



Pankreas Kanseri Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

General Features of Pancreatic Cancer Patients and Survival Results

Vahide Işıl UĞUR¹, Şakire Pınar KARA¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Aytül ÖZGEN¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Yeşim ELGİN¹, Ergun SANRI¹, Tijen YÖRÜKOĞLU¹, Nadi ÖZDAMAR¹, Yıldız YÜKSELEN GÜNEY¹.

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

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından incelendi. Hastaların medyan yaşı 57, Erkek/Kadın oranı 2.1/1 olarak bulundu. En sık rastlanan tümör histopatolojisi adenokarsinom idi. Kliniğimize en çok T3 ve T4 hastalar başvurmuştu. Tümör en çok pankreas başında lokalize idi. Seksen altı hastanın 41'i opere, 45'i inopere idi. Elli sekiz hasta küratif amaçla ışınlanmıştı, palyatif olarak tedavi edilenlerin 7'sine pankreas bölgesine, 16'sına metastaz bölgesine radyoterapi uygulanmıştı. Tüm grupta 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırasıyla %57, %31, %19 olarak bulundu. Pankreas kanserli hastaların sağkalım sonuçlarında eski çalışmalara göre bir miktar düzelme olmakla birlikte yine de yeni tedavi yaklaşımlarına gerek olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, radyoterapi, kemoradyoterapi.

SUMMARY

Eighty six patients with pancreatic cancer treated at Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000-July 2009 retrospectively reviewed. Median age of the patients were 57. Male/female was 2.1/1. Adenocarcinoma was the most common histology. Most of them were T3 or T4 tumors. Head of the pancreas was the most common site. Forty one patients were operated, 45 patients were inoperable. Fifty eight of them were irradiated for curative purpose, 7 of them were locally irradiated for palliation, 16 of them were metastatic lesions irradiated for palliation. Overall 1, 2, 3 years survival rates were %57, %31, %19 respectively. In conclusion, treatment results of pancreatic cancer is a little better than older series but still it has poor prognosis and there is need for new treatment modalities.

Key Words: Pancreatic cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy.

GİRİŞ

Pankreas kanseri en kötü prognozlu tümörlerden biridir. Görülme sıklığı 45 yaşından sonra artar. Kadın/erkek oranı 1/1.3-2'dir. Kronik pankreatit, sigara, diabetes mellitus, kalıtım risk faktörleridir (1). Ameliyat tek kür şansıdır. Opere edilebilen hastalarda üç yıllık sağkalım %30 civarında bildirilmiştir (2). Ancak pankreas kanserli hastaların %80'inden fazlası tanı anında hematogen veya peritoneal yolla metastaz yapmıştır veya çevre dokulara invazyon yapmış olması nedeniyle teknik olarak unrezektabldır (3,4). Ameliyat edilemeyen bu grup hastalara genellikle palyatif cerrahiler ve uygun durumlarda sistemik ve bölgesel tedaviler uygulanır. Metastatik hastalarda sağkalım 3-6 ay civarındadır (5). Rezektabl pankreas kanserli olgularda genellikle multimodal tedavi yaklaşımları tercih edilir. Operasyon, kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi tedavi kombinasyonları uygulanır. Ancak tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen pankreas kanserinde sağkalım sonuçları yeterli değildir (6-16).

Çalışmamızda Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli olgu retrospektif olarak genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, tedavi şekli açısından incelendi. Son durumları ile ilgili bilgiye ulaşılabilen 70 hastada sağkalım değerlendirildi.

Hastalarımızın 81'ine radyoterapi uygulanmıştı. Beş hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedavi alamamıştı. Hastalar; postoperatif, primer veya palyatif amaçla ışınlanmıştı.

Postoperatif radyoterapi; T2-3-4 N0-1 lezyon, rezidüel tümör, mikroskopik pozitif veya yakın cerrahi sınır durumunda uygulanmıştı. Primer radyoterapi; inoperabl hastalara uygulanmıştı. Palyatif radyoterapi ise performansı küratif tedaviye uygun olmayan, palyasyon gerektiren semptomları olan hastalara planlanmıştı.

Postoperatif radyoterapi; linear acceleratör tedavi cihazı ile, 1.8-2 Gy/gün, haftada 5 gün, total 45-46

Gy olarak uygulanmıştı. Primer radyoterapi uygulanan hastalara veya rezidüel tümör, cerrahi sınır pozitifliği durumunda ise tedavi 45-46 Gy sonrası tümör bölgesine 14-15 Gy boost yapılarak total 60 Gy şeklinde uygulanmıştı. Palyatif tedavi; Co60 cihazı ile 3 Gy/gün, haftada 5 gün, total 30-36 Gy olarak uygulanmıştı. Elli iki hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayılarda kemoterapi uygulanmıştı.

Otuz beş hastaya radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Bunların 21'i postoperatif, 14'ü primer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m²/haftada bir 5 Fluorourasil uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi, genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verilmişti.

Hastalar supin pozisyonunda tedavi edildi. Primer radyoterapi uygulanan hastalarda; birinci fazda, ön-arka alanlarla bazen oblik alan da eklenerek tümör ve bölgesel lenfatiklere tedavi uygulandı. İkinci fazda lezyonun yeri ve boyutuna göre ön arka veya oblik alanlarla tümöre yönelik tedavi uygulandı. Postoperatif radyoterapi aynı şekilde primer tümör yeri ve bölgesel lenfatiklere uygulandı. Palyatif tedavi; tümör ve komşu lenfatiklere ön-arka alanlarla veya metastaz bölgesine uygulandı.

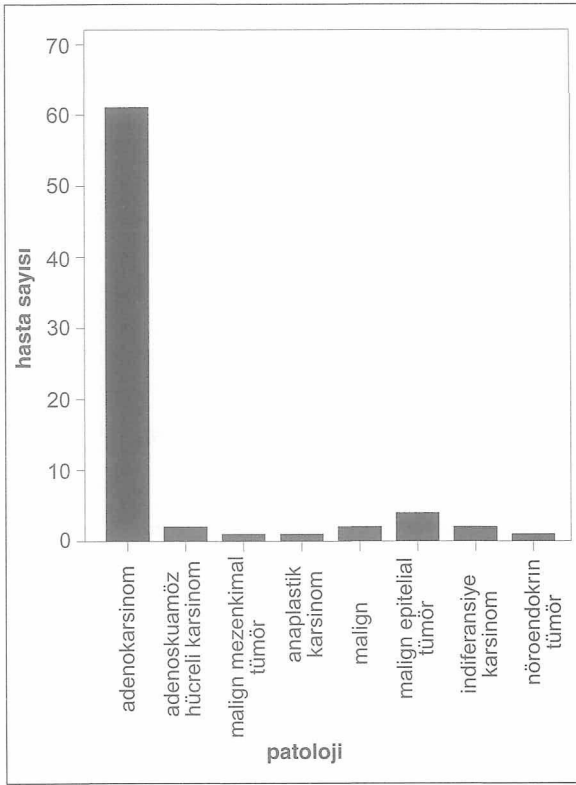
Değerlendirmeler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım değerlendirmesi Kaplan-Meier yöntemi ile prognostik faktör incelemesi ise Log-Rank testi ile yapıldı.

BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran 86 pankreas kanserli hastanın yaş dağılımı 29-78 arasında olup; ortalama yaş 58, medyan yaş 57 olarak bulundu. Hastalarımızın 58'i erkek, 28'i kadın idi. Erkek/kadın oranı 2.1/1 idi.

Olguların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 61 (%71) olgunun adenokarsinom, 2 (%2) olgunun adenoskuamöz karsinom, 1 (%1) olgunun m.mezenkimal tümör, 1 (%1) olgunun anaplastik karsinom, 4 (%5) olgunun m.epitelial tümör, 2 (%2) olgunun indifferansiye karsinom, 1 (%1) olgunun nöroendokrin tümör, 2 (%2) olgunun malign tanısı almış olduğu tesbit edildi. Altı hastanın patolojik tanısına ulaşamadı (Şekil 1).

Hastalarımızın 5'inde T2, 16'sında T3, 46'sında T4 tümör vardı (Tablo 1). Otuz sekiz (%44) hastada bölgesel lenf nodu metastazı vardı. Sekiz (%9) hastada lenf nodu negatif idi. Kırk hastada ise lenf nodu bilgisine ulaşamadı.



Şekil 1. Pankreas kanserli hastaların histopatolojilerine göre dağılımı.

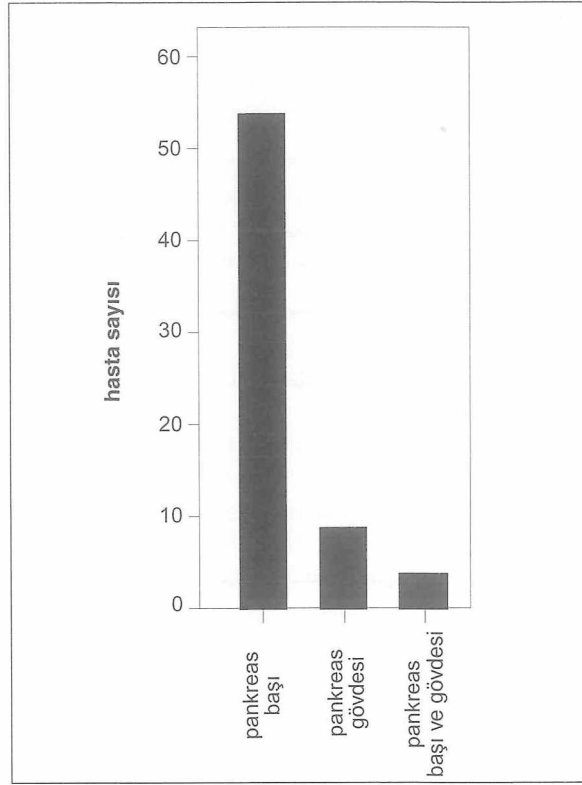
Tablo 1. Tümörlerin T evresine göre dağılımı.

	Tümör	Hasta	%
Hasta	T2	5	5.8
	T3	16	18.6
	T4	46	53.5
	Total	67	77.9
Belirsiz		19	22.1
Total		86	100.0

Hastalarımızın 54 (%63)'ünde tümör pankreas başında, 9 (%11)'unda pankreas gövdesinde, 4 (%5)'ünde pankreas başı ve gövdesinde yerleşmiş idi. On dokuz lezyonun lokalizasyon bilgisine ulaşılamadı (Şekil 2).

Seksen altı hastanın 41'ine operasyon uygulanmıştı, uygulanan cerrahi 40 olguda whipple operasyonu, bir olguda total eksizyon idi. Dört olguda palyatif cerrahiler yapılmıştı. Opere hastaların 22'sinde cerrahi sınır negatif, 7'sinde pozitif, 4'ünde yakın idi. Sekiz hastanın dosyasında cerrahi sınır bilgisi yoktu.

Elli iki hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı.



Şekil 2. Tümörlerin yerleşim yerleri.

Opere edilen 41 hastanın 33'ü postoperatif olarak ışınlanmıştı, bir hastaya ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmamış, lokal nüks nedeniyle küratif amaçlı ışınlanmıştı, beş opere hastaya ise adjuvan radyoterapi uygulanmamış, uzak metastaz nedeniyle palyatif olarak ışınlama yapılmıştı. İki hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedaviyi almamıştı. İnoper 45 hastanın 24'ü küratif amaçlı ışınlanmış, yedi hastada primere, 11 hastada da metastaza yönelik palyatif radyoterapi uygulanmıştı. Üç hasta önce küratif sonra metastaz nedeniyle palyatif ışınlanmıştı. İnoper 45 hasta ise planlanan tedaviyi almamıştı (Tablo 2).

Otuz beş hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Bunların 20'si postoperatif 15'i pri-

Tablo 2. Pankreas kanserli hastaların tedavi şekline göre dağılımı.

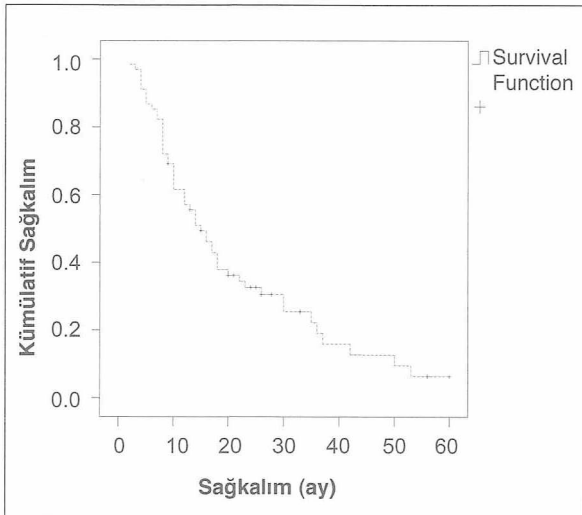
		Radyoterapi			Toplam
		Küratif	Palyatif lokal	Palyatif metastaz	
Operasyon	opere	34	0	5	39
	inopere	24	7	11	42
Toplam		58	7	16	81

mer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m²/haftada bir 5 Fluorourasil uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi, genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verilmişti.

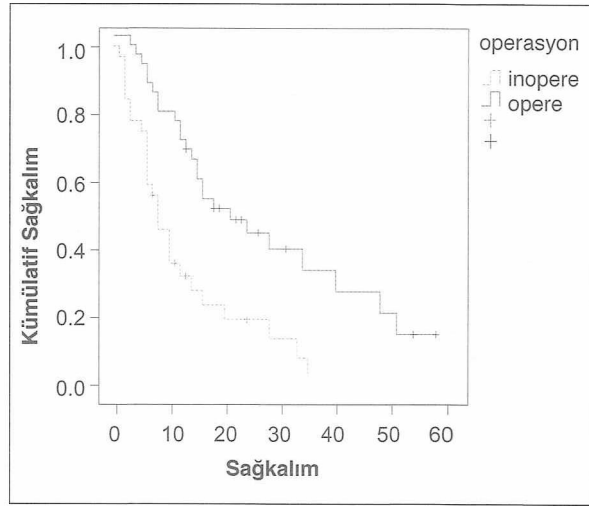
Tedaviler sırasında en sık saptanan yan etki; 10 hastada bulantı, kusma, iştahsızlık idi. İki hastada ishal gelişti. Bunların dışında ciddi yan etki olmadan radyoterapi genel olarak iyi tolere edilmişti.

Tüm grupta 1, 2, 3, yıllık sağkalım sırasıyla %57, %31, %19 olarak bulundu (Şekil 3). Kadın hastalarla erkek hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (p= 0.99). Opere olan ve postoperatif radyoterapi uygulanan olgularda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %73, %44, %27, opere olmayıp küratif radyoterapi uygulanan hastalarda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %58, %31, %10 idi (Şekil 4). İnoperable olup palyatif ışınlanan hastalardan bir yıl yaşayan yoktu. Eş zamanlı kemoterapi 35 hastaya uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastaların 21'i opere 14'i inoperable idi.

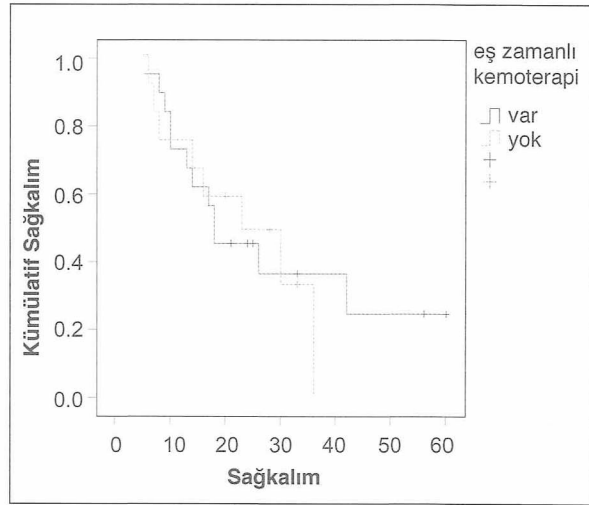
Opere olup kemoradyoterapi uygulanan hastalarda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %72, %40, %30 idi. Üç hasta üç yıldan uzun yaşamıştı. Kemoradyoterapi uygulanmayanlarda ise bu değerler sırası ile %75, %49, %0 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p= 0.848) (Şekil 5). İnoperable olup küratif radyoterapi uygulanan hastalarda bu değerler sırası ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış ise %67, %33, %17, kemoterapi uygulanmamış ise %47, %31, %0 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.258) (Şekil 6). Palyatif ışınlanan hastalardan ise bir yıl yaşayan yoktu.



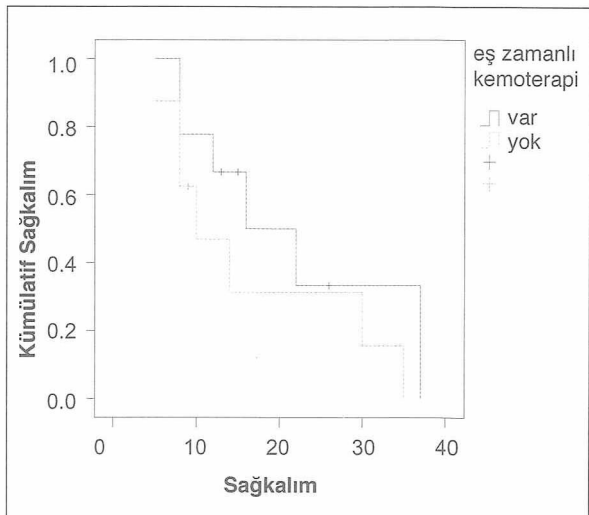
Şekil 3. Pankreas kanserli hastaların genel sağkalımı.



Şekil 4. Operasyon durumuna göre sağkalım.



Şekil 5. Opere hastaların eş zamanlı kemoterapiye göre sağkalımı.



Şekil 6. İnoperable hastaların eş zamanlı kemoterapiye göre sağkalımı.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Pankreas kanseri oldukça kötü prognozlu kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sıklıkta kanser ölüm nedenidir ve görülme sıklığı gideerek artmaktadır (17). Kırk beş yaşından sonra görülme sıklığı artar (18,19). Bizim hasta grubumuzda yaş ortalaması 58, median yaş 57 olarak bulundu. Yaş dağılımı, literatürde bildirilene benzerdi. Literatürde erkek/kadın oranı 2-1.5/1 olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda erkek kadın oranı 2.1/1 olarak bulundu. Erkeklerde görülme sıklığı literatürün üst sınırında idi. Bunun nedeni pankreas kanserinin etyolojisinde rolü olabilecek alkol, sigara kullanımı ve kanserojen madde maruziyetinin ülkemizde erkeklerde daha yaygın olması olabilir.

Pankreas adenokarsinomlarının 2/3'ünün pankreas başında yerleştiği bildirilmiştir (21,22). Bizim serimizde, %63 pankreas başında, %11 pankreas gövdesinde yerleşim saptandı. Yüzde beş oranında ise pankreas başı ve gövdesi tutulmuştu. Bu oranlar diğer çalışmalarda bildirilenlere benzerdi (Şekil 2).

Pankreasta %90 oranında adenokarsinom görülür (21,22). Hastalarımızın 61 (%71)'i adenokarsinom tanılı idi.

Pankreas kanserinde sağkalım tümör evresine, gradine, opere edilebilmesine ve rezeksiyon sınırlarının durumuna bağlıdır (2,5,7-16). Bizim hasta grubumuzda T2 tümör 5, T3 tümör 16, T4 tümör 46 hastada mevcuttu (Tablo 2). T3 tümörü olan hastalarda sağkalım sonuçları daha iyi olmakla birlikte muhtemelen hasta sayısının farklı olması nedeniyle T4 tümörlerle arasında istatistiki anlamlı sağkalım farkı yoktu ($p=0.332$). Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda medyan sağkalım 23 ay, pozitif olan hastalarda 17 ay, yakın olan hastalarda 16 ay olarak bulundu, fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.730$). Tümör gradı ve lenf nodu metastazı bilgisine yeterli olguda ulaşılamadığı, için bu alt gruplarda prognoz değerlendirmesi yapılamadı.

Cerrahi, pankreas kanserinde standart tedavi şeklidir. Ancak hematojen metastaz, peritoneal yayılım veya komşu organlara invazyon nedeni ile cerrahi nadiren mümkün olur. Pankreas kanserli hastaların %80'den fazlası tanı sırasında irrezektabldır (3,4,23,24). Kür şansı sadece radikal cerrahi yapılabilen olgularda vardır (23,25). Tek başına cerrahi ile de sağkalım iyi değildir. Beş yıllık sağkalım %5-20 arasında saptanmıştır (2,7,11). Rezektabl lezyonu olan hastalarda %50-86 lokal rekürrens %40-90 uzak metastaz gelişir, bu nedenle adjuvan tedavilere gerek vardır (8,9,14-16). Cerrahiye kemoterapi eklenmesi ile sağkalım avantajı bildiren ça-

lışmalar vardır. Cerrahi ile cerrahi sonrası radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapinin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalarda sağkalım avantajı saptanmıştır. Pankreas kanserinde rezeke edilebilen olgularda postoperatif radyoterapi ve kemoterapi ile iki yıllık sağkalım %18-50, median sağkalım 10.9-22.7 ay olarak bildirilmiştir (9,10,12,13,26-30). Rezeke edilemeyen lezyonlarda, radyoterapi ve kemoterapi uygulanması ile sağkalımı artar (medyan sağkalım 3-6 aydan 9-13 aya çıkar, iki yıllık sağkalım ise %0-5'ten %10-20'ye yükselir). Rezeke edilemeyen tümörlerde sadece radyoterapi veya tek başına kemoterapiye göre ikisinin bir arada kullanılması ile sonuçlar daha iyidir (30-35). Ancak tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen beş yıl yaşayan hasta sayısı azdır ve lokal kontrol oranı düşüktür. Unrezektabl hastalarda radyoterapi ve kemoterapi ile bir yıllık sağkalım %22-46, medyan sağkalım 8.2-11.4 ay arasında saptanmıştır (30-37). Bizim olgularımız radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran hastalar olduğu için operabilite şansını değerlendirme açısından uygun değildi. Tüm grupta medyan sağkalım 15 ay, opere olanlarda 20 ay, inopere olanlarda 10 ay, inopere olup kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde 16 ay, inopere tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde 10 ay, palyatif radyoterapi uygulananlarda yedi ay, opere olup tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde 23 ay, kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde 18 ay bulundu, ancak opere olup kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde üç yıllık sağkalım %30 iken opere olup tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde %0 idi. Sonuçlar literatürde bildirilenlere benzerdi, küratif yaklaşım hastalarda sonuçlar daha iyi idi. Ancak çalışma retrospektif olduğu için gruplar arasında hasta dağılımı eşit değildi, ayrıca genel durumu daha iyi olan hastalara daha yoğun radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştı. Bu nedenle saptanan uzun sağkalım tedavi yaklaşımı ile birlikte hastanın genel durumundan da etkilenmiş olabilir.

