



Bladder Tumor Metastatic to the Bones of the Foot: A Case Report

Mesane Tümörünün Ayak Başparmağına Metastazı: Olgu Sunumu

Yasemin CİHAN¹, Mustafa SOFİKERİM², Kemal DENİZ³

¹ SB Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Kliniği,

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

SUMMARY

Osseous metastases occur in approximately 20-30 % of malignancies. Of these, 0.007-0.3% has acro metastasis. Metastatic malignancies of the foot are rare. They unusually develop from lung, colon and genitourinary tumors. Metastases to the bones of the foot can pain, rash, swell, soft tissue ulceration and osteolytic destruction. A patient applied to orthopedics clinic due to pain on right big toe with rash and purulent discharge that lasts for two weeks. A 58-year-old male patient underwent an operation due to bladder cancer seven years ago. He had been prediagnosed with osteomyelitis and his right big toe had been amputated. A histopathological diagnosis was consistent with primary tumor. In this report, we present an unusual case of bladder tumor with foot metastasis.

Key Words: Bladder tumor, foot metastasis, bone metastases.

ÖZET

Kemik metastazları tüm kanserli hastaların %20-30'unu, bunun %0.007-0.3'ünü ise ayak kemiklerine metastazlar oluşturur. Ayakta metastatik tümörler çok nadir gözlenir. Bunlar genellikle akciğer, kolon ve genitoüriner sistemden kaynaklanır. Ayak kemiklerine metastazlar ağrı, şişlik, kızarıklık, yumuşak doku ülserleri ve osteolitik destrüksiyonlar oluşturabilir. Ortopedi kliniğine sağ ayak başparmağında iki hafta önce başlayan şişlik, kızarıklık, ağrı nedeni ile başvuran 58 yaşındaki erkek hastanın özgeçmişinde yedi yıl önce mesane tümörü tanısı ile operasyon hikayesi vardı. Medikal tedaviye yanıt alınmaması üzerine osteomyelit ön tanısı ile sağ ayak başparmağına amputasyon yapıldı. Histopatolojik bulgu, primer tümör metastazı ile uyumlu bulundu. Olgu, mesane tümörünün nadir metastatik lokalizasyonu nedeni ile sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, ayak başparmağı metastazı, kemik metastazı.

INTRODUCTION

Although, the prevalence of bone metastases in patients with cancer ranges from 20 to 30%, the small bone metastases of hands and feet is rarely seen (1-3). Lung, colorectal and genitourinary system malignancies are common tumors that metastasize to feet bones. Bronchus carcinomas are the most common of these tumors. Foot metastases frequently involve the tarsal bones while phalanx is the least common site for metastases (4,5).

CASE REPORT

A 58-year-old male patient underwent an operation due to bladder cancer seven years ago. The patient was placed under surveillance subsequent to the adjuvant therapy. Three years after diagnosis, lung, brain and liver metastases were detected and given six courses of Cisplatin and Gemcitabine following postoperative cranial radiotherapy. The patient showed full-response to chemotherapy and he was placed under three-month outpatient surveillance. But he didn't attend follow-up, regularly.

The patient applied to orthopedics clinic due to pain on right big toe with rash and purulent discharge that lasts for two weeks. An abscess formation was diagnosed and he was given antibiotic after drainage. Despite treatment, abscess and rash got enlarged and he showed fever. Abscess was drained following new antibiotics. He did not respond to treatment and direct graphy performed. On graphy, lytic lesion destructed the bone on the first phalange of right foot and obliterating of surround soft tissues (Figure 1). The patient's history only indicated 30 packages/year of smoking. He



Figure 1. Radiograph of right foot at presentation showing destruction of right first phalange.

had been prediagnosed with osteomyelitis and his right big toe had been amputated. The pathologic diagnosis revealed the presence of malignant cells of urothelial origin, immunochemistry in keeping with transitional cell carcinoma (Figure 2). The patient referred to our clinic for radiotherapy. After imaging studies, metastases of lung, liver, brain and bone were detected. On scintigraphic evaluation, increased activity in left iliac wing, proximal tibia and distal diaphysis were detected and a total of 20 Gy radiotherapy (4 Gy/day fractional) was applied to metastatic sites. Since bladder cancer metastasizes to big toe is extremely rare, we aimed to present this patient as a case report.

DISCUSSION

Bone metastases are common in breast, prostate, thyroid, kidney and lung cancers. The most common sites of metastases occur on vertebra, costa, pelvis, cranium, proximal femur and humerus. However, hand and foot bones metastases are rarely seen related with poor prognosis. These metastases are mainly detected following the diagnosis of the primary tumor (1,2,5). The metastases of foot bones comprise 0.05% of all metastatic tumors and tarsal bones are involved in 50%, metatarsals in 23% of the cases whereas phalanges account for only 17% of the reported cases (6-8).

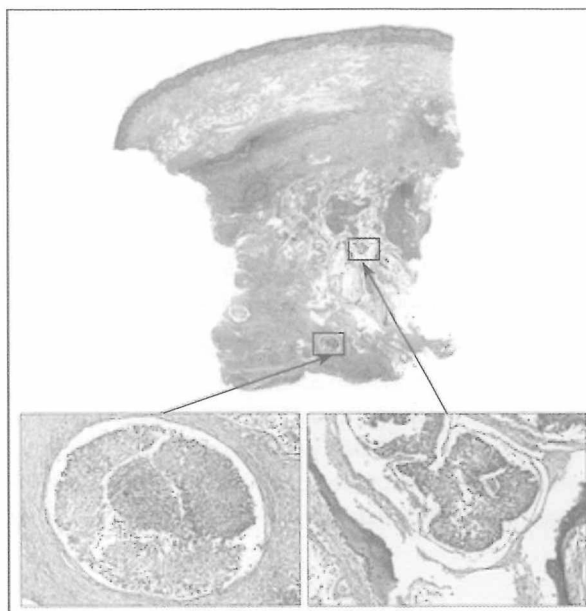


Figure 2. Histological appearance on specimens obtained from toe amputation. Microscopic examination of a biopsy from lesion demonstrates pathologic specimen confirmed the presence of malignant cells of urethelial origin, consistent with transitional cell carcinoma (Hematoxylin and eosin; magnification 100x).

Although the mechanism of extremity metastases is not known clearly, it is suggested to spread via vascular system. Trauma, hormonal factors, accompanying diseases like diabetes and the tissue-response determine the metastases to skeletal system. Metastases are considered to occur due to entering of tumor-originated micro emboli into arterial circulation. It was reported that metastases could get enlarged in sites of high arterial blood flow (7,8). There was no history of diabetes or trauma in the present case.

It is widely accepted that supra-diaphragmatic cancers metastasize more commonly to hand whereas sub-diaphragmatic ones (gastrointestinal, renal, bladder, uterus etc.) metastasize frequently to feet. Common primary sites to foot metastases are originated from the colorectal (17%), genitourinary (17%) and lung (15%) tumors, respectively (4,6). In addition, breast, cervix, ovary and prostate tumors are among other malignancies metastasizing to feet (7). The primary tumor of the present case is transitional cell carcinoma of bladder which is one of genitourinary tumors and the second most common tumor metastasizing to feet. Foot metastases to phalanges account for 17% of the cases. The most common primary tumor metastasizing to phalanges are lung malignancies (4,5). In our case, metastases to distal (terminal) phalanges of big toe were observed.

Peripheral bone metastases are often under diagnosed because of their rarity. The first and primary symptom of phalange metastases is pain. Besides pain, swelling, fever and ulceration of skin may occur. In general, the physical examination findings may be confused with features such as abscess, osteomyelitis, rheumatoid arthritis, septic arthritis, trauma, unidentified object, felon (8). Like the present case, the lesion was initially diagnosed and treated as infection.

Direct X-ray graphy and computed tomography is helpful radiologic tools in establishing the diagnosis. Biopsy may be required in solitary metastases. Trabecular destruction and osteolysis are seen radiologically in metastatic lesions of the bone. Tumor related macrophages and osteoclasts are believed to be responsible

for metastases-induced osteolysis. In 80% of peripheral bone metastases, lytic lesions can be detected radiologically (1,8). In our case, osteolytic-destructive bone lesions were found in distal phalanges and condensed edema and ulcerative lesions were recognized in soft tissues on foot P-A direct X-ray graphy.

The average life expectancy in patients with foot metastases ranges from 5 to 9 months. In a study, Healey et al. reported that average life period was 14.3 months following peripheral metastases was recognized (3); while in an other study, Bunkis et al. reported 9.9 months (2).

The treatment of extremity metastases is palliative and targets pain reduction. Suggested treatments include local radiotherapy, curettage, and amputation (7,8).

In conclusion, metastases should be kept in mind in patients with soft-tissue and bone lesions that do not respond to appropriate treatment who were diagnosed with cancer, previously.

REFERENCES

1. Zindrick MR, Young MP, Daley RJ, Light TR. Metastatic tumors of the foot: Case Report and literature review. *Clin Orthop* 1982; 170:218-25.
2. Bunkis J, Merhof A, Stayman J. Metastatic lesions of the hand and the foot. *Orthopedic Rev* 1980; 9:97-101.
3. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM. Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:743-6.
4. Wu K. Broncogenic carcinoma with metastasis the foot. A report two cases. *J Foot Ankle Surg* 1995; 34:322-6.
5. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ. Metastatic tumors to the bones of the hand and the foot. *Skeletal Radiol* 1987; 16:387-92.
6. Bakotic B, and Huvos AG. Tumors of the bones of the feet: the clinopathological features of 150 cases. *J Foot Ankle Surg* 2001; 40:277-86.
7. Tsai YC, Pan MH, Wu YW, Yen RF. Solitary skeletal metastases to cuboid bone: a case report. *Ann Nucl Med Sci* 2003; 16:151-3.
8. Anderson M, Kakarlapudi TK. Metastatic lesion in the hallux. *The Foot* 2000; 10:42-3.



The Comparative Analysis of Prevalence Parameters of the Stomach Cancer Among City and Rural Population of the Azerbaijan Republic

Azərbaycan Cumhuriyyəti'ndə Şəhirdə və Kərsal Kesimde Yaşayan Bireylerde Mide Kanseri Prevalans Parametrelerinin Karşılaştırmalı Analizi

Azer R. ALİYEV¹, Rashad S. ZEYNALOV¹

¹Milli Onkoloji Merkezi, Abdominal Onkoloji Klinigi, BAKÜ, AZERBAIJAN

SUMMARY

In Azerbaijan Republic among men disease stomach cancer more than among women. A level of an intensive parameter of disease above for the townspeople (11.2 on 100.000 population), than for peasants (10.1 on 100.000 population). With the years was marked increase of a level of an intensive parameter disease of stomach cancer. The general death rate coefficient has appeared above among the patients living in cities (on 100.000 population 8.91 against 7.07), but the lethality coefficient was above for countrymen (48.16% against 39.74%). The peak of disease on size of the standardized parameter among the city men has fallen to age intervals 50-69 for men and 60-69 years for women; for peasants this fact was observed in rather senior age groups- accordingly 60-69 years and 70 years and over.

Key Words: Stomach cancer, intensive morbidity rate, common mortality rate, urban population, rural population.

ÖZET

Azərbaycan Cumhuriyyəti'ndə mide kanseri erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülür. Şəhirdə yaşayanlarda 11.2/100.000 oranında görülürkən, kərsalda yaşayanlarda bu oran 10.1/100.000'dir. Yıllar geçtikçe mide kanseri sıklığında artış dikkati çekmektedir. Genel mortalite şəhirdə yaşayan insanlar için 100.000'de 8.91 iken, kərsalda yaşayanlarda 100.000'de 7.07'dir ve anlamlı fark yoktur fakat morbidite şəhirdə yaşayanlarda daha yüksektir (%48.16'ya karşın %39.74). Standart parametreler dikkate alındığında şəhirdə yaşayanlarda mide kanseri erkeklerde 50-69 ve kadınlarda 60-69 yaşlarında pik yapmaktadır. Kərsal kesimde yaşayanlarda ise bu pik yaşı erkeklerde 60-69 ve kadınlarda 70 yaş ve üzeridir. Bu sonuçlara göre şəhirdə yaşayan popülasyonda mide kanseri görülme sıklığı daha erken yaşlarda pik seviyesine ulaşmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, morbidite oranı, mortalite oranı, şehir popülasyonu, kırsal popülasyon.

INTRODUCTION

The stomach cancer (SC) remains one of the most important problems not only for modern oncology, but also for all public health service. The social importance of this disease is due to high morbidity and mortality rates (1,2). According to World Health Organization (WHO) data annual morbidity rate is about one million primary cases and mortality rate is about 650.000 cases all over the world (3,4).

Today the prior directions of modern oncology science are not only working out of new more effective modalities of combined and complex treatment but also finding out of risk factors for SC with subsequent development of measures for primary prophylaxis and revealing in early stages by use state of the art methods of clinical investigation of the population (5,6).

World practice shows high efficacy of epidemiological investigation by method of comparative analysis of statistical data among people populations which are differed by social, domestic, ethnic parameters and living in different climatic and geographical regions (7).

The aim of our investigation is carrying out of comparative analysis of epidemiological characteristics for SC among different groups of Azerbaijan population. An urban and rural people will be investigated in this research.

MATERIALS and METHODS

We used data gained during retrospective analysis of case reports of 901 patients with SC who received in patient treatment and examination in National Center of Oncology of Azerbaijan Republic from 1996 to 2006 years. 605 of them were males and 296 were women. 488 patients were urban and 413 were rural people. Also we reviewed data about annual morbidity and mortality rates from the department of statistics of Ministry of Public Health of Azerbaijan Republic. Statistical rates were calculated according to standard mathematical equals recommended by WHO for analysis of different epidemiological parameters (8).

RESULTS and DISCUSSION

According to records of Central Statistical Department of Azerbaijan Republic 51.5% of all population of the country are urban people and 48.5% -rural people. 49.2% of all population are males and 50.8%-females. Among urban people 49.82% are males and 50.18% are females, among rural people 48.58% and 51.42% correspondingly.

In our research 54.2% of patients were urban and 45.8% were rural people. Comparative characteristics of SC patients depending on gender among urban and rural population is shown in Figure 1.

While distributing of patients according to gender we revealed significant prevalence of males over females in both groups. During more detailed comparative this data we found that among urban patients proportion of males was higher than among rural patients. Quantitative proportions of above mentioned are 2.21/1 and 1.87/1 correspondingly.

Comparative analysis of intensive SC morbidity rate showed it's high level among urban people (11.2/100.000 of population). Among rural people it was 10.1/100.000 population. This rate was 15.5/100.000 for males and 13.5/100.000 for females in urban population and 7.0/100.000 versus 6.8/100.000 among rural population.

Common mortality rate from SC for urban people was 8.91/100.000 and 7.07 for rural people. But mortality rate differed from morbidity rate and was higher among rural patients-48.16% versus 39.74% among urban patients. We can explain this fact by late appealability of rural patients. Data mentioned below confirms our suggestion.

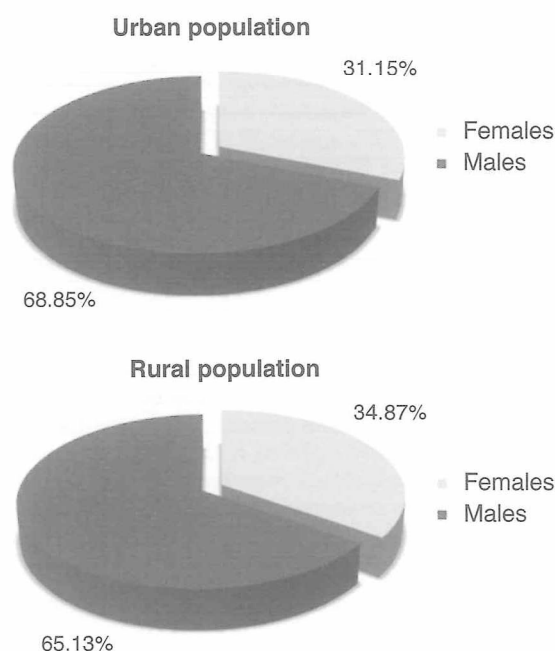


Figure 1. Distribution of SC patients for gender among urban and rural people.

Table 1. Distribution of patients depending on cancer localization in different anatomical regions of the stomach.

Cancer localization	Urban people		Rural people	
	Number	%	Number	%
Proximal parts	59	12.1	84	20.3
Corpus ventriculi	58	11.9	61	14.8
Distal parts	257	52.7	170	41.2
Total involvement	114	23.4	98	23.7

Among urban patients during first visit to physician I and II stages of SC were diagnosed in 172 (35.3%) cases, III stage in 132 (27.0%) cases and IV stage in 184 (37.7%) cases. Whereas among rural patients late stages SC was diagnosed more frequently. So, patient distribution by stages at the first visit was 95 (23.0%), 141 (34.1%), 177 (42.9%) correspondingly

Quantitative proportion of patients depending on cancer localization in the different parts of stomach is shown in Table 1.

Among urban living patients cancer was located in distal parts of the stomach more often. While among rural patients it was located in proximal parts of the stomach relatively often and in difference from urban patients 1.7 times more frequent. We consider that such kind of distribution is related with higher contamination of urban people by *Helicobacter pylori*.

Study of intensive rate in age-gender aspect revealed rising of morbidity by increasing of the age (Figure 2). Comparative analysis of this rate showed it's higher level in males of both urban and rural people. Whereas it is noted significant (about 4 times) rising of intensive morbidity rate for SC among both males and females of rural population whose age 60-69 and ≥ 70 years relative to younger people. But among urban population both males and females showed sloping rise of morbidity by rise of age. The highest rate of morbidity is registered in oldest age subgroup - ≥ 70 years.

We have done calculation and comparative characteristics of standardized rate for patients subgroups. Increasing of this rate by age rising was established. This tendency was marked among both urban and rural population. The rate achieved it's maximal value in males in earlier age than in females in both groups. Among urban population the peak of standardized morbidity rate was noted in age category 50-59 years for males and 60-69 years in females. Among rural population this fact was noted in older subgroups: 60-69 years and ≥ 70 years old correspondingly. Gained results are shown in Table 2 and 3.

CONCLUSIONS

1. Among SC patients males amount was higher in both urban and rural population, in proportion 2.21/1 and 1.87/1 accordingly,
2. Value of intensive morbidity rate was higher in urban population (11.2/100.000) than in rural population (10.1/100.000),

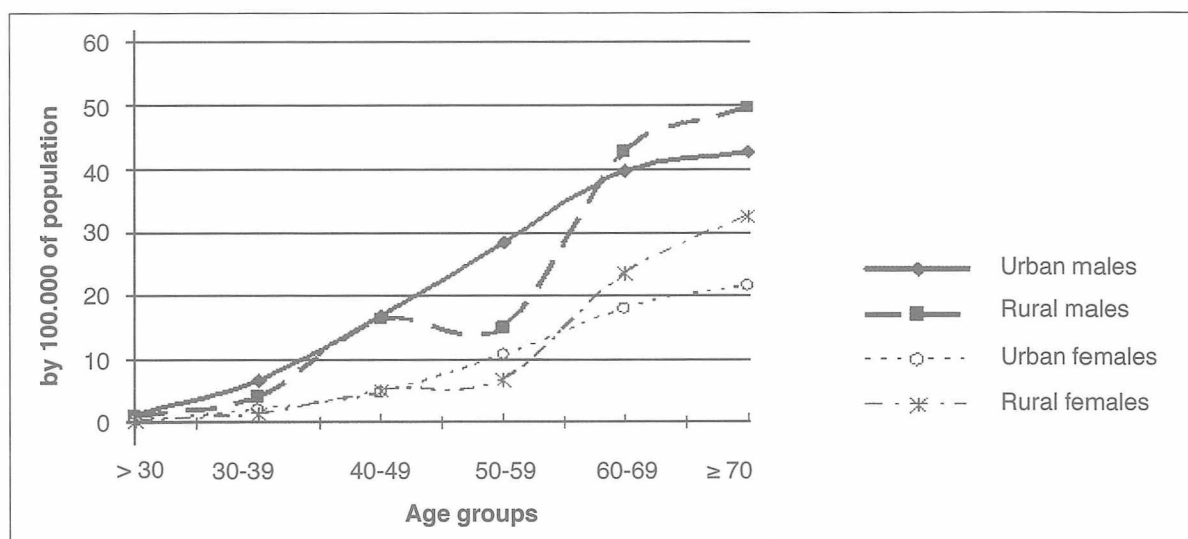


Figure 2. Dynamics of intensive morbidity rate for SC depending on gender and age of urban and rural population.

