

Effects of Tamoxifen on Premenopausal Breast Cancer Patients in Terms of Anxiety, Depression, Quality of Life and Sexual Satisfaction

Premenapozal Meme Kanseri Hastasında Tamoksifenin Anksiyete, Depresyon, Yaşam Kalitesi ve Cinsel Doyum Üzerine Etkisi

Ahmet Alacacıoğlu¹, Eda Ülger¹, Umut Varol¹, İbrahim Yıldız¹, Tarık Salman¹, Vedat Bayoğlu¹, Ahmet Dirican¹, Murat Akyol¹, Yaşar Yıldız¹, Yüksel Küçükzeybek¹, İnci Alacacıoğlu², Mustafa Oktay Tarhan¹

¹Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training And Research Hospital, Department Of Medical Oncology, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylul University, Faculty Of Medicine, Department Of Hematology, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29/09/2014 Dergiye Kabul Tarihi:05/12/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.72692

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada premenapozal meme kanserli hastalarda tamoksifenin etkilerini, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi ve cinsel doyumları açısından belirlemek amaçlandı.

Yöntem: Adjuvan tamoksifen kullanan 67 premenapozal meme kanserli kadın çalışmaya dahil edildi ve veriler yüz yüze görüşme sırasında bir dizi formlar kullanılarak toplandı. Çalışmada, sosyo-demografik bilgi formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS), Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği (GRCDÖ) ve Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QoL-C30) uygulandı.

Bulgular: Hastaların %46.26'sında depresyon, %40.29'unda yüksek seviyede anksiyete saptandı. Fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal işlevsellik ve global yaşam kalitesi alt skorları, anksiyete seviyeleri yüksek hastalarda düşük bulundu. Depresyon skorları yüksek olan hastalarda, fiziksel işlevsellik ve global yaşam kalitesi alt skorları dışındaki tüm işlevsellik skalaları istatistiksel olarak düşük bulundu. Anksiyete seviyeleri yüksek olan hastalarda, tüm GRCDÖ alt skorları yüksekti. Fakat istatistiksel olarak fark sadece iletişim, doyum, dokunma ve anorgasmi alt skorlarında gözlemlendi. Depresyon seviyeleri yüksek olan hastalarda tüm GRCDÖ alt skorları yüksekti. Fakat istatistiksel olarak fark sadece iletişim, doyum, dokunma ve anorgasmi alt skorlarında gözlemlendi.

Sonuç: Meme kanseri ve uzun dönemli adjuvant tedaviler, hastaların sadece klinik durumlarını değil psikososyal ve psikoseksüel durumlarını da etkilemektedir. Bu nedenle, bu durumların farkında olunması, meme kanserli hastaların yaşam kalitesini yükseltecektir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon; Anksiyete; Yaşam kalitesi; Cinsel doyum; Meme kanseri

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to determine the effects of tamoxifen on premenopausal breast cancer patients in terms of anxiety, depression, quality of life (QoL) and sexual satisfaction.

Methods: Sixty-seven premenopausal patient with breast cancer using adjuvant tamoxifen were participated in the study and the data were collected by using a series of forms that completed during face-to-face interviews. The form that consists of socio-demographic characteristics of the patients, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) and European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QoL-C30) were applied to the participants.

Results: We determined that 46.26% of the patients had depression and 40.29% had high anxiety levels. Physical, role, cognitive, emotional and social functioning and global QoL subscores were also found to be low in patients whose anxiety levels were high. In patients whose depression scores were high, all the functioning scales, except physical functioning scale and global QoL subscores of EORTC-QLQ-C30 were found statistically significantly low. All the GRISS subscores were higher in the patients whose anxiety levels were high. However, statistical significance was observed only in the communication, satisfaction, touch and anorgasmi subscores. All the GRISS subscores were higher in the patients who had high depression level. But the statistical significance was found only in communication, satisfaction, touch and anorgasmi subscores.

Conclusion: Breast cancer and its long-term adjuvant treatments affect not only the patients' clinical status but also their psychosocial and psychosexual aspects. Therefore, being aware of these aspects and management of them may increase the quality of life of breast cancer patients.

Key words: Depression; Anxiety; Sexual satisfaction; Quality of life; Breast cancer



Introduction

Breast cancer (BC) is the second most common cancer and the second leading cause of cancer deaths in women (1). Treatment of breast cancer contains three main modalities; surgery, radiotherapy and chemotherapy (2). Besides, hormonal therapy has also an important role in the treatment of breast cancer. Among the hormonal agents, tamoxifen is the most commonly used drug in the premenopausal setting. Tamoxifen can be administered as adjuvant, neoadjuvant or palliative intent.