Küratif rezeksiyon yapılabilen sınırlı olgularda nüks en çok pankreas yatağı, peritoneal kavite veya karaciğerde ortaya çıkar. %50-86 oranında yüksek lokal nüks riski, retroperitoneal yumuşak dokulara yayılım sıklığı ve bu bölgelerin cerrahi olarak çıkarılma zorluğuna bağlıdır (6,8,38). Hastalarımızın 37'sinde tanı veya takip sırasında uzak metastaz, 10'unda lokal nüks saptandı. Otuz yedi hastanın 17'sinde tek başına veya diğer bölgelerle birlikte karaciğer metastazı, 13'ünde kemik, 9'unda akciğer, 6'sında beyin metastazı ortaya çıktı (Tablo 3). Uzak metastazlardan 16'sı opere olan hastalarda görüldü. Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalara ulaşılamaması bu oranları etkiledi.

Tablo 3. Metastazların dağılımı.

Metastaz yeri	Hasta sayısı	%
Kemik	6	7.0
Karaciğer	11	12.8
Akciğer	3	3.5
Beyin	5	5.8
Akciğer ve kemik	2	2.3
Karaciğer ve kemik	3	3.5
Akciğer, kemik ve karaciğer	2	2.3
Kolon	1	1.2
Kemik ve cilt	1	1.2
Beyin ve sürrenal	1	1.2
Karaciğer ve akciğer	1	1.2
Kemik akciğer ve peritonitis karsinomatoza	1	1.2
Toplam	37	43.0
Belirsiz	49	57.0
Toplam	86	100.0

Çalışmamızda pankreas kanserinin genellikle ileri evrede unrezektable olarak başvurduğu, başta karaciğere olmak üzere yüksek oranda uzak metastaz riski taşıdığı, opere olabilen hastalarda bile sıklıkla lokal nüks ve uzak metastaz geliştiği sonucuna ulaşıldı. Tedavisinde en iyi sonuçlara opere edilebilen sonrasında radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilen hastalarda ulaşılabilirdi. Sağkalım sonuçları hiçbir grupta yeterli değildi.

KAYNAKLAR

1. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1510-6.
2. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237:74-85.
3. Moosa AR. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 152:503.
4. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-65.
5. Evans D, Abbruzzese J, Willett C. Cancer of the pancreas, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the Pancreas In: Perez CA, Brady LW, (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia J.B. Lippincott, 2004: 1574-88.
7. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68-73.
8. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66:56-61.
9. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
10. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-82; discussion 782-4.
11. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221:133-48.
12. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9293):1576-85.
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
14. Ozaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment from the Japanese experience in the 1980s. *Int J Pancreatol* 1992; 12:5-9.
15. Tepper J, Nardi G, Suit H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:1519-24.
16. Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic?. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:384-7.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
18. Buncher CR. Epidemiology of pancreatic cancer. In: Moossa AR (ed). *Tumors of the Pancreas*, Baltimore, William & Wilkins 1980: 415-27.
19. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
20. Sindelar WF, Kinsella TJ, Mayer RJ. Cancer of the Pancreas. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 3rd ed. Philadelphia J.B. Lippincott-Raven 1997; 691-739.
21. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdomin Imaging* 1999; 24:47-55.
22. Howard JM, Jordan GL. Cancer of the pancreas. *Curr Probl Cancer* 1977; 2:1-52.
23. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 76:1671-7.
24. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:567-79.
25. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Reexploration for periampullary carcinoma: resectability, perioperative results, pathology, and long-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229:393-400.

26. Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1643-7
27. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:751-5.
28. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil- an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:373-8.
29. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation +/- 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:483-9.
30. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59:2006-10.
31. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-36.
32. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, et al. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992; 24:191-4.
33. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2563-8.
34. Moertel CG, Childs DS Jr., Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2(7626):865-7.
35. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10.
36. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986; 4:1794-8.
37. Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979;189:205-8.
38. Willet CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas . Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217:144-8.



Retrosternal Guatr Olgularında Tiroid Kanseri

Thyroid Carcinoma in Retrosternal Goiter Cases

Kerim Bora YILMAZ¹, Lütfi DOĞAN², Melih AKINCI¹, Hüseyin ÇAKMAK³, Niyazi KARAMAN², Cihangir ÖZASLAN², Can ATALAY², Hakan KULAÇOĞLU¹

¹ SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

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

³ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Giriş: Tiroid kitlesinin %50'den büyük kısmının sternal çentiğin altında mediasten içinde olması retrosternal guatr olarak isimlendirilmektedir.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada 2006-2008 yılları arasında tedavi edilen 15 retrosternal tiroidli hastanın klinik özellikleri, radyolojik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 48.2 (28-67) idi. Öksürük, nefes darlığı ve yutma güçlüğü gibi baskı semptomları 12 (%80) hastada gözlenmekteydi. Üç (%20) hastada Pemberton bulgusu mevcut idi. Hastaların 6 (%40)'sında radyolojik değerlendirmede çevre doku basısı gözlenmekteydi. Beş (%33.3) hastada sternotominin, 2 (%13.3) hastada ise torakotominin klasik boyun kesisine eklenmesi gerekti. Üç (%20) hastaya boyun diseksiyonu uygulandı. Sternotomi yapılan grupta ortalama tiroid boyutları 9.1 cm (7.6-10) iken nodül boyutu 6.4 (3.1-9) cm olarak bulundu. Hastaların yalnızca bir tanesinde ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite tanısı konulmasına karşın ameliyat sonrasında dokuz hastada malignite tespit edildi.

Sonuç: Retrosternal olgularda malignite sıklığındaki artış ve gelişebilecek baskı semptomlarından korunmak için cerrahi planlanmalıdır. Sternotomi ve torakotomi gerekli durumlarda morbiditeyi artırmayan ve tiroidektomiye güvenle eklenebilecek cerrahi işlemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Retrosternal tiroid, kanser, sternotomi, torakotomi.

SUMMARY

Introduction: Retrosternal goiter is the existence of larger than 50% of the thyroid mass at mediastinum, under the sternal notch.

Materials and Methods: In this study clinical features, radiological features and treatment results of 15 patients with retrosternal thyroid between 2006 and 2008 were analyzed retrospectively.

Results: The average age of the patients is 48.2 (28-67). Twelve (80%) patients were symptomatic at presentation, with choking, dyspnea and dysphagia. Three (20%) patients had Pemberton signs. At the radiological evaluation six (40%) patients had compression at the surrounding tissue. A classical cervical approach was used and five (33%) patients required sternotomy and two (13.3%) patients required thoracotomy. Three (20%) patients underwent neck dissection. Average thyroid size was found to be 9.1 cm (7.6-10) and nodule size was found to be 6.4 (3.1-9) cm at the sternotomy group. In only one of our patients preoperative fine-needle aspiration biopsy was diagnosed with a malignancy, yet in 9 patients malignancies were identified after the surgery.

Conclusion: In patients with retrosternal thyroid, surgery must be planned in order to prevent the increase in the frequency of malignancy and to avoid compression symptoms. Surgical procedures like sternotomy and thoracotomy are additional surgical procedures in appropriate cases without any increase in morbidity and they can be added safely to thyroidectomy.

Key Words: Retrosternal thyroid, cancer, sternotomy, thoracotomy.

GİRİŞ

Tiroid kitlesinin %50'den büyük kısmının sternal çentiğın altında mediasten içinde olması retrosternal (intratorasik) guatr olarak isimlendirilmektedir (1). Genel popölasyonda retrosternal tiroid insidansı %0.02-0.5 arasındadır. Bu olgularda maligniteye nadir rastlanılmaktadır. Literatürde retrosternal tiroidlerde %3-22 arasında değişen kanser sıklığı bildirilmektedir (1-3).

Retrosternal tiroid, klinikte kendisini sıklıkla bası semptomları ile göstermektedir. Solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü ve vasküler yapıları bası sonucu oluşan bulgular mevcuttur (4-6). Nadir olmakla birlikte hayatı tehdit edici seyredebilen; kanamaya sekonder ve kistik dejenerasyona bağlı oluşabilecek ani büyüme sonucu gelişebilecek solunum yetmezlikleri de gösterebilir (1). Önemli oranda hastada semptomsuz seyretmektedir (3,7).

Fizik muayenede; boyunda klavikula ve sternum arkasına uzanan kitlenin palpe edilmesi, cilt venlerinde ve external juguler vende belirginleşme söz konusu olabilir. Boyun ve toraks tomografisi tanı ve cerrahiye yardımcı olması açısından yararlıdır.

Süpresyon tedavisi, radyoaktif iyot tedavisi veya radyoterapinin; retrosternal tiroidlerin bası semptomlarının geriletilmesinde faydasının kısıtlı olduğu görülmüştür (1). Tiroidektomi asıl tedaviyi oluşturmaktadır. Servikal insizyon ile çoğu retrosternal tiroidli hastada tiroidektomi güvenle uygulanabilmektedir (3). Primer intratorasik guatrlarda, posterior mediasten uzanımlı kitlelerde, kanser şüphesi durumunda ve rekürren olgularda parsiyel manubrium sternotomi, tam orta hat sternotomi veya torakotomi ile tiroidektomi gerekebilir (6,8,9).

Bu çalışmada retrosternal tiroid nedeni ile tedavi edilen olgularımızda kanser sıklığı ve tedavi yöntemlerinin sonuçları değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

2006 ve 2008 yıllarında retrosternal tiroid nedeni ile takip edilen ve tiroidektomi ameliyatı uygulanan 15 hasta incelenmiştir. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde takiplerinde yaş, cinsiyet, semptomlar, bası bulguları, tiroid fonksiyonları, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları, ameliyat endikasyonları, patolojik kanser tipleri, tedavi yöntemleri ve görülen komplikasyonlar kaydedildi.

Hastalar preoperatif dönemde Kulak Burun Boğaz kliniğine konsülte edilip indirekt laringoskopi uygulanarak

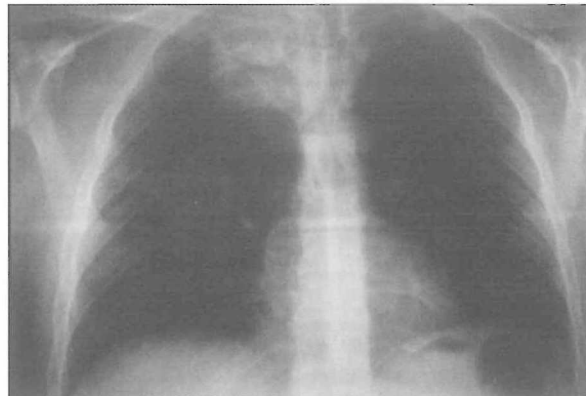
rak vokal kordları değerlendirildi. Tiroid bezinin uzanımı bütün hastalarda öncelikle direkt akciğer grafisi ile değerlendirildi (Resim 1). Çevre dokulara bası bulguları mevcut olan hastalarda, direkt grafilerde toraksda önemli derecede yer işgal eden lezyonlarda ve İİAB sonuçları malign olan hastalarda boyun ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Hastalar operasyon öncesi dönemde solunum fizyoterapisi aldı.

BULGULAR

Hastaların dokuzu erkek ve altısı kadın idi. Hastaların ortalama yaşları 48.2 (28-67) idi. Öksürük, cilt venlerinde belirginleşme, yutma güçlüğü gibi bası semptomları 12 (%80) hastada gözlenmekteydi. Üç (%20) hastada Pemberton bulgusu mevcut idi. Hastaların 6 (%40)'sında ultrasonografi (USG) ve BT ile yapılan radyolojik değerlendirmede çevre doku basısı gözlenmekteydi. On bir (%73.3) hastada İİAB sonucu preoperatif benign, 1 (%6.7) hastada malign ve 2 (%20) hastada yetersiz materyal olarak rapor edilmişti. Hastaların retrosternal kısımda yerleşen tiroid dokularından biopsi uygulanmasının teknik olarak zorluk içermesi nedeni ile servikal bölge yerleşimli nodüllerinden biopsi uygulandı. On üç (%86.7) hasta ötiroid iken 2 (%13.3) hastanın hipertiroidisi mevcuttu. Hipertiroidisi mevcut olan hastalar ötiroid hale getirilip operasyona alındı.

Hastaların en uzun tiroid boyutları ortalama 8.5 cm (5-10) iken ortalama tiroid nodül boyutları 5.3 cm (2.6-9) idi. Sternotomi yapılan grupta tiroid boyutları ise ortalama 9.1 cm (7.6-10) iken ortalama nodül boyutu 6.4 (3.1-9) cm idi.

Hastalarda standart boyun insizyonu ile operasyona başlandı. Beş (%33.3) hastada sternotomi, iki (%13.3) hastada torakotomi ile ameliyat yapılabilirdi. Üç (%20) hastaya boyun diseksiyonu uygulandı. Hastala-



Resim 1. Retrosternal guatr olgulu bir hastanın ön-arka akciğer grafisi.

rın hepsine total tiroidektomi yapıldı. Altı (%40) hastaya operasyon işleminin parçası olarak toraks tüpü yerleştirildi. Hastalara cerrahi sırasında kan transfüzyonu gerekli olmadı. Rutin olarak hastaların tiroid lojları kapalı emici dren ile drene edildi. Boyun diseksiyonu uygulanan olgularda diseksiyon bölgeleri de hemovak yardımı ile drenaja dahil edildi.

Hastaların 3 (%20) tanesinde erken postoperatif dönemde geçici hipokalsemi gözlenirken, bir hastadan postoperatif dördüncü günde operasyon bölgesinde gelişen seroma aspire edilmek zorunda kalındı. Dokuz (%60) hastanın postoperatif patolojisinde papiller tiroid kanseri saptandı. Histopatolojik alt tip analizi yapılan hastalardan birinde foliküler varyant, bir hastada ise kolumnar hücreli varyant tespit edildi. Boyun diseksiyonu uygulanan hastaların birinde diseke edilen 46 lenf nodundan 4'ünde metastaz saptanırken, diseksiyon uygulanan diğer iki hastanın lenf nodları reaktif olarak rapor edildi. Dört hastada kapsül invazyonu saptanırken iki hastada bez içinde multiple odaklarda tümör saptandı. Dokuz (%60) hasta takiplerinde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi aldı.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Retrosternal yerleşimli tiroidler az görülmekle birlikte klinik olarak önemli semptomlar gösterebilirler. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılırlar (5). Primer olgular sıklıkla mediastende konjenital veya aberran olarak oluşur. Servikal yapılar ile bağlantısı yoktur ve beslenmesi mediastinal damarlardan sağlanır (5). Tiroidin servikal bölgeden uzanımı sonucu oluşan intratorasik kitleler sekonder olarak değerlendirilir. Tiroidin göğüs kafesine uzanımına negatif basıncın, yerçekiminin ve bu bölgedeki potansiyel boşluğun etkisi mevcuttur. Literatürde retrosternal tiroid tanımlamasında sıklıkla Katlic ve arkadaşlarının tiroid glandının %50'sinden fazlasının mediasten içinde yer alması şeklindeki tanımlamaları kullanılmaktadır (10). Tiroid glandının toraks içinde yerleşim gösteren kısmı bilateral veya unilateral olabilir. Ön mediastende %85-90 oranında ve posterior mediastende %10-15 oranında yer alırlar (3).

Hastaların yaklaşık %10'unda tiroidin servikal kısmında büyüme mevcut değilken mediastinal kısmında büyüme bulguları saptanır. Hastaların kliniğini; solunum, sindirim ve damarsal yapılara basının derecesi belirler. Boyunda kitle hissi, yutma güçlüğü, bası hissi, nefes darlığı, ses kısıklığı, nörolojik defisit ve ağrı en sık görülen semptomlardır (1-4,11,12). Klinik bulgu vermeyen hasta sayısı da farklı serilerde %16.6-50 arasında değişmektedir (7,11).

BT ile radyolojik görüntüleme, basının anatomik lokalizasyonu ve cerrahi işlemin şeklinin planlanması açısından önemlidir. BT bulguları sınıflandırıldığında trakeal deviasyon, trakeal kompresyon, aortik arka kardar uzanım, özefagusa bası ve majör damarlara bası şeklinde ayrılmıştır. Görüntüleme sonucu ile sadece tiroid bezinin aortaya uzanım göstermesinin, sternotomi gereksinimini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (Resim 2) (7). USG boyun bölgesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İİAB, boyundaki lezyonlar için kullanılırken, toraks lezyonlarında tehlikeli olduğu için kullanımı sınırlıdır. Normal yerleşimli tiroid nodüllerinde İİAB'nin yalancı negatiflik oranları %1-6 arasında değişir (13). Multinodüler guatrda belirgin dominant nodül yoksa tiroid sintigrafisi yapılması ve saptanan 1 cm ve daha büyük soğuk nodüllerde ultrasonografi eşliğinde İİAB önerilmektedir (14,15). Retrosternal yerleşimli nodüllerden USG eşliğinde bile olsa İİAB yapmak oldukça güçtür ve çoğu zaman yapılamaz. Ayrıca nodül boyutu arttıkça İİAB'nin yalancı negatiflik oranları yükselir ve retrosternal yerleşimli nodüllerin boyutları çoğu zaman 3 cm'den büyüktür (14,16). Bizim hastalarımızın yalnızca bir tanesinde ameliyat öncesi İİAB ile malignite tanısı konulmasına karşın ameliyat sonrasında dokuz hastada malignite tespit edilmiştir. Bu hastalarda İİAB, servikal yerleşimli nodüllere palpasyon yardımı ile yapılmıştır ancak malign odakların retrosternal yerleşimli nodüllerde olduğu görülmüştür. Bu durum retrosternal yerleşimli guatrlarda en önemli ameliyat endikasyonlarından biridir. Retrosternal guatr nedeniyle takip edilen ve birden fazla nodülü olan olgularda İİAB, tekrarlayan seferler uygulanmalı, yalancı negatiflik oranları azaltılmalıdır. Bu hastalarda USG eşliğinde dominant nodüle, dominant nodül yoksa sintigrafide saptanan tüm soğuk nodüllere İİAB yapılabilirse bu hastalardaki İİAB'nin



Resim 2. Retrosternal bölgeye yerleşimli guatr olgusunun bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

yüksek yalancı negatiflik oranları düşürülebilir. Tiroid USG de düzensiz sınırlar, artmış vaskülarite, hipoe-koik nodül, gland dışına uzanım ve mikrokalsifikasyon varlığı malignite lehine yorumlanabilir (17). İİAB'nin yapılamadığı retrosternal nodüllerde benzer radyolojik bulguların varlığında dikkatli olunmalıdır.

Retrosternal tiroidlerde %3-22 oranında kanser ile karşılaşılmaktadır (1-3,7,18). Malign olma oranının yüksekliği ve bası semptomları bu hastalarda cerrahiye gereksinime yol açmaktadır. Malignite oranı bizim serimizde %60 olarak bulunmuştur. Kısa bir zaman dilimindeki hastalar çalışmaya dahil edilse de referans onkoloji hastanelerine dış merkezlerden gönderilen hastalarda bu oran değerlendirilmiştir. Hastalarımızdaki yüksek kanser oranının bir diğer sebebi farklı serilerle karşılaştırıldığında hasta seçimi kriterleri olarak değerlendirilebilir. Retrosternal yerleşimli tiroidlerin hepsinde sternotomi gerekmemektedir. Retrosternal tiroid olgularının %2-29 kadarında parsiyel veya total sternotomi cerrahi işleme eklenmek zorunda kalmaktadır (3,5). Chauhan ve Serpell, 199 hastalık serilerinde sternal müdahaleye ihtiyaç duymamışlardır (11). Bizim serimizin torakotomi (%13.3) ve sternotomi (%33.3) oranlarının literatür ile karşılaştırıldığında yüksek olması kanser oranlarındaki yükseklikte olduğu gibi hasta seçimi kriterleri ile ilgili olabilir. Nitekim literatürde kanser sıklığının retrosternal tiroid olgularında artması beklenmektedir (3,4). Tamamlayıcı tiroidektominin artmış komplikasyon oranları ve nüks halinde cerrahi tedavide yaşanan güçlükler nedeniyle total tiroidektomi tercih edilmelidir. Sternotomi uygulanması planlanan hastalarda hazırlık safhasında solunum egzersizi uygulanması hastaların postoperatif dönemde solunum problemleri ile karşılaşmalarını engelleyecektir. Sinir paralizi ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyonlar ile karşılaşma sıklığında artış olduğu bazı serilerde bildirilse de komplikasyon oranlarının benzer olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (3,6). Hastalarımızda sinir paralizi izlenmedi ancak geçici hipokalsemi oranı %20 oldu. Hipokalsemi derinliğinin ve süresinin, çıkarılan tiroid bezinin büyüklüğü ve tiroidektominin genişliği ile doğru orantılı olduğu ileri sürülmüştür (19,20). Mediastene doğru büyüme gösteren tiroid bezi ya da nodülü alt paratiroid bezlerinin lokalizasyonunu değiştirebilir. Retrosternal guatrlarda paratiroid direkt travmaya ya da kan akımının bozulmasına bağlı olarak iskemiye daha açıktır.