Table 2. Standardized morbidity rate of SC among urban population.

Age	Number of population		Number of SC patients		Intensive rate		Total population	Median standard	Standardized rate	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females			Males	Females
< 30	647340	649725	9	2	1.4	0.3	1297065	29853.7	0.4	0.1
30-39	423821	446927	28	9	6.6	2.0	870748	20041.4	1.3	0.4
40-49	339619	350701	57	16	16.8	4.6	690320	15888.6	2.7	0.7
50-59	318069	347380	91	37	28.6	10.7	665449	15316.2	4.4	1.6
60-69	220571	262538	88	47	39.9	17.9	483109	11119.4	4.4	2.0
≥ 70	147548	190504	63	41	42.7	21.5	338052	7780.7	3.3	1.8
Total	2164551	2180192	336	152	15.5	7.0	4344743	100000	16.5	6.4

Table 3. Standardized morbidity rate of SC among rural population.

Age	Number of population		Number of SC patients		Intensive rate		Total population	Median standard	Standardized rate	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females			Males	Females
< 30	566281	612112	6	1	1.1	0.2	1178393	28799.9	0.3	0.1
30-39	511020	541600	21	7	4.1	1.3	1052620	25726.1	1.1	0.3
40-49	231380	243397	38	12	16.4	4.9	474777	11603.6	1.9	0.6
50-59	343480	347207	51	23	14.8	6.6	690687	16880.4	2.5	1.1
60-69	186490	189770	80	45	42.9	23.7	376260	9195.8	3.9	2.2
≥ 70	147325	171588	73	56	49.6	32.6	318913	7794.2	3.9	2.5
Total	1987724	2103926	269	144	13.5	6.8	4091650	100000	13.6	6.8

- Rise of intensive morbidity rate by rise of age was noted: among urban people it was sloping, while in rural people it grows sharply after 50 years old more than three times,
- Common mortality rate in urban people was higher than in rural ones: 8.91 versus 7.07 by 100.000 population
- Lethality coefficient was higher in rural patients 48.16%) versus 39.74% in urban patients. This fact is related with more proportion of patients in late stages SC (III-IV) among rural people: 77.0% versus 64.7% correspondingly,
- Proximal localization of SC was diagnosed 1.7 times frequent in rural patients, whereas localization of SC in distal parts was opposite,
- Peak of standardized morbidity rate among urban patients was in 50-69 years old for males and 60-69 years old for females; this peak was noted in older patients subgroups for rural people: 60-69 and ≥ 70 years old correspondingly.

REFERENCES

- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- The World Health Report* 2003, p. 164.
- The World Health Report*, 2003, p. 156.
- Malinovskii N, Denisov L, Nikolayev A, et al. The results of treating stomach cancer at a medical center. *Хирургия*, 1998; 68-71.
- Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34:604-10.
- Silverman MA, Zaidi U, Barnett S, et al. Cancer screening in the elderly population. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:89-112.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. // *Basic epidemiology* - WHO, Geneva, 1994: 27-32.



Kanserli Hastalarda Febril Nötropeni Sırasında Alınan Kültürlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Cultures Obtained from Cancer Patients During Febrile Neutropenia

Gülşen İSKENDER¹, Kamuran SAYILIR¹, Mustafa Cihat OĞAN¹, Müfide ÇİMENTEPE², Ayla YENİGÜN², Sema BATI²

¹SB Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,

²SB Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Febril nötropeni, kanser tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni bakteriyel enfeksiyonlar olarak bilindiği için vakit kaybetmeden ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması kuvvetle tavsiye edilir.

Bu çalışmada febril nötropeni nedeniyle Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak takip edilen kanserli erişkin hastalardan alınan kültürlerde üreme oranları ve üreyen mikroorganizmaları retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastalardan alınan örnekler konvansiyonel yöntemlerle ekilip, ileri identifikasyon, BBL yarı otomatik sistemi ile yapıldı.

Alınan toplam 406 kültürden %17.98'inde üreme saptandı. Alınan kan kültürlerinden %21.21'inde ve kan kültürü haricinde alınan kültürlerin %16.93'ünde üreme görüldü.

İnfeksiyon etkeni en yüksek oranda balgam (%46.77) ve yara yeri kültürlerinde (%43.75) saptandı.

Kan kültürlerinde üreyen gram-negatiflerin oranı %61.90, gram-pozitiflerin üreme oranı ise %38.10 idi. Kan dışındaki kültürlerde gram-negatiflerin üreme oranı ise %53.85, gram-pozitiflerin %15.38 ve mantarların üreme oranı ise %30.77 olarak saptandı.

Sonuç olarak febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene, kan ve kan dışı bölgelerden alınan kültürler ve hastanenin enfeksiyon sürveyans verilerine dayalı olarak başlanan uygun ampirik antibiyotik tedavi, yaşamsal önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, febril nötropenide kültürler, kanser.

SUMMARY

Febrile neutropenia is a common complication in patients receiving cancer treatment. According to the results of several investigations bacterial infections are the most common causes of morbidity and mortality, in these patients, so, empiric broad-spectrum antibiotics should be initiated promptly. Prevalence and antimicrobial susceptibility of suspected microorganisms and epidemiologic characteristics of patient population should be considered in the initiation of empiric antimicrobial treatment.

In this study we evaluated retrospectively cultures obtained from hospitalized adult cancer patients during febrile neutropenic attacks over a one year period (January 2005-January 2006).

In microbiologic identification and susceptibility testing we used standard culture methods and BBL semi automatic system.

Infection was documented microbiologically in 17.98% of obtained samples. Blood cultures were positive in 21.21% and cultures obtained from other body sites were positive in 16.93% of samples.

The rate of positive cultures in sputum and skin lesions were higher than other sites (46.77% and 43.75% respectively).

In blood cultures, gram-negative agents were isolated in 61.90% and gram-positives in 38.10% of cultures.

In cultures obtained from other sites of the body gram-negatives, gram-positives and fungal agents were isolated in 53.85%, 15.38% and 30.77% of cultures respectively.

As a result, in diagnosis and treatment of neutropenic patients a detailed medical history, physical examination, cultures from blood and other clinically suspicious body sites and initiation of empirical antimicrobial treatment according to the hospital infectious surveyance reports are life saving issues.

Key Words: Febrile neutropenia, cultures in febrile neutropenia, cancer.

GİRİŞ

Febril nötropeni, sitotoksik kemoterapinin yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur.

Febril nötropeni epizodlarının %70'ten fazlasında herhangi bir etken mikroorganizma tespit edilememekte, sadece %30-50'sinde infeksiyon etkeni mikrobiyolojik olarak belirlenebilmektedir (1). Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni bakteriyel infeksiyonlar olarak bilindiği için hemen ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (2,3). Ampirik antibiyotik seçimi patojenlerin prevalansına, duyarlılık paternlerine ve tedavi gören popülasyonun epidemiyolojik özelliklerine dayanarak yapılmalıdır (1-4).

Febril nötropenide etken mikroorganizmalar açısından birkaç önemli faktör belirleyici rol oynamaktadır; bu faktörlerden immünsüpresyonun nedeni, derecesi, süresi ve ayrıca hastanın endojen florası, deri ve mukoza bütünlüğü, yaşadığı yer ve tedavi gördüğü hastaneyi sayabiliriz (1,4,5).

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada, febril nötropeni nedeniyle hastane-mizde Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen kanserli erişkin hastalardan alınan kültürlerde üreme oranları ve üreyen ajanları retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastalardan alınan örnekler konvansiyonel yöntemlerle ekilip, ileri identifikasyon işlemi ile BBL yarı otomatik sistemi ile yapılmıştır. Kan kültürleri ateş başlangıcında (≥ 1 saat süren 38°C veya tek ölçüde $\geq 38.3^\circ\text{C}$ aksillar ateş) 30 dakika ara ile en az iki adet (bir aerop ve bir anaerop) alınıp, ateşi devam edenlerde gün aşırı tekrarlanmıştır.

BULGULAR

Febril nötropenik hastalarda pozitif kültür oranı %17.98 olarak saptandı (alınan toplam kültür sayısı 406 ve pozitif kültür sayısı 73).

Alınan 99 kan kültüründen 21 (%21.21)'inde, kan kültürü haricinde alınan 307 örnekten 52 (%16.93)'sinde üreme görülmüştür (Tablo 1).

İnfeksiyon etkeni, en yüksek oranda balgam (%46.77) ve yara yeri kültürlerinde (%43.75) tespit edilmiştir (Tablo 1).

Kan kültürlerinde gram-negatif mikroorganizmaların üreme oranı %61.90, gram-pozitiflerin üreme oranı ise %38.10 olarak bulundu (Tablo 2).

Kan dışındaki kültürlerde ise gram-negatif, gram-pozitif ve mantarların üreme oranları sırasıyla %53.85, %15.38 ve %30.77 olarak saptandı (Tablo 3).

SONUÇ ve TARTIŞMA

Kanserli hastalarda miyelosüpresyona neden olan kemoterapiden sonra ciddi infeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite ile karşılaşmaktayız (1,6). Febril nötropenide hastanın kendi florası en önemli infeksiyon kaynağını oluşturmaktadır. İnfeksiyon odağı gastrointestinal sistem, ağız ve boğaz, solunum sistemi, deri ve yumuşak doku, intravenöz kateterler, perianal bölge ve üriner sistem olabilir (1). Bu nedenle yukarıda sayılan alanlarda sık ve yeterli sayıda kültür alınması gereklidir. Hastaların yattığı servis, kullanılan araç ve gereçler, sağlık personelinin elleri ve odaların havası infeksiyonların yayılımında potansiyel etkenler olarak sayılabilir (7).

Febril epizodlarda infeksiyonlar iki gruba ayrılır:

1. Mikrobiyolojik olarak ispatlanmış infeksiyonlar.
2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (1). Nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıtın baskılanmış olması ve infekte dokuda püy oluşmaması (granülositopeniden dolayı) nedeniyle infeksiyonlar sinsi bir şekilde başlayıp ilerler. Hastanın klinik durumunda oluşan değişiklikler infeksiyon olasılığı açısından değerlendirilmeli ve önemsenmelidir (1-3). Fizik muayenenin çok yardımcı olmaması, kültür örneklerinin yetersiz alınması gibi nedenlerle ateşin etyolojisi her zaman açıklana-

Tablo 1. Kan ve kan dışındaki kültürlerde üreme oranları.

Örnek	Numune sayısı	Pozitif kültür sayısı
Kan	99	21 (%21.21)
İdrar	89	14 (%15.73)
Balgam	62	29 (%46.77)
Boğaz	74	1 (%1.30)
Yara	16	7 (%43.75)
Dışkı	66	1 (%1.51)
Toplam	406	73 (%17.98)

Tablo 2. Kan kültürlerinde üreyen ajanlar.

Örnek	Gram-negatif	Gram-pozitif	Mantar	Toplam
Kan	13 (%61.90)	8 (%38.10)	-	21 (%100)

Tablo 3. Kan dışındaki kültürlerde üreyen ajanlar.

Örnek	Gram-negatif	Gram-pozitif	Mantar	Toplam
İdrar	14 (%100)	-	-	14
Balgam	10 (%34.48)	3 (%10.34)	16 (%55.18)	29
Boğaz	-	1 (%100)	-	1
Yara	3 (%42.85)	4 (%57.15)	-	7
Dışkı	1 (%100)	-	-	1
Toplam	28 (%53.85)	8 (%15.38)	16 (%30.77)	52

mamakta; fakat febril nötropenik hastaların büyük bir kısmında geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması ile klinik yanıt elde edilmesi gizli bir infeksiyon odağının varlığını göstermektedir (1).

Febril nötropenili hastalarda infeksiyonların epide-miyolojisi ve majör infeksiyon etkenleri sürekli değiş-mekte ve bakteriyel direnç artmaktadır (1,2,6).

1970 ve 1980'li yıllarda febril nötropenik hastalarda gram-negatif ajanlar majör etyolojik etken iken, 1980'li yılların sonu ve 1990'lı yıllarda gram-pozitif bakteriler çoğunluk kazanmıştır. Bu değişimin nedeni tam bilin-memekle birlikte uygulanan radyoterapi, kemoterapi, derin ve uzun süreli nötropeniler, damar içi kateter uygulamalarında artış ve seçici antibiyotik baskısı bu konuda etkili olabilir (1,5,6). Nötropeni süresi uzadıkça gram-negatif mikroorganizmaların üreme oranında da artış görülmekte ve günümüzde tekrar eğilimin gram-negatiflere doğru değişmekte olduğu kaydedilmektedir (1,2).

Kan kültürlerinde koagülaz-negatif stafilokoklar ve *Corynebacterium*'lar (örn. *Corynebacterium jeikeium*) dışında tek pozitif kan kültürü bakteremi tanısı için ye-terlidir; yalnız ismi geçen mikroorganizmalarda tanı için iki veya daha fazla kan kültüründe üreme olması gerek-mektedir (6-8).

Fungal infeksiyonlar febril nötropenik hastalarda gi-derek daha yaygın ve ciddi infeksiyonlar haline gelmek-tedir. Bu infeksiyonların klinik tanısı zor, tanı yöntemleri kısıtlı ve tanıda yaşanan gecikmeden dolayı mortalite oranı yüksektir (2). Viral ve parazitik infeksiyonlarla da lösemi ve lenfoma hastalarında karşılaşırız ama bu infeksiyonlar daha çok hücrel immünyetmezlikli has-talarda meydana gelmektedir (1,4).

Çalışmamızda febril nötropenik hastalarda kan kül-türlerinde %21.21 ve kan kültürü haricindeki örneklerde %16.93 oranında üreme saptanmıştır. Kan kültürlerin-de gram-negatif etken üreme oranı, gram-pozitif etken-lerin üreme oranına kıyasla daha fazla bulunmuştur (%61.90 vs. %38.10). Kan dışındaki kültürlerde de gram-negatif etken hakimiyeti görülmektedir (%53.85 vs. %15.38).

Bu oranlar diğer merkezlerin sonuçlarına benzer de-ğerlerdedir (7-10).

Balgam kültürlerinde mantarların üreme oranı %55.18 bulunmuştur, ancak mantarlar açısından kan kültürü dışındaki kültürlerin pozitif oluşunun gerçek in-feksiyonu yansıtmadığı ve kolonizasyona bağlı olabile-ceği göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Sonuç olarak febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisinde dikkatli bir anamnez, fizik muayene, mikro-biyolojik tetkikler için uygun örneklerin alınması ve has-tanenin infeksiyon sürveyans verilerinin göz önünde bulundurarak ampirik antimikrobiyal tedavinin planlan-ması yaşamsal önem taşımaktadır. Bu hastaların tanı-sında mikrobiyoloji laboratuvarının önemli ve belirleyici bir göreve sahip olduğunu vurgulamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Mandell, Douglas, Bennett's Principles of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, 2005: 3421-30.
2. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. Clin Infect Dis 2004; 39:S1.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:1323-32.
4. Healey T, Nayagam S. Retrospective review of febrile neutropenia in the Royal Darwin Hospital, 1994-99. Internal Medicine Journal 2001; 31:406-12.

5. Poyart C, Morand P, Buzyn A. *Etiologie des infections bacteriennes chez les patients neutropeniques febriles. Presse Med* 2004; 33:460-6.
6. Kanamaru A, Tatsumi Y. *Microbiological data for patients with febrile neutropenia. ID* 2004; 39(Suppl 1):7-10.
7. Butt T, Afraz RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. *Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16:18-22.
8. Rintana E *Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies. Scand J Infect Dis* 1994; 26:77-84.
9. Duzova A, Kutluk T, Karna G, et al. *combination therapy with piperacillin plus amikacin as ampic therapy for neutropenic fever children with lymphoma and solid tumors. The Turkish Journal of Pediatrics* 2001; 43:105-9.
10. Al-Fawaz IM, Kambal AM, Al-Rabeeah AA, et al. *Septicaemia in febrile neutropenic children with cancer in Saudi Arabia. J Hospital Infect* 1991; 18:307-12.



Geçici Santral Venöz Kateterlerin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri Eşliğinde Uygulanmaları

Temporary Central Venous Catheter Placement with Radiological Imaging

Doğan DEDE¹, Ahmet AVLUK¹, Nilgün YILDIRIM¹, İlkey AKMANGİT¹, Bige SAYIN SEVER¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Radyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Giriş: Kemik iliği transplantı yapılacak hastalarda, böbrek yetmezliği olgularında acil hemodiyaliz ihtiyacında, lökoferez-plazma-ferez gibi yüksek volümden kan değişimi yapılacak hastalarda, damar yolu problemi olan hastalarda geçici santral venöz kateterler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde geçici santral venöz kateter uygulaması deneyimlerimizi literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde Ocak 2007-Kasım 2009 tarihleri arasında, ultrasonografi ve floroskopi eşliğinde ve lokal anestezi sonrası geçici santral venöz kateter takılan 208 olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: İki yüz sekiz hastaya 228 geçici santral venöz kateter takıldı. Hastaların %88'i kemik iliği transplantı yapılacak olan hastalardı. En sık giriş yeri sağ internal juguler vendi (%84.21). Hastaların kateter kullanma sürelerinde ortalama değer 20 gün olarak saptandı (toplam kateter kullanma süresi 4240 gün, aralık 4-34 gün). On dört olguda komplikasyon gelişti. En sık görülen komplikasyon venöz trombozdu (%2.6). Gelişen enfeksiyöz komplikasyonların hepsi kemik iliği transplantı yapılacak hastalarda görüldü (%1.3).

Sonuç: Geçici santral venöz kateterlerinin radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde uygulanması; komplikasyon oranlarının düşük oluşu, işlem süresinin kısa olması ve yüksek başarı oranı ile güvenilir ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Santral venöz kateter, geçici, komplikasyon, tromboz.

SUMMARY

Introduction: The temporary central venous catheters are used generally in patients who are going to go under bone marrow transplantation; in renal failure patients who need accute hemodialysis; in patients who need high volume exchange of blood like plasmaferesis and lokoferesis also in patients who have vassel problems. In this study we aimed to show our experiences in temporary central venous catheter placement under radiological imaging techniques.

Materials and Methods: Two hundred and eight patients who were placed temporary central venous catheters under local anesthesia with ultrasonography and fluoroscopy guidance in our clinique between the period January 2007 and November 2009 are detected retrospectively.

Results: Two hundred and twenty eight temporary central venous catheters were placed to 208 patients. The most frequent localization of insertion was internal jugular vein (84.21%). Median catheter time was 20 day (total: 4240 catheter days; range: 4 to 34 catheter days). Complications occurred in 14 patients. The most common complication was venous thrombosis (2.6%). All the infectious complications were seen in the patients who are going to go under bone marrow transplantation (1.3%).