Although breast cancer patients have high survival rate mainly because of the developments in medical technology and understanding its tumor biology, treatment-related side effects may still lead to physical and psychological distress in the breast cancer survivals (3,4). In one of the study, psychiatric disorders were observed in about half (47%) of the cancer patients (5). Depression and anxiety in cancer patients were also estimated ranging from 1.5% to 50% and from 20% to 50%, respectively (6,7). Depression and anxiety rates are highly correlated in women with BC and most of them suffer from both types of symptoms (8). Breast cancer patients with depression and anxiety often increase physical side effects and may experience reduced quality of live (QoL) (9). Additionally, many studies showed that there was a significant correlation between sexual problems and reduced QoL among younger BC survivors (10,11). Moreover, these negative mood states significantly increase the risk of mortality in women with BC (12).

Tamoxifen, an anti-estrogenic agent, improves survival of premenopausal early-stage breast cancer female patients. It often results in menopausal symptoms, permanent infertility or the need to delay pregnancy (13-15). However, it is still unclear whether tamoxifen has a positive or adverse effect on sexual functioning (16,17). In a related study with limited number of patients, it is revealed that treatment with tamoxifen may not lead to contribute sexual problems (18). On the contrary, when vaginal smears were obtained before and after tamoxifen treatment, it is found that this drug has estrogen agonist effect on vaginal mucosa (19). So, treatment with

tamoxifen may cause vaginal atrophy and problems with sexual desire.

Especially in recent years, despite the increase in the number of studies examining the psychosocial and psychosexual changes in the women diagnosed with breast cancer, there are few studies that investigated the effects of tamoxifen with respect to these aspects. So, we aimed to evaluate the effects of adjuvant tamoxifen treatment on anxiety, depression, QoL and sexual satisfaction of the premenopausal breast cancer patients.

Materials and Methods

Patient Selection

Sixty-seven premenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen in medical oncology clinics of Izmir Katip Celebi University Atatürk Research and Training Hospital were enrolled in this study. Breast cancer patients who did not have a partner were excluded. Seventy-one eligible women with breast cancer were asked to participate in the study and four of them denied answering the questionnaires. So, 67 patients were selected for this study.

Data collection

The data were collected using a series of forms completed during face-to-face interviews by trained interviewers for determination of the psychological status, sexual satisfaction, and quality of life of the patients. The participants were informed about the study. Informed consent was applied and no interview was conducted without the written consent of the patient. Participants were asked to complete four questionnaires. The first form consisted of questions regarding *the socio-demographic characteristics and medical history of the patients*.

The second form was the *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* The Hospital Anxiety and Depression Scale is a self-assessment scale that has been developed and found to be a reliable instrument for detecting states of depression and anxiety in the setting of a hospital medical outpatient clinic. It is suggested that the introduction of HADS into general hospital practice would facilitate the large task of detection and



management of emotional disorder in patients under investigation and treatment in medical and surgical departments. This scale is made up of 14 items consisting of HADS-A (Anxiety, 7 questions) and HADS-D (Depression, 7 questions) subscales (20). Each item on the questionnaire is scored from 0-3 and this means that a person can score between 0 and 21 for either anxiety or depression and an overall total score ranging from 0 to 42 with higher scores indicating greater levels of depression and anxiety. The HADS was translated in to Turkish by Aydemir O. et al (21). After satisfied validity and reliability studies, it was reported as a suitable tool for the Turkish population. The reliability coefficient of the anxiety and depression HADS subscales for the Turkish patient group was 0.85 and 0.78, respectively (21).

The third form was the *Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)*. The Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (22) is a 28-item questionnaire used to evaluate the quality of the sexual life and sexual dysfunction. It has two different types for males and females. The female form includes 7 subscales as frequency, communication, satisfaction, avoidance, touch, vaginismus and anorgasmi. The male form includes impotence and premature ejaculation instead of anorgasmi and vaginismus. A score of 5 points or higher in any category reveals sexual dysfunction. A validation and reliability study of GRISS in Turkish population was done by Tugrul C. et al (23). In our study we used only the female form.