Retrosternal olgularda malignite sıklığındaki artış ve gelişebilecek bası semptomlarından korunmak için cerrahi planlanmalıdır. Sternotomi ve torakotomi gerek-

li durumlarda morbiditeyi artırmayan ve tiroidektomiye güvenle eklenebilecek cerrahi işlemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hashmi SM, Premachandra DJ, Bennett AM, Parry W. Management of retrosternal goitres: results of early surgical intervention to prevent airway morbidity, and a review of the English literature. *J Laryngology Otolaryngology* 2006; 120:644-9.
2. Ahmed ME, Ahmed EO, Mahadi SI. Retrosternal Goiter: The Need for Median Sternotomy. *World J Surg* 2006; 30:1945-8.
3. Erbil Y, Bozbora A, Barbaros U, Ozarmağan S, Azezi A, Molvalilar S. Surgical management of substernal goiters: clinical experience of 170 cases. *Surg Today* 2004; 34:732-6.
4. Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical management of multinodular goiter with compression symptoms. *Arch Surg* 2005; 140:49-53.
5. Ben Nun A, Soudack M, Best LA. Retrosternal Thyroid Goiter: 15 Years Experience. *IMAJ* 2006; 8:106-9.
6. Tsang FH, Wan IY, Lee TW, Ng SK, Yim AP. Management of retrosternal goitre with superior vena cava obstruction. *Heart, Lung and Circulation* 2007; 16:312-4.
7. Grainger J, Saravanappa N, D'Souza A, Wilcock D, Wilson PS. The surgical approach to retrosternal goiters: the role of computerized tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:849-51.
8. Rathinam S, Davies B, Khalil-Marzouk JF. Marzouk's procedure: a novel combined cervical and anterior mediastinotomy technique to avoid median sternotomy for difficult retrosternal thyroidectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:759-60.
9. Shah PJ, Bright T, Singh SS, Lang CM, Pyragius MG, Malycha P, Edwards JR. Large retrosternal goitre: a diagnostic and management dilemma. *Heart Lung and Circulation* 2006; 15:151-2.
10. Katlic MR, Wang C, Grillo HC. Substernal Goiter. *Am Thorac Surg* 1985; 39:391-9.
11. Chauhan A, Serpell JW. Thyroidectomy is safe and effective for retrosternal goitre. *ANZ J Surg* 2006; 76:238-42.
12. Alifano M, Parri SN, Arab WA, Bonfanti B, Lacava N, Porrello C, Boaron M. Limited upper sternotomy in general thoracic surgery. *Surg Today* 2008; 38:300-4.
13. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003; 186:702-9.
14. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10:235-41.
15. Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:535-42.
16. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989-95.

17. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpeable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178:687-91.
18. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 127:854-8.
19. Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees. *Am J Surg* 1998; 178:377-380.
20. Monchik JM, Materazzi G. The necessity for a thoracic approach in thyroid surgery. *Arch Surg* 2000; 135:467-72.



Is the Complete Blood Count Parameters Predict Prognosis Before Treatment in Metastatic Gastric Cancer Patients?

Metastatik Mide Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi Tam Kan Sayımı Parametreleri Prognozu Belirler mi?

Mehmet ALİUSTAOĞLU², Başak Bala USTAALIOĞLU ÖVEN¹, Ahmet BİLİCİ¹, Volkan KONYA², Murat GÜCÜN², Mesut ŞEKER¹, Mahmut GÜMÜŞ¹

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

² SB Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İSTANBUL

SUMMARY

Introduction: Gastric cancer is one of the leading cause of death both in men and women. More than two-thirds of the patients were diagnosed in advanced stage. Metastatic gastric cancer has a poor prognosis with a relative 5-years-survival rate of %7. In the previous reports, hematological parameters including leukocyte, thrombocyte counts and ratios between them had been used as prognostic indicators in several tumor types. The aim of the current study was to determine whether hematological parameters like neutrophils, lymphocyte or thrombocyte counts and thrombocyte-lymphocyte ratio (TLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) before treatment might predict survival in metastatic gastric cancer.

Patients and Methods: A total of 112 patients with metastatic gastric cancer treated and followed-up from 2004 to 2008 were analyzed. Hematological parameters measured before treatment were obtained from patients chart and evaluated retrospectively. NLR and TLR were calculated from pre-treatment complete blood counts. Correlation between parameters and survival were made by using log-rank and Kaplan-Meier tests.

Results: For 112 patients with metastatic gastric cancer, 2-years survival rate and median survival time were 17% and 12 months, respectively. Although thrombocytosis (> 300.000), TLR (> 160), lymphopenia (< 1500), NLR (> 2.56) had been found predict poor survival time, it was not shown statistically significant.

Conclusion: In present study we could not find any significant correlation between survival and hematological parameters in patients with metastatic gastric cancer, however, further studies including larger sample size may be required to clarify the prognostic value of pre-treatment peripheral blood counts.

Key Words: Gastric cancer, platelet, thrombocyte-lymphocyte ratio (TLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR).

ÖZET

Giriş: Gastrik kanser, kadın ve erkekte en sık ölüme neden olan kanserlerdendir. Hastaların 2/3 den fazlasına ileri evrede tanı konabilir. Metastatik mide kanserinin beş yıllık sağkalımı %7 civarındadır. Daha önceki çalışmalarda, beyaz küre, trombosit sayısı ve aralarındaki oranlar farklı kanser türlerinde prognostik gösterge olarak kullanılmıştır. Biz çalışmamızda beyaz küre, trombosit sayısı, trombosit/lenfosit oranı (TLO), nötrofil/lenfosit (NLO) oranı gibi hematolojik parametrelerin metastatik mide kanserinde yeri olup olmadığını değerlendirdik.

Hastalar ve Yöntem: 2004-2008 yılları arasında tedavi ve takip edilen toplam 112 metastatik mide kanserli hastayı inceledik. Tedaviden önce ölçülen hematolojik parametreleri hasta kartlarından elde ettik. TLO ve LTO tedavi öncesi parametrelerden hesapladık. Parametrelerle sağkalım arasındaki ilişkiyi log-rank ve Kaplan-Meier analizleriyle değerlendirdik.

Bulgular: Metastatik mide kanserli 112 hastanın iki yıllık sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süresi ayrı ayrı %17 ve 12 aydı.

Trombositoz, (> 300.000), TLO (> 160), lenfopeni (< 1500), NLO (> 2.56) kötü sağkalımı predikte etse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, metastatik mide kanserli sağkalım ve hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulamadık. İleride tedavi öncesi hematolojik parametrelerle sağkalım arasındaki ilişkiyi gösterebilecek daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik kanser, trombosit, trombosit-lenfosit oranı (TLO), nötrof-lenfosit oranı (NLO).

INTRODUCTION

Gastric cancer (GC) is the second leading cause of mortality both in men and women worldwide and 12% of cancer related death was due to gastric cancer (1). More than two-thirds of patients were unresectable when GC was diagnosed. Median survival of patients with metastatic disease remains between six and nine months (2). In advanced stage, chemotherapy is the main treatment option which improve quality of life (3). Although there is no standard treatment in advanced GC, chemotherapy has approximately six months survival advantage compared with best supportive care (3).

The role of immune system on disease progression has been investigated previously and the prognostic importance of some hematological parameters including leukocyte and thrombocyte counts, mean platelet volume (MPV) have been shown in various types of malignancy (4-8). In addition, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has been documented as a simple marker of systemic inflammatory response in cancer patients (9,10). Similarly, preoperative thrombocyte to lymphocyte ratio (TLR) has been suggested also as an significant factor predict survival in pancreatic cancer (11). Altered immune response in the gastric cancer patients have also been investigated previously (12,13). Both NLR and thrombocytosis have reported as a prognostic factors in gastric cancer (14,15). TLR and lymphocyte counts were found as prognostic factors that predict OS in locally advanced gastric cancer (16). The evaluation of hematological parameters are easy and cost-effective in determination of prognosis and response of the tumor. So in this study we investigated whether lymphocyte, neutrophil and thrombocyte counts, TLR and NLR had prognostic importance to predict the survival in the metastatic gastric cancer patients.

PATIENTS and METHODS

Between 2004 to 2008, 112 patients with histologically confirmed gastric cancer with distant metastasis

who were followed-up in the department of medical oncology in the Haydarpasa Numune Hospital, were analyzed retrospectively. The patients with chronic disease like chronic renal failure, patients who received blood transfusion and with active infection during the diagnosis of gastric cancer were excluded. Demographical features and survival data of the patients were achieved from the patient' chart. Peripheral blood had been obtained from the patients at the time of the diagnosis and neutrophil, lymphocyte and thrombocyte counts had been measured in number per cubic milimeter using differantial white blood cell automatic counter. The results of the pretreatment hematological parameters were evaluated retrospectively. NLR was defined as the absolute neutrophil count divided by the absolute lymphocyte count and calculated from the full blood count. The calculated values were divided into two groups as < 2.56 and ≥ 2.56 (5). TLR was also described as the ratio between thrombocyte and lymphocyte count and categorized > 160 and ≤ 160 (6). Similarly, lymphocyte and thrombocyte counts were splinted into two groups as smaller or greater than $1500/\text{mm}^3$ versus smaller or greater than $300.000/\text{mm}^3$, respectively (6,8,9).

Statistical Analysis

Descriptive parameters are quoted as mean $\pm$ SD with 95% confidence intervals (CI). Survival curves were estimated with the Kaplan-Meier method. Overall survival (OS) time defined as the time from the diagnosis to the death or last known alive time and measured as months. Association between the factors and the prognosis were examined with the lonk-rank test in univariate analysis. P value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

There were 112 metastatic gastric cancer patients with pretreatment complete blood counts were available. Of these, 75 were male and 37 were female. The mean age of the patients at the time of the diagnosis was 60.57 ± 12.56 . The mean lymphocyte and throm-

bocyte counts were $1748/\text{mm}^3$ and $361.633/\text{mm}^3$ respectively. The hematological data before treatment are shown in Table 1.

The median OS interval was 12 months (95% CI, 9-14 months) and 2-years survival rate was 17.3%. Overall 44 patients had thrombocyte counts smaller than $300.000/\text{mm}^3$ whose median survival time was 12 months (95% CI, 8-15 months). On the other hand, 56 patients with thrombocyte counts $\geq 300.000/\text{mm}^3$ had median survival of eight months (95% CI, 6-10 months). There was no statistically significant according to one year survival rate between these two groups (31% vs 18.1%, $p=0.10$) (Figure 1). The median OS time for seventy patients with TLR of greater than 160 was nine months (95% CI, 7-10 months) compared to patients with TLR of smaller than 160 was 13 months (95% CI, 7-13 months). Although four months of survival advantage in patients with $\text{TLR} < 160$, the difference was not significant ($p=0.14$) (Figure 2). The median OS time was higher in patients with a lymphocyte counts $< 1500/\text{mm}^3$ ($n=46$) than those with lymphocyte counts greater than or equal to $1500/\text{mm}^3$ (8 vs 11 months), but this difference was not statistically significant ($p=0.17$) (Figure 3). There were 39 patients with NLR were smaller than 2.56, other 59 had $\text{NLR} \geq 2.56$. The OS rates for patients with $\text{NLR} \geq 2.56$ were lower than those with NLR smaller than 2.56, but not significant ($p=0.21$) (Figure 4). In our study pretreatment hematological parameters in metastatic gastric

Table 1. The hematological parameters before treatment.

	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Leucocyte (n= 99)	8213.4 ± 3517.8	2000	17620
Neutrophil (n= 98)	5390.5 ± 2992.2	960	15100
Monocyte (n= 56)	593.3 ± 323.0	4	1490
Platelet (n= 100)	361633.3 ± 161346.7	61000	855000
Lymphocyte (n= 98)	1748.6 ± 1013.5	300	8800

SD: Standard deviation.

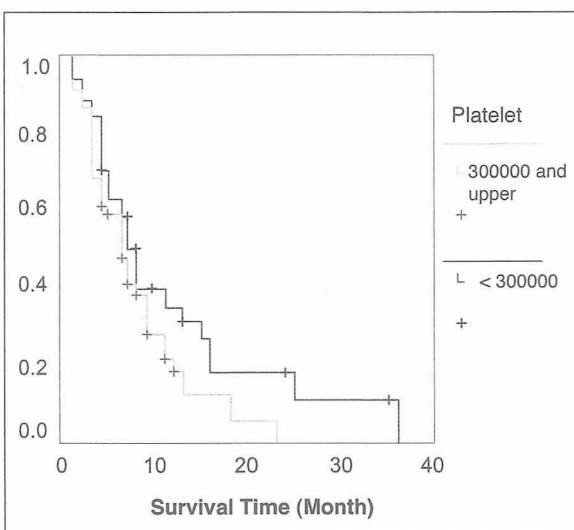


Figure 1. Kaplan-Meier cumulative survival curves for metastatic gastric cancer patients according to platelet counts.

ference was not significant ($p=0.14$) (Figure 2). The median OS time was higher in patients with a lymphocyte counts $< 1500/\text{mm}^3$ ($n=46$) than those with lymphocyte counts greater than or equal to $1500/\text{mm}^3$ (8 vs 11 months), but this difference was not statistically significant ($p=0.17$) (Figure 3). There were 39 patients with NLR were smaller than 2.56, other 59 had $\text{NLR} \geq 2.56$. The OS rates for patients with $\text{NLR} \geq 2.56$ were lower than those with NLR smaller than 2.56, but not significant ($p=0.21$) (Figure 4). In our study pretreatment hematological parameters in metastatic gastric

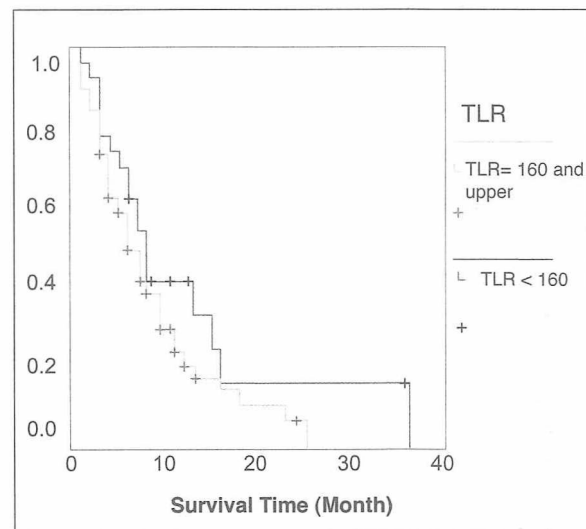


Figure 2. Kaplan-Meier cumulative survival curves for metastatic gastric cancer patients stratified by platelet-lymphocyte ratio (PLR).

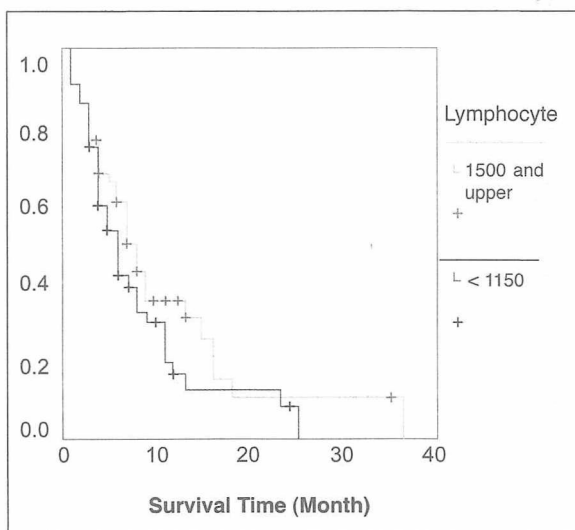


Figure 3. Kaplan-Meier cumulative survival curves for metastatic gastric cancer patients according to lymphocyte counts.

cancer patients could not be found as prognostic factor predict survival.

DISCUSSION

GC is often diagnosed in advanced or metastatic stage. When the symptoms are revealed, mostly chance of curative treatment was lost. Although various chemotherapy regimens present, the median survival of the metastatic disease remains between six and nine months (2). Inflammation plays a major role in progression of various organ tumors (17,18). Hematological parameters like neutrophil, lymphocyte included in inflammatory process are recommended as prognostic factors in several cancer types (4-8). Assessment of inflammatory response to the tumor may be easier and cost-effective in clinical practice. Thrombocytosis has been reported in patients with lung, colorectal, cervical cancer and renal cell carcinoma that can be cause poor prognosis (14,19-22). Levin and Conley previously documented that thrombocytosis was frequent in gastric cancer, but they did not investigate prognostic importance of thrombocytosis (23). In the previous study, prevalence of thrombocytosis was reported as 9.5% to 38% in gynecological malignancies, 13% to 60% for lung cancer, 56.8% for renal cell carcinoma and 33% for colon cancer patients (7). We found that 55.6% of 112 metastatic gastric cancer patients had thrombocytosis higher than $300.000/\text{mm}^3$, nonetheless thrombocyte counts of 35.4% patients were higher than $400.000/\text{mm}^3$. This results were compatible with the literature (7). Shimeda et al. reported

that thrombocytosis was present 5.1% of esophageal cancer patient and also they shown that patient with thrombocyte count higher than $295.000/\text{mm}^3$ had poorer prognosis than thrombocyte count $< 295.000/\text{mm}^3$ (7). It was reported that platelets play in integral role in the metastatic process, thrombocytes protect tumor cells by shielding them from the host's immune system (14,24). Similarly Ikeda et al. indicated that thrombocytosis was an independent prognostic factor in patients with gastric cancer and it was more common among patients with advanced-stage disease. While thrombocytosis was found 3.6% of stage I patients, in advanced stage gastric cancer, frequency increased over 20% and survival was lower. In their study, 3-years-survival rates were 23.4% vs 72.9% for thrombocyte counts $> 400.000/\text{mm}^3$ or $< 400.000/\text{mm}^3$, respectively (14). In present study we found that, patients whose platelet counts less than $300.000/\text{mm}^3$, had better median survival time (12 months) than those with thrombocyte counts $> 300000/\text{mm}^3$ (8 months) ($p= 0.10$). There was four months of survival difference between two groups, however, it was not significant. It may be due to small population of patients included in this study.

Smith et al. defined TLR as independent prognostic factor index in patient with resected pancreatic adenocarcinoma (11). They reported that patients with TLR of greater than 300 had a poorer median survival (5.8 months), compared to a TLR of 151 to 300 (13.7 months) or less than 150 (19.7 months) ($p= 0.06$). In another study, Smith et al. showed that elevated pre-operative serum CA19-9 levels and TLR were associated with poorer OS of 12 months compared with lower CA 19-9 and TLR (OS over 60 months) (6). In our study, 27 patients with TLR was less than 160 had median survival of 13 months, on the other hand, 70 patients with TLR of > 160 had lower median survival as 9 months. Although this survival time compatible with the literature, the difference was not significant statistically in our study ($p= 0.14$).

Recently the role of immune system on cancer progression was examined and leukocytes have been proposed as a diagnostic and prognostic factor in variety of cancers (10). Previously, it was reported that pretreatment lymphocyte count had been independent prognostic factor in lung, colorectal and gastric cancer (25-28). Low lymphocyte counts ($< 1500/\text{mm}^3$) indicate cell-mediated immunodeficiency which was common feature in cancer physiology, but also that is relevant prognostic role for survival (27). The cancer related lymphopenia occur in advanced stage cancers such as small cell lung cancer, colorectal cancer, renal cell

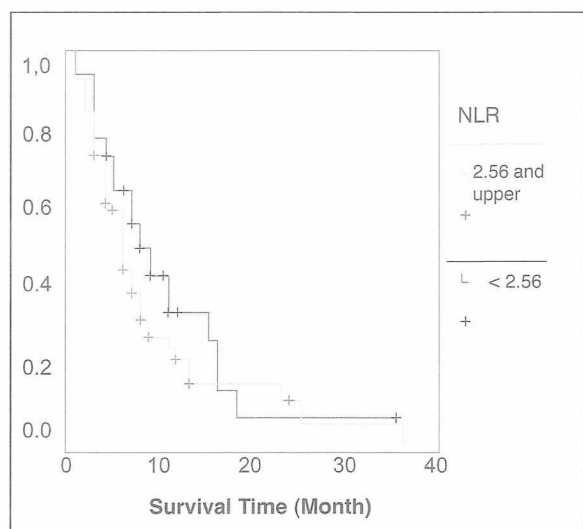


Figure 4. Kaplan-Meier cumulative survival curves for metastatic gastric cancer patients according to neutrophil-lymphocyte ratio (NLR).

cancer (27). Bruckner et al. suggested that, pre-treatment lymphocyte counts of $> 1500/\text{mm}^3$ and neutrophil counts of $< 6000/\text{mm}^3$ were independent prognostic factors for survival in the metastatic gastric cancer. In their study, 56 patients with metastatic gastric cancer had 22.5 months of overall survival however, OS of the 63 patients with lymphocyte counts were greater than $1500/\text{mm}^3$ was 46.3 months ($p= 0.02$) (29). Moreover, Elias et al. showed high percentage of lymphocyte ($> 30\%$) in patients with head and neck cancer had better survival than lower percentage of lymphocyte (30). In our study, we found that median survival time of the patients with lymphocyte count greater than $1500/\text{mm}^3$ was 11 months, on the other hand, if lymphocyte count of patients smaller than $1500/\text{mm}^3$, median OS decreased to eight months ($p= 0.17$). Although we found that three months absolute survival advantages in patients with lymphocyte counts $> 1500/\text{mm}^3$, but it was not significant statistically ($p= 0.17$).

The systemic inflammatory response features changes in relative levels of circulating leukocytes; neutrophilia is accompanied with relative lymphopenia. So NLR has been suggested as a rapid and simple parameter of systemic inflammation in cancer patients and the ratio is easily measurable parameter which may express the severity of affliction (9,10). Elevated NLR was associated with poor survival in ovarian cancer patients (10). Another study was performed by Walsh et al. indicated that in patients with colorectal cancer preoperative NLR of > 5 was together with poor survival rates (31). Yamanaka et al. found that patients with $\text{NLR} < 2.5$ had higher survival time than those with $\text{NLR} < 2.5$ in advanced gastric cancer patients (363 vs 239 days) (5). In conclusion, although we found absolute survival time advantages when patients with metastatic gastric cancer were classified according to NLR, TLR, lymphocyte or thrombocyte counts, it was not significant. It may be due to small sample size of patients in here. The documentation related to infections, biochemical, hematological or clinical parameters were limited in our database so multivariate analysis which was identified factors related prognosis could not be carried out. On the other hand, even chemotherapy lead to approximately six months of survival advantage in metastatic gastric cancer, we showed that 4 months of survival advantages in patients with thrombocyte counts $< 300.000/\text{mm}^3$ and patients with TLR < 160 . Although it was not significant, it is noteworthy clinically. In the future, our results are needed to confirm with studies including larger sample size.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer *Ann Oncol* 2004; 15:1585-95.
3. Aykan NF, Idevlevich E. The role of UFT in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:1045-52.
4. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non small cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer* 2009; 45:1950-8.
5. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007; 73:215-20.
6. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1422-8.
7. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, Takeda A, Gunji Y, Ochiai T. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198:737-41.
8. Rodriguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83:445-8.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
10. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:15-23.
11. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2009; 197:466-72.
12. Hong WS, Hong SI, Kim CM, Kang YK, Song JK, Lee MS, Lee JO, Kang TW. Differential depression of lymphocyte subsets according to stage in stomach cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21:87-93.
13. Hong WS, Min YI, Son YS, Hong SI. Peripheral blood lymphocyte subsets in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci* 1995; 10:164-8.
14. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Satomi T. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:287-91.
15. Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, Ko JS, Kim TH, Lee SM, Park JA, Kim MH. Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci* 2007; 22:104-8.

16. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M, Gumus M. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol* 2010; 27:1060-5
17. Hussein MR, Ahmed RA. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrates in the non-tumorigenic, pre-tumorigenic and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin. *Cancer Biol Ther* 2005; 4:819-21.
18. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:626-34.
19. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996; 9:1826-30.
20. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Piñol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, Abad A. Platelet Count and Survival in Patients with Colorectal Cancer-a Preliminary Study. *Thrombosis and Haemostasis* 1998 ;79: 916-18.
21. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer* 1994; 74:90-2.
22. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2001; 87:715-6.
23. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964; 114:497-500.
24. Karpatkin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastasis. *Ann Intern Med* 1981; 95:636-41.
25. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:203-13.
26. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, Navaglia F, Zambon CF, Pasquali C, Venza E, Pedrazzoli S, Plebani M. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006; 32:22-8.
27. Fumagalli LA, Vinke J, Hoff W, Ypma E, Brivio F, Nespoli A. Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy. *J Immunother* 2003; 26:394-402.
28. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004; 10:195-9.
29. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts. Useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA* 1982; 247:1004-6.
30. Elias EG, Leuchten JM, Buda BS, Brown SD. Prognostic value of initial mononucleated cell percentages in patients with epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1986; 152:487-90.
31. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer *J Surg Oncol* 2005; 91:181-4.



Meme Kanseri Nedenlerine Yönelik Anket Çalışması

A Questionnaire Study Concerning the Etiology of Breast Cancer

Mustafa ALTINBAŞ¹, Erdem AKBAL², Mustafa DİKİLİTAŞ³, Arzu AKŞAHİN¹

¹ SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

² SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, ANKARA

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Giriş: Herediter meme kanserinin nedeni bilinirken, sporadik olguların nedeni genellikle bilinmemektedir. Bizim tezimiz: "Yetersiz ve kalitesiz uyku, yeterince dinlenmeme ve belli aralıklarla tatil yapmama durumu insan immün sistemini etkileyerek kansere yol açabilir". Yaşam biçimi (uyku, dinlenme, gezi ve tatil), diğer faktörlerin yanında meme kanserinin nedeni olabilir. Bu çalışmada meme kanserli hastalar ile sağlıklı deneklerde yaşam biçimini aydınlatmak için Altınbaş Dinginlik Testini uyguladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümüne başvuran 83 meme kanseri ve 81 sağlıklı kadın alındı. Tüm hastalara Altınbaş Dinginlik Testi uygulandı.

Bulgular: Soru 1: "Kaç saat uyuyorsunuz?" ve soru 3: "Sabah nasıl kalkarsınız?", soru 5: "Tatil ve gezi için düşünceniz nedir?" sorularına verilen yanıtlar açısından meme kanserli ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptandı. Soru 2: "Hafta sonu daha fazla mı uyursunuz?" ve soru 4: "Uykunun ve dinlenmenin anlamı sizin için nedir?" sorularına verilen yanıtlarda ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Kanserli hastalar tedavilerin etkisiyle daha fazla uyku, dinlenme, gezi ve tatil ihtiyacını vurgulamışlardır. Meme kanserli hastalar tezimizi destekleyerek "uykunun insan hayatında önemsiz olduğunu" iddia etmişler ve hemen kalktıklarını söylemişlerdir. Bu anket yaşam biçiminin meme kanserine neden olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, meme kanseri nedeni, yaşam tarzı.

SUMMARY

Introduction: The etiology of hereditary breast cancer is well-known, whereas the cause in sporadic cases is mostly unknown. Our hypothesis is that, sleep disturbances or ineffective sleep, restlessness and the lack of holidays may cause malignancy by their effect on immune system. Life style (sleep, rest, journeys and holidays) can be a cause of breast cancer. In this study we applied Altinbas-Calm Test (ACT) to both breast cancer cases and healthy controls to assign the life style.

Materials and Methods: 83 breast cancer cases and 81 healthy controls, that referred to Erciyes University Medical Oncology Clinic in 2005, were included in this study. ACT were applied to all cases.

Results: Significant differences were detected for the answers to Questions 1 (How much do you sleep?), 3 (How well do you get awake?) and 5 (What do you think about journey and holidays?) in between the breast cancer group and controls. There were no significant differences for the answers to Questions 2 (Do you sleep more at weekends?) and 4 (What does sleep and rest mean to you?) between the two groups.

Conclusion: The patients suffering from cancer, do emphasize that they are in need of more sleep, rest, holiday and journey because of the effect of the treatment. Breast cancer group in this study have claimed that sleep is of no importance in human life and that they get awake early; supporting our hypothesis. This questionnaire points out that life style can be a cause of breast cancer.

Key Words: Breast cancer, etiology of breast cancer, life style.

GİRİŞ

Hereditör meme kanserleri dışında kalan sporadik kanserlerin nedeni tam olarak bilinmiyor (1). Meme kanseri tanısı ile karşımıza gelen kadınların %70-80'inde bir nedene rastlanmıyor (2,3). Çevresel faktörler, özellikle yaşam biçimi meme kanserine yol açabilir (1,2,4-6). Yaşam biçiminin meme kanseri için belirgin bir risk faktörü olduğunu saptayabilmek için meme kanseri olan kadınlara ve sağlıklı deneklere Altınbaş Dinginlik Testi ile anket uyguladık (Tablo 1). Adı geçen anket soruları, her biri beş cevap şıkkından oluşan beş sorudan oluşuyordu.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmaya 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran 83 meme kanserli hasta ile hiçbir kanser tanısı olmayan 81 sağlıklı kadın alındı. Tüm hastalara Altınbaş Dinginlik testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık, Gruplar arasında Mantel-Haenszel testi ve sorulara verilen cevap şıkları arasındaki fark ki-kare ile yapıldı. İki grup arasındaki yaş farklılığının değerlendirilmesinde student's t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p-değeri < 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Anket çalışmasına 82 meme kanserli ve 81 sağlıklı kontrolden oluşan 163 kadın alındı. Hastaların ortalama yaşları 50.7 + -9.1, Kontrol Grubunun ortalama yaşları 49.1+ -5.8 olarak bulundu. Yaş açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p= 0.204). Çalışmaya alınan olguların %82.3' ü ev hanımı idi. Altınbaş Dinginlik testine verilen cevaplar Tablo 2'de verilmiştir.

Soru 1: "Kaç saat uyuyorsunuz?" sorusuna kontrol grubunun %48.1 (n= 39)'i 6 saat uyurum yanıtını verdi. Meme kanserli hasta grubunun %32.6 (n= 27)'si 7 saat uyurum cevabını verdi. Meme kanserli gruptaki hastaların %13.3 (n= 11)'ü, Kontrol Grubundakilerin ise %1.2'si 8 saat ve daha fazla uyurum yanıtını verdi. İki grup arasında bu cevaplarda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p= 0.013). Soru bire verilen diğer cevaplar açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Soru 2: "Hafta sonu daha fazlamı uyursunuz?" sorusuna kontrol grubundaki hastaların %58 (n= 47)'i, Meme Gruptaki hastaların ise %43.4 (n= 37)'ü "Hayır, aynı süre uyuyorum" yanıtını verdi. İki grup arasında hafta sonu uykusu açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p= 0.152).

Soru 3: "Sabah nasıl kalkarsınız?" sorusuna Kontrol Grubunun %43.2 (n= 35)'si, Meme Grubunun ise

%39.8'i "Uykumu almış, istekli ve zinde olarak kalarım" yanıtını en fazla verdi. Bu cevap açısından iki grup arasında farklılık yoktu. Ancak Kontrol Grubunun %40.7 (n= 33)'si, Meme Grubunun ise %26.5 (n= 22)'i "Uykumu almış olurum, fakat pek zinde değilimdir." yanıtını verdi. Gruplar arasında bu cevap açısından farklılık mevcuttu. Aynı şekilde Kontrol Grubunun %1.2 (n= 1)'si, Meme Grubunun ise %6 (n= 5)'si "Yorgun da olsam, uykumu tam almamış ta olsam hemen kalkarım" yanıtını verdi. İki grup arasında bu cevap açısından anlamlı farklılık saptandı (p= 0.024). Yine Kontrol Grubunun %3.7 (n= 3)'si, Meme Grubunun ise %15.7'si "Sabah olsun istemem; kalkma isteğim yoktur, hiçbir tarafım tutmaz" yanıtını verdi. İki grup arasında verilen bu cevap açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p= 0.024).

Soru 4: "Uykunun ve dinlenmenin anlamı sizin için nedir?" sorusuna Kontrol Grubunun %46.9 (n= 38)'ü, Meme Grubunun ise %59 (n= 49)'ü "Aslında zindelik kazanmak için daha fazla uyumak ve dinlenmek lazım" yanıtını en fazla verdiler. İki grup arasında verilen cevaplar açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.135).

Soru 5: "Tatil ve gezi için düşünceniz nedir?" sorusuna Kontrol Grubunun %44.4 (n= 36)'ü, Meme Grubunun ise %52.4 (n= 43)'ü "Tatil ve gezi insan hayatı için önemlidir, bir ihtiyaçtır" yanıtını en fazla verdi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak meme kanserli hastaların %20.7 (n= 17)'si, Kontrol Grubunun ise %1.2 (n= 1)'si "Keşke sürekli tatil olsa ve sık sık mekan değiştirsem derim" yanıtını verdi. İki grup arasında bu cevap açısından anlamlı farklılık saptandı (p < 0.001).

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Meme kanserli hastalar "Günde kaç saat uyursunuz?" sorusuna verdikleri cevaplarda sıklık sırası ile %32.5 oranı ile yedi saat, %26.5 oranı ile beş saat, %25.3 oranı ile altı saat uyuduklarını ifade ettiler. Bu grupta %13.3 oranı ile sekiz saatten fazla uyumaları Kontrol Grubuna (%1.2) göre anlamlı olarak (p= 0.013) dikkat çekti. Kontrol Grubu %48.1, Meme Grubu %25.3 oranı ile 6 saat uyumakta idiler. Bu oran Kontrol Grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.013). Kanser hastaları bu sonuca göre daha fazla uyumaya meyilli idiler. Bunun, alınan kemoterapiler, ortaya çıkan anemi ve yorgunluk / bitkinlik (fatigue) semptomlarından kaynaklandığı düşünüldü. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir (7). Tedavi gören hastalarda fatigue yanının da diğer semptomlar da yaşam kalitesini bozduğundan aldığımız cevaplar dikkatlice değerlendirildi (8). Hasta-

Tablo 1. Altınbaş Dinginlik Testi.

ALTINBAŞ DİNGİNLİK TESTİ (ADT)

Adı-Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Dosya No:

Tanı:

Meslek:

Tel:

Düzenleme tarihi:

Soru 1- Kaç saat uyursunuz?

- a) ≤ 4 saat uyurum.
- b) 5 saat uyurum.
- c) 6 saat uyurum.
- d) 7 saat uyurum.
- e) ≥ 8 saat uyurum.

Soru 2- Hafta sonu daha fazla mı uyursunuz?

- a) Hayır, hafta sonu daha az uyurum.
- b) Hayır, aynı süre uyurum.
- c) Evet, 1 saat fazla uyurum.
- d) Evet, 2 saat fazla uyurum.
- e) Evet, ≥ 3 saat fazla uyurum.

Soru 3- Sabah nasıl kalkarsınız?

- a) Yorgun da olsam, uykumu tam almamış ta olsam hemen kalkarım.
- b) Uykumu almış olurum, fakat pek zinde değildir.
- c) Uykumu almış, istekli ve zinde olarak kalkarım.
- d) Uykuyu almış olsam da yatakta bir süre daha kalmak isterim.
- e) Sabah olsun istemem; kalkma isteğim yoktur, hiçbir tarafım tutmaz.

Soru 4- Uykunun ve dinlenmenin anlamı sizin için nedir?

- a) Boşa geçen bir zaman; hiçbir yararı yoktur.
- b) Az dinlensem de olur, insana az uyku yeter.
- c) Uyku ve dinlenme yorgunluğun geçmesi için gereklidir.
- d) Aslında zindelik kazanmak için daha fazla uyumak ve dinlenmek lazımdır.
- e) Uyku ve dinlenmek çok önemli, ne kadar uzun tutarsam o kadar çok mutlu olurum.

Soru 5- Tatil ve gezi için düşünceniz nedir?

- a) İnsanın gezi ve tatile ihtiyacı yoktur, zamanı heba eder.
- b) Tatil ve gezi işten arta kalan zamanda ve imkan bulunursa yapılmalıdır.
- c) Tatil ve gezi çok yorgun olduğunda yapılmalıdır.
- d) Tatil ve gezi insan hayatı için önemlidir, bir ihtiyaçtır.
- e) "Keşke sürekli tatil olsa ve sık sık mekan değiştirsem" derim.

Tablo 2. Altınbaş Dinginlik Testine verilen cevaplar.

	Hasta					Kontrol				
	a	b	c	d	e	a	b	c	d	e
Soru 1	2.4	26.5	25.3	32.5	13.3	0.0	30.9	48.1	19.8	1.2
Soru 2	7.2	43.4	36.1	6.0	7.2	3.7	58.0	32.1	3.7	2.5
Soru 3	6.0	26.5	39.8	12.0	15.7	1.2	40.7	43.2	11.1	3.7
Soru 4	4.8	22.9	3.6	59.0	9.6	4.9	38.3	6.2	46.9	3.7
Soru 5	4.9	8.5	13.4	52.4	20.7	16.0	13.6	24.7	44.4	1.2

ların, uzun geçmişlerini değil de yakın geçmişlerini düşünerek cevap verdikleri bir kez daha dikkatimizi çekti. Meme kanserini nedensellik yönünden değerlendirmek istediğimiz bu ankette, teorimizi ispatlamaya yönelik “4 saatten az uyurum” cevabı Kontrol Grubunda %0, Meme Grubunda %2.4 (n= 2) oranı ile anlamsız çıktı.

Bu anket yaşam biçiminin meme kanserine neden olabileceğine işaret etmektedir. Anket sonuçlarına göre hastaların bir uyku-dinlenme ve gezi isteği var. Ankette saptadığımız “meme kanseri olmuş kadınların uykunun önemsiz olduğunu öne çıkarmaları ve uykularını tam almamış olsalar bile hemen kalkmaları” durumu çok önemlidir. Meme kanseri olmuş kadınlar için hayatları boyunca “yeterince uyumama ve dinlenmeme; tam dinlenmek için tatil ihtiyacı hissetmeme ve tatil yapmama” şeklinde bir yaşam tarzı öne çıkmaktadır.

Pub-med taramasında bizim yaptığımız anket benzeri hiçbir çalışmaya rastlanmadı.

Yaşam biçiminin meme kanserine yol açtığı zaten bilinen bir gerçektir (1,5). “Hangi tarz yaşam biçimleri?”’ni sorgularken bizim anket çalışması ile yaptığımız çok bilinenlerin dışında uyku, uyku kalitesi, dinlenme, gezi ve tatil özelliklerinin meme kanseri oluşumuna katkısı yönünde işaret elde edebilmektir. Bundan sonrasını sorgulamak ve kesin saptamalar yapmak prospektif kohort çalışmalarına kalmaktadır.

Sonuç olarak; bu anketten, meme kanserli hastalarda “yeterince uyumama, dinlenme ve tatile zaman ayırmama” tezimizi destekleyen yeterli veri çıkmamıştır. Hastalar tedavilerin etkisiyle daha fazla uyku, dinlenme, gezi ve tatil ihtiyacını vurgulamışlardır. Meme kanserli hastalar tezimizi destekleyerek “uykunun insan hayatında önemsiz olduğunu” ifade etmişler ve uykuyu önemsemeyerek hemen kalktıklarını vurgulamışlardır. Bu anket yaşam biçiminin meme kanserine neden olabileceğine işaret etmektedir. Böyle anketlerin, henüz hiçbir kanser tedavisi almamış ve yeni tanı konmuş hastalarda yapılması daha sağlıklı olacaktır.

Tezimizi desteklemek veya çürütmek için daha fazla sayıda hasta ve denek ile yapılacak prospektif kohort çalışması konuyu aydınlatılabilir.

TEŞEKKÜR

Anketin yürütülmesinde yardımcı olan Bölüm Sekreteri Arzu Topçu’ya ve istatistiksel analizleri yapan Aristo Firması’na (İstanbul) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1415-77.
2. Tannock IF, Hill RP (eds). The Basic Science of Oncology. 2nd ed. New York, Mc Graw-Hill, 1992.
3. Behringer D, Engelhardt R. Mammakarzinom. In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (eds). Das Rote Buch. Landsberg, Ecomed, 1997:436-48.
4. Possinger K, Schmoll HJ, Höffken K. Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds). 2nd ed. Berlin, Springer, 1997:931-1001.
5. Hanf V. Mamma-Karzinom und Umweltfaktoren. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (eds). Management des Mamma-Karzinoms, 2. vollständig überarbeitete u. erweiterte Auflage. Springer Verlag, Berlin, 2002:7-32.
6. Hanf V, Körner W. Umwelttestrogene - Woher sie kommen und was sie bedeuten. In: Rabe Th, Strowitzki Th (Hg.) Lifestyle und Anti-Aging-Medizin. Baden-Baden, Rendezvous Verlag, 2002:199-224.
7. Curran SL, Beacham AO, Andrykowski MA. Ecological momentary assessment of fatigue following breast cancer treatment. J Behav Med 2004; 27:425-44.
8. Janz NK, Mujahid M, Chung LK, Lantz PM, Hawley ST, Morrow M, Schwartz K, Katz SJ. Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. J Womens Health 2007; 16:1348-61.



Near Total Larenjektomi Tecrübelerimiz

Our Experience in Near Total Laryngectomy

Bayram VEYSELLER¹, Fadlullah AKSOY¹, Yavuz Selim YILDIRIM¹, Orhan ÖZTURAN¹

¹ SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak Burun Boğaz Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Giriş: İleri larenks kanserlerinde near total larenjektomi uygulanan hastalarda fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarının değerlendirilmesi.

Hastalar ve Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde Ocak 2001- Temmuz 2009 tarihleri arasında larenks kanseri tanısı ile near total larenjektomi uygulanan ve düzenli takipleri yapılan 43 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. En genç hasta 37, en yaşlı ise 69 yaşında idi. Yaş ortalaması 54.7 olarak hesaplandı. Hastaların 41'i erkek 2'si ise kadındı. Hastaların tümünde histopatolojik tanı yassı epitel hücreli kanserdi. Hastaların ameliyat öncesi direkt laringoskopik muayeneleri, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans boyun görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi. Hastaların tümörleri T3, T4 supraglottik, glottik veya transglottik tutulumu olan patolojilerdi. Boyun diseksiyonu hastaların tümünde iki tarafı olarak yapıldı. Klinik pozitif boyunlu 13 hastaya radikal boyun diseksiyonu ve 73 fonksiyonel boyun diseksiyonu uygulandı. Postoperatif radyoterapi, ileri tümör evreleri nedeniyle hastaların tümüne uygulandı. Sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: En sık komplikasyon %25.5 ile minör aspirasyon ve bunu %7 ile geç trakeotomi stenozu izliyordu. Sekiz hastada rejyonal rekürrens, üç hastada lokal rekürrens, dört hastada akciğer ve kemik uzak metastazı ve iki hastada metakron akciğer kanseri görüldü. Otuz sekiz hastada iyi bir ses elde edildi ve beş hastada ses sağlanamadı. İki yıllık sağkalım oranı %60.4, beş yıllık ise %55.5 olarak bulundu.

Sonuç: Near total larenjektomi uygun yerleşimli ileri evre larengeal kanserli hastaların tedavisinde onkolojik olarak güvenli ve etkin bir girişimdir. Fonasyon hastaların çoğunda başarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Larenks kanseri, near total larenjektomi, subtotal larenjektomi, ileri larenks kanseri.

SUMMARY

Introduction: To evaluate the oncological and functional results of near total laryngectomy for advanced laryngeal cancer patients.

Patients and Methods: A retrospective review was carried out from January 2001 through July 2009 in cases that underwent near total laryngectomy with a diagnosis of advanced laryngeal carcinoma and followed up adequately in the Ear, Nose and Throat Clinic of Haseki Training and Research Hospital. The age of the cases ranged between 37 and 69 years (mean age 54.7) There were 41 male and two female patients. All patients had been previously evaluated by computed tomography/magnetic resonance imaging and direct laryngoscopy. Near total laryngectomy was applied in patients with T3 and T4 supraglottic, glottic and transglottic lesions. Bilateral neck dissection were performed all patients: 13 were radical neck dissections in patients with clinical positive neck, and 73 were functional neck dissection. Postoperative radiotherapy was applied all patients because of advance tumour stages. Survival rates were evaluated with the Kaplan-Meier method.

Results: The most common complications was minor aspiration (25.5%), followed by late tracheostomy stenosis (7%). Eight patients had regional recurrence; 3 patients had local recurrence, 4 patients had distant metastasis in the lung and bone, and 2 patient had metachronous lung carcinoma. Thirty-eight patients attained a good voice, and 5 patients did not achieved vocal ability. The two years overall survival rate was 60.4%, five years survival rate 55.5%.

Conclusion: Near total laryngectomy is an oncologically safe and useful procedure in the treatment of selected with advanced laryngeal cancer patients. Voice preservation can be achieved in most patients.