Conclusion: Temporary central venous catheter placement with radiological imaging guidance which has short insertion time, high success and low complication rates is a safe and effective technique.

Key Words: Central venous catheter, temporary, complication, thrombosis.

GİRİŞ

Geçici santral venöz kateterler, dakron manşonları (kaf) olmayan hızlı ve acil olarak takılabilen kateterlerdir. Primer olarak böbrek yetmezlikli (akut-kronik) hastalarda acil hemodiyaliz ihtiyacını karşılamak amaçlı kullanılmakla beraber kemik iliği transplantı yapılacak hastalarda, damar yolu problemlili hastalarda, yüksek volümde kan değişimi yapılacak hastalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Geçici santral venöz kateterlerin çoğu poliüretandan yapılmıştır. Günümüzde kullanılmaya başlanan silikon kateterlerde ise geniş lümen çapı ve yapısı ile kan akımında 300 mL/dakikaya varan kapasitelere ulaşılmaktadır (1).

İnternal jugulerven (İJV), subklavyen (SCV), femoral venler ile vena kava inferior (VCI) geçici santral venöz kateter takılması için kullanılabilen venlerdir (2).

Takılacak kateterin geçici ya da kalıcı olmasını belirleyen en önemli faktör, öngörülen kateter kullanım süresidir. Kateter kullanımında enfeksiyon oranları zamanla artmaktadır. Bu nedenle geçici juguler ya da subklavyen kateterler üç haftadan uzun kullanılmamalıdır. Geçici femoral kateterlerde ise bu süre en fazla beş gündür. Üç haftadan daha uzun süre katetere ihtiyaç olacağı düşünülüyor ise ilk işlem sırasında doğrudan tünelli bir diyaliz kateterinin takılması daha uygun olacaktır (3,4).

Bu çalışmada, vasküler girişimsel radyoloji ünitemizde geçici santral venöz kateter takılan hastaların sonuçları literatür eşliğinde sunulmaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmaya Ocak 2007 ile Kasım 2009 tarihleri arasında, ultrasonografi (US) ve floroskopi eşliğinde geçici santral venöz kateter uygulanan 208 hasta dahil edildi. Geçici santral venöz kateter uygulaması deneyimli iki radyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

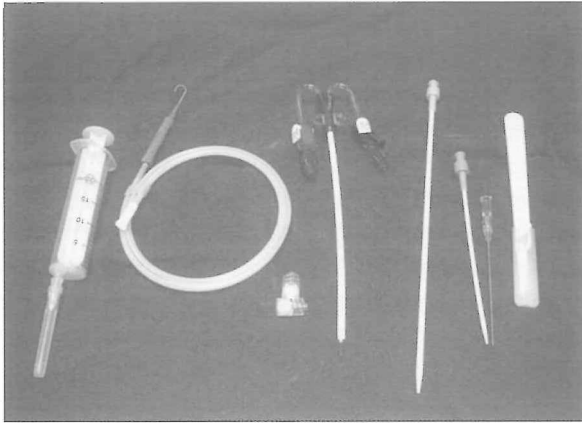
Görüntüleme Kılavuzluğunda Kateter Takma Tekniği

İşlemden önce geçici kateter takılacak tüm hastalarda hematokrit, platelet sayısı, kanama parametreleri kontrolü yapıldı. Geçici santral venöz kateterlerin takılması vasküler girişimsel radyoloji ünitesinde anjiyografi odasında, lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Hiçbir hastaya genel anestezi verilmedi. Cilt giriş yeri steril teknikle hazırlanmadan önce internal juguler ve femoral venler ultrasonografi ile değerlendirildi. Giriş için öncelikle sağ İJV tercih edildi. Sağ İJV tıkalı ise sol İJV kullanıldı. Her iki İJV tıkalı ya da kalibrasyonla-

rı ince ise femoral venden giriş yapıldı. Geçici kateter takılacak tarafta mandibuladan klavikula altına-meme üst hizasına kadar genişçe cerrahi cilt temizliği yapıldı. İşlem sırasında hasta, işlemi yapan radyolog ve odadaki yardımcı personel maske ve bone taktı. Buna ek olarak işlemi yapan radyologlar işlemden önce cerrahi el yıkama tekniği uyguladı. Cerrahi saha temizliği yapıp hasta uygun şekilde örtüldükten sonra 11 numara bisturi ile cilde küçük (0.5 cm) bir insizyon açıldı. Venöz giriş, steril olarak hazırlanmış 7.5 MHz lineer yüzeyel prob kullanılarak ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirildi. Hastalarda venöz giriş için geçici kateter setinde bulunan 18-G venöz iğneler kullanıldı. Perkütan olarak vene giriş yapıldıktan sonra 0.035 inç kılavuz tel floroskopi eşliğinde inferior vena kavaya ilerletildi. Uygun dilatörler ile giriş yeri dilate edildikten sonra geçici kateter kılavuz tel üzerinden yerleştirildi. Kateterin ucunun atrio-kaval bileşkede ya da sağ atrium içinde olduğu floroskopi ile kontrol edildi (Resim 1). Daha sonra bir enjektör ile kateterin çalışıp çalışmadığı kontrol edildi. Kan geliyor ise, kateter serum fizyolojik ile yıkanıp uygun teknikte (2/0-3/0 ipek sütur) cilde sabitlendi. Tüm hastalarda iki lümenli düz ya da ucu kıvrık, 11.5-12 Fr geçici santral venöz kateterler kullanılmıştır. Resim 2'de kliniğimizde kullanılan 12 Fr ucu kıvrık geçici santral venöz kateter seti gösterilmektedir.



Resim 1. Sağ internal juguler venden yerleştirilen 12 Fr geçici santral venöz kateter ucu sağ atrium içinde sonlanmaktadır.



Resim 2. Bir adet 12 Fr x 15 cm çift lümenli ucu kıvrık poliüretan kateter, bir adet 0.038''x 60 cm gudewire, 1 adet 8 Fr x 10 cm ve bir adet 11 Fr x 20 cm dilatör, bir adet 18G x 7 cm seldinger iğne, bir adet enjektör, bir adet no: 11 bisturi ve iki adet heparin kapaktan oluşan geçici santral venöz kateter seti.

Geçici santral venöz kateter takılan hastaların kayıtları, kateter takılma endikasyonları, takılma yerleri, kullanılan kateterlerin özellikleri, kateter kalış süresi, işlem sırasındaki ve sonrasında oluşan komplikasyonlar gibi parametreler açısından retrospektif olarak incelendi.

İşlem sırasında ve ilk 24 saat içerisinde görülen, komplikasyonlar erken dönem komplikasyonlar, 24 saatten sonra görülen komplikasyonlar ise geç dönem komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Toplam 228 geçici santral venöz kateter başarıyla yerleştirilmiş olup hastaların 93 (%44.7)'ü kadın, 115 (%55.3)'i erkek idi. Hastaların yaşları 17 ile 77 arasında değişmekte olup median yaş 48.5 idi.

Geçici santral venöz kateterler, kemik iliği transplanstasyon protokolleri uygulanacak hastalara, damar yolu problemi olan hastalara, sistemik kemoterapi ve acil hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalara takıldı. Hastalarımızın %88 (183 hasta)'ını kemik iliği transplantı yapılacak olan hastalar oluşturmuyordu. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Üç hastaya dört kez, iki hastaya üç kez, sekiz hastaya iki kez olmak üzere toplam 208 hastaya 228 geçici santral venöz kateterin hepsi başarı ile takıldı. İki yüz sekiz hastaya takılan 208 kateterin 192 (%84.21)'si sağ İJV, 26 (%11.4)'sı sol İJV, 9 (%3.95)'u sağ femoral ven ve 1 (%0.44)'i sol femoral venden uygulandı. Tüm hastalarda geçici santral venöz kateterler, ucu atriokaval bileşkede ya da atrium içinde olacak şekilde takıldı. İşlem süresi 5-15 dakika arasındaydı.

Tablo 1. Hastaların tanılarına göre dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı	%
KBY	10	4.8
AML	48	23
ALL	36	17.3
HL-NHL	52	25
Multipl miyelom	38	18.3
Ewing sarkoma	5	2.4
Germ hücreli tümör	4	2
Damar yolu problemi	15	7.2
Toplam	208	100

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, **AML:** Akut miyeloblastik lösemi, **ALL:** Akut lenfoblastik lösemi, **HL-NHL:** Hodgkin lenfoma-Non Hodgkin lenfoma.

Kateter kullanım süresi 4 ile 36 gün arasında değişmekte olup ortalama kullanım süresi 18.6 gün, ortanca değer 20 gün ve tüm kateterler göz önüne alındığında toplam kullanım süresi 4240 kateter gündü.

Hiçbir hastada işlem esnasında veya işlem sonrası erken dönem komplikasyonu görülmedi (Tablo 2). Hastaların 14 (%6.07)'ünde ise geç dönem komplikasyonları izlendi (Tablo 2). Geç dönem komplikasyonlardan en sık görüleni venöz tromboz idi. Venöz trombozlar, sol internal juguler vende 4 (%1.73)'ü, sağ internal juguler vende, 1 (%0.43)'i ve sağ femoral vende 1 (%0.43)'i olmak üzere toplam 6 (%2.7) hastada izlendi. Kateter disfonksiyonu kateter lümeninden infüzyon ve aspirasyonun yapılamaması veya güçlükle yapılması, diyaliz kateterlerinde ise kateterin diyaliz cihazını çalıştıramaması olarak tanımlanır (5). Hastaların 3 (%1.3)'ünde kateter disfonksiyonu izlendi. Bu hastaların birinde kılavuz teller darlık açıldıktan sonra uygulanan antikoagülan tedavi ile kateter fonksiyonel hale getirildi. Diğer iki hastada ise uygun teknikler ve antikoagülan tedaviye rağmen disfonksiyon devam ettiği için kateter çıkartıldı. Enfeksiyon, 3 (%1.3) hastada izlendi. Bunlardan ikisinde lokal yara yeri enfeksiyonu, birinde ise kateter enfeksiyonu saptandı. Kateter enfeksiyonu saptanan hastada kateter çıkarıldı. Yine lokal yara yeri enfeksiyonu gelişen hastaların birinde uygun antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyon devam ettiği için kateter çıkarıldı. Hastaların 2 (%0.87)'sinde kateterin spontan olarak çıktığı izlendi. Bu hastalara yeniden geçici santral venöz kateter yerleştirildi.

Kemik iliği transplantı yapılacak olan 183 hastaya 200 kez geçici kateter takılmış olup bu hastaların 3 (%1.5)'ünde enfeksiyon, 4 (%2)'ünde venöz tromboz, 3 (%1.5)'ünde kateter disfonksiyonu, 2 (%1)'sinde kateterin spontan çıkması komplikasyonları gözlenmiştir.

Tablo 2. Geçici santral ven kateterizasyonunun komplikasyonları

Erken dönem komplikasyonlar	Hasta	%
Arter ponksiyonu	0	0
Kanama ve hematoma	0	0
Giriş yapılamaması	0	0
Pnömotoraks	0	0
Hemotoraks	0	0
Aritmi	0	0
Hava embolisi	0	0
Geç dönem komplikasyonlar		
Ven trombozu	6	2.6
İnfeksiyon		
Yara yeri	2	0.87
Kateter kültürü	1	0.43
Kateter disfonksiyonu	3	1.3
Kateterin spontan çıkması	2	0.87
Toplam	14	6.07

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Günümüzde, radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde geçici santral venöz kateter takılması işlemi, ameliyathane ya da yatak başı acil koşullarında yapılan kateter takılması işleminin yerini almıştır.

Geçmişte kullanılan geçici santral venöz kateterler, polietilen malzemeden yapılan kateterler ile sınırlı iken, günümüzde gelişen kateter teknolojisi sayesinde hastalar için farklı seçeneklerde, değişik türden malzemelerden yapılmış kateterler mevcuttur. Yeni üretilen kateterler polietilen yerine tromboz ve infeksiyon oranları çok daha düşük olan silikon ve poliüretan malzemeden üretilmektedir (6-8). Hastalarımızda kullandığımız kateterler 11,5-12 Fr poliüretan materyalden yapılmış çift lümenli kateterlerdir.

Geçici santral venöz kateter uygulamaları, birçok komplikasyon geliştirme riskine sahiptir. Bu komplikasyonlardan erken dönemde ortaya çıkanlar; işlem sırasında görülebilen venöz girişte başarısızlık, arteriyel ponksiyon gibi daha minör olanlar ile işlem esnasında ve hemen sonrasında görülebilen hematoma, hemotoraks, pnömotoraks, aritmi, hava embolisi gibi daha ciddi komplikasyonlardır. İşlem sonrasında geç dönemde gelişebilecek komplikasyonlar ise infeksiyon ve trombotik komplikasyonlardır (9-12).

Santral venöz kateter takılması için başvuran hastalarda kullanılacak kateter çeşidine; giriş yeri, kaç lü-

men istendiği, kateterin kalması gereken süre, kullanım sıklığı, hastaya ait diğer faktörlerin kombinasyonu ile karar verilir (13).

Anatomik noktalar göz önüne alınarak yapılan girişimlerde başarı, damarın beklenen pozisyonda, açık ve normal kalibrasyonda olmasına bağlıdır (13). Giriş yapılacak venin işlem öncesi US ile değerlendirilmesi ve işlem esnasında US ve floroskopi rehberliğinin kullanılması, başarısız venöz giriş ve arter ponksiyonu gibi erken dönem komplikasyonlarının engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Olgularımızda geçici santral venöz kateter uygulamasında arteriyel ponksiyon izlenmemiştir.

Geçici santral venöz kateter takılan hastalarımızın hiçbirinde erken dönemde gelişen ciddi komplikasyonlardan pnömotoraks veya hemotoraks gelişmemiştir. Subklavyen venöz giriş yapılan hastalarda bu venin kollabe olabilmesi ve hemen posteriorunda akciğer parankiminin olması nedeniyle pnömotoraks ve hemotoraks riski literatürde %0.1-3.2 arasında bildirilmiştir (14,15). Olgularımızın tümünde bu risk nedeniyle subklavyen ven yerine internal juguler ya da femoral venler kullanılmıştır.

Yine erken dönem komplikasyonlardan olan hematoma hastalarımızın hiçbirinde izlenmemiştir. Özellikle kemik iliği nakli yapılacak olan hastalar da dahil tüm hastalarda kliniğimizde işlem öncesi rutin olarak kanama parametreleri ve trombosit değerleri bakılmış ve uygun olan hastalara işlem yapılmıştır (INR < 1.2, platelet > 50.000). Ayrıca, bu hastalarda USG kılavuzluğunun kullanılması da tekrarlayan venöz girişi sayısını ve vasküler yaralanma riskini minimuma düşürmüştür.

Geç dönem komplikasyonlar en çok kateterin kalış süresi ile ilişkilidir. Sürenin uzaması hem trombotik komplikasyonları hem de infeksiyon riskini artırmaktadır (4). Geçici kateterlerin ortalama kalış süresi İJV ve subklavyen kateterler için üç haftayı, femoral kateterler için beş günü geçmemelidir (3).

Olgularımızda en sık görülen geç dönem komplikasyon venöz tromboz idi. Radyoloji dışı serilerde %5-16, radyolojik serilerde %0-3 oranlarında görülen santral venöz tromboz, olgularımızın 6 (%2.6)'sında izlendi (16). Saptanan venöz trombozların dördü sol İJV, biri sağ İJV, biri de sağ femoral vende idi. Venöz tromboz gelişen hastalarda kateter kalış süreleri juguler venlerden takılanlar için 31, 34, 30, 29, 27 ve 34 gün, femoral venden takılan kateter için 18 gün idi. Venöz giriş yeri olarak öncelikle sağ İJV tercih edilmiş, sağ İJV'si tıkalı veya ince kalibrasyonda olan hastalarda ise sol

İJV kullanılmıştı. Sağ İJV ile vena kava süperior düz bir hat oluşturmakta ve kateterin damar duvarına daha az temas etmesi nedeniyle tromboz riski daha düşük olmaktadır (17). İJV girişi ile karşılaştırıldığında SCV girişlerinde venöz stenoz ve tromboz oranının daha yüksek olduğu kemoterapi ve diyaliz amaçlı, kısa ve uzun dönem kateter yerleştirilmelerinde de gösterilmiştir (16,18,19). Bizim hastalarımızda olduğu gibi US eşliğinde venöz giriş yapılması, SCV yerine sağ İJV'nin seçilmesi ve kateter kullanım sürelerinin uzun tutulmaması tromboz riskini azaltacaktır (20,21).

Diğer bir geç dönem komplikasyonu olan infeksiyon ise 3 (%1.3) hastamızda gelişti. Bunlardan 2 (%0.87)'si yara yeri, 1 (%0.43)'i kateter infeksiyonu idi. İnfeksiyon oranları santral venöz kateter takılan hastalarda cerrahi serilerde %10-20, radyolojik serilerde ise %3-11 arasında bir oranda bildirilmektedir (13,22,23). Yara yeri infeksiyonu olan bir hastada uygun antibiyotik tedavisi ile kateter kullanılmaya devam edildi. Kateter kültüründe üreme tespit edilen hastada kateter kullanım süresi 33 gün idi. İnfeksiyon gelişen tüm hastalarımız kemik iliği transplantı yapılacak olan hastalardı. Kemik iliği nakli yapılacak hastaların immün sistemlerinin primer hastalıkları ve tedavi protokolleri esnasında baskılandığı göz önüne alındığında infeksiyona yatkın oldukları anlaşılmaktadır. Kemik iliği nakli yapılacak 75 olguda yapılan bir çalışmada tüm olgulara tünelli (kalıcı) kateter takılmış 8 (%10.6) olguda infeksiyon, 2 (%2.6) olguda fibrin kılıf oluşumu, 4 (%5.3) olguda ise kateter spontan olarak çıkmıştır (13). İnfeksiyon oranının düşük oluşu ve ucuz maliyetleri nedeniyle kemik iliği nakli yapılacak hastalarda geçici kateter kullanımı güvenli ve alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir.

Uygun kullanım süreleri ile birlikte kateter bakım ve eğitiminin iyi yapılması ile gerek venöz tromboz gerekse infeksiyöz komplikasyonları azalacaktır.

Kateter disfonksiyonu, kateter lümeninden infüzyon ve aspirasyonun yapılamaması veya güçlüklerle yapılması; diyaliz kateterlerinde ise kateterin diyaliz cihazını çalıştıramaması olarak tanımlanır (5). Kateterin tromboza bağlı tıkanması, kateter ucunun zamanla yer değiştirmesi ve kateterin kırılması ve kateter çevresinde fibrin kılıfı oluşumu (pericatheter fibrin sheath) başlıca kateter disfonksiyon sebebidir. Kateter çevresinde fibrin kılıfı oluşumu kateter çalışmasını engelleyen en önemli sorunlardan biridir. Kateter yerleştirilen hastalarda %10-56 arasında değişen oranlarda görülebilir (24-26). Olgularımızın 3 (%1.3)'ünde kateter disfonksiyonu vardı. Bunlar kateter çevresinde fibrin kılıf gelişimine bağlıydı.

Kateterin spontan çıkması iki hastada tespit edildi. Bu hastalara yeniden geçici santral venöz kateter takıldı. Spontan kateter çıkması, hastaların katetere yeterince oryante olamaması, malignite ve tedaviye bağlı olarak kaşeksiye girmeleri, subkütan yağ-bağ dokusunun zayıflaması gibi etmenlere bağlanabilir (13). Hastalara kateter kullanımı ve bakımla ilgili eğitim tekrar verildikten sonra spontan çıkma izlenmedi. Bu gibi spontan kateter çıkmalarını engellemek için hastaya kateter ile ilgili uygun bilgilendirme ve eğitimin gerek radyolog gerekse klinik hemşire ve doktoru tarafından verilmesi bu sorunu ortadan kaldıracaktır.