The fourth form was *European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QOL-C30)*: The EORTC QOL-C30 is a questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients. It consists of 30 items that measure the quality of life of cancer patients into three major domains: functional scales, global health/quality of life and symptom scales (24). Functional scales consist of physical (five items), social (two items), emotional (four items), role (two items) and cognitive (two items) items. Quality of Life scale consists of two items. There are also nine symptom scales associated with fatigue (three items), nausea and vomiting (two items), pain (two items), dyspnea, insomnia, appetite loss, diarrhea and constipation (one each

items) (25). A validation and reliability study of EORTC-QOL-C30 in Turkish population was done by Beser and Oz (26).

Statistical analysis

All data were analyzed by using SPSS for Windows version 20.0. Descriptive statistics summarized frequencies and percentages for categorical variables, mean and standard deviation for continuous variables. Independent samples T-tests were used to compare categorical variables. A value of $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

The mean age of breast cancer patients was 42.7 ± 4.7 (range, 34–50). Among the patients, local disease (44.8%) and locally advanced disease (55.2%) was nearly equally distributed. Most of the patients (71.6%) had primary education while only 6% of them were graduated from university. Thirty-seven patients (55.2%) had cancer history in their families. The demographic and clinical characteristics of the 67 female breast cancer patients were shown in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Demographic and Clinical Characteristics	Patients (n=67)
Age (mean $\pm$ SS) (min-max)	42.7 $\pm$ 4.7 (34-50)
Education	
Primary Education	48 (71.6%)
High School	15 (22.4%)
University	4 (6%)
Monthly income	
<1000 TL	29 (43.3%)
$\geq$ 1000 TL	38 (56.7%)
Cancer History of Family	
Yes	37 (55.2%)
No	30 (44.8%)
Type of Surgery	
Modify Radical Mastectomy	30 (44.8%)
Breast Conservation Surgery	37 (55.2%)
Disease Stage	
Local Disease	30 (44.8%)
Locally Advanced Disease	37 (55.2%)

The mean HADS-A and HADS-D scores of the patients were 8.85 ± 6.53 and 6.79 ± 5.91 , respectively. The mean global quality of life score was 61.07 ± 32.51 , fatigue score was 50.5 ± 38.81 and pain score was



24.38±29.5. The vaginismus and anorgasmi scores (3.32±1.72, 3.94±2.48) were found higher than the other subscores of GRISS. Among all, 46.26% of the patients showed results above the cut-off for depression and 40.29 % had high anxiety above the cut-off. The mean scores of HADS, EORTC-QLQ-C30 and GRISS of the patients were shown in Table 2.

Table 2. The mean scores of HADS, EORTC-QLQ-C30 and GRISS of the patients

	mean±SD
HAD Anxiety score	8.85±6.535
HAD Depression score	6.79±5.915
Total HAD	15.64±11.43
Physical functioning	65.84±24.95
Role functioning	72.28±33.08
Cognitive functioning	63.93±36.44
Emotional functioning	58.95±35.74
Social functioning	66.66±37.93
Global quality of life	61.07±32.51
Fatigue	50.5±38.81
Pain	24.38±29.05
Nausea and vomiting	21.64±34.93
Dyspnea	17.99±29.2
Insomnia	27.36±40.17
Appetite loss	22.88±36.33
Constipation	14.42±29.14
Diarrhea	6.96±24.29
Financial problems	29.84±41.49
Avoidance	2.4±2.12
Frequency	2.78±1.13
Vaginismus	3.32±1.72
Satisfaction	2.04±1.7
Communication	2.17±1.81
Anorgasmi	3.94±2.48
Touch	2.4±2.29

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction

EORTC- QoL-C30: European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30

The comparison of the EORTC-QLQ-C30, GRISS scores and anxiety levels of the patients were shown in Table 3 and 4. It was determined that physical, role, cognitive, emotional and social functioning and global

Table 3. Comparison of the EORTC QLQ-C30 scores and anxiety levels of the patients

<i>Physical functioning</i>		
anxiety ≥ 10	57.38±26.17	0.021
anxiety <10	71.5±22.68	