Key Words: Laryngeal carcinoma, near total laryngectomy, subtotal laryngectomy, advanced laryngeal carcinoma.

GİRİŞ

Larenks kanser cerrahisinde amaç; tümörü tam olarak vücuttan uzaklaştırırken aynı zamanda larenks fonksiyonlarının tamamı veya bir kısmının korunmasıdır. Tanımlanan bir çok parsiyel konservatif larenjektomi tekniklerinde larenksin solunum, ses, yutma ve koruma gibi fonksiyonlarını korumaya gayret edilmektedir.

Larenks kanserleri cerrahi tedavisinde endoskopik tekniklerden total larenjektomiye kadar çok sayıda cerrahi teknik tanımlanmıştır. Geleneksel olarak ileri evre larenks kanserlerinin tedavisinde kapsamlı yapılacak boyun diseksiyonu ile beraber total larenjektomi kabul gören tedavi şeklidir. Bu hastalarda kür elde etmek için uygulanacak adjuvant radyoterapi sonrası ses rehabilitasyon tekniklerinde iyi sonuçlar her zaman alınamamaktadır (1). İlk olarak 1981'de Pearson tarafından bildirilen near total larenjektomi tekniği geçen yaklaşık 30 yıl içerisinde ileri evre (T3,T4) larenks kanseri hastalarında total larenjektomiye alternatif bir cerrahi yöntem olarak yerini almıştır (2).

Near total larenjektomi ileri larenks kanserli seçilmiş olgularda sesin korunabildiği onkolojik prensiplere uygun bir rezeksiyona izin veren bir cerrahi yöntemdir. Bu teknik protez gerektirmeksizin konuşma için pulmoner hava akımının farenkse iletilmesini sağlar ve total larenjektomiye onkolojik bir alternatif oluşturmaktadır. Bu girişimi diğer konservasyon larenks cerrahilerinden ayıran özelliği ise kalıcı trakeostomi gerektirmesidir (2).

Near total larenjektomide farenks ve trakea arasında dinamik bir özellik taşıyan doğal bir bağlantı sağlanır. Bu bağlantı larenks posterior lateralinde oluşturulan ince bir bağlantı yolundan başka bir şey değildir. Bu girişimde sağlam tek bir aritenoid, rekürren larengeal sinir ve bunlara bağlantılı tiroaritenoid kasın bir kısmının korunması yeterlidir. Larenkste korunan bu ufak bölüm hava yolu devamlılığını sağlayamadığından kalıcı bir trakeostomaya gerek duyulmaktadır, çünkü korunan parçalar sadece ses oluşumu ve aspirasyondan koruyan dinamik bir trakeofarengeal şant oluşturmaya yetmektedir.

Çok sayıda onkolojik ve fizyolojik iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen near total larenjektomi Avrupada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kabul görmemektedir (3).

Bu tekniğin kabul görmemesindeki ana sebepler; cerrahi tekniğin klasik total larenjektomiye göre öğrenilmesi ve öğretilmesinin daha güç olması ve de bu teknikte hemen hemen aynı zamanda bildirilen Singer

ve Blom ses protezlerinin uygulanmasının daha kolay olmasıdır (2,4).

Bu çalışmamızdaki amacımız yaklaşık 9 yıllık sürede kliniğimizde uyguladığımız near total larenjektomi olgularında onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz (KBB) Kliniğinde Ocak 2001-Temmuz 2009 tarihleri arasında larenks kanseri tanısı ile near total larenjektomi uygulanan ve düzenli takipleri yapılan 43 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. En genç hasta 37, en yaşlı ise 69 yaşında idi. Yaş ortalaması 54,7 olarak hesaplandı. Hastaların 41'i erkek ikisi ise kadındı (Tablo 1). Hastaların tümünde histopatolojik tanı yassı epitel hücreli karsinomdu. Tümör değerlendirilmesi için ameliyat öncesi direkt larengoskopik muayene, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans boyun görüntüleme tetkikleri yapılmıştı. Near total la-

Tablo 1. Near total larenjektomi uygulanan hastalarda; cinsiyet, tümör lokalizasyonları, komplikasyonlar ve tümör evreleri.

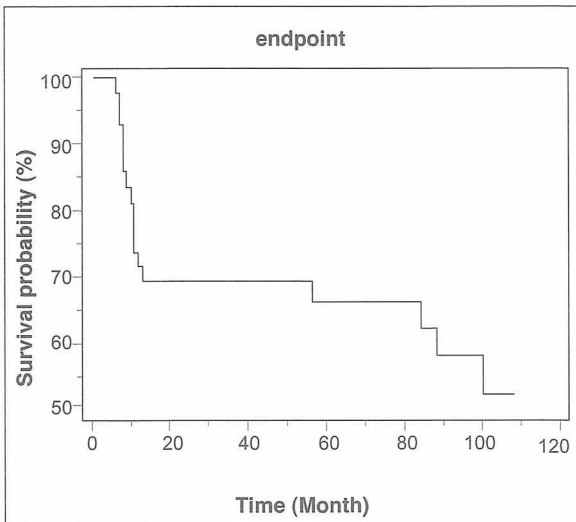
	Hasta sayısı	%
Hasta cinsiyetleri		
Kadın	2	4.7
Erkek	41	95.3
Tümör lokalizasyonu		
Transglottik	31	72.2
Supraglottik	7	16.2
Glottik	5	11.6
Toplam	43	100
Komplikasyonlar		
Fistül	2	4.6
Kanama / Hematom	1	2.3
Yara enfeksiyonu / Cilt nekrozu	1	2.3
Geç trakeostomi stenozu	3	7
Minimal aspirasyon	11	25.5
Toplam	18	41.8
TNM evreleri		
T3	38	88.3
N0	8	18.6
N1	20	46.5
N2	10	23.2
T4	5	11.7
N0	0	
N1	2	4.6
N2	3	7.1
Toplam	43	100

renjektomi T3,T4 supraglottik, glottik veya transglottik tutulumu olan hastalarda uygulandı. Subglottik uzanım, her iki aritenoid uzanım, interaritenoid bölge tutulumu ve ileri ekstralarengeal yumuşak doku tutulumu olan hastalara bu teknik uygulanmadı. Ayrıca solunum rezervi yetersiz ve aspirasyonu tolere edemeyecek olan hastalarda bu teknik yapılmamıştır. Olguların 38'i T3, 5'i ise T4 evresinde idi. Olguların N evreleri gözden geçirildiğinde, 8'i N0, 22'si N1, 13 hasta ise N2 idi. (Tablo 1).

Tümör yedi olguda supraglottik, beş olguda glottik ve 31 olguda ise transglottik yerleşimli idi (Tablo 1).

Hastalar daha evvel cerrahi veya radyoterapi almamıştı. Hastaların tümüne bilateral boyun diseksiyonu uygulandı. On üç hastaya, bir tarafa radikal boyun diseksiyonu, diğer tarafa ise fonksiyonel boyun diseksiyonu, kalan 30 hastaya ise bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. Toplam 86 boyun diseksiyonu uygulandı. Hastaların tümüne boyun hastalık durumuna bakılmaksızın primer larengeal tümör evreleri ileri olması nedeniyle postoperatif radyoterapi verildi.

Erken dönemde 2 hastada fistül komplikasyonu ile karşılaşıldı. Baskılı pansuman ile fistüller spontan olarak kapandı. Bir hastada erken postoperatif kanama ve hematoma gelişimi nedeniyle ikinci cerrahi gerektirdi. Bir olguda postoperatif yara enfeksiyonu ve sonrası gelişen yaygın cilt nekrozu, pektoral kas flebi ile onarıldı. On bir (%25.5) hastada minimal aspirasyon gelişti, ancak hiçbir hastaya aspirasyon nedeniyle şant kapatılmasına ihtiyaç duyulmadı. Hastaların cinsiyetleri, tümör lokalizasyonları, komplikasyonlar ve tümör evreleri Tablo 1'de görülmektedir. Sağkalımlar Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı (Şekil 1).



Şekil 1. Kaplan-Meier yönetimi ile toplam sağkalımlar.

BULGULAR

Hastaların takip süresi 6 ile 108 ay arasında değişmekte idi. (Ortalama 56.6 ay) Hastaların beşi takip periyodunda araya giren başka hastalıklar nedeniyle kaybedildi. Üç (%7) hastada kontrollerde akciğerde uzak metastatik hastalık ve 2 (%4.6)'sinde ise metakron olarak primer akciğer kanseri saptandı. Akciğer metastazı görülen hastaların tümü T4 evresindeki hastalardı. Hastalar tanı konduğunda inoperabl olarak değerlendirildi ve uygulanan kemoterapiye rağmen ortalama 8.4 ayda kaybedildiler. Bir hastada lokorejyonel kontrol sağlanmasına rağmen sternoklavikular eklem çevresinde kemik metastazı saptandı. Hasta ek radyoterapi ve kemoterapiye rağmen yedinci ayda kanama ile kaybedildi. Üç (%7) hastada lokal rekürrens, 8 (%18.6) hastada ise rejional rekürrens görüldü. Bu hastalara kurtarma cerrahisi uygulandı. Lokal rekürrens görülen hastaların ikisinde patolojik olarak sınır pozitifliği görülmüştü. Lokal rekürrens görülen bir hasta ve rejional rekürrens görülen beş hasta ortalama 9.6 ayda kaybedildi. Yirmi altı hasta belirtilen takip sürelerinde hayatta idi. Yirmi bir hasta sadece primer cerrahi ile, beş hasta ise kurtarma cerrahileri ile hastalıksız hayatta idi. Median sürvi 44 aydı. İki yıllık takipleri sonunda hastalıksız sağkalım oranı %60.4 idi. Beş yıllık takip süresi dolan 27 hastanın 15 (%55.5)'i hayatta idi. Hastalarda hastanede kalma süreleri 8 ile 45 gün arasında değişiyordu. (Ortalama 11.3 gün). Hastalar oral beslenmeye geçişleri sonrası taburcu edildi ve üçüncü hafta kontrollerinde konuşma egzersizleri gösterildi. Otuz sekiz (%88.3) hastada anlaşılabilir ses elde edildi. Beş hasta ise anlaşılabilir bir konuşma sağlanamadı. Konuşma elde edilme süreleri 15 gün ile 90 gün arasında değişiyordu, ortalama 25.3 gün olarak hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

İleri larenks tümörlü hastalarda cerrahi tedavi geleneksel olarak total larenjektomidir. Seçilmiş ileri evre larenks kanserli hastalarda near total larenjektomi onkolojik olarak kabul edilebilir bir rezeksiyon ile sesi koruyabilen bir operasyondur. Bu operasyon ile pulmoner hava akımı bir proteze gerek duyulmadan oluşturulan trakeoözefageal kanal aracılığı ile farenkse aktararak konuşma sağlanabilmekte ve seçilmiş olgular için total larenjektomiye bir alternatif olabilmektedir. Bu ameliyat tekniğinin diğer konservatif laringeal cerrahilerden farkı kalıcı bir trakeostoma gerektirmesidir. Bu nedenle fonksiyonel ancak tam konservatif bir parsiyel larenjektomi tekniği değildir.

Near total larenjektomide trakea ve farenks arasında doğal bir bağlantı ile ses oluşturulmaktadır. Bu ameliyatta bir aritenoid ünitesinin korunması bu tekniğin uygulanması için yeterlidir. Fonksiyonel ünite olarak da adlandırılan aritenoid ünitesi rekürren larengeal sinir, aritenoid ve tiroaritenoid kasın bir kısmından oluşmaktadır (2). Bu bırakılan dokular yeterli bir havayolu oluşturacak rekonstrüksiyon için yeterli değildir, fakat korunan miyomukozal segment ile ses korunmasını sağlayacak dinamik bir trakeofarengeal şant için yeterlidir (2).

Bildirilen çok sayıda onkolojik ve fizyolojik sonuçlara rağmen bu cerrahi teknik, Avrupa'da ve birçok Amerikan kliniğinde yaygın olarak kabul görmemektedir. Bunun nedenleri tekniğin total larenjektomiye göre daha zor olması ve total larenjektomi sonrası prostetik ses protez uygulamalarının cerrahlara daha kolay gelmesidir (3).

Near total larenjektomi tekniği ile direkt bağlantılı lokal rekürrens 3 (%7) hastada görüldü. Lokal rekürrens oranımız; diğer total larenjektomi veya near total larenjektomi serilerine benzer oranda olduğu görülmüştür (2,3,5). Rejyonal rekürrens ise daha çok boyun evresi ile alakalıdır. Sekiz (%18.6) olgumuzda lokorejyonal rekürrens görüldü. Bunların ikisi N1, altısı ise N2 boyuna sahip hastalardı. İlk tanı esnasında rejyonal boyun metastazı bulunmasının, kötü prognozün göstergesi olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (3,6,7). Bizim çalışmamızda bunu desteklemektedir. Rejyonal metastazı olmayan hastalarda sürvi oranları olanlara göre çok daha iyiydi.

Olgu seçiminde en çok dikkat edilmesi gereken nokta tümörün subglottik uzanımı olduğu bildirilmiştir (8,9). Subglottik uzanımı olan hastalarda lokal ve peristomal rekürrenslere daha sık görüldüğü ve beş yıllık sürvi oranı %20 olarak bildirmişlerdir (8). Bizim olgularımızın hiçbirinde subglottik uzanım (1cm'den daha fazla) yoktu.

Near total larenjektomi hastalarında en sık ve can sıkıcı komplikasyon %48'lere varan oranlarda fistül olarak bildirilmektedir (10). Bunun nedeni olarak farengeal duvarda aşırı rezeksiyonlar gösterilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda sadece 2 (%4.6) olguda farengeokütanöz fistül ile karşılaşıldı.

Konuşmayı başarma oranlarımız %88.3 idi ve bu oran Mayo Klinik çalışmasındaki (%85) ve diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer seviyededir (9,11).

Konuşmanın takiplerde bozulması veya kaybedilmesi durumunda şant stenozu akla gelir, bizim üç olgu-

muzda şant üzerinde lokal rekürrens gelişimi neticesinde ilk semptom konuşma kaybedilmesi idi.

Bizim serimizde olgularımızın 11 (%25.5)'inde aspirasyon vardı, ancak bu çok şiddetli değildi ve hiçbir hastamızda aspirasyon nedeniyle şant kapatılması gerekmedi. Pearson çalışmasında olguların %12.3'ünde şiddetli aspirasyon bildirmiş ve bu olgularında revizyona ihtiyaç duymuştur (9). Ciddi aspirasyon görülmemesini fistül oranlarının düşük olmasına bağlamaktayız. Çünkü farengeokütanöz fistül gelişen hastalarda fistül ve infeksiyonun oluşturulan şantın bozulmasına yol açabileceği ve bunda aspirasyonu artırabileceği ileri sürülmüştür (3).

Near total larenjektomi ile bildirilen çalışmalarda komplikasyonların, total larenjektomiye oranla daha fazla olduğu bildirilmektedir (3). Ancak unutulmaması gereken konu total larenjektomi sonrası ses için kullanılan protez ile vücuda yabancı bir cisim yerleştirilmesi ve bu protezlerin düzenli olarak değiştirilmesi gerekliliği nedeniyle hastalara daha çok maliyete neden olmaktadır. Near total larenjektomi, seçilmiş ileri evre larenks kanserli hastalarda total larenjektomiye, alternatif bir yöntemdir.

Near total larenjektomi, ileri evre larenks tümörleri için diğer konservatif larenjektomi tekniklerinin uygun olmadığı, seçilmiş olgularda en az total larenjektomi kadar sağkalımın sağlanabildiği, protez gerekmesizin anlaşılabilir bir konuşma imkanı verebilen total larenjektomiye alternatif, etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Clements KS, Rassekh CH, Seikaly H, Hokanson JA, Calhoun KH. Communication after laryngectomy. An assessment of patient satisfaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:493-6.
2. Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope* 1981; 91:1904-12.
3. Bernáldez R, García-Pallarés M, Morera E, Lassaletta L, Del Palacio A, Gavilán J. Oncologic and functional results of near-total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:700-5.
4. Singer MI, Blom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89:529-33.
5. Shenoy AM, Plinkert PK, Nanjundappa N, Premalata S, Arunodhay GR. Functional utility and oncologic safety of near-total laryngectomy with tracheopharyngeal speech shunt in a Third World oncologic center. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254:128-32.

6. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168:494-8.
7. Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ, Frassica DA, DeSanto LW, O'Fallon WM, Hoverman VR. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:1370-4.
8. Aslan I, Baserer N, Yazicioglu E, Oysu C, Tinaz M, Kiyak E, Biliciler N. Near-total laryngectomy for laryngeal carcinomas with subglottic extension. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:177-80.
9. Pearson BW, DeSanto LW, Olsen KD, Salassa JR. Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107:820-5.
10. Gavilán J, Herranz J, Prim J, Rabanal I. Speech results and complications of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:729-33.
11. Cakli H, Ozudogru E, Cingi E, Kecik C, Gürbüz K. Near total laryngectomy: the problems influencing functions and their solutions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:99-102.



Uterusun Adenomatoid Tümörü: Nadir Görülen ve Leiomyom ile Karışabilen Olgunun Sunumu

Adenomatoid Tumor of the Uterus: Report of a Rare Case Which Can Be Confused with Leiomyoma

Ebru DEMİRALAY¹, Özlem IŞIKSAÇAN ÖZEN², Beyhan DEMİRHAN²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Adenomatoid tümörler uterusun nadir görülen benign tümörleridir. Klinik, radyolojik ve makroskopik olarak leiomyom ile karışır. Histopatolojik olarak hemotoksilen-eosin kesitlerde epitelyal tümörlerden ayrımı gerekebilir. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar bu tümörün mezotelyal kökenli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada leiomyom ön tanısı ile opere edilmiş 48 yaşında bayan hastada uterus korpusunda saptanan adenomatoid tümör olgusu sunulmuştur. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri pansitokeratin ve mezotelyal antijen kalretinin ve HBME-1 ile kuvvetli pozitif boyandı. EMA, desmin, aktin, MOC-31, Ber-EP4, CD 15 ve CD 31 ile boyanma görülmedi. Bu sonuçlar olgunun adenomatoid tümör tanısını ve mezotelyal kökeni desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenomatoid tümör, leiomyom, uterus.

SUMMARY

Adenomatoid tumors are rarely seen in the uterus and are often clinically, radiologically and macroscopically misinterpreted as leiomyomas. Histologically, distinction from epithelial tumors is needed in hematoxylin and eosin sections. The immunohistochemical and ultrastructural studies suggest that these neoplasms have a mesothelial origin. In this study we report a 48 year-old patient with an adenomatoid tumor in the uterin corpus who was operated with the preoperative diagnosis of leiomyoma. Immunohistochemically, the neoplastic cells were stained strongly positive with pancytokeratin and the mesothelial antigen calretinin and HBME-1. EMA, desmin, actin, MOC-31, Ber-EP4, CD 15 and CD 31 were consistently negative. The immunohistochemical results support the diagnosis of adenomatoid tumor and thus, the mesothelial origin.

Key Words: Adenomatoid tumor, leiomyoma, uterus.

GİRİŞ

Adenomatoid tümörler benign davranışlı erkek ve kadın genital sistemde bulunan nadir neoplazmlardır (1). Kadınlarda en sık fallop tüpleri ve uterusu görülürler (1,2). Radyolojik olarak leiomyom nodüllerine benzer. Bu nedenle preoperatif tanı zordur. Histerektomi materyallerinde tesadüfen saptanırlar (1,3,4). Makroskopik olarak leiomyomlar ile karışırırlar (1).

Makroskopik olarak solid, pembe-sarı renkte, hafif belirsiz sınırlıdır (1). Bazı olgularda infiltratif sınırlı ve yumuşaktır (1,5,6). Kistik veya nekrotik alanlar içerebilirler (2,3,7).

Mikroskopik olarak düz kas demetleri arasında gland benzeri yapılar, kordonlar veya kümeler oluşturmuş, küboidal veya yassılmış hücrelerden oluşurlar (1,7). Histolojik olarak bazen lenfanjiyom veya adenokarsinom ile karışabilirler (4).

Ultrastüktürel ve immünohistokimyasal bulgular adenomatoid tümörlerin mezotelyal kökenli olduğunu göstermektedir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri sitokeratin, kalretinin, vimentin, HBME-1 (anti-human mesothelioma antibody) ile pozitif boyanırken, epitelyal membran antijen (EMA) ve karsino embriyonik antijen (CEA) ile negatiftir (3,4,7).

OLGU SUNUMU

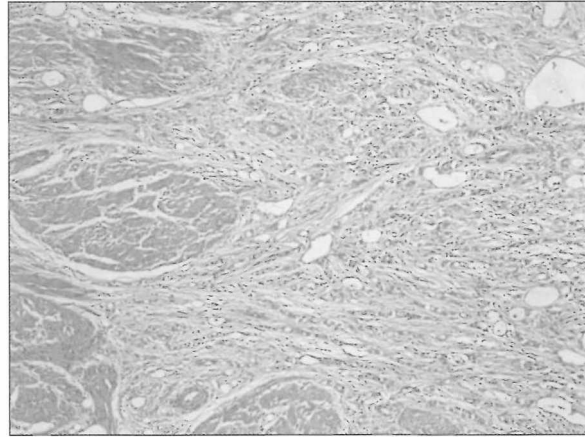
Myoma uteri nedeniyle opere edilen 48 yaşında bayan hastanın total abdominal histerektomi + bilateral salpingoofektomi materyali laboratuvarımızda incelendi. Uterus 8.5 x 5 x 3.5 cm boyutlarındaydı. Uterusa yapılan seri kesilerde lateral duvarda 1.2 cm çapında ve posterior duvarda kornuya yakın 2.5 cm çapında, her ikisi de intramural yerleşimli iki adet miyom nodülü izlendi. Bir tanesi (2.5 cm ölçüsünde olan) diğerine göre daha belirsiz sınırlara sahipti ve açık sarı-pembe renkteydi (Resim 1). Serviks, fallop tüpleri ve overlerde özellik izlenmedi. Histopatolojik incelemede birincisine leiomyom, diğerine ise adenomatoid tümör tanısı verildi.