Literatüre bakıldığında, daha ucuz, güvenilir ve hızlı olması nedeniyle santral venöz kateter uygulamalarında, venöz girişlerin görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılmasının daha uygun olduğu anlaşılmaktadır (20,21). Ancak bu işlemin öncesi ve sonrası ile ekip işi olduğu unutulmamalıdır. Kateter takıldıktan sonra klinik izlem ve bakım önemlidir. US ve floroskopi kılavuzluğunda santral venöz kateterizasyon, işlem süresini ve komplikasyonlarını azaltarak işlemin başarı oranını artırması nedeniyle anatomik noktalar dikkate alınarak yapılan kateterizasyona tercih edilmelidir.

Geçici santral venöz kateterlerinin radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde uygulanması, komplikasyon oranlarının düşük oluşu, işlem süresinin kısa olması ve yüksek başarı oranı ile güvenilir ve etkin bir yöntemdir. İnfeksiyon oranının düşük oluşu nedeniyle kemik iliği nakli yapılacak hastalarda geçici kateter kullanımı güvenli ve alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir. Uygun kateter kullanım süreleri ve hastaların kateter kullanımı konusunda eğitilmesi ile geç dönem komplikasyonları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Oliver MJ. Acute dialysis catheters. *Seminars in dialysis*. 2001; 14:432-5.
2. Çil BE, Balkancı F. Hemodializ kateterleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:49-51
3. National kidney foundation-dialysis outcomes quality initiative. In: Schwab S, Besarab A, Beathard G, et al. (eds). NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. New York: National Kidney Foundation, 1997.
4. Atahan E, Yasim A, Cantimur AT. Hemodializ hastalarında geçici kateter uygulamaları ve komplikasyonları. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2006; 28:71-6.
5. Kidney DD, Nguyen DT, Deutsch LS. Radiologic evaluation and management of malfunctioning long-term central vein catheters. *Am J Roentgenol* 1998; 171:1251-7.

6. Cunningham RS, Ravikumar TS. A review of peripherally inserted central venous catheters in oncology patients. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4:429-441.
7. Kalso E. A short history of central venous catheterization. *Acta Anaesth Scand* 1985; 81:7-10.
8. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136:602-6.
9. Teichgraber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner HJ. Central venous access: radiological management of complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26:321-33.
10. Yılmazlar A, Bilgin H, Korfali G, Eren A, Okan U. Complications of 1303 central venous cannulations. *J R Soc Med* 1997; 90:319-21.
11. Moureau N, Poole S, Murdock MA, Gray SM, Semba CP. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50470 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:1009-16.
12. Kinney TB. Imaging guidance for central venous access. In: Ray CE Jr (ed). *Central Venous Access*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 19-48.
13. Parlak M, Sancak T, Arat M, Bilgic S, Sanlidilek U. Tunneled catheters placed in bone marrow transplant patients: radiological and clinical follow-up results. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12:190-4.
14. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular Access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg* 1998; 22:12-6.
15. Ballarini C, Intra N, Piani-Ceretti A, et al. Complications of subcutaneous infusion port in the general oncology population. *Oncology* 1999; 56:97-102.
16. Ahmad I, Ray CE Jr. Complications of central venous access devices. In: Ray CE Jr. (ed). *Central Venous Access*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 151-65.
17. Cimochowski CE, Worley E, Rytherford WE, et al. Superiority of internal jugular over subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990; 54:154-61.
18. Schillinger F, Schillinger D, Montagrà R, Milcent T. Central venous stenosis in hemodialysis: comparative angiographic study of subclavian and internal jugular access. *Nephrologie* 1994; 15:129-31.
19. McDonald S, Watt AJB, Edwards RD, Moss JG. Comparison of the internal jugular and subclavian venous routes in radiologically placed tunneled venous access lines. [Abstract] *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:81.
20. Kinney TB. Imaging guidance for central venous access. In: Ray CE Jr. (ed). *Central Venous Access*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 19-48.
21. Arslan H, Erkoç R, Sakarya ME, Bozkurt M, Er R. Santral venöz kateterizasyonda renkli Doppler US rehberliğinin önemi. *Tanı Girişim Radyol* 1998; 4:275-2.
22. Trerotola SO, Kuhn-Fulton J, Johnson MS, Shah H, Ambrosius WT, Kneebone PH. Tunneled infusion catheters: increased incidence of symptomatic venous thrombosis after subclavian versus internal jugular venous access. *Radiology* 2000; 217:89-93.
23. Docktor BL, Sadler DJ, Gray RR, Saliken JC, So CB. Radiologic placement of tunneled central catheters: rates of success and of immediate complications in a large series. *Am J Roentgenol* 1999; 173:457-60.
24. Oguzkurt L, Tercan F, Torun D, et al. Impact of short-term hemodialysis catheters on the central veins: a catheter venographic study. *Eur J Radiol* 2004; 52:293-9.
25. Cassidy FP, Zajko AB, Bron KM, Reilly JJ, Peitzman AB, Stead DL. Noninfectious complications of long-term central catheters. *Am J Roentgenol* 1987; 149:671-5.
26. Brismar B, Hardstedt C, Jacobson S. Diagnosis of thrombosis by catheter phlebography after prolonged central venous catheterization. *Ann Surg* 1981; 194:779-83.



Total Larenjektomi Sonrası Ses Restorasyonunda Provox Konuşma Protezi Tecrübelerimiz

Our Experience in Provox Voice Protheses for Voice Restoration After Total Laryngectomy

Fadlullah AKSOY¹, Bayram VEYSELLER¹, Yavuz Selim YILDIRIM¹, Hasan DEMİRHAN¹, Orhan ÖZTÜRAN¹

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

ÖZET

Giriş: Provox konuşma protezi uygulaması sonrası başarı oranlarının ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi.

Hastalar ve Yöntem: SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak, Burun, Boğaz Kliniğinde 2006-2010 yılları arasında total larenjektomi sonrası Provox ses protezi uygulanan ve düzenli olarak takip edilen 58 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 54'ü erkek, dördü kadındı, hastaların yaşları 41 ile 68 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 55 idi. Hastaların 42'si postoperatif radyoterapi almıştı. Hastaların takip süreleri ortalama 19.2 aydı (18-44 ay). Hastaların konuşma oranları ve kalitesi, komplikasyonlar, protez değiştirilme sıklığı ve nedenleri değerlendirildi.

Bulgular: Provox ses protezi uygulanan 58 hastanın 51 (%87.9)'inde akıcı ve anlaşılabilir konuşma elde edildi. Yedi hastanın beşinde hiç konuşma elde edilemedi. İki hasta ise patlar tarzda ses çıkarabiliyor ancak konuşamıyordu. Hastalarda postoperatif birinci ayda yapılan maksimum fonasyon süreleri ortalama 15.2 ± 1.6 saniye ve bir nefes alışta maksimum sayı sayma ise 33 ± 3.1 olarak hesaplandı. Protez değişim süreleri en erken üçüncü ay en geç ise 17. ayda idi ve ortalama 7.3 ay olarak hesaplandı. En sık görülen komplikasyon protez çevresinde sızıntı idi.

Sonuç: Provox ses protezi, konuşmanın yüksek oranda elde edilebildiği ve ciddi komplikasyonlar olmaksızın pratik olarak uygulanabilen bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Total larenjektomi, ses protezi, Provox, ses rehabilitasyonu, trakeoözefageal fistül.

SUMMARY

Introduction: To evaluate the success and complications rates after Provox speech prosthesis application.

Patients and Methods: A retrospective review was carried out from 2006 to 2010 in data of 58 patients that underwent Provox voice prosthesis after total laryngectomy and followed up adequately in first the Ear, Nose and Throat Clinic of Haseki Training and Research Hospital. The age of the patients ranged between 41 and 68 years (mean age 55,42). There were 54 male and four female patients. Forty-two of the patients had received postoperative radiotherapy. Mean duration of follow-up patients was 19.2 months (18-44 months). Speech rate and quality of patients, complications, frequency of prostheses changes and causes were evaluated.

Results: Provox voice prostheses in 51 (87.9%) of the 58 patients provided smooth and clear speech. In five of seven patients, conversation could not be obtained. In two patients, may burst sound, but could not speak. The maximum phonation time in patients with postoperative first month on the average 15.2 ± 1.6 second and in one breath the maximum count was calculated as 33 ± 3.1. Earliest and latest prosthesis replacement months were 3 and 17, respectively with an average of 7.3 months. The most frequent complication was leakage around the prosthesis.

Conclusion: The high rate of speech can be obtained Provox voice prosthesis without serious complications. It is a tool that can be applied in practice.

Key Words: Total laryngectomy, voice prosthesis, Provox, voice rehabilitation, tracheoesophageal fistula.

GİRİŞ

Total larenjektomi, radyoterapi ve konservatif larengeal cerrahilerdeki ilerlemelere rağmen ileri evre larengeofarengal tümörlerde halen tercih edilen bir tedavi yöntemidir (1).

Bu girişimler sonrası yutma, solunum ve konuşma fonksiyonlarında büyük problemler ile karşılaşmaktadır. Konuşmanın kaybedilmesi, bu hastalarda en fazla psikolojik travmaya yol açan nedendir (1).

Total larenjektomi sonrası ses rehabilitasyon yöntemleri; özefagus konuşması, elektrolarenks kullanımı, trakeoözefageal şant ve çeşitli ses protezleri kullanılmasıdır.

Özefagus konuşması cerrahi gerektirmemektedir ancak, uygun kabiliyet, iyi bir motivasyon, uyum ve uzun süreli eğitim gerektirmesi nedeniyle hastaların büyük kısmı bu tekniği başaramamaktadır (2).

Elektrolarenks kullanımı, sürekli cihazı yanında taşımamasını ve pil değiştirmeyi gerektirmesi, sesin metalik olması nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmemektedir.

Cerrahi ses restorasyonu için ise iki ana yöntem; neoglottik rekonstrüksiyon ve şant teknikleri bulunmaktadır. Özellikle son yıllarda protezlerin kolay uygulanabilmesi, yüksek ses başarısı ve kısa eğitim süresi nedeniyle tercih edilmektedir.

Şant teknikleri; ilk olarak Guttman tarafından 1932 yılında cerrahi trakeoözefageal fistül oluşturularak gerçekleştirilmiştir (3).

Trakeoözefageal şant tekniklerinde ses ekspire edilen havanın şanttan farenkse iletilmesi neticesinde farengoözefageal mukozada oluşan titreşimler ile oluşur. Çok sayıda şant tekniği tanımlanmıştır. Bunlar; Conley, Asai, Staffieri-Serafini, Amatsu ve Başer'er'in tanımladıkları şant teknileridir (4,5).

Trakeoözefageal fistüle yerleştirilen çeşitli ses protezleri geliştirilmiştir. Bunlar Blom-Singer, Panje, Shapiro-Rananthan, Colorado, Herman, Provox, Groningen ve Voice masters'tır. Bunlardan en sık Provox, Blom-Singer ve Voice master kullanılmaktadır. Bu protezlerde yutma sırasında solunum sistemini koruyan ve pozitif basınçla havanın özefagusa geçerek ses oluşmasını sağlayan tek taraflı valf sistemi içermektedir.

Cerrahi ses şantlarının fistülden trakeaya aspirasyon, fistül veya şantın daralması veya kapanması gibi birçok dezavantajları nedeniyle 1980'li yıllardan beri bu tekniklerin kullanımında azalmaya yol açmıştır.

Trakeoözefageal şant trakeostoma posterior duvarına basit bir delik açılarak buraya tek yönlü silikon bir stent yerleştirildiği basit bir teknik olarak tanımlanabilir. Trakeoözefageal konuşmanın temeli ekspirum havasının, tek yönlü valv sistemi ile çalışan silikon protezden geçerek farenkse verilmesi ile elde edilir. Ses farengoözefageal mukozanın titreşmesi ile oluşur. İlk olarak 1980 yılında Blom ve Singer tarafınca bildirilen konuşma protezi sonrasında birçok ses protezi geliştirilmiştir (1). Tüm bu protezlerde ana problem biyofilm oluşumu neticesinde kısa sürede protezin bozulması ile protezin atılması veya değiştirilmesi gerekmesidir.

Her hastaya uygulanabilecek mükemmel bir yöntem yoktur, ancak trakeoözefageal fistül oluşturarak protez uygulaması son üç dekada ses restorasyonunda en sık tercih edilen yöntemdir. Ses protezlerinde en önemli problem oluşan biyofilmler yüzünden protezin bozulmaya uğraması ve fonksiyon göstermeyip atılmasıdır.

Biz bu çalışmamızda son yıllarda kliniğimizde larenjektomi sonrası ses restorasyonu için kullandığımız Provox ses protezi ile ilgili tecrübelerimizi ve karşılaştığımız problemleri değerlendirdik.

HASTALAR ve YÖNTEM

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniğinde 2006-2010 yılları arasında larenks tümörü nedeniyle, total larenjektomi yapılan 58 hastaya ses restorasyonu için sekonder Provox ses protezi uygulandı. Protez yerleştirilmesi genel anestezi yapıldı ve ölçü aparatı kullanılarak en uygun boyutta konuşma protezi uygulandı. Kullanılan protez boyutları 6 mm ile 10 mm arasında değişmekte idi. Hastaların 54'ü erkek, dördü kadındı, yaşları 41 ile 68 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 55.4 olarak hesaplandı. Hastaların 42'si postoperatif radyoterapi almıştı. Ses protezi uygulamaları radyoterapi almayan hastalarda operasyon sonrası üçüncü ayda, radyoterapi alanlarda ise radyoterapi tamamlanmasından sonra altıncı ayda yapıldı. Hastaların tamamına primer larengeal cerrahi esnasında farengoözefageal segmentte oluşabilecek hipertoniye ve spazmı önlemek için krikofarengal konstrüktör kas miyotomisi ve unilateral farengal pleksus nörektomisi yapıldı.

Konuşma eğitimleri; protez uygulamasından bir hafta tümör kontrollerinde diğer hastalar ile bir araya getirilerek grup terapisi uygulaması ile verildi. Protez takılmasının birinci ayındaki kontrollerde fonasyon maksimum süreleri ve bir nefesteki sayı sayma skor-

lamaları yapıldı. Hasta kontrolleri ilk yıl aylık, sonraki yıllarda ise üç ay aralıklarla veya hasta şikayetle başvurulduğunda yapıldı. Hastaların kontrollerinde enfeksiyon, akıntı, granülasyon varlığı ve protez fonksiyonları değerlendirildi.

SONUÇLAR

Provox ses protezi uygulanan 58 hastanın 51 (%87.9)'inde akıcı ve anlaşılabilir konuşma elde edildi. Yedi hastanın beşinde hiç konuşma elde edilemedi. İki hasta ise patlar tarzda ses çıkarabiliyor, ancak konuşmıyordu. Postoperatif birinci ayda yapılan maksimum fonasyon süreleri ortalaması 15.2 ± 1.6 saniye ve bir nefes alışı maksimum sayı sayma ise 29 ± 3.1 olarak hesaplandı. Protez değişim süreleri en erken üçüncü ay en geç ise 17. ayda idi ve ortalama 7.1 ay olarak hesaplandı. Protez değiştirme endikasyonları; protez veya fistül ile ilişkili olarak iki gruba ayrılmaktadır. Protez ile ilgili olarak valv bozulması ile sıvı kaçak oluşması veya protez tıkanması ile konuşma esnasında hava akım basıncının artmasıdır. Fistül ile ilgili olan değiştirme endikasyonları ise protez çevresinde kaçak olması, uygun olmayan çap ve boyda protez kullanılması, fistül enfeksiyonu ve granülasyon gelişmesi, spontan olarak protez düşmesi veya kaybolmasıdır. Protez kaçakları, protez içerisinde geldiğinde protezi kapağının bozulmuş olduğu görülerek yenisi ile değiştirildi, protez kenarlarında kaçak olduğunda ise protez boyunun uzun olduğu görülerek, fistül boyu ölçülmesi ile uygun protez ile değiştirilerek problemler giderildi. İki hastada aşırı granülasyon dokusu gelişimi oldu. Birinde granülasyon dokusu koterize edildi, diğerinde ise protezin çıkarılması sonrası fistül kapatıldı ve altı ay sonra yeniden fistül açılarak protez yerleştirildi. Konuşma başaramayan yedi hastada protez çıkarılması sonrası fistül kapatıldı. Hastaların hiçbirisi ikinci bir müdahaleyi kabul etmediklerinden bu hastalara elektrolarenks kullanımı önerildi. Komplikasyonlar Tablo 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Larenjektomili hastalarda rehabilitasyonda amaç; hastanın psikolojik, sosyal ve ekonomik olarak eski durumuna dönmesine yardımcı olmaktır (6).

Larenjektomili hastalarda konuşmanın kaybı hastalar üzerinde en yıkıcı psikolojik etkiyi yaratmaktadır ve hastayı toplumdan uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle konuşma rehabilitasyonu akıcı ve anlaşılır bir konuşma elde edilmesi larenjektomili hastalarda öncelik kazanmaktadır.

Larenjektomili hastalarda ses rehabilitasyonda en sık kullanılan üç yöntem; özefagus sesi, yapay larenks ve trakeoözefageal fistül oluşturulmasıdır.

Özefagus sesi elleri kullanmadan, doğal ve fizyolojik yapılar kullanılarak ses oluşturabilmesi, konuşma sırasında her iki elin de serbest kalması ile günlük aktivitelerin normal olarak yapılabilmesi, nispeten normal bir görünüm ve konuşma tavrı sağlaması ve de ekstra maliyet ve ameliyat gerektirmemesi avantajlarına sahiptir, ancak öğrenilmesi güçtür ve hastaların sadece 1/3'ü bu yöntemle ses oluşturabilmektedir (2).

Elektrolarenks, metalik bir ses çıkardığından pil değişimi gerektirdiğinden ve hastanın sürekli yanında taşımaması gerektirdiğinden hastalar tarafından tercih edilmemektedir.

Trakeoözefageal fistül aracılığıyla konuşma uygulaması kolay, daha kısa sürede öğrenilebilmesi, daha uzun süreli ve anlaşılır fonasyon elde edilmesini sağlayabilmesi nedeniyle tercih edilen bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır (6,7). Singer'in yapmış olduğu bir çalışmada özefagus sesi ile trakeoözefageal fistül sesini karşılaştırdığında daha uzun süreli ve daha anlaşılabilir ses elde edildiğini bildirmektedirler (8). Gencay ve arkadaşları benzer sonuçlar bildirmişlerdir (9).

Trakeoözefageal fistül uygulaması primer cerrahi sırasında veya larenjektomi trakeostoması oluşturulmasından sonrası herhangi bir zamanda (sekonder) yapılabilir. Zaman zaman primer veya sekonder uygulamalar açısından tartışmalar olsa da ses kalitesi açısından fark yoktur (4,6). Primer uygulama ayrı bir cerrahi gerektirmeksizin ilk ameliyat esnasında yapılmaktadır. Ancak oluşturulan fistül postoperatif radyoterapi yapılacak olan hastalarda genişleyebilmekte ve de bu bölgede enfeksiyona yol açabilmektedir. Postoperatif erken dönemde bu komplikasyonlar hasta motivasyonunu olumsuz etkileyebileceğinden sekonder trakeoözefageal fistül oluşturulmasını tercih etmekteyiz. Primer uygulama herhangi bir bekleme gerekmede hastada ses protezi yerleştirilmesi ile daha erken dönemde hastada ses elde edilebilmesi avantajına sahiptir.