<i>Role functioning</i>		
anxiety ≥ 10	59.5±35.32	0.008
anxiety <10	80.9±28.83	
<i>Cognitive functioning</i>		
anxiety ≥10	52.47±35.93	0.03
anxiety <10	71.6±35.14	
<i>Emotional functioning</i>		
anxiety ≥ 10	36.11±31.9	0.001
anxiety <10	74.37±29.6	
<i>Social functioning</i>		
anxiety ≥ 10	58.64±39.5	0.156
anxiety <10	72.08±36.27	
<i>Global quality of life</i>		
anxiety ≥ 10	44.14±32.26	0.001
anxiety <10	72.49±27.62	
<i>Pain</i>		
anxiety ≥ 10	26.54±27.4	0.62
anxiety <10	22.9±30.35	
<i>Nausea and vomiting</i>		
anxiety ≥ 10	20.9±34.46	0.9
anxiety <10	22.08±35.67	
<i>Dyspnea</i>		
anxiety ≥ 10	24.69±33.13	0.119
anxiety <10	13.33±25.64	
<i>Insomnia</i>		
anxiety ≥ 10	41.97±44.9	0.013
anxiety <10	17.5±33.75	
<i>Appetite loss</i>		
anxiety ≥ 10	24.68±36.5	0.741
anxiety <10	21.66±36.63	
<i>Constipation</i>		
anxiety ≥ 10	11.1±24.45	0.448
anxiety <10	16.66±32.02	
<i>Diarrhea</i>		
anxiety ≥ 10	8.64±27.09	0.64
anxiety <10	5.83±22.5	
<i>Financial problems</i>		
anxiety ≥ 10	39.5±44.37	0.118
anxiety <10	23.3±38.63	

EORTC- QoL-C30: European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30

QoL subscores were low in the patients whose anxiety levels were high whereas pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, diarrhea subscores were higher in the patients who has high anxiety levels. When we analyzed the results in terms of EORTC-QLQ-C30, we found statistical significance in the physical, role, cognitive and emotional functioning, global QoL and insomnia subscores of the patients (Table 3). All the GRISS subscores were found higher in the patients whose anxiety levels were high. However, statistical significance was found only in the communication, satisfaction, touch and anorgasmi subscores (Table 4).



Table 4. Comparison of the GRISS scores and anxiety levels of the patients

	Patient	p
<i>Frequency</i>		
anxiety ≥ 10	3.1 $\pm$ 0.9	0.061
anxiety <10	2.57 $\pm$ 1.19	
<i>Communication</i>		
anxiety ≥ 10	2.7 $\pm$ 1.75	0.026
anxiety <10	1.7 $\pm$ 1.75	
<i>Satisfaction</i>		
anxiety ≥ 10	2.7 $\pm$ 1.9	0.008
anxiety <10	1.6 $\pm$ 1.3	
<i>Avoidance</i>		
anxiety ≥ 10	2.93 $\pm$ 2.13	0.094
anxiety <10	2.05 $\pm$ 2.06	
<i>Touch</i>		
anxiety ≥ 10	3.22 $\pm$ 2.69	0.014
anxiety <10	1.84 $\pm$ 1.82	
<i>Vaginismus</i>		
anxiety ≥ 10	3.31 $\pm$ 1.64	0.963
anxiety <10	3.3 $\pm$ 1.78	
<i>Anorgasmi</i>		
anxiety ≥ 10	4.72 $\pm$ 2.26	0.033
anxiety <10	3.41 $\pm$ 2.5	

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction

The comparison of the EORTC-QLQ-C30, GRISS scores and depression levels of the patients were shown in Table 5 and 6. In the patients whose depression scores were high, all the functioning scales, except physical functioning scale, and global quality of life subscores of EORTC-QLQ-C30 were found statistically significantly low. All the symptom subscores were found high in the patients who had high depression levels. The result was also similar with respect to anxiety level, all the subscores of GRISS were determined higher in the patients whose depression levels were high. Statistically significant difference was observed only in pain, dyspnea, insomnia, appetite loss and financial problems (Table 5). All the GRISS subscores were higher in the patients who had high depression level. But statistical significance was found only in communication, satisfaction, touch and anorgasmi subscores (Table 6).

Table 5. Comparison of the EORTC-QLQ-C30 scores and depression levels of the patients