Mikroskopik incelemede; miyometriyal kas lifleri arasında yer yer birbiri ile birleşen yarık tarzı tübüler yapılar, kordonlar ve adalar oluşturmuş, küboidal veya yassılmış hücrelerden oluşan tümör izlendi (Resim 2). Tümör hücrelerinde mitotik aktivite ve atipi görülmedi.

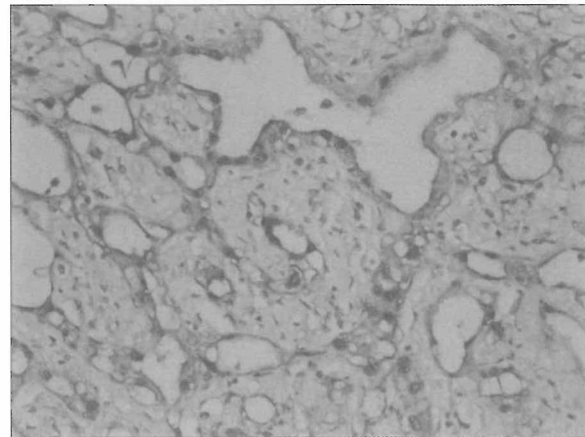
İmmünohistokimyasal incelemede; bu hücreler kalretinin, HBME-1 ve pansitokeratin ile pozitif, desmin, aktin, EMA, MOC-31, Ber-EP4, CD 15 ve CD 31 ile negatif boyanma gösterdi (Resim 3,4).



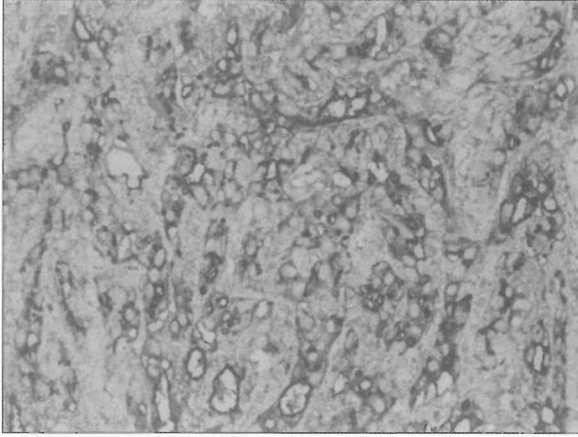
Resim 1. Makroskopik olarak leiomyom nodülüne benzer görünümde lezyon (ok).



Resim 2. Miyometriyal kas lifleri arasında yarık tarzı tübüler yapılar, kordonlar ve adalar oluşturmuş, küboidal hücrelerden oluşan tümör. H&E, x200.



Resim 3. Kalretinin ile kuvvetli pozitif boyanan tümör hücreleri x400.



Resim 4. HBME-1 ile kuvvetli membranöz boyanma gösteren tümör hücreleri x200.

TARTIŞMA

Adenomatoid tümörler erkek ve kadın genital sisteminin nadir görülen benign tümörlerdir (1,2,4). Kadınlarda üreme çağında görülürler. En yaygın saptandığı yer fallop tüpleri, daha sonra uterus ve overlerdir (1,2). Uterusta kornuya yakın miyometriyumun dış kısmında veya subserozal yerleşimde görülürler. Seyrek olarak birden fazla olabilir veya benzer lezyon fallop tüplerinde de olabilir (1). Nadiren adrenal bez, omentum ve mezenter gibi diğer alanlarda da görülebilir (2,4).

İlk kez 1907 yılında fallop tüpünde tespit edilmiş ve lenfanjiyom olarak rapor edilmiştir. Daha sonra adenom, adenomiyofibrom gibi çeşitli terminolojiler kullanılmıştır (8). Geçmişte endotelial kökenli olduğu düşünülmüş, ancak immünohistokimyasal çalışmalar bunu desteklememiştir (9). Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal çalışmalar ile mezotel kökenli olduğu kesinlik kazanmıştır (1,3,8,9). Elektronmikroskopik çalışmalarda tümör hücreleri çok sayıda apikal mikrovillüs, bol sitoplazmik filament ve desmosom içerir (4).

Klinik, ultrasonografik, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile leiomyomdan ayırımı zordur (1). Histerektomi spesmenlerinde tesadüfen tespit edilirler (1,3,4). Makroskopik olarak leiomyoma benzerliği sebebiyle örneklenmeyen olgular da olabileceğinden gerçek görülme sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (2). Bir çalışmada adenomatoid tümörün insidansını araştırmak için 1000 histerektomi spesmeninden 1 mm'lik kesitler alınmıştır. Tüm miyometriyal lezyonlar mikroskopik olarak incelenmiştir. On iki uterus materyalinde (%1.2) adenomatoid tümör tespit edilmiştir (10).

Adenomatoid tümörlerin makroskopik, bazen de mikroskopik olarak leiomyomlardan ayırımı zordur (1,3,4). Genellikle 4 cm'den küçüktürler (7). Makroskopik olarak leiomyomlara benzerler, ancak leiomyomalar kadar belirgin sınırlara sahip değildirler (1). Oldukça infiltratif görünümlü ve belirsiz sınırlı birkaç olgu da rapor edilmiştir (1,5,6).

Histolojik olarak adenoid, anjiyomatoid, kistik, solid ve papiller paternleri vardır. Adenomatoid paternde bir-biri ile bağlantılı gland benzeri küboidal hücrelerle döşeli yapılar, anjiyomatoid paternde yassılaşmış hücrelerle döşeli geniş alanlar şeklindedir. Solid patern tabakalar ve kordonlar şeklinde olup arasıra taşlı yüzük hücreleri ile karışabilen vakuollü eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur (2,7). Bazen lenfanjiyom ile karışabilen dilate kistik boşluklar şeklindedir (4). Kısa papiller yapılar içeren büyük kistik boşluklar şeklinde de olabilir (3). Nükleer atipi ve mitotik aktivite yoktur veya seyrektr (4). Malign tümör ile karışabilecek yaygın nekroz içeren olgular da bildirilmiştir (11). Bazı tümörlerde belirgin kronik inflamasyon vardır. Bazı olgularda ise düz kas komponenti daha belirgindir ve Epstein tarafından leiomyo-adenomatoid tümör olarak tanımlanmıştır (12).

Endosalpenjit ile birlikte bulunan olgular sebebiyle inflamasyona bağlı reaktif orijin üzerinde durulmakla birlikte geniş çaplı çalışmalarda bu tümörün diğer uterin patolojilerle bir bağlantısı bulunamamıştır (7,10).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri sitokeratin, kalretinin, HBME-1, vimentin ile pozitif boyanırken, EMA, faktör 8, Ber-EP4, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, MOC-31, CD 15 (Leu-M1) ve CEA antikolları ile negatiftir (1,3,13). Faktör 8 ve CD 31 negatifliği lenfanjiyomdan, EMA ve CEA adenokarsinomdan ayırmada önemlidir. Kalretinin ve HBME-1 varlığı mezotelial kökeni desteklerken Ber-EP4 negatifliği adenokarsinom ön tanısını dışlamada yardımcı bulgulardır (1,4,13-15).

Sonuç olarak uterus korpusundaki makroskopik olarak leiomyoma benzer ancak daha belirsiz sınırlara sahip lezyonlarda adenomatoid tümörler de akla gelmelidir. Histolojik görünüm lenfanjiyom veya adenokarsinom ile karışsa da kesin tanıya ulaşmada immünohistokimyasal çalışmalar anahtar yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Ramila A, Constantino J, Lu S, Charney D. Pathologic quiz case. A 52 year-old woman with a uterine mass. Arch Pathol Lab Med. Vol 129, march 2005:e77-e78

2. Kim JY, Jung K-J, Sung NK., Chung DS. Kim OD., Park S. Cystic adenomatoid tumor of the uterus. *American Journal of Roentgenology* 2002; 179:1068-70.
3. Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, Bosincu L, Palacios J, Ordi J, Mendoza E, Manzarbetia F, Olivera H, O'Valle F, Krasevic M, Marquez M. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:34-40.
4. Bolat F, Koçer NE, Bal N, Küçüköğüz Ü. Adenomatoid tumor of the female genital tract: report of three cases. *Turkish Journal of Pathology* 2007; 23:98-102.
5. Di Stefano D, Faticanti Scucchi L, Covello R, Martinazzoli A, Meli C, Bosman C. Uterine diffuse adenomatoid tumor: does it represent a different biological entity? *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1998; 46:68-72.
6. Cheng CL, Wee A. Diffuse uterine adenomatoid tumor in an immunosuppressed renal transplant recipient. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:198-201.
7. Quigley JC, Hart WR. Adenomatoid tumors of the uterus. *Am J Clin Pathol.* 1981; 76:627-35.
8. Murao T, Motoyama H. Adenomatoid tumor of the uterus: report of a case and review of the literature. *Acta Med Okayama* 1977; 31:393-404.
9. Kawamura K, Sekiguchi K, Shibata S, Fukuda J, Kodama H, Tanaka T. Immunohistochemical analysis of adenomatoid tumor of the uterus utilizing of monoclonal antibody HBME-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:798-9.
10. Tiltman AJ. Adenomatoid tumors of the uterus. *Histopathology* 1980; 4:437-43.
11. Hong R, Choi DY, Choi SJ, Lim SC. Multicentric infarcted leiomyadenomatoid tumor: a case report. *Int J Clin Exp Path* 2009; 2:99-103.
12. Epstein J. *Urologic disorders: differential diagnosis in pathology.* New York, NY: Igaku-Shoin 1992:173-174.
13. Ordonez NG. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:1203-14.
14. Otis CN. Uterine adenomatoid tumors: immunohistochemical characteristics with emphasis on Ber-EP4 immunoreactivity and distinction from adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:146-151.
15. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. 2006; 19:34-8.



Treatment Failure of Disseminated *Trichosporon asahii* Infection with Voriconazole in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Yaygın *Trichosporon asahii* İnfeksiyonu Olan Akut Miyeloid Lösemili Bir Hastada Vorikonazol Tedavi Başarısızlığı

Fatih KURNAZ¹, Leylagül KAYNAR¹, Suat DOĞAN², Bülent ESER¹, Gökhan METAN²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ

SUMMARY

Infection with *Trichosporon asahii* is a major cause of deep-seated and disseminated trichosporonosis, that have a very poor prognosis in patients with persistent neutropenia. We report a 20-year-old girl with acute myeloid leukemia who developed disseminated *Trichosporon asahii* infection. Antifungal susceptibility was determined. No clinical improvement was seen despite the use of voriconazole and voriconazole plus liposomal amphotericin-B combination treatment, contrarily multiple hepatic and splenic lesions were seen under antifungal therapy. Bone marrow aspiration showed that acute myeloid leukemia was on remission. In this case it was concluded that voriconazole treatment may not be useful in the treatment of disseminated *Trichosporon asahii* infection and best treatment modality of *Trichosporon asahii* still remains controversial.

Key Words: *Trichosporon asahii*, voriconazole, acute leukemia.

ÖZET

Trichosporon asahii derin ve yaygın trikosporonozis enfeksiyonun en önemli etkenlerinden biridir. Uzun süren nötropenide prognozu oldukça kötüdür. Bu olgu sunumunda 20 yaşında yaygın *Trichosporon asahii* enfeksiyonu gelişen akut miyeloid lösemili bir hastada antifungal tedavi başarısızlığı bildirildi. Antifungal duyarlılığına göre vorikonazol ve “vorikonazol + lipozomal amfoterisin-B kombinasyon” tedavisi verilmesine rağmen hastada herhangi bir klinik düzelme izlenmedi. Antifungal tedavi altında hastada karaciğer ve dalakta lezyon tespit edildi. Kemik iliği değerlendirmesinde akut löseminin remisyonda olduğu görüldü. Bu olgu sunumunda yaygın *Trichosporon asahii* enfeksiyonunda literatürün aksine vorikonazol tedavisinin etkin olmayabileceği ve en iyi tedavi yönteminin halen net olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Trichosporon asahii*, vorikonazol, akut lösemi.

INTRODUCTION

Trichosporonosis is seen in immunocompromised patients, particularly those with hematologic malignancies who are undergoing chemotherapy. The genus *Trichosporon* spp. can cause a disseminated invasive infection known as trichosporonosis (1,2). By using the new molecular techniques *Trichosporon* genus has been revised and eight species are associated with human infection: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides*, *T. ovoides*, *T. pullulans*, and *T. lobubieri* (3,4). The *Trichosporon* spp., particularly *T. asahii*, may constitute a part of normal flora of the human skin, oral cavity urinary tract and lower gastrointestinal tract (5). Therefore, the presence of *Trichosporon* spp. in the sputum, feces, and urine specimens does not indicate true infection. However detection of *Trichosporon* spp. in aseptic specimens, such as blood, spinal fluid, or pleural effusion, is clinically important (6). We report a case of disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute leukemia who did not respond to voriconazole and voriconazole plus liposomal amphotericin-B combination treatment.

CASE REPORT

A 20-year-old female was admitted to Dedeman Oncology Hospital. She had symptoms of fever and progressive fatigue. The diagnosis of acute myeloid leukemia was established. Anthracyclin and cytarabine was started as induction chemotherapy. She became neutropenic and subsequently developed fever exceeding 39°C. The blood cultures were negative for fungus and bacteria. The clinical isolates from sputum and urine samples also did not yield any culture positivity. On initial evaluation galactomannan, beta-D-glucan, and CMV PCR levels were in normal limits. Despite use of various antibiotics, including meropenem and teicoplanin intermittent fever with a temperature up to 39°C persisted. Bone marrow aspiration showed that acute myeloid leukemia was on remission. There was no pathological sign on abdominal, thoracic and cranial CT scans. *Trichosporon* species grew on blood cultures three weeks after initiation of chemotherapy. The fungi spp. growth on sabura-dextrose agar and yeast colonies showed white to cream colors. The fungi spp. was identified with the use of the API 20C Aux yeast identification system (bioMérieux). The isolate was classified as *Trichosporon asahii* with an approximately 80% certainty (API 20C Aux 6745776). Antifungal susceptibilities were determined by using RPMI 1640 media, and the following MICs were found: amphotericin B, 0.50 µL/mL; voriconazole, 0.125 µL/mL; and it

was resistance to caspofungin. The patient was started on voriconazole therapy at a loading dose of 6 mg/kg for day one followed by 4 mg/kg twice a day.

Blood cultures (BacT/Alert; bioMérieux, Durham, N.C.) were positive in two consecutive blood cultures after initiation of antifungal therapy. Beta-D glucan level was higher than 523 pg/mL and remained high in six consecutive blood samples, but simultaneous galactomannan levels were negative. Culture from the indwelling catheter-tip showed no growth. Other diagnostic evaluations including transthoracic echocardiogram, computed tomography of paranasal sinus, chest, abdomen, and pelvis performed at that time were unrevealing. CMV PCR levels were also negative. The patient developed abdominal pain and liver function tests (LFTs) were elevated, with the following peak values: alkaline phosphatase, 876 U/liter; aspartate aminotransferase, 276 U/liter; alanine aminotransferase, 369 U/liter; total bilirubin, 4.5 mg/dL; and direct bilirubin, 2.8 mg/dL. Abdominal pain worsened and fever persisted despite the use of voriconazole. Hepatosplenomegaly was detected on physical examination. There were no skin lesions. Contrast-enhanced abdominal computed tomography and MRI revealed multiple hypodense liver and spleen lesions and hepatosplenomegaly (Figure 1).

Given the need for further treatment and according to the radiological findings, the patient underwent a liver biopsy. Histopathological examination revealed submassive tissue necrosis with fungal element markers including septate hyphae (Figure 2). A follow-up computed tomography and MR revealed progression of the hepatic lesions and enlargement. Amphotericin-B lipid complex at a dose of 5 mg/kg/day was added to her

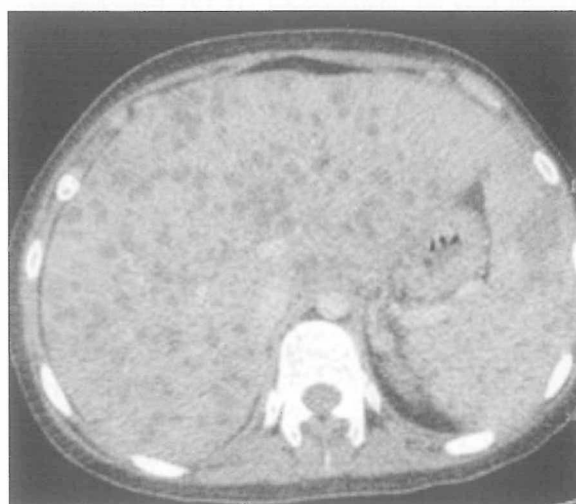


Figure 1. Multiple hypodense liver and spleen lesions.

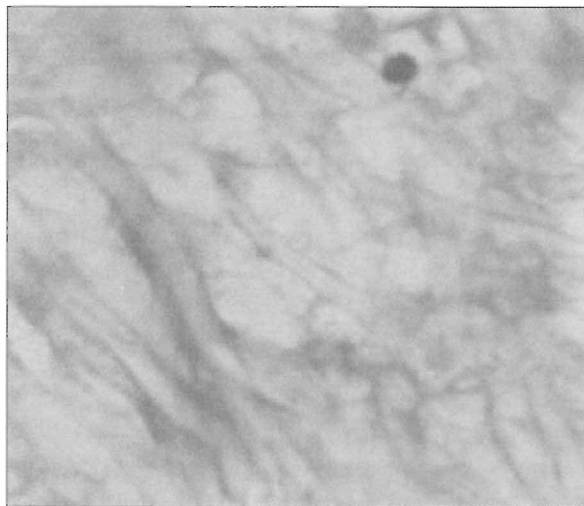


Figure 2. Submassive tissue necrosis with fungal element markers including septate hyphae.

therapy. She continued to be symptomatic; due to the severity of illness and decreased performance status, a decision was made to go on antifungal and antibiotic treatment. The patient died on september 2008.

DISCUSSION

Invasive trichosporonosis is a rare, emerging, life-threatening fungal infection that may develop rapid clinical symptoms (3,7). In a previous multicenter study performed in Italy it was detected that the incidence of trichosporonosis in acute leukemia patients was 0,4% (3). The prognosis of disseminated trichosporonosis is usually poor in neutropenic patients with a mortality rate of approximately 80% (8-10). Early attempts to treat this infection with amphotericin B has controversial results in trichosporonosis and sometimes combined therapy may be unsuccessful (11,12). Echinocandins have no reliable activity against *Trichosporon* spp. and are not recommended for trichosporonosis treatment (10,13,14). With the new advances in triazole antifungal compounds, successful treatment of trichosporonosis became possible. Fluconazole, itraconazole, ketoconazole and voriconazole have all been reported to be effective in the treatment of *Trichosporon* spp. infection (11,15-17). The recent in vitro study suggested that the new azoles (voriconazole, posaconazole, ravuconazole) are superior to amphotericin-B. In some other studies therapeutic failure was seen after fluconazole, voriconazole and liposomal amphotericin-B treatment (18,19). The in vivo and in vitro efficacy of the antifungal drugs does not correlate all the time (4).

The review of the literature revealed that clinical manifestations were fever (90%), cutaneous lesions (43%), lung involvement (30%), hepatic abscesses (6%), splenic abscesses (4%), bone/joint (3%), retinal lesions (3%) (1). In our case the frequent features such as cutaneous lesions and lung involvement were not seen. Although hepatic and splenic abscesses were revealed in the literature to our knowledge there was no report about coexistence of both hepatic and splenic abscesses in disseminated *Trichosporon* spp. infection. In our case both hepatic and splenic abscesses were seen.

White blood cell recovery is a very important factor for a favourable outcome in these patients; although bone marrow aspiration showed that acute myeloid leukemia was on remission progression was seen in our patient. In a case serum galactomannan increment was seen, there was no increase in galactomannan levels in our case but there was a significant increase in Beta-D glucan levels (16). In a recent study it was shown that only in a few patients 1,3-beta-d-glucan levels were elevated before positive blood culture. In the cases that do not respond to antifungal therapy should be evaluated about *Trichosporon* spp. infection and its antifungal susceptibility (20).

Combination therapy of amphotericin-B and voriconazole was not effective in the treatment of our patient. In addition hepatic and splenic lesions were detected and progression was seen under antifungal therapy. Certainly, *Trichosporon* spp. infection is the second most seen agent of disseminated yeast infection that should be considered in the differential diagnosis of immunosuppressive patients who develop signs of septicemia or local infection, especially patients who are already receiving chemotherapy due to hematological malignancies. Combination therapy seems to be effective according to the literature but treating patients with trichosporonosis still remains a challenge.

REFERENCES

1. Fournier S, Pavageau W, Feuillade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O, Dombret H, Molina JM. Use of Voriconazole to Successfully Treat Disseminated *Trichosporon asahii* Infection in a Patient with Acute Myeloid Leukemia *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:892-6.
2. Erer B, Galimberti M, Lucarelli G, Giardini C, Polchi P, Baronciani D, Gaziev D, Angelucci E, Izzi G. *Trichosporon beigellii*: a lifethreatening pathogen in immunocompromised hosts. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:745-9.

3. Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, Nishimura K, Papaioordanou PM, Trabasso P, Tanaka R, Miyaji M. *Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients. *Microbiology and Infectious Disease* 2001; 39:161-4.
4. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, Martino P; GIMEMA Infection Program. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1818-28.
5. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994; 37:3-10.
6. Walling DM, McGraw DJ, Merz WG, Karp JE, Hutchins GM. Disseminated infection with *Trichosporon beigeli*. Review of *Infectious Disease* 1987; 9:1013-9.
7. Kustimur S, Kalkanci A, Caglar K, Dizbay M, Aktas F, Sugita T. Nosocomial fungemia due to *Trichosporon asteroides*: firstly described bloodstream infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 43:167-70.
8. Walsh TJ, Newman KR, Moody M, Wharton RC, Wade JC. *Trichosporonosis* in patients with neoplastic disease. *Medicine* 1986; 65:268-79.
9. Krcmery V Jr, Mateicka F, Kunová A, Spánik S, Gyarfás J, Sycová Z, Trupl J. Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: report of 12 cases including 5 during itraconazole. *Support Care Cancer* 1999; 7:39-43.
10. Ağırbaşlı H, Bilgen H, Özcan SK, Otlu B, Sinik G, Cerikçioğlu N, Durmaz R, Can E, Yalman N, Gedikoğlu G, Sugita T. Two possible cases trichosporon infections in bone-marrow-transplanted children: the first case of *T. japonicum* Isolated from Clinical specimens. *J Infect Dis* 2008; 61:130-2.
11. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl 1):48-66.
12. Martino P, Venditti M, Micozzi A, Morace G, Polonelli L, Mantovani MP, Petti MC, Burgio VL, Santini C, Serra P. *Blastoschizomyces capitatus*: an emerging cause of invasive fungal infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12:570-82.
13. Anaissie E, Gokaslan A, Hachem R, Rubin R, Griffin G, Robinson R, Sobel J, Bodey G. Azole therapy for trichosporonosis: clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15:781-7.
14. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:57-62.
15. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-31.
16. Cancidas [package insert]. Rahway, NJ: Merck, 2001.
17. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone-marrow-transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002; 35:35-6.
18. Cornely OA, Schmitz K, Aisenbrey S. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses* 2002; 45(Suppl 3):56-60.
19. Chagas Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the Genus *Trichosporon* *Mycopathologia* 2008; 166:121-32.
20. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis* 2006; 15:43:e39-41.