Tablo 1. Provox ses protezi uygulaması sonrası komplikasyonlarımız.

Komplikasyon	Hasta sayısı	%
Sızıntı	9	15.5
Erken atılma	3	5.1
Granülasyon gelişimi	2	3.4
İnfeksiyon	2	3.4
Toplam	16	27.6

Trakeoözefageal konuşma ile ses oluşturma ile ilgili çabalar çok eski tarihlere dayanmaktadır. Beck 1927 yılında kızgın bir buz kıracağı ile intihar girişiminde bulunan bir hastasında konuşma elde ettiğini ve 1935 yılında Guttman üç hastasında trakeoözefageal fistül ile ilgili konuşma bildirmiştir (10).

Protezle ses rehabilitasyonu sonuçları ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır ve bu yayınlarda oldukça değişken sonuçlar bildirilmektedir. Bunun sebebi değerlendirmelerde standart kriterler bulunmamasıdır.

Robins ve arkadaşları çalışmasında trakeoözefageal ses, özefageal ve larengeal ses ile karşılaştırdığında maksimum fonasyon süresi, ortalama ses şiddeti ve temel frekanslar açısından larengeal sese daha yakın olduğunu bildirmiştir (11). Trakeoözefageal ses protezleri, total larenjektomi sonrası ses rehabilitasyonunda özefageal konuşma ve elektrolarenkse karşı üstünlüğü ispatlanmıştır. Bu amaçla Blom-Singer ses protezi 1979 yılında, Groningen protezi 1982 yılında ve Provox protezi ise 1990 yılından beri kullanılmaktadır (1,12,13).

Ses protezleri rehabilitasyonları ile başarı oranları literatürde oldukça değişken sonuçlar bildirilmektedir. Başarı oranlarındaki böyle büyük farkların nedenleri heterojen hasta popülasyonları, farklı ve yetersiz değerlendirme sistemlerinden kaynaklanmaktadır. Erişir ve arkadaşları çalışmalarında Provox ile hastaların %68.7'sinde iyi kalitede ses elde ettiklerini bildirmişlerdir (14).

Anadolu ve arkadaşları çalışmalarında 24 hastanın 21 (%87.5)'inde başarılı ses elde ettiklerini bildirmişlerdir (15). Lam ve arkadaşları çalışmalarında ise konuşma başarısı %78, ortalama protez değişim süresi ise 8.2 ay olarak bildirilmiştir (16). Guily ve arkadaşları hastalarının %73'ünde Singer ise %90'ında akıcı ve anlaşılabilir bir ses elde ettiklerini yazmışlardır (1,17).

Sekonder trakeoözefageal fistül oluşturulmasında hastalara ensüflasyon testi (Taub testi) yapılması ve farengoözefageal segmentte spazm olan hastalarda miyotomi yapılması gerektiğini ileri sürülmüştür (10,18). Lavertu ve arkadaşları ise ensüflasyon testinin rutin olarak kullanmalarına rağmen güvenli bir belirleyici olmadığını bildirmiştir (19).

Biz hastalarımızda cerrahi esnasında farengeal pleksus nörektomisi ve kas miyotomisi rutin uyguladığımızdan ensüflasyon testini rutin olarak kullanmadık.

Trakeoözefageal fistül ve protez kullanımı için kontrendikasyonlar; akciğer rezervi yersizliği, oral iletişimi yetersiz hastalar, ellerini kullanmada güçlük olması,

ileri derecede görme bozukluğu olan, stomal stenoz ve kendi öz bakımı yetersiz olan hastalar bu tekniğin kontrendike olduğu bildirilmektedir (20).

Radyoterapi gören hastalarda trakeoözefageal fistül başarısı ve protez ömrü üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda hastaların büyük kısmı postoperatif radyoterapi almıştı. Postoperatif radyoterapi alan 42 hastamızın 8 (%19)'inde, almayan 16 hastadan sadece 1 (%6.3)'inde sızıntı komplikasyonu görüldü. Bu fark istatistik olarak oldukça anlamlı idi ($p < 0.001$).

Trakeoözefageal fistül ve konuşma protezi uygulamasının avantajları; uygulamanın kolay olması, protezin lokal anestezi ile değiştirilebilmesi, aspirasyon oranının düşük olması, primer ve sekonder olarak uygulanabilmesi ve temizleme imkanının olmasıdır. Protez uygulamasının dezavantajları ise; *Candida albicans* enfeksiyonu, stoma reaksiyonları, implantın yutulması, aspire edilmesi ve mali olarak ek bir yük oluşturmalarıdır (22-24).

SONUÇ

Provox ses protezi, konuşmanın yüksek oranda elde edilebildiği ve ciddi komplikasyonlar olmaksızın pratik olarak uygulanabilen bir araçtır.

KAYNAKLAR

1. Singer MI, Blom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89:529-33.
2. Gates GA, Hearne EM. Predicting esophageal speech. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 91:454-7.
3. Gutmann MR. Rehabilitation of voice in laryngectomized patients. *Arch Otolaryngol* 1932; 15:478-9.
4. Singer MI. Voice Rehabilitation. Cummings CW (ed). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Mosby Year Book 1993: 2285-98.
5. Baserer N, Cevansir B. Total larenjektomide trakeofarengeal fonatuar sant. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1998; 26:37-42.
6. Blom ED, Singer MI, Hamaker RC. A prospective study of tracheoesophageal speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:440-7.
7. Gates GA, Ryan W, Cooper JC. Current status of laryngectomy rehabilitation result of therapy. *Am J Otolaryngol* 1982; 3:1-14.
8. Singer MI. Tracheoesophageal speech; vocal rehabilitation after laryngectomy. *Laryngoscope* 1983; 93:1454-64.
9. Gencay S, Köybasıoğlu A, Belgin E. Ses restorasyonunda protetik ve afajeal konuşma analizi. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 1999; 6:73-5.

10. Kao W, Mohr R, Kimmel C, Getch C, Silverman C. The outcome and techniques of primary and secondary tracheoesophageal puncture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 913-6.
11. Robbins J, Fisher HB, Blom ED. Selective accoustic features of tracheoesophageal, esophageal and laryngeal speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 110:670-2.
12. Delsupehe K, Zink I, Lejaegere M, et al. Prospective randomized comperative study of tracheoesophageal voice prosthesis: Blom-Singer versus Provox. *Laryngoscope* 1998; 108:1561-5.
13. Parker AJ, Stevens JC, Clegg RT. An apparatus to measure pressure, flow and speech parameters in patients producing speech using the Groningen valve prosthesis. *J Laryngol Otol* 1992; 106:896-9.
14. Erisir F, Inci E. Vocal rehabilitation following total laryngectomy. *Cerrahpasa J Med* 2001; 32:80-5.
15. Anadolu Y, Akbaş Y, Uzun L. Total larenjektomi sonrası provox ses protezi ile ses rehabilitasyonu. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1998; 6:26-9.
16. Lam PK, Ho WK, Ho AC, Ng RW, Yuen AP, Wei WI. Long-term performance of indwelling tracheoesophageal speaking valves in Chinese patients undergoing laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:954-8.
17. Guily JL, Angelard B. Postlaryngectomy voice restoration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:252-5.
18. Sloana PM, Griffin JM, O'Dwyer IP. Esophageal insuflation and videofluoroscopy for evaluation of esophageal speech in laryngectomy patients: Clinical Implications. *Radiology* 1991; 181:433-7.
19. Lavertu P, Guay ME. Secondary tracheoesophageal puncture: Factors predictive voice quality and prosthesis use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 118:393-8.
20. Quer M, Burgues J, Garcia P. Primary tracheoesophageal puncture vs esophageal speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:188-90.
21. Trudeau MD, Schuller DE. The effects of radiation on tracheoesophageal puncture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:740-4.
22. Bloom DE. Tracheoesophageal valves: problems, solutions, and directions for the future. *Head Neck Surg* 1988; 12:142-5.
23. Palmer MD, Johnson AP, Elliot TJ. Microbial colonization of Blom-Singer Prosthesis in postlaryngectomy patients. *Laryngoscope* 1993; 103:910-4.
24. Öz F, Korkut N, Özek H. Total larenjektomili hastalarda ses protezi kullanımı. *Türk Otolaringol Arş* 1992; 30:164-7.



Treatment Response and Acute Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy for Uterine Cervix Cancer in Comparison with Radiotherapy Alone

Serviks Uteri Kanseri Tedavisinde Eş Zamanlı Kemoradyoterapi ve Yalnız Radyoterapinin Tedaviye Yanıt ve Akut Toksisite Açısından Karşılaştırılması

Kamal S. AKBAROV¹

¹ Milli Onkoloji Merkezi, Abdominal Onkoloji Kliniği, BAKÜ, AZERBAIJAN

SUMMARY

Introduction: To assess treatment response, feasibility, safety and effectiveness of radiotherapy by different regimens of HDR-brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) with and without concurrent cisplatin in the treatment of advanced cervical cancer.

Patients and Methods: A total of 95 patients with advanced cervical cancer were included for analysis. All patients were divided to 3 groups. In the I group we used EBRT in total dose 46-50 Gy, HDRBt - four 7.5 Gy weekly fractions. II group patients received 46-50 Gy EBRT, two weekly 9.0 Gy HDRBT fractions. In the III group we carried out the same radiotherapy regimen plus concurrent cisplatin (40 mg/m² of body surface per week for five weeks).

Results: All patients completed radiotherapy as planned and in the III group 96% patients received at least four cycles chemotherapy. Complete response (CR) was obtained at 88.8%, 90%, 96.6% patients in I, II, III groups correspondingly. Treatment related toxicity (particularly hematological) which was assessed according to CTC RTOG scale was significantly higher in the III group.

Conclusion: EBRT, HDRBt plus cisplatin appears to be safe and effective, although acute hematological toxicity is increased but appears to be acceptable.

Key Words: Cervical cancer, brachytherapy, chemoradiotherapy, cisplatin.

ÖZET

Giriş: İleri evre serviks kanseri tedavisinde yüksek doz oranlı brakiterapi (HDR-brakiterapi) ve dıştan odaklamalı radyoterapi (external beam radiotherapy) rejimlerinin tek başına ve eş zamanlı sisplatin kemoterapisi ile uygulandığında uygulanabilirlik, güvenlik, tedaviye yanıt ve etkinlik açısından karşılaştırılması.

Hastalar ve Yöntem: İleri evre serviks kanseri olan toplam 95 hasta incelemeye dahil edildi. Hastalar 119 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara total doz 46-50 Gy olacak şekilde dıştan odaklamalı radyoterapi (external beam radiotherapy), yüksek doz oranlı brakiterapi (HDR-brakiterapi)-7.5 Gy'lik dörde bölünmüş haftalık fraksiyonlar halinde uygulandı. İkinci gruptaki hastalar 46-50 Gy dıştan odaklamalı radyoterapi (external beam radiotherapy), iki haftalık 9.0 Gy yüksek doz oranlı brakiterapi (HDR-brakiterapi) aldı. Üçüncü gruptaki hastalara ise aynı radyoterapi rejimleri ile birlikte eş zamanlı sisplatin (haftalık 40 mg/m² beş hafta boyunca) kemoterapisi uygulandı.

Bulgular: Bütün hastalar planlanan radyoterapiyi aldı ve üçüncü gruptaki hastaların da %96'sı en az dört siklus kemoterapi aldı. Tam yanıt oranları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla %88.8, %90 ve %96.6 olarak tespit edildi. Tedavi ile ilişkili toksisite (özellikle hematolojik) CTC RTOG Skalası ile değerlendirildi ve Grup 3'te belirgin olarak yüksekti.

Sonuç: Dıştan odaklamalı radyoterapi (external beam radiotherapy) ve yüksek doz oranlı brakiterapi (HDR-brakiterapi)'nin sisplatin ile eş zamanlı uygulandığında akut hematolojik toksisitedeki kabul edilebilir artışa rağmen güvenli ve etkin görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Servikal kanser, brakiterapi, kemoradyoterapi, sisplatin.

INTRODUCTION

Uterine cervical cancer is one of the widespread gynecological malignancies and the main cause of oncogynecological mortality all over the world (1). According to WHO data annually 500.000 patients with cervical cancer are registered in the world what makes 5% of all oncological diseases and about 200.000 women die from this cancer (2,3).

Many present with locally advanced disease, although in developed countries the mortality is falling as tumours are diagnosed earlier, in part due to cervical screening programmes (4).

According to official data in Azerbaijan cervical cancer is in the second place after breast cancer among women. In spite of high effectiveness of screening measures and relatively easy diagnostics the vast majority of cervical cancer cases in our country at first visit to physician are already in late, locally advanced stages (5).

Selection of treatment method is an individual issue and depends on spread of the cancer process and also on co-morbid conditions. Early disease can be curatively treated either by surgery or irradiation but patients with locally advanced cervical cancer have a poor prognosis mainly due to failure to control the local disease with radiotherapy even though technique and methods of treatment have improved over the last decade. In spite of the various efforts to enhance the efficacy of irradiation, local failure is still the main problem in these cases. Radiotherapy remains an integral component of the standard treatment for the majority of cases, particularly those with bulky early tumors and more advanced disease. With aim to improve treatment results last years radiotherapy is done under action of different physical and chemical radiomodifying agents (6).

The advantage of concurrent chemoradiotherapy over radiotherapy alone in patients with cervical cancer

has now been well documented in a series of prospective randomized trials (7).

PATIENTS and METHODS

We conducted a prospective study to assess the eligibility of patients presenting with cervical cancer in the developing world for chemoradiotherapy. Patients with biopsy proven cervical cancer of IIA-IIIIB stages were eligible. We investigated treatment results of 95 patients applied to the department of radiotherapy of National Center of Oncology from January of 2008 to January of 2009. All patients were staged according to the FIGO staging system, after a workup, including medical history, physical examination, pre-treatment ECOG/WHO performance status, blood test, renal and liver functions tests (mostly creatinine and bilirubin concentrations), chest X-rays, ECG, HIV test, US, computed tomography scans or MRI of abdomen and pelvis performed both for primary tumor and for nodal status (pelvic and para-aortic). Laparotomy or laparoscopy was not performed for tumor or nodal assessment. Exclusion criteria: stage IA, stage IV, ECOG/WHO performance status < 3, age > 70 years, hydro-nephrosis, hemoglobin level < 8 g/dL, white cell count < 2.000/ μ L, platelets < 100.000/ μ L, serum creatinine level > 100 μ mol/L.

Depending on treatment method all patients were divided into three groups. External beam radiation therapy (EBRT) was similar in all groups and was performed with Co-60 machine or by linear accelerator. Dose prescription was performed according to ICRU 38. The treatment volume comprised the primary tumor and pelvic lymph nodes. The upper field border was at L4/L5 or L5/S1 level, the lower border was at the obturator foramen, or at least one cm beyond palpable disease. The lateral borders were outside of the bony pelvis by at least 1-2 cm. Treatment was given by parallel opposed fields or a four-field arrangement (box technique). In the case of four-field technique, the upper and lower borders were identical as above, the

ventral field border was the symphysis and the dorsal border parallels the anterior part of the S2/S3 region. The fraction sizes was 2.0 Gy as measured in the mid-plane. The total dose of 46-50 Gy was delivered by 23-25 fractions in an overall time of 4-5 weeks. This variety of doses and fractions is due to the individual participant's standard therapy taking into consideration missing days and was maintained throughout the study. Brachytherapy was performed by HDR (source: Ir) aiming to increase the dose in point A to at least 75.0 Gy by application of 2-4 fractions.

In the I group (45 patients) after 16-30 Gy of EBRT HDR brachytherapy was initiated consisting of four 7.5 Gy to point A weekly fractions (EQD2¹ = 44 Gy). In the II group (20 patients) HDR brachytherapy was initiated at the last two weeks of EBRT and was consisting of two 9.0 Gy to point A weekly fractions (EQD2 = 29 Gy). In the III group (30 patients) radiotherapy was similar to the II group plus concurrent weekly infusions of cisplatin in dose 40 mg/m², total 5 infusions. Cisplatin was administered on Mondays with adequate hydration (1500 mL) no later 1.5 hours to EBRT.

During all the treatment course patients underwent periodical medical examination including weekly blood count, renal and liver tests.

RESULTS

Studentized statistic method was used for statistical evaluation of the results. For all statistical tests $p < 0.05$ was considered significant.

Treatment response was evaluated at three month after course completion according to WHO criteria: complete (CR) and partial response (PR), stabilization, progression. Complete response was defined as no evidence of disease on medical examination (in case of negative cytology investigation) or on MRI.

Median duration of treatment course was 54 days (± 7 days). All patients received radiotherapy as planned in spite of some toxicity.

From all 95 patients CR was in 87, PR in six and only in two patients treatment led to stabilization. In the group I at 40 (88.8%), in the group II at 18 (90.0%) and in the group III at 29 (96.6%) cases was registered CR. PR was achieved at 4 (8.8%), 1 (5.0%), 1 (3.3%) cases in the groups I, II, III accordingly.

Comparative analysis of close results in different groups showed that in the group III (concurrent chemoradiotherapy) no case of stabilization was registered.

Also in this group CR cases were more than in other groups ($p < 0.05$).

Comparative analysis did not reveal differences in treatment results depending on patients' age. Whereas it was significant dependence on histological type of tumor. So, in six patients with adenocarcinoma the treatment completed by PR in 2 (33.3%) cases.

Stage of disease also had influence on effectiveness of treatment. Independently on treatment method patients with IIIB stage of disease had worse results than patients applied in earlier stages. So, all 8 (8.4%) patients with PR and stabilization had IIIB stage cervical cancer.

Acute side effects were assessed at time of each evaluation according to RTOG Acute Toxicity Criteria and are more detailed showed in Table 1.

CONCLUSION

In conclusion, outcome of this study for advanced cervical cancer treated by EBRT, brachytherapy and simultaneous chemotherapy shows satisfactory CR rate-91.5% among all patients. Weekly cisplatin 40 mg/m² concurrent with radiotherapy is well tolerated when given to an unselected population of patients. While no grade 3-4 acute gastrointestinal and urogenital side effects occurred. 96% of patients in III group received all 5 cycles of cisplatin and in 4% cases received only 3-4 cycles, but in all patients radiotherapy was carried out as planned.

Further, by increase of patients amount and prolongation of follow up period, carrying out of comparative analysis for all parameters with other radiation treatment methods of cervical cancer we are planning to do conclusive assessment of concurrent chemoradiotherapy by 9.0 Gy two fraction HDR brachytherapy.

Also we consider that independently on treatment results the introduction of national screening programmes and the provision of accessible radiotherapy facilities should be the major priorities in the developing world setting.

¹ EQD2 is the Equivalent Dose in 2 Gy daily fractions, five days weekly.

Table 1. Types and frequencies of acute adverse effects.