	Patient	p
<i>Physical functioning</i>		

depression ≥ 7	60.77 $\pm$ 24.56	0.124
depression <7	70.2 $\pm$ 24.8	
<i>Role functioning</i>		
depression ≥ 7	62.37 $\pm$ 35.87	0.022
depression <7	80.82 $\pm$ 28.27	
<i>Cognitive functioning</i>		
depression ≥ 7	45.43 $\pm$ 35.9	0.001
depression <7	79.85 $\pm$ 28.8	
<i>Emotional functioning</i>		
depression ≥ 7	39.25 $\pm$ 33.27	0.001
depression <7	75.9 $\pm$ 28.64	
<i>Social functioning</i>		
depression ≥ 7	53.2 $\pm$ 40	0.006
depression <7	78.24 $\pm$ 32.31	
<i>Global quality of life</i>		
depression ≥ 7	47.04 $\pm$ 30.7	0.001
depression <7	73.15 $\pm$ 29.28	
<i>Pain</i>		
depression ≥ 7	34.9 $\pm$ 33.14	0.005
depression <7	15.28 $\pm$ 21.59	
<i>Nausea and vomiting</i>		
depression ≥ 7	26.88 $\pm$ 39.35	0.257
depression <7	17.12 $\pm$ 30.46	
<i>Dyspnea</i>		
depression ≥ 7	28.49 $\pm$ 35	0.005
depression <7	8.79 $\pm$ 19.3	
<i>Insomnia</i>		
depression ≥ 7	40.86 $\pm$ 46.9	0.01
depression <7	15.73 $\pm$ 29.26	
<i>Appetite loss</i>		
depression ≥ 7	33.32 $\pm$ 43.03	0.028
depression <7	13.88 $\pm$ 26.87	
<i>Constipation</i>		
depression ≥ 7	17.2 $\pm$ 32.06	
depression <7	12.03 $\pm$ 26.6	0.473
<i>Diarrhea</i>		
depression ≥ 7	28.49 $\pm$ 35	0.862
depression <7	8.79 $\pm$ 19.3	
<i>Financial problems</i>		
depression ≥ 7	40.86 $\pm$ 46.11	0.043
depression <7	20.36 $\pm$ 34.98	

EORTC- QoL-C30: European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30

Table 6. Comparison of the GRISS scores and depression levels of the patients

	Patient	P
<i>Frequency</i>		
depression ≥ 7	2.9 $\pm$ 1.06	0.170
depression <7	2.6 $\pm$ 1.18	
<i>Communication</i>		
depression ≥ 7	2.7 $\pm$ 1.69	0.025
depression <7	1.7 $\pm$ 1.8	
<i>Satisfaction</i>		
depression ≥ 7	2.64 $\pm$ 1.92	0.006
depression <7	1.53 $\pm$ 1.3	



<i>Avoidance</i>			
depression ≥ 7	2.72 $\pm$ 2.11	0.265	
depression <7	2.13 $\pm$ 2.12		
<i>Touch</i>			
depression ≥ 7	3.15 $\pm$ 2.55	0.011	
depression <7	1.75 $\pm$ 1.85		
<i>Vaginismus</i>			
depression ≥ 7	3.71 $\pm$ 1.81	0.081	
depression <7	2.9 $\pm$ 1.58		
<i>Anorgasmi</i>			
depression ≥ 7	4.69 $\pm$ 2.44	0.02	
depression <7	3.29 $\pm$ 2.35		

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction

Discussion

In BC, patients may experience physical loss, emotional distress, destruction in family, work and social roles. It may also cause uncertainty about changes in a woman's body image and treatment options. Besides, these intense and long-time treatments and its adverse effects could lead to psychosocial and sexual problems and could result in reduced quality of life for breast cancer patients (27). As cancer is a chronic disease, the quality of life can be affected in various dimensions including the physical, psychological, social, functional and sexual (28). In this study, we evaluated depression, anxiety, quality of life and sexual satisfaction of the premenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen.

In women with early breast cancer, the prevalence of depression, anxiety or both in the year after diagnosis is about twice that of the general female population. We found that 46.26% of the patients showed results above the cut-off level for depression and 40.29% had high anxiety levels. In a study conducted by Pandey et al. (2), depression range was found as low as 16.2%. Lim et al. reported that nearly 60% of cancer patients may experience feelings of anxiety and depression (29) whereas Thewes et al found that 32% of the patients showed results above the cut-off level for depression and 14% had high anxiety levels (30).

In our study we also examined the relation between depression and anxiety level, and quality of life. We found that the women with high anxiety levels had low physical, role, cognitive, emotional and social functioning and global quality of life subscores. In the patients whose depression scores were high, all

the functioning scales, except physical functioning scale, and global quality of life subscores of EORTC-QLQ-C30 were found statistically significantly low. All the symptom subscores were found high in the patients who had high depression levels. Statistical significance was determined only in pain, dyspnea, insomnia, appetite loss and financial problems.