Meme Karsinomu Olan Hastalarda Brakial Pleksopati Nedenleri: Dört Olgunun Sunumu

Causes of Brachial Plexopathy in Patients with Breast Carcinoma: Presentation of Four Cases

Figen KOÇYİĞİT¹, Banu DİLEK², Abdülkadir BACAĞOĞLU³, Elif AKALIN²

¹ Denizli Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, DENİZLİ

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Brakial pleksus üst ekstremitenin motor ve duysal innervasyonundan sorumlu majör nöral yapıdır. Brakial pleksopatilerin yarısından çoğu travmaya bağlı iken; travmaya bağlı olmayan pleksopatilerin %75'ini radyasyon pleksopatisi, primer veya metastatik akciğer kanseri ve metastatik meme karsinomu oluşturur. Meme karsinomunda tedaviyi takiben semptomatik brakial pleksopati sıklığı %1.8-4.9 oranında bildirilmiştir. Bu yazıda meme karsinomu tanısı olan ve radyoterapiye bağlı brakial pleksopati, radyoterapiye sekonder ikinci primer tümör gelişimine bağlı brakial pleksopati ve meme karsinomunun aksiller metastazına bağlı brakial pleksopati gelişen dört olgu sunulmaktadır. Meme karsinomlu hastalarda farklı nedenlere bağlı gelişebilen brakial pleksopati; semptomları dirençli, progresif seyirli bir klinik tablodur. Semptomların tanınması, tanı konulduktan sonra da tedavinin multidisipliner olarak düzenlenmesi, progresyonu yavaşlatabilir. Tedavi ağrı ve dizestezi gibi semptomları gidermeye yönelik düzenlenmeli ve seçilmiş olgularda rizotomi, kordotomi, eksploratif cerrahi gibi invaziv yöntemlerin de uygulanabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme karsinomu, brakial pleksopati, radyasyona bağlı pleksopati.

SUMMARY

Brachial plexus is the major neural structure responsible for the motor and neural innervation of upper extremity. More than half of brachial plexopathies develop after trauma. Radiation plexopathy, primary or metastatic lung cancer and metastatic breast carcinoma comprise 75% of nontraumatic causes. Frequency of symptomatic brachial plexopathy development following treatment of breast carcinoma is reported to be 1.8-4.9%. In this paper we present radiation induced plexopathy, second axillary primary tumor induced plexopathy, metastatic plexopathy in four breast carcinoma patients. Brachial plexopathy can develop due to different mechanisms in breast carcinoma patients. Whatever the cause, the symptoms are resistant and progressive. Multidisciplinary therapeutic approach may slow down progression. Treatment should aim to alleviate symptoms like pain and dysesthesia. Interventional treatment options like explorative surgery, rizotomy, cordotomy, can be applied in selected cases.

Key Words: Breast neoplasm, brachial plexopathy, radiation induced plexopathy.

GİRİŞ

Brakial pleksus üst ekstremitenin motor ve duysal innervasyonundan sorumlu majör nöral yapıdır. Brakial pleksusun seyri boyunca, herhangi bir yerde olan lezyonlar sonucu ortaya çıkan brakial pleksopati farklı nedenlere bağlı olabilir (1). Brakial pleksopatilerin yarısından çoğu travmaya bağlı sebeplerle olurken; travmaya bağlı olmayan pleksopatilerin dörtte üçünü radyasyon pleksopatisi, primer veya metastatik akciğer kanseri ve metastatik meme karsinomu oluşturur (2). Epidural kord kompresyonu, neoplastik menenjit, primer pleksus tümörleri, intraarteriyel kemoterapiye bağlı kemotoksisite, paraneoplastik veya postinfeksiyöz pleksopatiler kanserli hastalarda görülebilen pleksopati nedenleri arasında yer alır (3).

Bu çalışmada, meme karsinomu tanısı olan ve farklı mekanizmalarla brakial pleksopati gelişen dört olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

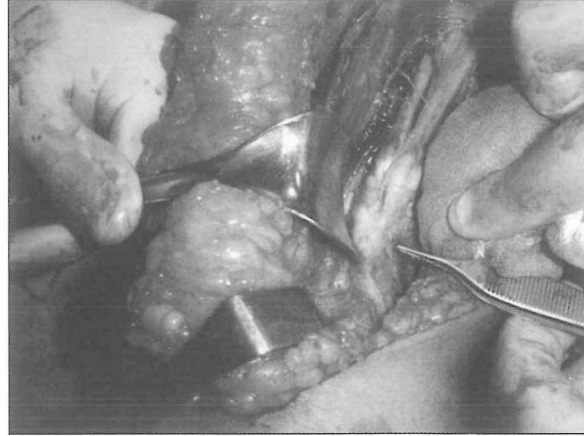
Elli dokuz yaşında kadın hasta sağ elini kullanamama, sağ üst ekstremitede uyuşma ve ağrı yakınmaları ile başvurdu. Bir yıl önce sağ meme karsinomu tanısının konulduğu, 6 kür Gemesitabin dosetaksel kemoterapisi uygulandıktan sonra sol radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonunun uygulandığı öğrenildi. Operasyonu takiben 50 Gy aksiller bölge lenf nodlarına, 10 Gy sağ memeye olmak üzere toplam 30 seansta 60 Gy radyoterapi alan hastanın radyoterapisinin başvurdan iki ay önce sona erdiği ve radyoterapiden hemen sonra sağ üst ekstremitede elektriklenme, ağrı ve güçsüzlüğün başladığı belirlendi.

Fizik muayenede sağ omuz ve dirsek eklemlerinde hareket açıklıkları kısıtlanmıştır. Sağ omuz fleksiyonu 80°, abduksiyonu 70°, internal rotasyonu sağ gluteal bölgede, eksternal rotasyonu 50° idi. Dirsek ve omuz kuşağı kaslarında motor defisit saptanmadı. El bileği fleksör ve ekstansör kas gücü 3/5 idi. Lumbrikal kaslarda 3/5 gücünde aktivitesi olan hastanın diğer intrinsik el kaslarında istemli aktivitesi yoktu. C6 ve T1 dermatomal hipoestezi, C7 ve C8 dermatomal anestezi mevcuttu. Sağda triceps refleksi alınamazken diğer derin tendon refleksleri normoaktif. Sağ üst ekstremitede lenfödem mevcuttu.

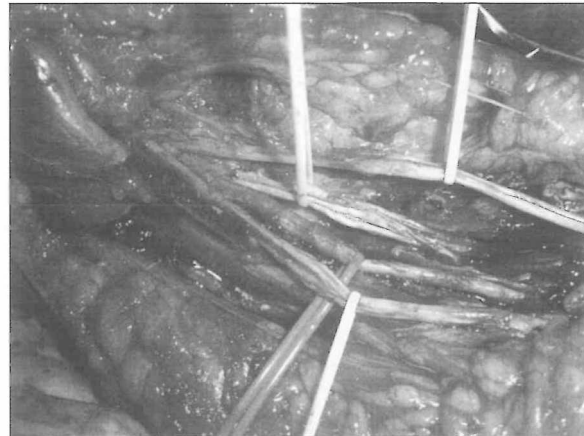
Hasta; elektrik stimülasyonu, eklem hareket açıklığı egzersizleri, analjezik elektroterapiden oluşan tedavi programına alındı. Analjezi için tramadol 100 mg/gün başlandı. Ağrı ve lenfödem kontrolünde yanıt alınama-

yan hastanın motor defisiti ilerledi. Omuz ve dirsek kas gücü 4/5'e geriledi. C6 dermatomu da anestetik hale geldi. Sağ elinde siyanotik renk değişimi, parmak distallerinde deskuamasyonu olan hastanın yüzeysel aksiller bölge ultrasonografisinde 4 cm lik kitle saptanması, ağrısının şiddetlenmesi ve eşlik eden vasküler kompresyon bulgularının olması üzerine eksploratif aksiller diseksiyon yapıldı. Brakial pleksus ve brakial arter etrafındaki fibrotik doku temizlendi (Resim 1,2). Postoperatif ağrılarında minimal azalması oldu. Vasküler kompresyona bağlı ortaya çıkan siyanoz ve deskuamasyonu düzeldi. Motor defisitinin progresyonu durdurulamayan ve minimal ağrı yanıtı elde edilen hasta izlemi sırasında pulmoner hastalık nedeniyle eksitus oldu.

Bu olgu radyoterapiye bağlı brakial pleksopati olarak değerlendirildi.



Resim 1. Olgu 1'in eksploratif cerrahisi sırasında brakial pleksus yapılarını yoğun olarak saran fibrotik dokunun görünümü.



Resim 2. Olgu 1'in yoğun fibrotik doku çıkarıldıktan sonra brakial pleksusu oluşturan sinirlerinin (sarı renk ile tutulmaktadır) ve brakial arterinin (kırmızı renk ile tutulmaktadır) görünümü.

Olgu 2

Altmış beş yaşında kadın hasta bir yıldır var olan sağ kolda ağrı ve güçsüzlük yakınmaları ile başvurdu. On beş yıl önce sağ meme karsinomu tanısı ile mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu, takiben radyoterapi ve kemoterapi aldığı öğrenildi. Şikayetlerinin başlamasını takiben radyoterapiye sekonder aksiller sarkom tanısının konulduğu öğrenildi. Takiben kitle eksizeyonu yapılan hastanın postoperatif ağrısının azaldığı ancak güçsüzlük ve lenfödem şikayetlerinin devam ettiği belirlendi.

Fizik muayenede omuz kuşağı kas gücü 2/5, dirsek fleksiyonu 2/5, ekstansiyonu 3/5, el bileği kas gücü 2/5 idi. Tenar, hipotenar, interosseal kaslarda belirgin kas gücü azalması mevcuttu. C5, C6, C7, C8, T1 dermatomal hipoestezi; elde median sinir innervasyonlu alanlarda yer yer anestetik alanlar mevcuttu.

Hastaya fizyoterapist eşliğinde eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri, elektriksel kas stimülasyonu ve lenfödem giysisinden oluşan tedavi verildi. Takiplerine halen bölümümüzde devam edilen hastanın muayene bulgularında değişiklik olmadı.

Bu olgu radyoterapiye sekonder ikinci primer tümör gelişimine bağlı brakial pleksopati olarak değerlendirildi.

Olgu 3

Elli altı yaşında kadın hasta, iki aydır sol kolda olan uyuşma, şişlik ve güçsüzlük yakınmaları ile başvurdu. Hastanın öyküsünde başvurudan beş yıl önce invaziv duktal karsinoma tanısının konulduğu ve sol modifiye radikal mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandığı, operasyondan sonra kemoterapi verildiği öğrenildi. İzleminin beşinci yılında aksiller metastaz saptanarak aksiller diseksiyon yapılan hastanın; memeye ve aksiler bölgeye toplam 20 seansta 50 Gy radyoterapi aldığı öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde sol üst ekstremitate eklem hareket açıklıkları kısıtlı idi. Sol üst ekstremitede 4/5 dirsek ekstansiyonu, el bileğinde ve el parmaklarında 2/5 fleksiyon, el parmaklarında 3/5 ekstansiyon dışında aktif kas aktivitesi yoktu. C6, C7, C8, T1 dermatomları hipoestezikti. Sol üst ekstremitede derin tendon refleksleri alınamadı. Hastanın EMG'sinde sol brakial pleksus alt trunkus tutulumu saptandı. Hastaya eklem hareket açıklığı egzersizleri, lenfödem baskı giysisi önerildi. İzleminin birinci ayında hasta pulmoner komplikasyonlar nedeniyle eksitus oldu.

Olgu 4

Elli altı yaşında kadın hasta, sağ ön kolda yoğunlaşan sağ üst ekstremitate ağrısı ve sağ kolunu hareket ettirememeye yakınmaları ile başvurdu. Hastaya, başvurudan 27 ay önce sağ inflamatuvar meme karsinomu tanısının konulduğu ve sağ modifiye radikal mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandığı öğrenildi. Operasyondan birkaç ay sonra sağ kol ağrısı ardından da sağ kolda güçsüzlüğünün başladığı; bu şikayetlerden 6-7 ay sonra saptanan aksiller ve supraklaviküler kitlenin patolojik incelemesinin metastatik lezyon ile uyumlu olduğu belirlendi (Resim 3,4).

Hastanın fizik muayenesinde omuz dirsek ve el bilek hareketleri kısıtlı, omuz kuşağı kas gücü 2/5 idi. El bileği ve elde aktif hareket yoktu. C5, C6, C7 dermatomlarında hipoestezi; C8, T1 dermatomlarında anes-



Resim 3. Olgu 4'ün aksiller bölgesinde izlenen metastatik kitlenin görünümü ve brakial pleksusu yapılarının kitle yakınındaki seyri.



Resim 4. Olgu 4'ün aksiller bölgesindeki metastatik kitlenin çıkarılmasından sonra brakial yapıların seyri.

tezi saptandı. Üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınamadı. İzleminde lenfödeme sekonder infekte ülserleri geliştiği için elektriksel kas stimülasyonu yapılamadı (Resim 5). Eklem hareket açıklığı egzersizleri hastaya öğretildi. Hasta izleminde genel durumu bozularak eksitus oldu.

Üçüncü, dördüncü olgular meme karsinomunun aksiller metastazına bağlı gelişen brakial pleksopati olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Wittenberg ve arkadaşları travmatik olmayan brakial pleksopati saptanan 105 hastadan %31'inin radyoterapi, %24'ünün meme karsinomu, %19'unun akciğer kanseri, %18'inin benign tümörler, %10'unun diğer malign tümörlere bağlı olduğunu belirtmişlerdir (1).

Neoplastik pleksopati primer tümörün lokal ya da bölgesel progresyonu sırasında geç dönem komplikasyon olarak oraya çıkar. Kanserli hastaların %1'inde neoplastik pleksopati gelişir (3). Neoplastik pleksopati frekansı, brakial pleksusu için %43, lumbosakral pleksusu için %71 olarak bildirilmiştir (4,5). Meme karsinomunda tedaviyi takiben semptomatik brakial pleksopati %1.8-4.9 oranında bildirilmiştir (6-8).

Neoplastik brakial pleksopatili hastaların en sık başvuru yakınması omuz ve aksillaya lokalize ağrıdır (4). Kol ve önkol medialinde, dördüncü ve beşinci parmaklara uzanan radiküler ağrı da izlenebilir. Hastaların %75'inde motor, duysal ve refleks bulgular alt trunkus dağılımına uygunken kalan hastaların çoğunda yaygın pleksus tutulumu görülür (3).

Neoplastik brakial pleksopati tanısında aksiller bölgeye yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manye-

tik rezonans görüntülemeye (MRG) faydalanılabilir. Görüntülemeye kitle saptanamazsa 4-6 hafta sonra tekrarlanabilir (3). MRG de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünen kitle saptanabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde sinir trunkuslarında da intensite artışı saptanmıştır (9). Pozitron emisyon tomografisi (PET) sensitivitesi ve spesifitesi belli olmayan bir yöntemdir. PET kullanılarak brakial pleksopatisi olan 19 hastanın 14'ünde tutulan pleksusta anormal florodeoksiglukoz alımı saptanmıştır (10).

Neoplastik pleksopatinin tedavisi ile ilgili oldukça az veri bulunmaktadır. Primer hastalığın progresyonuna yönelik genel önlemler alındıktan sonra, ağrı ve uyusma gibi pleksopati semptomlarının yakın takibi neoplastik pleksopatinin önlenmesine ve erken tanınmasına katkı sağlayabilir. En sık kullanılan tedavi radyoterapidir. Radyoterapi ile neoplastik brakial pleksopati bulunan hastalardan %46'da ağrıda azalma sağlanmıştır (4). Tedavi genellikle ağrı palyasyonuna yöneliktir ancak çalışmalar ağrı kontrolünün sıklıkla sağlanamadığını göstermektedir. Multidisipliner yaklaşım ile gerekirse seçilmiş olgularda rizotomi ve kordotomiye kadar uzanan tedavi seçenekleri bulunmaktadır (3).

Bu çalışmada sunulan üçüncü ve dördüncü olgular aksiller lenf nodu metastazına bağlı neoplastik pleksopati gelişen meme karsinomu olan hastalardır. Üçüncü olguda ağrı yakınması ön planda değildi ancak EMG ile alt trunkus tutulumu gösterildi. Hasta izlemi sırasında erken dönemde pulmoner komplikasyonlar nedeniyle eksitus oldu. Dördüncü olguda kol, önkol ve aksiller bölgede gelişen basınç ülserlerinin kontrol altına alınmaması brakial pleksopatiye yönelik tedavisini oldukça kısıtladı.

Radyasyona bağlı brakial pleksopati; göğüs, aksiller bölge, torasik çıkış ya da boyuna uygulanan radyoterapinin uzun dönem komplikasyonudur (11). Meme karsinomu için radyoterapi alan hastalardaki insidansı son çalışmalarda %1.2 olarak bildirilmiştir (12).

Radyoterapi, aksonlar üzerine direkt toksik etki sonucu ya da vasa nervorumlar üzerine toksik etki sonucu sinirde mikrohasar oluşturarak pleksus hasarı yapabilir (13). Radyoterapi dozu pleksopati gelişiminde önemlidir. Hayvan deneylerinde 10 Gy üzerindeki dozlar ile Schwann hücrelerinde, endonöral fibroblastlarda, vasküler ve perinöral hücrelerde patolojik değişiklikler olurken; 35 Gy dozu ile sinir anterior ve posterior köklerinde etkilenme izlenmiştir (14,15). 50 Gy'den düşük dozda aksiller radyoterapi alanlarda insidansı %1.3, 50 Gy üzerinde alanlarda %56 olarak bildirilmiştir (12).



Resim 5. Olgu 4'ün brakial pleksopati olan üst ekstremitesinde gelişen ve patolojik incelemesinde yüzeysel metastaz ile uyumlu bulunan ülserlerinin görünümü.

Kemoterapi uygulanmış olması radyasyona bağlı brakial pleksopati gelişimini iki kat artırmaktadır.

Patoloji çalışmalarında sinir tuzaklanması yapan fibrozis saptanmıştır. Endonöryum sıklıkla kalınlaşmıştır. Demyelinizasyon, vasa nervorumlarda obliterasyon da görülebilir (16,17). Radyasyona bağlı brakial pleksopati "double crush" fenomeniyle de açıklanabilir. Radyasyona bağlı hasar pleksusun hasar tamir kapasitesine azaltarak ilerleyici fibrozise yol açmaktadır. Radyoterapi alınmasından brakial pleksopati gelişimine kadar geçen süre 3 ay-14 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama beş yıldır (18,19).

Radyasyona bağlı brakial pleksopati gelişen hastalarda başvuru yakınmaları dizestezi, uyuşukluk ve genellikle eşlik eden lenfödemdir. Ağrı neoplastik pleksopatiye göre daha geç dönemde ortaya çıkar. Radyasyona bağlı brakial pleksopati olan hastaların %60'ında güçsüzlük, %50'sinde uyuşukluk ve parestezi saptanmıştır (20).

Literatürde alt trunkus tutulumunun sık olduğu bildirilmiştir (17,21). Ancak son çalışmalarda üst trunkus tutulumunun daha sık olduğu bildirilmektedir (22).

Tanıda MRG den faydalanılabilir. Fokal kitle olmadan brakial pleksusta difüz kalınlaşma ve T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi bildirilen MRG bulgularıdır (1). Neoplastik brakial pleksopati ile ayırıcı tanıda T2 ağırlıklı görüntülerden yararlanılabilir. Radyasyona bağlı brakial pleksopatide düşük sinyal intensitesi olurken, neoplastik brakial pleksopatide artmış sinyal intensitesi görülür (1). Tanıda elektrofizyolojik yöntemlerden de faydalanılabilir. Duysal ve motor iletim çalışmaları neoplastik ve radyasyona bağlı brakial pleksopatilerde benzerdir (23). Ancak miyokimi varlığı radyasyona bağlı brakial pleksopatiyi düşündürmelidir. Fathers ve Thrush radyasyona bağlı brakial pleksopatisi olan 33 hastanın sadece ikisinde miyokimi tespit etmişlerdir (24). Miyokiminin bu düşük insidansı, ayırıcı tanı için kullanılmasını zorlaştırmaktadır.

Radyasyona bağlı brakial pleksopatinin önlenmesi için radyoterapinin mümkün olan en az dozda verilmesi ve radyoterapiden sonra hastanın pleksopati semptomları açısından izlenmesi önemlidir. Radyasyona bağlı brakial pleksopatinin tedavisi de semptomlara yöneliktir. Hastaların çoğunda progresif seyir görülür. Erken fiziksel tedavi uygulanması lenfödem, donuk omuz ve atrofi gelişimini önleyebilir. Nöropatik ağrı için analjezik akımlardan faydalanılabilir. Fibrotik dokuyu eksize etmek, nörovasküler yapıların tuzaklanmasını önlemek için cerrahi uygulanabilir (11). Cerrahi sonrası

semptomlarda artış da olabilir ancak genellikle motor ve duysal bulguları değiştirmeksizin minimal ağrı yanıtı elde edilir (25). Antikoagülan tedavinin denendiği küçük hasta gruplarında motor fonksiyonda iyileşme elde edilmiştir (26). Hiperbarik oksijen tedavisinin denendiği bir grupta ise semptomlarda iyileşme sağlanamamıştır.

