng/mL olarak saptandı. Bir ay sonra epileptik nöbet geçiren hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde sol frontal bölgede 50 x 48 x 40 mm soliter beyin metastazı saptanarak opere edildi. Histopatolojik inceleme germ hücreli tümör metastazı olarak rapor edildi. Hastaya kraniyal radyoterapi uygulanması sonrasında ikinci sıra tedavi olarak VIP başlandı. Dört kür sonrası AFP değeri normal sınıra gerileyen hastaya yüksek doz tedavi ve periferik kök hücre nakli uygulandı. Beş ay sonra serum AFP değeri 111.10 ng/mL'ye yükselen hastanın toraks tomografisinde sağ akciğer alt lobda 6 x 4 cm kitle saptandı. Resim 1'de mediasten penceresinde kontrast madde kullanılarak yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte plevra tabanlı kitle lezyonu.

Hastaya gemesitabin 1000 mg/m²/gün birinci ve sekizinci gün, paklitaksel 150 mg/m²/gün birinci gün, 21 günde bir olmak üzere kurtarma tedavisi planlandı. Dört kür sonra serum AFP değeri normal sınıra gelen hastanın tedavisi altı küre tamamlandı. Toraks tomografisinde sağ alt lobda rezidüel lezyon cerrahi olarak çıkarıldı. Histopatolojik incelemede yaşayan tümör dokusu saptanmadı. Hasta kurtarma tedavisi başlangıcından bugüne kadar 30. ayda hastalıksız izlenmektedir.



Resim 1. Mediasten penceresinde kontrast madde kullanılarak yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğerde alt lob posterobazal segmentte plevra tabanlı kitle lezyonu.



Resim 2. Aynı kitle lezyonunun akciğer penceresindeki görünümü.

TARTIŞMA

Germ hücreli testis tümörleri potansiyel olarak kemoterapi ile kür elde edilebilme olasılığı yüksek olan malign neoplazmlardır. BEP ile tam remisyon sonrasında yineleyen hastalığı olan olgularda ifosfamid ve sisplatin tedavisine vinblastin veya paklitaksel gibi ajanların eklenmesi (VeİP ve TİP) ile oluşturulan kombinasyon kemoterapisi ile uzun süreli hastalıksız sağkalım elde edilebilir (4-7). Sisplatine dirençli olgularda veya üçüncü basamak kurtarma tedavisi olarak kullanılsa da yüksek doz kemoterapi uygulamaları uzun süreli remisyon ya da kür sağlanabilir (3).

Tüm bu tedavilere rağmen nükseden olgularda uzun süreli sağkalım olası değildir. Bu durum yeni kemoterapi ajanlarının tek başına kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Oksaliplatin,

gemsitabin ve paklitaksel bu amaçla kullanılan ajanlardır (8-12).

Tek ajan ile elde edilen bu yanıt oranları ve sağ kalım sonuçlarının istenen ölçüde olmaması kombinasyon kemoterapi rejimleri ile yapılan çalışmaları gündeme getirmiştir. De Giorgi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gemsitabin ve oksaliplatin kombinasyonunun etkinliği değerlendirildi. Sisplatin dirençli hastalarda (n= 18) gemsitabin 1250 mg/m²/gün birinci ve sekizinci gün ve oksaliplatin 130 mg/m²/gün birinci gün, üç haftada bir uygulanmıştır. Yanıt alınan üç hastanın testis embriyonal karsinoma olguları olduğu bildirildi (13).

Çok merkezli başka bir faz II çalışmada sisplatin dirençli hastalarda (n= 27) paklitaksel 175 mg/m²/gün ve oksaliplatin 130 mg/m²/gün birinci gün, üç haftada bir uygulamanın etkinlik ve toksisitesi değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların beşi yüksek doz tedavi sonrası nüks etmiş olgudur. Tam yanıt elde edilememiş, markır pozitif bir hastada parsiyel yanıt ve altı hastada hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır. İki hasta 65 aylık izlemde hastaliksız olarak yaşamaktadır (14).

Platin verilmeksizin gemsitabin ve paklitaksel gibi farklı etki mekanizmalarına sahip iki ajanın kullanılması ile elde edilecek yanıt oranları iki önemli çalışmada araştırıldı.

E9897 çalışmasında gemsitabin, paklitaksel (paklitaksel 110 mg/m²/gün ve gemsitabin 1000 mg/m²/gün 1, 8 ve 15. günlerde, 28 günde bir uygulama) ile kombinasyonu kurtarma tedavisi olarak %36'sı sisplatin refrakter ve %36'sı daha önce yüksek doz tedavi almış olan (n= 30) hasta grubunda uygulandı. Altı hastada yanıt gözlemlendi, bunlardan üçü tam yanıtı. Tam yanıt veren iki hastada 15 ve 25 ay hastaliksız sağ kalım sağlandı (15). Diğer çalışmada gemsitabin-paklitaksel kombinasyonu yüksek doz tedavi sonrası nükseden homojen bir grup hastaya verilmiştir. Paklitaksel 100 mg/m²/gün ve gemsitabin 1000 mg/m²/gün 1, 8, ve 15. günler, dört haftada bir uygulanmıştı (n= 32). Hastaların dördünde parsiyel, altısında tam yanıt gözlemlenmiş, tam yanıt olan hastaların dördünün tedavi başlangıcından sonraki 20, 40, 44 ve 57. aylarda hala hastaliksız yaşamakta olduklarını bildirmişlerdir (16).

Bizim olgumuzda da biri yüksek doz kemoterapi olmak üzere üç basamak tedavi sonrasında nüks gözlemlenmiş ve gemsitabin ve paklitaksel yukarıdaki çalışma dozlarından farklı bir şema ile verilmiştir. Bu uygulama şekli ile de gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonu yüksek doz tedavi sonrası nükseden olgularda etkili bir kurtarma tedavisi olarak görünmektedir ve uzun süreli hastaliksız sağ kalım olanağı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Holmes L, Escalante C, Garrison O, et al. Testicular cancer incidence trends in the United States (1975-2004): Plateau or shifting racial paradigm? *Public Health* 2008;122:862-72.
2. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Motzer RJ, Chaganti RSK. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2008:1463-86.
3. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-8.
4. Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S, et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin regimen is feasible for Japanese patients with advanced germ cell cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:127-31.
5. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-55.
6. Loehrer P, Gonin R, Nichols C, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4.
7. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-63.
8. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2031-7.
9. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD, et al. Phase II Trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:509-11.
10. Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:512-6.
11. Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al. A Phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer* 1998;82:1381-6.
12. Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* 1996;7:31-4.
13. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol* 2006;50:1032-8.
14. Theodore C, Chevreau C, Yataqene Y, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008;19:1465-9.
15. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-63.
16. Einhorn LH, Brame MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-6.