Organ, tissue	Group II														
	Group I					Acute toxicity grade (RTOG)					Group III				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Skin	17.8% (8)	77.8% (35)	4.4% (2)	-	-	15% (3)	80% (16)	5% (1)	-	-	13.3% (4)	80% (24)	6.7% (2)	-	-
Upper GI (nausea, vomiting)	91.1% (41)	8.9% (4)	-	-	-	90% (18)	10% (2)	-	-	-	-	93.3% (28)	6.7% (2)	-	-
Lower GI (rectitis)	31.1% (14)	68.9% (31)	-	-	-	15% (3)	80% (16)	5% (1)	-	-	10% (3)	73.3% (22)	16.7% (5)	-	-
Genitourinary (cystitis)	82.2% (37)	17.8% (8)	-	-	-	80% (16)	20% (4)	-	-	-	76.6% (23)	23.4% (7)	-	-	-
Leukocytes	86.7% (39)	13.3% (6)	-	-	-	85% (17)	15% (3)	-	-	-	3.3% (1)	33.3% (10)	60% (18)	3.3% (1)	-
Hemoglobin	88.9% (40)	11.1% (5)	-	-	-	90% (18)	10% (2)	-	-	-	10% (3)	70% (21)	20% (6)	-	-

REFERENCES

- Davidov MI, Kuznetsov VV, Nechushkina VM. Lectures on Oncogynecology 2009:199.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide-IARC Cancer-Base N5, v. 2.0.-Lyon: IARC Press, 2004.
- Jemal D, Siegel M, Ward D, et al. Cancer Statistics, 2006. C.A. Cancer J Clin. 2006; 56:106-30.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 4.
- Asgarov NM, Guliyev EG, Huseynov RR. Raditherapy of cervical cancer, Azerbaijan Oncology and Hematology Journal. 2007; 72-75.
- Kostromina KN, Razumova EL, Korotkikh NV. Methodology of combined radiotherapy of advanced cervical cancer in condition of chemical polyradiomodification. Modern Oncology. 2004; 6.
- Lucely Cetina, et al. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. BMC Women's Health 2006.



Primer Submandibular Bez Malign Mukozayla İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoması: Olgu Sunumu

Primary Submandibular Gland Malign Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Case Report

Ferhat BOZKUŞ¹, İsmail İYENEN¹, İmran ŞAN¹, Muhammet Emin GÜLDÜR²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

ÖZET

Tükürük bezlerinin primer lenfomaları oldukça nadir görülür. Tükürük bezlerinin primer malign lenfomalarında ağırlıklı olarak B hücre tipi lenfomalar bulunur. Mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomaları B hücreli ektranodal non-Hodgkin lenfomalardır. MALT lenfomaları tükürük bezini tutan lenfomalar içinde en sık görülenidir. MALT lenfomalar gastrointestinal yol, tiroid ve tükürük bezleri gibi ektranodal bölgelerden kaynaklanır. MALT lenfomalarının tanı ve tedavisinde cerrahi eksizyonun önemli bir rolü bulunmaktadır. Kliniğimize boyunda ağrısız şişlik şikayetiyle başvuran, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda submandibular benign kitle ön tanısı ile opere edilen, cerrahi spesimenin histopatolojik incelemesi sonucunda primer submandibular bez kaynaklı malign MALT lenfoması tanısı konulan 65 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mukozayla ilişkili lenfoid doku lenfoması, submandibular bez, histopatolojik bulgular.

SUMMARY

Primary lymphomas of the salivary glands are uncommon. Primary malignant lymphomas of the salivary gland are predominantly B-cell type lymphomas. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas are B-cell extranodal non-Hodgkin's lymphomas. MALT lymphomas are the most common lymphomas involving the salivary glands. MALT- lymphomas arises in extranodal sites such as the gastrointestinal tract, thyroid and salivary glands. The surgical resection have a important role in the diagnosis and treatment of the MALT lymphomas. We present a 65 year old man with painless enlargement on the neck admitted to our clinic. As a result of the examination and tests the patient was operated with the first diagnosis of submandibular benign mass. MALT lenfoma of submandibular gland origin was diagnosed resulting in histopathological analysis of the surgical specimen.

Key Words: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, submandibular gland, histopathologic findings.

GİRİŞ

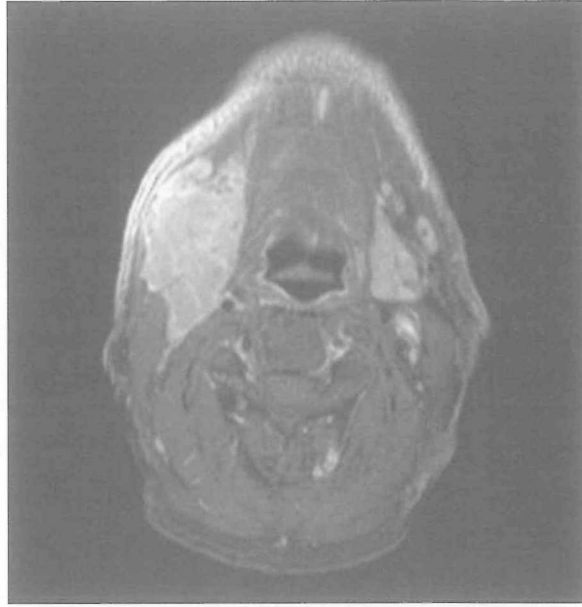
Lenfomaların primer olarak tükürük bezi dokusunda bulunması çok nadirdir. Lenfomalar tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık olarak %2-5'ini oluşturmaktadır. Lenfoma olgularının çoğunluğu majör tükürük bezlerinde bulunmaktadır. Sıklıkla parotis bezinde (%50-93) ve submandibular bezlerde bulunmaktadır (1). Bu lezyonlar arasında mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi ektranodal marjinal bölge B hücreli lenfomalar tükürük bezi kaynaklı lenfomaların muhtemelen en yaygın tipidir (2). MALT lenfomalar gastrointestinal yol, tiroid ve tükürük bezleri gibi ektranodal bölgelerden kaynaklanır (1). MALT'ın fizyolojik olarak bulunduğu terminal ileum ya da Waldeyer halkası gibi organlar nadiren tutulur. MALT'ın fizyolojik olarak bulunmadığı bölgelerdeki MALT lenfomalarının çoğu MALT oluşumuna neden olan infeksiyöz ya da otoimmün bir predispozan durumla ilişkilidir (3).

Bu çalışmada boyunda submandibular bölgede sert kitle ile başvuran ve cerrahi eksizyon sonrası submandibular bez kaynaklı malign MALT lenfoması tanısı konan 65 yaşındaki bir erkek hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniğine 65 yaşında bir erkek hasta boyun sağ tarafında altı aydan beridir bulunan ve gittikçe büyüyen ağrısız şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın anamnezinde terleme, ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetleri bulunmamaktaydı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ submandibular bölgede sert, mobil yaklaşık 6 x 6 cm boyutlarında kitle palpe ediliyordu. Hastanın diğer kulak burun boğaz muayeneleri ve endoskopik nazofarenks ve larenks muayeneleri normaldi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreleri normaldi.

Çekilen boyun ultrasonografi (USG)'sinde sağ submandibular düzeyde 41 x 25 mm boyutlarında lobule konturlu hipoeoik içerisinde hiperekojen alanlar izlenen solid kitle lezyonunun bulunduğu rapor edilerek manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirme önerilmiştir. Yapılan kontrastlı boyun MRG incelemesinde sağ submandibular bez boyutlarında artış olduğu, bezin antero-süperiorunda 2.1 x 1.4 cm ebatlı, oval şekilli, iyi sınırlı, düzgün konturlu, intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu öncesi gland parankimine göre heterojen hiperintens alan izlendiği belirtilerek pleomorfik adenom, adenit gibi tanıların düşünüldüğü ve IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası lezyonun heterojen kontrast tuttuğu belirtilmiştir (Resim 1,2).



Resim 1. Submandibular kitlenin aksiyal plandaki MR görünümü.



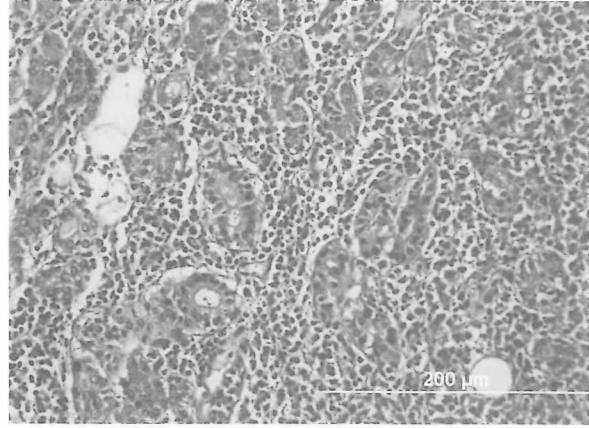
Resim 2. Submandibular kitlenin koronal plandaki MR görünümü.

Kitlenin ayırıcı tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İİAB sonucu benign sitolojik bulgular olarak rapor edildi. Bunun üzerine hasta submandibular bez kaynaklı pleomorfik adenom ön tanısı ile operasyona alındı. Operasyon sırasında submandibular bez kaynaklı kitle çıkarıldıktan sonra kitlenin hipoglossal sinir ve karotid arter etrafına yayılım göstermesi üzerine selektif boyun diseksiyonu yapılarak bu bölgedeki lezyonlar ve lenf nodları dikkatli bir şekilde diseke edilerek total olarak çıkarıldı. Bir tanesi submandibu-

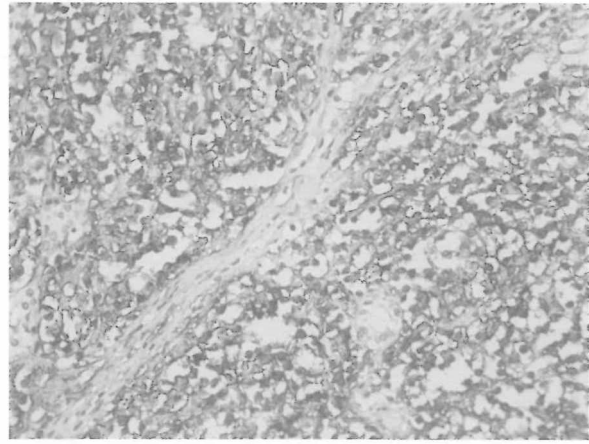
lar gland çevresinde olmak üzere altı adet lenf nodu çıkarıldı. Alınan spesimen histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Yapılan makroskopik incelemede 6 x 5 x 5 cm ölçülerinde dış yüzü lobüler görünümde submandibular gland izlendi. Materyalin kesitlerinde 3 x 2 x 2 cm ölçülerinde sınırları düzensiz çevre tükürük bezi dokusuna infiltre görünümde gri-beyaz renkli tümöral oluşum izlendi. Mikroskopik incelemede tümör dokusunun büyük çoğunluğunun normal lenfositlere göre hafifçe büyük hücrelerden oluştuğu görüldü. Bu hücrelerin kimi alanlarda tükürük bezine ait glandüler yapıları küçük gruplar halinde infiltre ettiği dikkati çekti. Ayrıca tümörde bol miktarda plazmosit ve az sayıda histiyositlerden daha büyük atipik görünümde hücreler izlendi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinin LCA, CD20 ile pozitif, CD15, CD5, CD3 ve pansitokeratin ile negatif olduğu saptandı. Bu bulgularla olgu Maltoma olarak değerlendirildi. Malign lenfoid hücrelerin tükürük bezi dışındaki yağlı dokuda ve perinöral alanlarda da izlendiği belirtildi (Resim 3,4). Lenf nodu incelemelerinde lenf nodlarında tutulum yoktu. Sjögren sendromu veya kuru göz açısından herhangi bir test yapılmamıştır. Hastanemizde medikal onkoloji kliniği bulunmadığından dolayı hasta medikal onkoloji kliniği bulunan ileri bir merkeze sevk edildi. İleri merkezde hastalığın evrelemesi için yapılan batın ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri normaldi. Yapılan kemik iliği biyopsisi normaldi. Hastanın medikal onkoloji kliniğince yapılan klinik evrelemesi Evre 1 olarak belirtildi. Hastaya medikal onkoloji tarafından siklofosfamid 750 mg/m² 1. gün, doksorubisin 50 mg/m² 1. gün, vinkristin 1.4 mg/m² 1. gün, metilprednizolon 100 mg per oral (PO) 1-5 gün, rituksimab 375 mg/m² 1. gün üç haftada bir olmak üzere altı kür verildi. Cerrahi operasyondan altı ay sonraki kontrol muayenesi normaldi. Hasta halen medikal onkoloji kliniğince takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Tükürük bezlerinin primer lenfomaları çok nadirdir (1,3,4). Tüm primer ektranodal malign lenfomaların % 5'inde majör tükürük bezleri etkilenmiştir. Bu ektranodal bulgular baş ve boyunda görülen kitlelerin klinik olarak tanısını karıştırabilir. Tükürük bezlerinin non-Hodgkin lenfomaları (NHL) çoğunlukla ağrısız, progresif büyüyen kitle olarak ortaya çıkar (4). Tükürük bezinin primer malign lenfomaları ağırlıklı olarak B hücreli lenfomalardır. Bu B hücreli lenfomalar MALT lenfoma, folliküler ve difüz büyük B hücreli lenfomalardan oluşur (1). Difüz büyük B hücreli lenfomalar tükürük bezi parankiminin yıkımı ve tükürük asininin interstisyel



Resim 3. Tükürük bezine ait kanal ve gland yapıları arasında difüz infiltrasyon gösteren atipik lenfoid hücreler izlenmektedir (H&E, X400).



Resim 4. Atipik lenfoid hücrelerde yaygın CD20 pozitifliği (CD20, X400).

inflamasyonu ile ilişkili infiltratif bir tümördür. Histopatolojik özellikleri sentroblastlar ya da immünoblastlara benzeyen büyük lenfoid hücreleri göstermektedir. Bazı olgularda bu tip lenfomalar birlikte bulunan ektranodal marjinal B hücreli lenfomaların (MALT tipi) transformasyonu ile ortaya çıkarlar. Folliküler lenfomalar tükürük bezlerinden daha çok baş-boyun bölgesindeki lenf nodlarında daha fazla ortaya çıkarlar (1). Tükürük bezinin ektranodal B hücreli lenfoması 55-65 yaş arasındaki yetişkinleri etkileyen nadir görülen bir neoplazmdır (1,5). Majör tükürük bezi lenfomalarının büyük çoğunluğu parotis bezinde ortaya çıkmaktadır (1,3,4,5). Hastamızdaki majör tükürük bezi lenfoması submandibular bezden kaynaklanıyordu. Tüm tükürük bezi tümörlerinin sadece yaklaşık %5'i malign lenfomalardan oluştuğu için biyopsiden önce primer tükürük bezi lenfomalarından nadiren şüphelenilir (1,3,4). Hastamızda cerrahi olarak eksizyon yapılmadan önce lenfomadan şüphelenilmemiştir.

Primer tükürük bezi lenfoması ilk başvuruda tükürük bezi büyümesi olması ve tükürük bezi parankiminin tutulumunu ve lenf nodu orijininin bulunmadığını gösteren patolojik tanıyı takiben ortaya konur (4). Tükürük bezi lenfomalarının çoğunluğu özellikle MALT lenfomaları gibi B hücre tipi NHL'dir (1-4). Hastamızın tanısı primer tükürük bezi kaynaklı malign MALT lenfomaydı. Bu lenfomalar esas olarak Sjögren ve miyoepitelyal sialadenit gibi infeksiyöz ya da immün süreçler nedeniyle oluşan kronik inflamasyon alanlarında ortaya çıkan ektranodal marjinal B hücreli lenfomalardır (4). Olguların %20'sinde MALT lenfomalar Sjögren sendromu ya da miyoepitelyal sialadenit ile ilişkilidir (3). Hastamızda Sjögren sendromuna ait belirti ve bulgular bulunmamaktaydı. Roh ev arkadaşının yaptığı çalışmada 12 primer tükürük bezi MALT lenfomalı hastanın yedisinde başlangıç olarak klinik muayene ve ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ile benign lezyon tanısı konmuştu (4). Toso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dokuz tükürük bezi MALT lenfomalı hastanın yedisine İİAB yapılmış fakat hiçbir MALT lenfoma tanısını sitolojik olarak doğrulamamıştır (3). Bizim olgumuzda da kitleden yapılan İİAB sonucu benign sitolojik bulgular olarak belirtilmişti. Bu nedenle doğru tanı yalnızca cerrahi spesimenlerin dikkatli bir histolojik incelemesi sonrası konabilir. Tükürük bezlerinin MALT lenfomaları diğer mukozal alanlar tutulmadan önce uzun süre lokalize kalabilirler. Hastalık yavaş ilerler ve çoğunlukla baş-boyun bölgesindeki servikal lenf nodlarını ya da mukozal alanları tutabilir (4).

Tükürük bezi MALT lenfomalarının tedavisi lezyon bölgesine ve hastalığın evresine bağlıdır (3). Klinik olarak MALT lenfomalarının çoğu teşhis sırasında lokalizedir. Uzun zaman boyunca lokalize kalır ve tek başına lokal tedavi ile tedavi edilebilir (6). Lokalize lenfomalı hastalar (Evre 1 ve 2) çoğunlukla cerrahi ve/veya radyoterapi gibi lokal tedaviyle tedavi edilir. Bununla birlikte Sicca sendromu bulunan hastalarda radyoterapi mukoziti ve ağız kuruluğunu artırabilir (3). Toso ve arkadaşları Evre 1 hastalığı bulunan dört hastada sadece cerrahi eksizyon uygulamışlar ve ortalama 32 aylık takipte herhangi bir rekürrens görülmediğini bildirmişlerdir (3). Takashi ve arkadaşları ileri tedavi olmaksızın sadece cerrahi eksizyon yapılan dokuz hastada klinik progresyon görülmediğini bildirmişlerdir (7). Bununla birlikte yakın zamanda baş ve boyun MALT lenfomala-

rında lokal tedavi sonrası yüksek oranda hastalık nüksünün görüldüğü de bildirilmiştir (8). Tek başına veya radyoterapi ya da cerrahiyle birlikte uygulanan kemoterapi gibi daha agresif tedavilerin bölgesel lenf nodlarına yayılım olan ya da yaygın hastalığı bulunan hastalarda düşünülmesi gerekir (3).

Sonuç olarak; primer submandibular bez lenfoması nadir görülen bir lezyon olmakla birlikte özellikle ileri yaştaki hastalarda submandibular kitlenin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Özellikle submandibular kitlenelerde İİAB ile tanı konamamışsa frozen sonucu lenfoma olarak gelse bile kitlenin total olarak eksizyonu ve varsa çevre dokulara yayılmış tümöral dokuların ve çevredeki lenf nodlarının diseksiyonu hem hastalığın tedavisi açısından hem de bölgesel lenf nodu tutulumunda daha ileri tedavilerin uygulanmasının gerekliliği açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Faur A, Lazar E, Cornianu M, Dema A, Lăzureanu C, Muresan A, et al. Primary malignant non-Hodgkin's lymphomas of salivary glands. *Rom J Morphol Embryol* 2009; 50:693-9.
2. Kojima M, Shimizu K, Nishikawa M, Tamaki Y, Ito H, Tsukamoto N, et al. Primary salivary gland lymphoma among Japanese: a clinicopathological study of 30 cases. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1793-8.
3. Toso A, Aluffi P, Capello D, Conconi A, Gaidano G, Pia F. Clinical and molecular features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas of salivary glands. *Head Neck* 2009; 31:1181-7.
4. Roh JL, Huh J, Suh C. Primary non-Hodgkin's lymphomas of major salivary glands. *J Surg Oncol* 2008; 97:35-9.
5. Precerutti M, Solcia M, Vercelli A, Azzaretti A, Draghi F, Rodolico G. Parenchymal and nodal salivary glands lymphomas: differential diagnosis by ultrasonography color and power Doppler. *International Congress Series* 2003; 1240:649-54.
6. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-64.
7. Takahashi H, Cheng J, Fujita S, et al. Primary malignant lymphoma of the salivary gland: a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:318-25.
8. Wenzel C, Fiebigler W, Dieckmann K, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area: high rate of disease recurrence following local therapy. *Cancer* 2003; 97:2236-41.