Bu çalışmada sunduğumuz ilk olgu, parestezi gibi duysal yakınmalarının ön planda olması, aksiller bölgeye 50 Gy, meme dokusuna 10 Gy olmak üzere toplam 60 Gy dozunda radyoterapi almış olması, önceden kemoterapi uygulanmış olması, operasyon sırasında yoğun fibrozis dokusunun görülmesine bağlı olarak radyasyona bağlı brakial pleksopati ile klinik olarak uyumlu görünmektedir. Ancak cerrahi sonrası eksize edilen dokunun patolojik incelemesinin yapılmamış olması nedeniyle kesin olarak radyasyona bağlı brakial pleksopati tanısı konulamamaktadır. Sunulan ikinci olguda, radyoterapiye sekonder gelişen sarkoma bağlı brakial pleksopati gelişmiştir. Neoplastik pleksopati grubunda değerlendirilebilir ancak, ikinci primer tümör gelişimine bağlı olduğu için farklılık göstermektedir.

Meme karsinomlu hastalarda farklı nedenlere bağlı gelişebilen brakial pleksopati; semptomları dirençli, progresif seyirli bir klinik tablodur. Tedaviye erken başlanması ve multidisipliner olarak düzenlenmesi progresyonu yavaşlatabilir. Tedavi, ağrı ve dizestezi gibi semptomları gidermeye yönelik düzenlenmeli ve seçilmiş olgularda rizotomi, kordotomi, eksploratif cerrahi gibi invaziv yöntemlerin de uygulanabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wittenberg KH, Adkins MC. MR imaging of nontraumatic brachial plexopathies: frequency and spectrum of findings. *Radiographics* 2000; 20:1023-32.
2. Reede DL. MR imaging of the brachial plexus. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:897-906.
3. Kurt A, Jaeckle MD. Neurological manifestations of Neoplastic and Radiation-Induced Plexopathies. *Seminars in Neurology* 2004; 24:385-93.
4. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 1981; 31:45-50.
5. Jaeckle KA, Young DF, Foley KM. The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985; 35:8-15.
6. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, Herzog A, Harris JR. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915-23.
7. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990; 18:213-20.

8. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B, Recht A, Come S, Henderson IC, Harris JR. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987; 60:1219-25.
9. Wouter van Es H, Engelen AM, Witkamp TD, Ramos LM, Feldberg MA. Radiation-induced brachial plexopathy: MR imaging. *Skeletal Radiol* 1997; 26:284-8.
10. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, Rubens RD Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 79:478-82.
11. Clark Schierle BA, Winogard JM. Radiation-induced brachial plexopathy: review. Complication without a cure. *Journal of reconstructive microsurgery* 2004; 20:149-51.
12. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, Herzog A, Harris JR. Long-term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23:915-23.
13. Greenfield MM, Stark GM. Post-irradiation neuropathy. *AJR Am J Roentgenol* 1948; 60:617-22.
14. Cavanagh JB. Prior x-irradiation and the cellular response to nerve crush: duration of effect. *Exp Neurol* 1968; 22:253-8.
15. Bradley WG, Fewings JD, Cumming WJ, Harrison RM. Delayed myeloradiculopathy produced by X-irradiation in the rat. *J Neurol Sci* 1977; 31:63-82.
16. Johansson S, Svensson H, Larson LG, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients-a long-term follow-up. *Acta Oncol* 2000; 39:373-82.
17. Thomas JE, Colby MY Jr. Radiation induced or metastatic plexopathy. A diagnostic dilemma. *JAMA* 1972; 222:1392-5.
18. Upton AR, McComas AJ. The double crash in nerve entrapment syndromes. *Lancet* 1973; 2:359-62.
19. Thyagarajan D, Cascino T, Harms G. Magnetic resonance imaging in brachial plexopathy of cancer. *Neurology* 1995; 45:421-7.
20. Thomas JE, Cascino TL, Earle JD. Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology* 1985; 35:1-7.
21. Stoll BA, Andrews JT. Radiation induced peripheral neuropathy. *BMJ* 1966; 11:834-7.
22. Harper CM Jr, Thomas JE, Cascino TL, Lithy WJ. Distinction between neoplastic and radiation induced brachial plexopathy, with emphasis on the role of EMG. *Neurology* 1989; 39:502-6.
23. Fathallah E, Thrush H. Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of breast. *Clin Rehabil* 2002; 16:160-5.
24. Killer HE, Hess K. Natural history of radiation induced brachial plexopathy compared with surgically treated patients. *J Neurol* 1990; 237:247-50.
25. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44:2020-7.
26. Pritchard J, Anand P, Broome J, Davis C, Gothard L, Hall E, Maher J, McKinna F, Millington J, Misra VP, Pitkin A, Yarnold JR. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol* 2001; 58:279-86.



Anastrazol Tedavisi Altında İzole Over Metastazı ile Saptanan Nüks Meme Kanseri Olgusu

A Case of Recurrent Breast Cancer Diagnosed with Isolated Ovarian Metastasis Under Anastrozole Therapy

Ahmet BİLİCİ¹, Mesut ŞEKER¹, Başak Bala USTAALİOĞLU ÖVEN¹, Tarık SALMAN¹, Taflan SALEPÇİ¹, Dilek YAVUZER², Mahmut GÜMÜŞ¹

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

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

ÖZET

Over metastazı, en sık genital organlardan ardından sırayla gastrointestinal sistem ve meme kansinomundan gerçekleşir. Bu yazıda, meme kanseri nedeniyle adjuvan tedavilerini aldıktan sonra adjuvan anastrazol tedavisi altında takip edilirken, yedi yıl sonra izole over metastazı saptanan nüks meme kanseri olgusu sunuldu. Hasta sağ alt karın ağrısı ile başvurdu. Yapılan radyolojik incelemelerde uterus içerisinde miyoma uteri ile uyumlu kitle saptandı. Hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede sağ overde karsinom infiltrasyonu saptandı. Alınan dokuların immünohistokimyasal (İHK) incelemesinde, tümör hücrelerinde sitokeratin (CK) 7 ile ve gross cyctic disease fluid protein (GCDFF-15) ile yaygın ve kuvvetli pozitiflik saptandı. Morfolojik, İHK ve klinik bulgular eşliğinde hastaya invaziv duktal karsinomun over metastazı tanısı konuldu. Postoperatif dört kür kemoterapi uygulanan hasta 21. ayında halen hormonoterapi altında hastalıksız olarak izlenmektedir. Meme kanserli hastalarda overlerde ya da pelvisde kitle saptandığında, primer over kanseri olabileceği gibi meme kanserine bağlı over metastazı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, metastatik over kanseri, anastrazol.

SUMMARY

Ovarian metastases originate from mostly genital organ, afterwards gastrointestinal tract and breast carcinoma, respectively. In this report, we present a case of recurrent breast cancer who was diagnosed with isolated ovarian metastases seven years after the diagnosis of breast cancer and had treated with adjuvant chemotherapy and were followed-up under anastrozole treatment. She was presented with abdominal pain at the right lower side. Radiological examinations revealed a mass which was similar to uterine leiomyoma in the uterus. A total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Histopathologic examination of specimen revealed carcinoma infiltration of the right ovary. In immunohistochemical staining the diffuse and strong positivity with cytokeratin (CK) 7 and gross cyctic disease fluid protein (GCDFF-15) were detected. The diagnosis of invasive ductal breast carcinoma to the right ovary was made by morphological, IHC and clinical findings. She was received four cycles chemotherapy, postoperatively. The patient was followed-up without relapse within 21 months under hormoneotherapy. In patients with breast cancer, when a mass is detected in ovaries or pelvic region, not only primary ovarian cancer, but metastatic breast carcinoma to ovaries should be kept in mind.

Key Words: Breast cancer, metastatic ovarian cancer, anastrozole.

GİRİŞ

Overler, akciğer ve karaciğer gibi malign tümörlerin sıklıkla metastaz yaptığı hedef organlardır. Metastatik over tümörleri malign over tümörlerinin yaklaşık %10-30'unu oluşturmalarına rağmen, kesin insidansları bilinmemektedir (1,2). Metastatik over tümörlerinin çoğunluğu gastrointestinal kanal, meme, ve jinekolojik organlardan kaynaklanır. Tümör overlere hematogen, lenfogen, periton yoluyla ya da direkt komşuluk yoluyla yayılabilir (3). Primer kolon kanseri jinekolojik tümörler dışında overe metastaz yapan tümörler içinde en sık olanıdır. Bunu apendiks, meme ve üst gastrointestinal kanal tümörleri takip etmektedir (3-6).

Gastrik kanserler de overlere en sık metastaz yapan tümörler olup, buradaki metastaz mekanizması direkt yayılım veya tümör hücrelerinin batin içine düşmesi şeklinde açıklanmaktadır. Ancak, genel olarak jinekolojik kanserler dışındaki kanserlerin overe nasıl metastaz yaptıkları, direkt yayımlı olgular dışında tam olarak açıklanamamıştır (7). Meme kanserine bağlı over metastazı literatürde %23.9-39.4 oranında bildirilmiştir (8-10). Ancak hormonal tedavi altında over metastazı ile nüks saptanan yalnızca bir olgu bildirilmiştir (11). Bu yazıda, nadir olması nedeniyle anastrozol tedavisi altında takip edilirken over metastazı saptanan meme kanserli bir olgu sunuldu.

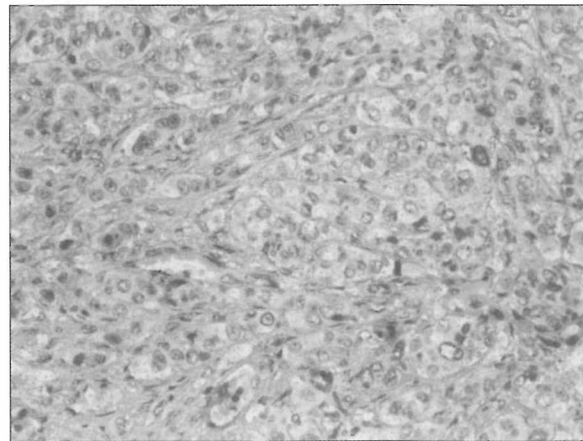
OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşındaki postmenapozal kadın hasta Mart 2001 tarihinde sol meme üst-dış kadranda 2.5 cm'lik ağrısız kitle nedeniyle genel cerrahi kliniğine başvurmuştu. Alınan tru-cut biopsi meme kanseri ile uyumlu gelmesi üzerine hastaya sol meme basit mastektomi ve aksiller lenf bezi diseksiyon operasyonu uygulanmıştı. Histopatolojik inceleme sonrasında hastaya pT2N1M0, histolojik grade II ve nükleer grade III, invaziv duktal karsinom tanısı konuldu. İmmünohistokimyasal (İHK) inceleme sonrası östrojen reseptörleri ve progesteron reseptörleri pozitif olarak saptandı. Bundan sonra tıbbi onkoloji polikliniğine yönlendirilen hastaya adjuvan kemoterapi olarak altı kür siklofosfamid, metotreksat ve 5-florourasil ile oluşan kombinasyon kemoterapisi uygulandı. Hasta radyoterapiyi kabul etmediği için uygulanamadı. Sonrasında tamoksifen 20 mg/gün başlanan hastada 1.5 yıl sonrasında miyokard infarktüsü gelişmesi üzerine tamoksifen kesilerek anastrozol 1 mg/gün başlandı.

Aralık 2007 tarihine kadar yakınmasız olan hasta, anastrozol tedavisi alırken bu tarihte karın ağrıları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede,

batında sağ alt kadranda palpasyonda hassasiyet saptandı. Rebaund, defans yoktu ve diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; CA 15.3: 18.63 U/ml (N < 25) ve CA 125: 12.1 U/ml (N < 38)'di. Diğer biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Batin ultrasonografisinde, uterus lojunda yaklaşık 78 x 72 x 66 mm boyutlu, düzgün konturlu, hiperekojen lezyon saptandı. Bundan sonra yapılan batin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, uterus içerisinde 8 x 7 x 6 cm boyutlu postkontrastlı sekanslarda patolojik kontrast tutulumu göstermeyen T2 ağırlıklı kesitlerde homojen hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde homojen-hafif hiperintens sinyal özelliğinde ön planda miyoma uteri ile uyumlu olabilecek nodüler kitle saptandı. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ile konsülte edilen hastaya Şubat 2008 tarihinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu uygulandı.

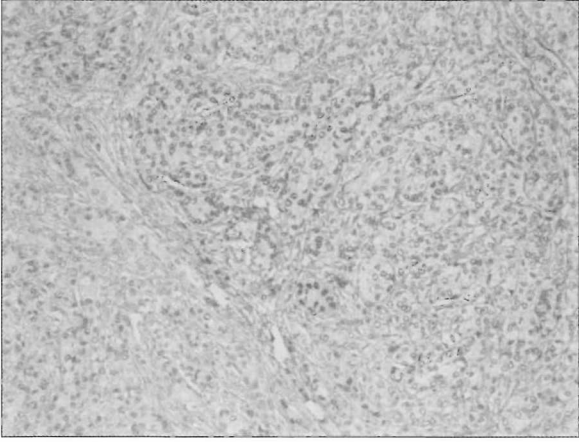
Alınan dokuların patolojik incelemesinde makroskopik olarak sağ overde 3 x 2 x 2 cm boyutlarında kesitlerinde jelatinöz kıvamda içerikli çok sayıda kistik yapılar görüldü. Mikroskopik incelemede sağ over kesitlerinde over stroması içinde yer yer desmoplastik reaksiyon gösteren stroma içinde kordonlar, trabeküler yapılar halinde tümör infiltrasyonu saptandı. Tümör hücreleri nükleoller belirgin, veziküler nükleuslu, dar eozinofilik sitoplazmalı atipik hücreler şeklindeydi. İHK incelemede, tümör hücrelerinin sitokeratin (CK) 7 ile ve gross cystic disease fluid protein (GCD-15) ile yaygın ve kuvvetli pozitif olarak boyandıkları saptandı (Resim 1). Ayrıca ER ve PR kuvvetli pozitif boyanırken (Resim 2, 3), vimentin, CK 10, inhibin ve c-erb-B2 tümör hücrelerinde negatif olarak bulundu. İHK'da GCD-15 ile



Resim 1. İmmünohistokimyasal boyanma metastatik tümör hücrelerinde gross cystic disease fluid protein (GCD-15) ile kuvvetli boyanmayı göstermektedir (H&E x40).



Resim 2. Tümör hücrelerinde östrojen reseptör ekspresyonu (H&E x10).



Resim 3. Tümör hücrelerinde progesteron reseptör ekspresyonu (H&E x10).

yaygın ve kuvvetli pozitiflik olması, morfolojik ve klinik bulgular eşliğinde hastaya invaziv duktal karsinomun over metastazı tanısı konuldu.

Operasyon sonrası hastaya adjuvant sistemik kemoterapi olarak, dört kür doksorubusin 60 mg/m² (1.gün) ve siklofosamid 600 mg/m² (1.gün) intravenöz yoldan 21 günde bir uygulandı. Hastanın yaşı ve düşük performans skoru nedeniyle taksan tedavisi verilmedi. Herhangi bir ciddi toksisite gözlenmeden tedavi tamamlandı. Sonrasında letrozol 2.5 mg/gün ile adjuvan hormonoterapi başlandı. Hasta over kitle operasyonundan sonra 21. ayında halen hastalıksız olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Overler akciğer ve karaciğerden sonra malign tümörlerin sıklıkla metastaz yaptığı hedef organlardır. Gastrointestinal kanal kanserleri ve meme kanseri jine-

kolojik tümörler dışında overe metastaz yapan en sık tümörlerdir. Primer kolon kanseri jinekolojik tümörler dışında overe metastaz yapan tümörler içinde en sık olanıdır. Bunu apendiks, meme ve üst gastrointestinal kanal tümörleri takip etmektedir (3-6). “Krukenberg Tümör” tipik metastatik over tümörünü tanımlar ve sıklıkla mide tümöründen kaynaklanır (12).

Meme kanserli hastalar over kanseri gelişmesi açısından artmış riske sahiptirler ve aynı durum over kanserinde meme kanseri gelişimi için de geçerlidir. Bu durum özellikle BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları taşıyan herediter yatkınlığa sahip hastalarda gözlenmektedir (13). Meme kanserli hastalarda over kanseri gelişimi yanında, meme kanserine bağlı over metastazı da zaman zaman tespit edilmektedir. Kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, meme kanserinden kaynaklı over metastazı oranı %23.9-39.4 olarak bildirilmiştir (8-10). Overe metastaz yapan meme kanseri sıklıkla duktal ya da lobüler tiptedir ve çoğu olguda her iki overde olma eğilimindedir (8,14).

Over metastazında kesin teşhis, genellikle tek başına histolojik değerlendirme ile mümkün değildir ve İHK inceleme gereklidir (15,16). GCDFP-15, metastatik tümörün meme kanserine bağlı olduğunu doğrulamada yüksek oranda duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir markerdir (15,17,18). Mazoujian ile Perisic ve arkadaşları meme kanserinin %55 oranında GCDFP-15 ile pozitif olarak boyandığını ve bunların %90’ının taşlı yüzük hücreli farklılaşma gösteren invaziv lobüler karsinom olduğunu bildirmişlerdir (19,20). Bizim olgumuzda da invaziv lobüler karsinom olmamakla beraber GCDFP-15 ile kuvvetli pozitif boyanma saptandı. Scopa ve arkadaşları CK’lerin metastazların kaynağını saptamada yararlı olabildiğini göstermişlerdir. Meme kanseri de genellikle CK 7 ile pozitif boyanırken CK 20 ile boyanma görülmez (21). Bildirdiğimiz olguda da GCDFP-15, CK 7 ile pozitif boyanma saptandı. Bununla birlikte hem ER hem de PR reseptörleriyle de boyanma saptandı ve böylece meme kanserinin over metastazı doğrulanmış oldu. Bu nedenle, CK ve GCDFP-15 ile İHK incelemesi tanı konulamayan hastalarda yardımcı olabilir.

Over metastazlı meme kanserli hastalarda genellikle prognoz kötü olup, 5 yıllık sağkalım oranları %0-27 arasında değişmektedir (8,21). Cerrahi primer over kanserin tedavisinde anahtar role sahipken, overlere metastatik kanserinin tedavisindeki yeri henüz açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Overe metastatik tümörün cerrahisi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları jinekolojik tümörlerde %47, jinekolojik olmayan tümörlerde ise %19 olarak bildirilmiştir (22).

Meme kanseri tanısı ile over metastazının ortaya çıkışı arasında geçen süre hastalık evresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum daha ileri evredeki hastalığın daha erken over metastazı yapabileceğini göstermektedir. Gagnon ve arkadaşları ortanca metastaza kadar geçen süreyi 11.5 ay, evre II hastalarda 24 ay, evre III hastalarda 8 ay ve evre IV hastalarda ise 0 ay olarak bulmuşlardır (8). Bizim olgumuzda evre II meme kanserli hasta olup over metastazı ilk tanıdan 105 ay sonra saptanmıştır.

Sonuç olarak, meme kanserli hastalar hem tamoksifen kullanımına bağlı muhtemel endometrial lezyonlar hem de primer veya metastatik over lezyonları açısından jinekolojik olarak rutin ve dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Çünkü bu lezyonların erken tanısı ve tedavisi hastalarda sağkalım ve yaşam kalitesi açısından önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parker RT, Currie JL. Metastatic tumors of ovary. In: Coppleston M, (ed). *Gynecologic oncology*. 2nd ed. Vol.2. New York: Churchill Livingstone; 1992, pp. 987-99.
2. Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ, (ed). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994, pp. 939-74.
3. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93:87-91.
4. Webb MJ, Decker DG, Mussey E. Cancer metastatic to the ovary: factors influencing survival. *Obstet Gynecol*. 1975; 45:391-6.
5. Ayhan A, Tuncer ZS, Bükülmez O. Malignant tumors metastatic to the ovaries. *J Surg Oncol* 1995; 60:268-76.
6. Petru E, Pickel H, Heydarfadaei M, Lohousen M, Haas J, Schaidt H, Tamussino K. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 44:83-6.
7. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Ohira H, Sawai K, Kimura T, Saji F. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 89:314-7.
8. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989; 64:892-8.
9. Lee YT, Hori JM. Significance of ovarian metastasis in therapeutic oophorectomy for advanced breast cancer. *Cancer* 1971; 27:1374-8.
10. Puga FJ, Gibbs CP, Williams TJ. Castrating operations associated with metastatic lesions of the breast. *Obstet Gynecol* 1973; 41:713-9.
11. Chen P, Hu WM, Wang PH, Suen JH. Recurrent breast cancer presents as a single solid ovarian mass and ascites. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45:356-9.
12. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1984; 53:1164-74.
13. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, Mc Adams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-8.
14. Young RH, Carey RW, Robboy SJ. Breast carcinoma masquerading as primary ovarian neoplasm. *Cancer* 1981; 48:210-2.
15. Demopoulos R, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1978; 6:166-75.
16. Kavouni E, Papakonstantinou K, Dimopoulou C, Kairi-Vassilatos E, Haiakos D, Ennatos CG, Kondi-Pophiti A. Abnormal uterine bleeding as presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:199-201.
17. Acikalin MF, Oner U, Tekin B, Yavuz E, Cengiz O. Metastasis from breast carcinoma to atamoxifen related endometrial polyp. *Gynecol Oncol* 2005; 97:946-8.
18. Monteagudo C, Merino MJ, LaPorte N, Neumann RD. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinoma among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol* 1992; 22:368-72.
19. Mazoujian G, Bodian C, Hauagensen DE, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989; 63:2156-61.
20. Perisic D, Jancic S, Kalinovic D, Cekerevac M. Metastasis of lobular breast carcinoma to the cervix. *J Obstet Gynecol Res* 2007; 33:578-80.
21. Scopa CD, Aletra C, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96:543-47.
22. Eitan R, Gemignani ML, Venkatraman ES, Barakat RR, Aburustum NR. Breast cancer metastatic to abdomen and pelvis: role of surgical resection. *Gynecol Oncol* 2003; 90:397-401.