Primary Nasal Cavity Malignant Melanoma Presenting with Epistaxis

Epistaksis ile Başvuran Primer Nazal Kavite Malign Melanomu

Güze ÖZAL¹, Mutlu DOĞAN¹, Gülşah KAYGUSUZ², Güngör UTKAN¹, Bülent YALÇIN¹, Fikri İÇLİ¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

SUMMARY

Primary mucosal malignant melanoma in the nasal cavity and paranasal sinus is rare, and it has predominance in elderly patients with poor prognosis. It may lead nasal obstruction and/or epistaxis. A 46-year-old man was admitted to the hospital with three months of epistaxis. A black mass filling left nasal cavity was found on endoscopic examination. Histopathology with immunohistochemical staining revealed malignant melanoma. He had surgical resection since he had no distant metastasis. In here, mucosal malignant melanoma is discussed with review of the literature.

Key Words: Mucosal malignant melanom, malignancy in paranasal sinuses, nasal cavity malignant melanoma, epistaxis.

ÖZET

Nazal kavitede ve paranasal sinüste mukozal malign melanom nadirdir, yaşlılarda daha sıktır ve kötü seyirlidir. Nazal obstrüksiyona ve/veya epistaksise neden olabilir. Kırk altı yaşında erkek hasta üç aylık epistaksis ile hastaneye başvurdu. Endoskopik incelemede sol nazal kaviteyi dolduran siyah kitle saptandı. İmmünohistokimya boyama ile histopatolojide malign melanom saptandı. Uzak metastazı olmadığı için cerrahi rezeksiyon uygulandı. Burada, literatür gözden geçirilerek mukozal malign melanom tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mukozal malign melanoma, paranasal sinüs maligniteleri, nazal kavite malign melanoma, epistaksis.

INTRODUCTION

Malignant melanoma (MM) is a neoplasia caused by malignant transformation of the normal melanocytes. Skin is the most common site for migration of arising precursor melanocytes in the neural crest during first trimester of fetal life. Mucosal MM is a rare form which constitutes of 0.2-8% of all MMs (1). Head and neck are common sites for mucosal MM. Sinonasal mucosal MM is extremely rare and aggressive. It represents less than 1% of all MMs, and 2-8% all malignancies in the sinonasal tract (1). Nasal cavity is the most common site and generally occurs in patients 50 to 70 years of age without gender predominance (2-4). En-bloc resection with or without postoperative radiotherapy is generally preferred in most patients (3-6).

CASE REPORT

A 46-year-old male patient with epistaxis for three months was admitted. On physical examination, his performance status was 1 according to the Eastern Cooperative Oncology Group. He had a black mass filling left nasal cavity on endoscopic evaluation of nasal cavity and a cervical lymphadenopathy (LAP) with a diameter of 0.5 cm in size. A homogenous soft tissue mass, predominantly filling the left nasal space and maxillary sinuses which destroyed the nasal septum medially on magnetic resonance imaging (MRI) of the paranasal sinuses (PNS) and neck. There was also a cervical LAP with a diameter of 0.7 cm (Figure 1). Histopathology of the diagnostic tru-cut biopsy of the mass revealed MM. Immunohistochemical examination confirmed diagnosis of MM (Figure 2). Histologic appearance of the neoplastic cells comprised subepithelial solid groups, including atypical neoplastic cells with plasmocytoid eccentric nucleus and large eosinophilic cytoplasm with clear nucleoli and melanin pigmentation on staining of hematoxylin and eosin (H & E). The atypical cells which had diffuse cytoplasmic staining with Melan A and HMB45 had also weakly cytoplasmic staining with S100 by immunohistochemical staining. He had no distant metastases. The patient underwent endoscopic total tumor resection and adjuvant high dose interferon (20 MU/m², five days of a week, four weeks, then 10 MU/m², three days of a week, 48 weeks) was planned. He had progression of the cervical LAP (2 cm) in the first month of therapy. Fine needle biopsy of the LAP revealed metastasis of MM. He refused radical neck dissection. Temazolamide failed to control the disease. Palliative cervical radiotherapy was applied. He was given palliative chemotherapy, including dacarbazine

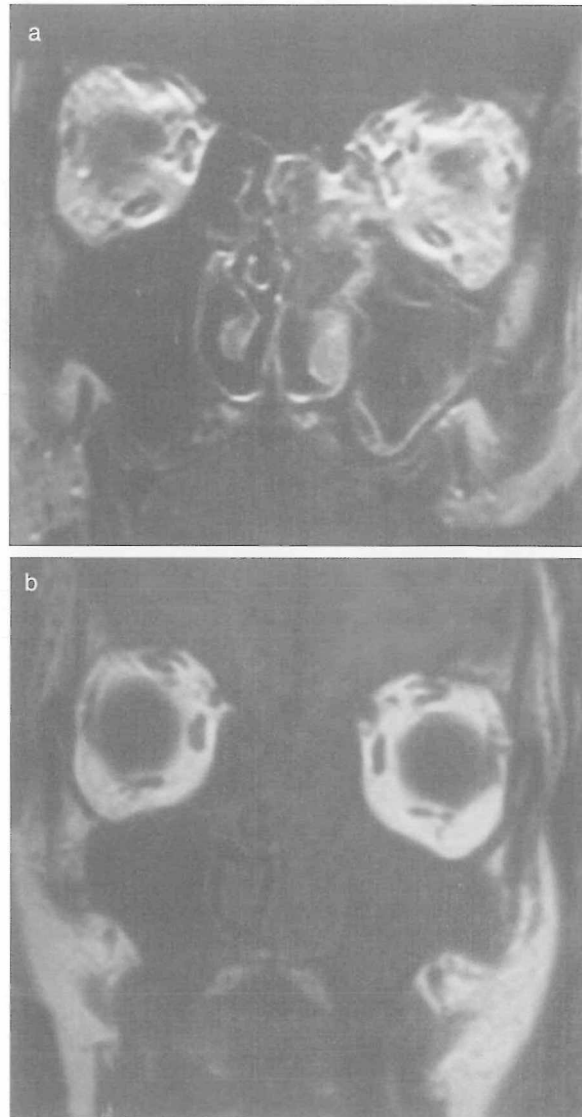


Figure 1. MRI of paranasal sinuses. Arrows show soft tissue mass, predominantly filling in the left nasal space on the coronal necks.

and cisplatin since he had intraabdominal LAP, liver and lung metastasis in the following days. However, he died because of progressive disease after 10 months of diagnosis.

DISCUSSION

Sinonasal mucosal melanoma (SNMM) is a rare disease. Diagnosis of mucosal melanoma is easier when melanin-rich tumor cells are identified on histologic examination. However, one third of the cases are weakly pigmented or lack pigment, and it makes diagnosis difficult (1). S-100, HMB-45 and Melan-A are the most common immunohistochemical stains for MM

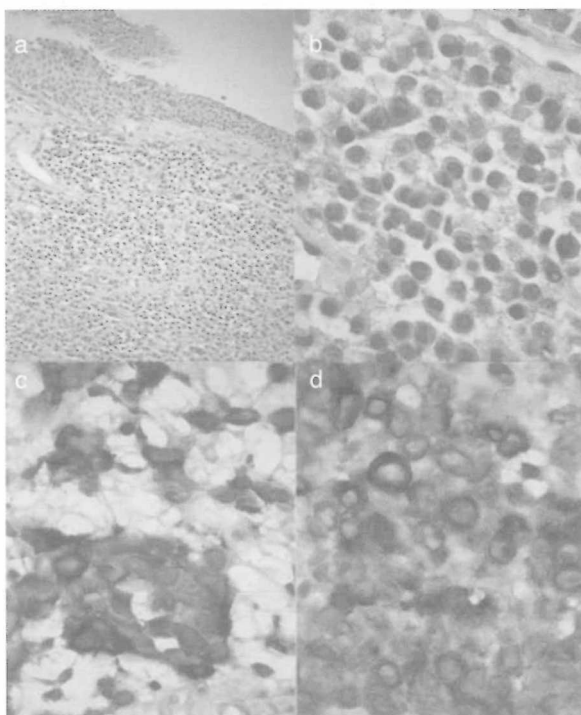


Figure 2. Microscopic view of the mass in the nasal cavity shows subepithelial solid groups including atypical neoplastic cells with plasmocytoid eccentric nucleus and large eosinophilic cytoplasm with clear nucleoli (A,B) (H & E x200, x1000). Atypical neoplastic cells which were diffuse cytoplasmic staining with Melan A and HMB45 by immunohistochemical staining (C,D), (x1000, x1000).

(1,3,4). All of them were positive in our patient. Treatment of SNMM is controversial, since data is based on case reports and small patient populations in the literature. However, surgery is preferred in resectable lesions. Endoscopic resection of the lesion failed to control the disease in our patient.

Our patient had cervical LAP which was resistant to systemic therapy. In contrast to squamous cell carcinoma, primary MM of the nasal cavity and paranasal sinuses metastasize less frequently to cervical lymph nodes whereas distant metastasis is more frequent. Regional lymph node metastasis rate was reported as 0-6% in SNMM cases (1,5,7).

It was claimed that SLNB might have had prognostic importance as a staging tool in mucosal head and neck MM (8). However, it needs further investigation before application of sentinel lymph node biopsy (SLNB) as a routine part of staging. We did not apply SLNB to our patient because of smaller size of cervical LAP on physical examination at diagnosis besides its

unclear role. However, elective neck dissection is also unclear since it has low rate of regional lymph nodes metastasis at presentation (2).

Conventional radiotherapy fractionation schedules may be ineffective because of the ability of melanoma cells to repair sublethal damage. So, higher doses per fractionation may lead better outcomes in SNMM (1). Adjuvant radiotherapy may improve locoregional control of the disease, especially in higher risk groups. Radiotherapy may also have role in palliation of the symptoms. However, our patient did not benefit from palliative radiotherapy.

Adjuvant therapy is controversial. However, adjuvant systemic therapies such as interferon might contribute to better outcomes because of higher risk of hematogenous metastasis (6). We started adjuvant interferon, but our patient had progression of cervical LAP during treatment.

Five year overall survival rate was reported as 15.6% (1). Our patient died because of aggressive disease progression in the first year despite systemic therapies.

In conclusion, primary mucosal MM in the nasal cavity is a rare entity with poor prognosis. The rarity of SNMM makes it difficult to determine the most appropriate treatment modality. Treatment of the patients should be individualized.

REFERENCES

1. Cheng YF, Lai CC, Ho CY, Shu CH, Lin CZ. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases. *J Chin Med Assoc* 2007; 70:24-9.
2. Bridger AG, Smee D, Baldwin M, et al. Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses. *ANZ J Surg* 2005; 192-7.
3. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:626-30.
4. Vinod S, Hedge KK. Melanotic nasal malignant melanoma- a rare case report. *Ind J Radiol Imag* 2006; 691-93.
5. Tiwari D, Plater M, Partridge R, et al. Primary malignant melanoma of the nose: a rare cause of epistaxis in the elderly. *Age and Ageing* 2005; 653-54.
6. Wagner M, Morris CG, Werning JW, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:43-48.
7. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24:247-57.
8. Starek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: a new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Research* 2006; 16:423-7.



Unusual Presentation of Hepatocellular Carcinoma That Mimics Epigastric Hernia: A Case Report

Epigastrik Herniyi Taklit Eden Hepatoselüler Karsinomun Olağan Dışı Yerleşimi: Olgu Sunumu

Melih AKINCI¹, Zafer ERGÜL¹, Kerim Bora YILMAZ¹, Engin ÖLÇÜCÜOĞLU¹, Hakan KULAÇOĞLU¹

¹ SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

SUMMARY

A case of a 72-year-old woman with painful abdominal-wall mass which presented with hepatocellular carcinoma of medial segment of the left hepatic lobe that mimics epigastric hernia without abdominal incision is described. Hepatic carcinoma herniation that mimics epigastric hernia is unusual because of the lack of published cases similar to this one. In addition, the published other malignant herniation cases is briefly reviewed.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, epigastric hernia, abdominal-wall mass.

ÖZET

Abdominal insizyon olmadan karaciğer sol lob medial segmentteki hepatoselüler karsinomun ağrılı karın duvarı kitlesi ile epigastrik herniyi taklit ettiği 72 yaşında kadın hasta sunulmuştur. Buna benzer bir olgunun yayınlanmamış olması bu epigastrik herniyi taklit eden hepatik karsinom fıtıklaşmasını ilginç yapmaktadır. Ek olarak yayınlanmış diğer malign herniasyon olguları kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, epigastrik herni, karın duvarı kitlesi.

INTRODUCTION

A wide variety of ventral hernias may occur as painful abdominal-wall masses. The causative factors are related to the condition of the patient, the main disease and if it is incisional hernia, also related to the surgical techniques and postoperative complications. The herniation of the malignant left hepatic lobe through the abdominal wall without incisional hernia is a very rare condition.

Solitary tumors in the hernia sacs in other than inguinal location has been very rarely reported. One case of solitary fibrous tumor of peritoneum in midepigastric ventral hernia and another case with isolated clear cell adenocarcinoma in scar endometriosis mimicking an incisional hernia were reported (1,2). We would like to report the first case with painful abdominal-wall mass which presented with hepatocellular carcinoma of medial segment of the left hepatic lobe that mimics epigastric hernia without abdominal incision.

CASE REPORT

A 72-year old woman was admitted to our clinic with a palpable epigastric mass which had been realized five years ago. At the beginning, the mass was mobile and approximately 2 cm in diameter with no pain. In the following four years the size of the mass increased to 5 cm in diameter and became painful and immobile. Six months ago, she went to the doctor with these complaints and her abdominal ultrasonography was normal except left renal 22 mm, 24 mm cortical cysts and grade I hepatosteatorosis. Her superficial abdominal ultrasonography revealed 55 x 34 x 61 mm mass which was protruding from 13 mm fascial defect, 4 cm superior to the umbilicus. That clinical presentation was interpreted as omental herniation. Although surgery was the recommended therapy it was delayed for six months due to her pneumonia. After this period her control abdominal ultrasonography showed left renal 24 mm, 37 mm cortical cysts, grade II hepatosteatorosis and supravescical-prevesical fluid accumulation. Her superficial abdominal ultrasonography revealed 55 x 34 x 61 mm mass which was protruding from a 14 mm fascial defect, 5 cm superior to the umbilicus. At that time the situation had been interpreted as incarcerated omental herniation that did not change by the valsalva maneuver. Tumor markers were negative and the surgery was planned. In laparotomy it was observed that the mass which protruded through a 15 mm abdominal fascia defect was originating from the fourth segment of left hepatic lobe (Figure 1,2). The only content of the hernial sac was the hepatic tissue, stuck by the edges of fascia. There was not any other content such as omentum. The mass was transected with little hepatic tissue for pain relief and pathologic examination. With further exploration ascites fluid and peritoneal carcinomatosis was observed and irregular left ovarian 2 cm nodule was palpated but there were no other palpable hepatic mass. Postoperative control abdominal computed tomography revealed right perihepatic, supravescical peritoneal thickness and a 10 mm cyst in left ovary region, multiple left renal cortical cysts and no other hepatic masses. The biggest of the multiple lymphadenopathies was 15 mm in diameter and was located at the left gastric region of anterior gastric cardia (Figure 3). The patient had no postoperative complications and was discharged at postoperative eighth day. The pathological examination of specimen was reported as hepatocellular carcinoma.

DISCUSSION

In the presented case, epigastric hernia was the presumed diagnosis because of the location of the



Figure 1. Irregular hepatic mass in the transected hernial sac.



Figure 2. Irregular hepatic mass originated from the fourth segment of left hepatic lobe.

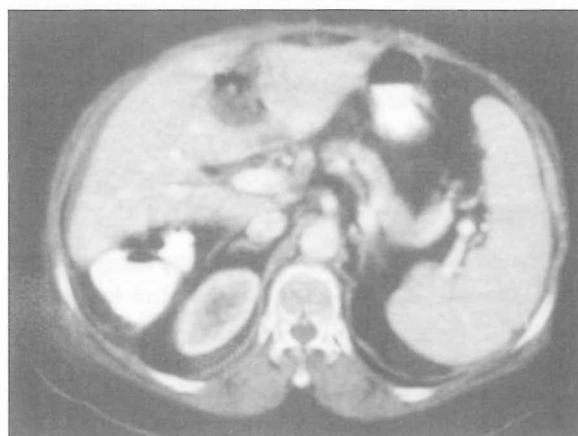


Figure 3. The resected area showed on the fourth segment of left hepatic lobe.

mass. A mass becomes painful particularly if the hernia causes incarceration or strangulation. Indeed an incisional hernia is generally considered, especially when there is a previous laparotomy. However there was no previous laparotomy or any surgical incision in this case. Convenient history with hernia, physical examination and radiologic findings of this painful mass were interpreted as an epigastric hernia and surgery was planned for herniorraphy.

The case reported illustrates an instance of hepatocellular carcinoma (HCC) as a semi mobile mass which grew up into the abdominal wall. Its presentation was unique as it displayed an epigastric hernia and presented in the anterior abdominal wall. Tumor markers were negative and there was no intra-abdominal pathology in preoperative radiologic screening. Indeed HCC is one of the most common malignant tumors worldwide that it was estimated with 21.000 new cases for 2008 and a serious malignancy associated with a historical 5-year survival rate of less than 5% (3,4). The major etiologies and risk factors for the development of HCC are well defined and some of the multiple steps involved in hepatocarcinogenesis have been elucidated in recent years. Despite these scientific advances and the implementation of measures for the early detection of HCC in patients at risk, patient survival has not improved during the last three decades (5). This is due to the advanced stage of the disease at the time of clinical presentation and limited therapeutic options. Although the therapeutic options and staging of HCC are out of this case report, we want to point out that ascites and numerous tumors of various sizes in the abdominal serosa, omentum, and diaphragm which were positive in the case were indicators of disseminated diseases. As well as HCC with massive peritoneal dissemination as in our case is also an unusual presentation (6).

In literature there were few reports of hepatic herniation and all of these herniations were due to incisional defect or trauma. In one an incarcerated incisional hernia associated with medial segment of the left hepatic lobe and in other a traumatic handlebar hernia associated with herniation of the liver was reported (7,8). As seen in these kinds of reports the herniated hepatic tissue was also normal. Hepatic herniation as the mass of HCC without trauma and incisional herniation is very rare condition and only special to this case.

Tumours have been described in umbilical, para-umbilical, femoral, and incisional herniae, and also

in enterocoeles (9). Colonic cancer, usually arising in the sigmoid, is the most common cancer found in any hernia, but prostate, pancreas, ovary, bile duct, tonsil, stomach, pericardium, skin, appendix, bladder and thymus malignancies have also been reported (9). The malignant tumour and hernia togetherness has been generally reported to be localized in the groin area. However only less than 0.5% of inguinal hernia cases have malignant tumours in their hernial sacs (10). Besides there were few reports of solitary tumors in the hernia sacs of other abdominal regions. In one report, solitary fibrous tumors of peritoneum in midepigastic ventral hernia demonstrating plump spindle cells with keloidal collagen and in other one isolated clear cell adenocarcinoma in scar endometriosis 30 years after an open tubal sterilization mimicking an incisional hernia were reported (1,2). However in these cases abdominal wall layers thickening due to the malignant infiltration mimic hernias and there were no herniation of abdominal contents. Besides the second one had previous surgery that does not match with our report. Indeed Lejars classified the malignant tumors presenting in inguinal hernias into three groups based on the anatomical relationship with the hernia sac: intra-saccular, saccular (primary or metastatic lesions involving the peritoneum of the sac), and extra-saccular (11). These two cases had saccular tumours that are different than this report which had an intrasaccular one.

There are also reports as contrast with this case that hepatic hernia mimics tumor as supradiaphragmatic liver due to the diaphragmatic herniation mimics a pulmonary tumor (12,13). However in our search hepatic carcinoma herniation that mimics epigastric hernia is sole in literature.

REFERENCES

1. Lee JR, Hancock SM, Martindale RG. Solitary fibrous tumors arising in abdominal wall hernia sacs. *Am Surg* 2001; 67:577-81 (PMID: 11409807).
2. Harry VN, Shanbhag S, Lyall M, Narayansingh GV, Parkin DE. Isolated clear cell adenocarcinoma in scar endometriosis mimicking an incisional hernia. *Gynecol* 2007; 110:453-4 (PMID: 17666631).
3. Gish R, Marrero JB, Tong MJ. Medical therapies to extend survival in hepatocellular carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6:1-14 (PMID 18833600).
4. Gish RG, Baron A. Hepatocellular carcinoma (HCC): current and evolving therapies. *Drugs* 2008; 11:198-203 (PMID: 18311657).
5. Blum HE. *Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention*.

- World J Gastroenterol* 2005; 11:7391-400 (PMID: 16437707).
6. Otsuki Y, Shimizu S, Hosoda Y, Nagasawa M, Sato Y, Kobayashi H. Hepatocellular carcinoma with mesothelioma-like dissemination. *Pathol Int* 2005; 55:738-44 (PMID: 16271087).
 7. Abci I, Karabulut Z, Lakadamyali H, Eldem HO. Incarceration of the left hepatic lobe in incisional hernia: a case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2005; 11:169-71 (PMID: 15877251).
 8. Talwar N, Natrajan M, Kumar S, Dargan P. Traumatic handle-bar hernia associated with hepatic herniation: a case report and review of the literature. *Hernia* 2007; 11:365-7 (PMID: 17262174).
 9. Slater R, Amatya U, Shorthouse AJ. Colonic carcinoma presenting as strangulated inguinal hernia: report of two cases and review of the literature. *Tech Coloproctol* 2008; 12:255-28 (PMID: 17262174).
 10. Ruiz-Tovar J, Ripalda E, Beni R, Nistal J, Monroy C, Carda P. Carcinoma of the sigmoid colon in an incarcerated inguinal hernia. *Can J Surg* 2009; 52: E31-32 (PMID: 19399196).
 11. Lejar J. Neoplasmes herniaires et peri-herniaires. *Gaz Hosp* 1889; 62:801-11.
 12. Huang CS, Hsu WH, Hsia CY. Supradiaphragmatic ectopic liver: delayed traumatic hepatic hernia mimics pulmonary tumor. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:277-8 (PMID: 17546566).
 13. Oshiro H, Kaneshima H, Kakau T, Fukuhara H, Nakamura H, Saito A. Liver herniation simulating a benign lung tumor. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33:1155-9 (PMID: 8544392).



Association of Carcinoma of the Breast and Meningioma: Report of a Case and Review of the Literature

Meme Kanseri ve Menenjiom İlişkisi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Yasemin BENDERLİ CİHAN¹, Figen ÖZTÜRK²

¹ SB Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Bölümü,

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

SUMMARY

The incidence of meningioma shows a recent increase in patients with breast cancer. The increased risk of developing meningioma was reported to be 1.57-1.90 times after breast cancer. Carcinoma of the breast is the second most common cause of intracranial metastases (after carcinoma of the lung). It is therefore important to differentiate a solitary brain metastasis from a meningioma. A review of the literature was presented with emphasis on the association between breast cancer and meningioma, which indicates a possible hormonal relationship. In this paper we report a case of meningioma which subsequently developed in a patient with primary breast carcinoma.

Key Words: Breast cancer, meningioma, cranial metastases.

ÖZET

Meme kanserinde menenjiom görülme riski 1.57-1.90 kat daha fazladır. Meme kanseri akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta beyine metastaz yapan tümördür. Bundan dolayı, menenjiomun metastaz ile ayırt edilmesi önemlidir. Bu iki hastalık hormona duyarlı olmasından dolayı birlikte görülebileceğinden takip yaparken diğeri ile karşılaşılabileceği düşünülmelidir. Bu yazıda, meme kanseri tanısı ile takip edilen hastada gelişen menenjiomun meme kanseri ile olası ilişkisi incelendi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, menenjiom, beyin metastazi.

INTRODUCTION

The incidence of meningioma shows a recent increase in patients with breast cancer (1). The increased risk of developing meningioma is reported to be 1.57-1.90 times after breast cancer according to data from Swedish Cancer Registry and from the United States Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program (2). It is important to differentiate a solitary brain metastasis from a meningioma. A hormonal re-

lationship between meningioma and brain cancer has also been suggested (3,4). The menstrual cycle and/or pregnancy may be related to the rapid increase of meningiomas (5). In this paper we report a case of meningioma which subsequently developed in a patient with primary breast carcinoma. Knowledge of this association is important in the differential diagnosis of patients with breast cancer who develop central nervous manifestations.

CASE REPORT

On January 2005, a 50-year-old woman presented complaining of a right sided (in the upper-external quadrant) breast lump. After radical mastectomy, pathological diagnosis confirmed an invasive duct carcinoma, histological Grade III, 7/19 lymph node metastases (Figure 1). Hormonal assessment of the tumor revealed it to be both ER and PR receptor strongly positive (Figure 2). Positive p53 nuclear immunoreactions and strongly positive Her-2 over expression by immunohistochemically staining were observed. Extension studies showed no evidence of metastatic disease.

Our patient received four cycles of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide 600 mg/m², methotrexate 40 mg/m², 5-Fluorouracil 600 mg/m² every 21 days. The patient received a five-week course of radiotherapy and continuously received treatment by tamoxifen of recent.

Three years later, in February 2008 the patient complained of recent headache, nausea and vomiting. She showed no symptoms or signs at that time. MRI demonstrated on intensely enhancing extra-axial dural based lesion. Post contrast axial (a) FS T1W1 showed an intensely enhancing extra-axial dural-based lesion in the left cerebellopontine angle, (b) in addition a second lesion was also seen at the posterior falx (Figure 3). No other metastatic lesion was detected by abdominal ultrasound examination or chest X-ray. Tumor markers (CEA, Ca15-3) were all within normal ranges.

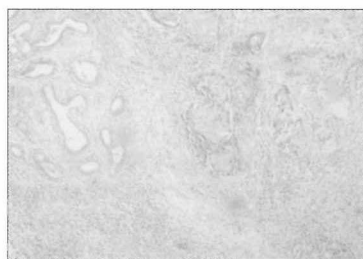


Figure 1. Histopathological examination of the right breast tumor.

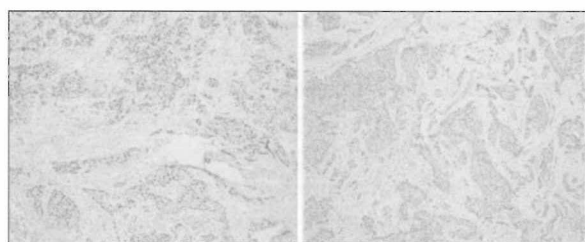


Figure 2. Immunohistochemical examination of the right breast cancer by PR and ER.

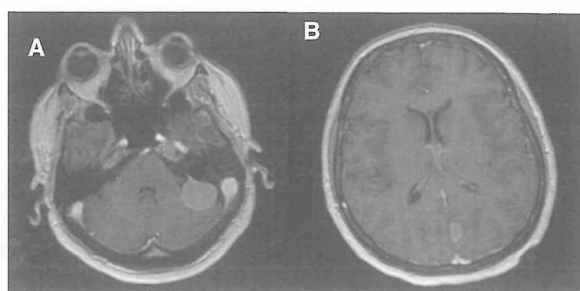


Figure 3. Postcontrast axial (A) FST1WI show an intensely enhancing extra-axial dural based lesion in the left cerebellopontine angle. A small lesion is also seen at the posterior falx (B).

The MRI findings suspected meningioma. However, there was a possibility of solitary brain metastases. MRI demonstrated a circumscribed lesion in left cerebella pontine and falx. The lesion was excised successfully in our case.

Histologically, the brain tumor was composed of spindle cell proliferation and increasing collagen bundles. It was a transitional type benign meningioma (Figure 4). ER was positive, PR was weakly positive also in this tumor (Figure 5). The patient made a good recovery after the initial surgery for breast cancer.

DISCUSSION

It has been reported that breast cancer is the second most common cause of intracranial metastasis (4). Therefore, patient who has symptoms and shows signs suggesting a space-occupying lesion of the



Figure 4. Histopathological examination of the brain tumor.

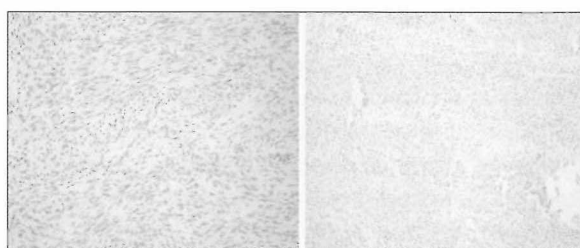


Figure 5. Immunohistochemical examination of the meningioma by PR and ER.

central nervous system after the diagnosis is usually presumed to have metastatic (3). Although, there are many exceptions such as a chronic subdural hematoma, cerebrovascular disease, carcinomatous meningitis and primary tumors of the brain including meningiomas may simulate metastases to the brain (4).

It is important to differentiate a CNS metastasis from a meningioma. Computed tomography (CT), MRI and angiography may be useful diagnostic imaging modalities for this type of tumor (3,4,6,7). A tumor is homogeneously enhanced in MRI image; whereas a metastatic tumor is not homogeneously enhanced. Meningiomas are dural based, well circumscribed, extra-axial mass displacing the brain. Intense homogeneous contrast enhancement is seen after intravenous contrast administration.

The unique association of carcinoma of the breast cancer with meningioma was first pointed in 1975 (1). As noted by Jacops and co-workers, there are some interesting similarities between meningioma and breast and genital cancer (8). They each occurred more frequently in women and occurred most commonly in the fifth and sixth decade. They pointed out that meningiomas are benign, curable and account for as many as 20% of all cerebral tumors. 10% of patients with stage IV breast cancer demonstrated brain metastases. Cerebral meningioma required craniotomy, while breast cancer metastases were probably best treated with surgery, radiation therapy and chemotherapy.

Many case reports will be required to clarify the hormonal association between breast cancers and meningiomas (1,4,8). The relationship between pregnancy and the menstrual cycle and rapid progression of symptoms in patients with meningiomas is well known. There is general agreement that these tumors enlarge during pregnancy (8).

Estrogen and progesterone receptor in meningiomas has been proved (9-11). Some of the meningiomas were reported to express more than estrogen. While Donnell et al. noted an increase in ER receptor protein in intracranial meningioma (10). Tilzer et al. reported large amounts of PR receptors for this nervous system tumor (11).

Rona et al. reported that 64% of 33 meningiomas examined some level of progesterone receptor messenger RNA expression with which the immunohistochemistry data correlated well (12). Blankenstein et al. reported estrogen receptor was independent expression of progesterone receptor in human meningioma (13).

The resected meningioma in this report expressed weakly positive PR in spite of just like the hormone receptor status of the primary breast cancer in the present patient. Patients with a history of breast cancer, intracranial masses with radiological features consist of meningioma should be evaluated surgically. The lesion in the brain may be a meningioma or a metastatic lesion. As we reported here, a patient who has symptoms and signs suggesting a space-occupying lesion of the cranial nervous system after treatment for breast cancer does have not always brain metastases.

REFERENCES

1. Schenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. Nervous system neoplasms association and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology* 1975; 25:705-21.
2. Ahsan H, Neugut AI, Bruce J. Association on malignant brain tumors and cancers of other sites. *J Clin Oncol* 1995; 13:2931-5.
3. Rubinstein AB, Schein M, Reichenthal E. The Association of carcinoma of the breast with meningioma. *Surgery Gynecology and Obstetrics* October 1989; 16:334-6.
4. Smith FP, Slavik M, Macdonald JS. Association of breast cancer with meningioma. *Cancer* 1978; 42:1992-4.
5. Bickerstaff E, Small R, Guest IA. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958; 21:89-91.
6. Markopoulos CH, Sampalis F, Givalos N, Gogas H. Association of breast cancer with meningioma. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:332-4.
7. Michelsen JJ, New PJ. Brain tumor and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32:305-7.
8. Goffin J. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. Review article *Clin Neurol Neurosurg* 1986; 88:169-75.
9. Jacops D, McFarlane MJ, Holmes FF. Female patients with meningioma of the sphenoid ridge and additional primary neoplasms of the breast and genital tract. *Cancer* 1987; 60:3080-2.
10. Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurgery* 1979; 50:499-502.
11. Tilzer LL, Plapp FV, Evans JP, Stone D, Alward K. Steroid receptor proteins in human meningiomas. *Cancer* 1982; 49:633-6.
12. Rona SC, Danuta G, Kathleen D, Peter MB. Progesterone receptor expression in meningiomas. *Cancer Res* 1993; 53:1312-6.
13. Blankenstein MA, Koehorst SG, van der Kallen CJ, Jacops HM, van Spiel AB, Donker GH, et al. Estrogen receptor independent expression of progestin. *Biol Chem Mol Biol* 1995; 53:361-5.



Myelodysplastic Syndrome with Complex Cytogenetic Abnormalities and Immunocompromised in Two Siblings

Miyelodisplastik Sendromlu İki Kardeşte Kompleks Sitogenetik Anormallik ve Ağır İmmün Yetmezlik

Özlem ŞAHİN BALÇIK¹, Nafiye HELVACI², Murat ALBAYRAK³, Osman YOKUŞ⁴,
Funda CERAN⁵, Simten DAĞDAŞ⁵, Gülsüm ÖZET⁵

¹ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,

² SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği,

³ SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ANKARA

⁴ SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İSTANBUL

⁵ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ANKARA

Dear Editör,

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal hematological disorder leading to impaired proliferation and differentiation of the multipotent hematopoietic stem cells (1). Cytogenetic abnormalities are reported in about half of the patients. The most common chromosomal defects are partial or complete deletions of chromosome 5, 7, 20, and trisomy of chromosome 8 (2). Patients with MDS frequently have immune abnormalities (IA) including autoimmune disorders, functional and quantitative abnormalities of T-cells, B-cells, and natural killer lymphocytes. Decreased total T-cells and CD4+ cells, reduced ratio of CD4+/CD8+ cells, impaired production of lymphokines, impaired T-cell and B-cell interactions, reduced T-cell response to mitogens, impaired natural killer cell activity, defective adherence, locomotion, diapedesis, and chemotaxis of granulocytes, impaired antibody dependent and lectin induced polymorphonuclear cytotoxicity, and both hypergammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia are observed in patients with MDS (3-8). IA may contribute significantly to the development of disseminated infections. Recurrent infections and transformation to acute leukemia are the major causes of death in patients with MDS (9,10). In this report, we describe MDS with complex cytogenetic abnormalities/*del(11)(q23)* in two immunocompromised siblings. Patients' characteristics are summarized in Table 1.

They had to be hospitalized for intravenous antibiotic therapy because of recurrent infections. They had persistent pancytopenia and required several blood cell transfusions and intravenous immunoglobulin. They were diagnosed with MDS refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia (RC-MLD) (11). Any matched donor for bone marrow transplantation couldn't be found. The male patient and his sister died four and three months after the diagnosis, respectively. The chromosome abnormality at *del(11)(q23)* involving the mixed lineage leukemia (MLL) gene has been observed in acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, and myelodysplastic syndrome. It is suggested that *del(11)(q23)* band/MLL gene has an important role in normal hematopoietic cell growth and the differentiation and the rearrangement of MLL gene lead to the dysregulation of

Table 1. Characterization of patients.

Sex	Sibling 1	Sibling 2
	Male	Female
Age (year)	30	42
Symptoms	Neutropenic fever, weakness, epistaxis	Neutropenic fever, skin lesion on her face
Physical exam	Multiple infective skin lesions on extremities, no organomegaly	Infective skin lesion on her face, no organomegaly
HB g/dL	8.2	10.2
WBC x109/l	2.05	1.0
NEU x109/l	1.43	0.2
PLT x109/l	20	28
IgG g/l (7-16)	1.4	2.0
IgM g/l (0.4-2.3)	0.2	0.18
IgA g/l (0.7-4)	0.18	0.24
MDS Subtype*	** RC-MLD	** RC-MLD
Cytogenetic abnormalities	<i>trp(1)(q25qter), del(11)(q23)</i>	<i>der(1), del(6)(p22), del(11)(q23), der(20)</i>
Survey (Month)	4	3
Cause of death	Sepsis	Sepsis

* Myelodysplastic syndrome.

** Refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia.

differentiation along both lymphoid and myeloid pathways. *del(11)(q23)* abnormalities are associated with unfavorable prognosis. Patients with *del(11)(q23)* chromosomal deletions often exhibit a more severe disease course and shortened survival (12). Harbott et al. reported that 15/16 AML and 5/12 MDS patients with deletion *del(11)(q23)* died with a median overall survival of 14.1 months (13). Both of the siblings were living in central Anatolia region (Corum) and survived on farming. They had no exposure to the industrial and chemical substances. Nevertheless, herbicides and white soil (involving asbestos or zeolite) may play a role in the development of MDS. Immunocompromised state associated with MDS and certain chromosomal abnormalities seemed to be related with unfavorable prognosis. These cases presented here draw attention to the importance of IA and cytogenetic abnormality of *del(11)(q23)* in MDS. Studies including large amounts of cases are required to evaluate the familial association of cytogenetic abnormality of *del(11)(q23)* and immunocompromised state in MDS.

REFERENCES

- 1 De Angelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1195-208.
- 2 Vallespi T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme C, Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83:258-75.
- 3 Srivannaboon K, Conley M, Coustan-Smith E, Wang WC. Hypogammaglobulinemia and reduced numbers of B-cells in children with myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:122-5.
- 4 Fontana L, De Sanctis G, Bottari V, Petti MC, Mandelli F. Defective antibody-dependant and ectininduced polymorphonuclear cytotoxicity in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1990; 75:46-9.
- 5 Economopoulos T, Economidou J, Giannopoulos G, Terzoglou C, Papagergiou E, Dervenoulas J, et al. Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1985; 38: 908-11.
- 6 Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone JA. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. 1. Serum Immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol* 1986; 63:143-7.
- 7 Baumann MA, Milson TJ, Patrick CW, Libnoch JA, Keller RH. Immunoregulatory abnormalities in myelodysplastic disorders. *Am J Hematol* 1986; 22:17-26.

- 8 Mazzone A, Porta C, Fossati G, Gritti D, Mazzuchelli I, Rivevuti G. Granulocyte dysplasia and dysfunction, and CD11/CD18 defects in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996; 23:267-75.
- 9 Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90:338-44.
- 10 Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999; 340:1649-60.
- 11 Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, Matutes E, Head D, Vardiman JW, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 1*, Lyon, IARC Press, 2001: 62-73.
- 12 Bain BJ, Moorman AV, Johansson B, Mehta AB, Secker-Walker LM. Myelodysplastic syndromes associated with del(11)(q23) abnormalities. European del(11)(q23) workshop participants. *Leukemia* 1998; 12:834-9.
- 13 Harbott J, Mancini M, Verellan-Dumoulin C, Moorman AV, Secker-Walker LM. Hematological malignancies with a deletion of del(11)(q23) del(11)(q23): cytogenetic and clinical aspects. European del(11)(q23) workshop participants. *Leukemia* 1998; 12:823-7.