Tamoxifen improves survival for premenopausal women diagnosed with early-stage breast cancer. However, it also have many unpleasant side-effects including menopausal hot flashes, other vasomotor symptoms, cognitive problems, loss of bone-mineral density, changes in body image and sexual function, vaginal dryness and altered plans for child-bearing (31). The drug has estrogen agonist effect and theoretically, treatment with tamoxifen could result in vaginal atrophy and problems with desire (32). But it is unclear that whether tamoxifen has a favorable or unfavorable effect on sexual functioning (33).

Sexual satisfaction of the patients who were treated with adjuvant tamoxifen according to depression and anxiety levels was also analyzed in this study. All the patients who had high depression and anxiety levels had higher subscores of GRISS. Statistical significance was in communication, satisfaction, touch and anorgasmi subscores of the patients who had higher depression and anxiety levels. Schover et al. stated that the women who had received adjuvant chemotherapy had higher incidence of sexual dysfunction (vaginal dryness, dyspareunia and decreased libido) than the women who were treated with either adjuvant tamoxifen or no additional systemic therapy. It was also determined that the incidence of sexual dysfunction in women treated with tamoxifen was similar with the patients who did not receive any systemic therapy (34). In the study of McCaughan et al., it is found that the women who were treated with hormonal therapy did not experience significantly different levels of sexual dysfunction than the women who were not treated with hormonal therapy (35). Similarly, Ganz et al. examined the relation between tamoxifen usage and sexual functioning in breast cancer survivors and they revealed no difference in sexual functioning between women treated with or



without tamoxifen (36). In contrast with these studies, Joanne et al observed that women treated with tamoxifen could experience symptoms of sexual dysfunction (19).

Limited number of the patients and different follow-up intervals of the patients were the major limitations of our study. The other limitation was we didn't know the anxiety and depression scores of the patients before using tamoxifen. However, detailed analysis of the effects of adjuvant tamoxifen treatment on our premenopausal breast cancer patients gave us important clues about how to identify these problems and manage them before they were apparent. In conclusion, breast cancer and its long-term adjuvant tamoxifen treatment affects not only the patients' clinical status but also their psychosocial and psychosexual aspects. Thus, being aware of these aspects and taking precautions may increase the quality of the breast cancer patients.

Conflict of Interest: None

References

1. Breast cancer resource center facts and figures, 2001. American Cancer Society Web site. Available at <http://www.cancer.org>. Accessed July 31, 2001
2. Pandey M, Sarita GP, Devi N, et al. Distress, anxiety and depression in cancer patients undergoing chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2006;4:68
3. Brem S, Kumar NB. Management of treatment-related symptoms in patients with breast cancer: current strategies and future directions. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:63-71
4. Epplein M, Zheng Y, Zheng W et al. Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. *J Clin Oncol* 2011;29:406-12
5. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J. The prevalence of psychiatric disorder among cancer patients. *JAMA* 1983;297:751-5
6. Trask P. Assessment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute: Monographs* 2004;32:80-92
7. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: Their nature, associations and relation to quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 2002;14:3137-48
8. Pumo V, Milone G, Iacono M, et al. Psychological and sexual disorders in long-term breast cancer survivors. *Cancer Manag Res* 2012;4:61-5
9. Badger T, Sergin C, Dorros SM, Meek P, Lopez AM. Depression and anxiety in women with breast cancer and their partners. *Nurs Res* 2007;56:44-53
10. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3322-30
11. Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 1999;86:1768-74
12. Schou I, Ekeberg O, Ruland CM, Sandvik L, Karesen R. Pessimism as a predictor of emotional morbidity one year following breast cancer surgery. *Psycho-Oncology* 2004;13:309-20
13. Early Breast Cancer Trialists Group Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96
14. Early Breast Cancer Trialists Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67
15. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei R, et al. For the Zoladex Early Breast Cancer Collaborative Research Association group. Goserelin versus cyclophosphamide and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-35
16. Boccardo F, Bruzzi A, Rubagtti G, et al. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. *Oncology* 1981;38:281-5
17. Ferrazzi E, Carlei G, Mattarazzo R, et al: Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *BMJ* 1977;1:1351-2
18. Thors CL, Broeckel JA, Jacobsen PB. Sexual functioning in breast cancer survivors. *Cancer Control* 2001;8:442-8
19. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, Knapp DL, Ryan E, Rowland JH. Effect of Tamoxifen on Sexual Functioning in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1488-92
20. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70
21. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8:280-7
22. Rust J, Golombok S. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1986;15:157-65
23. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin standardizasyon çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1993;4:83-8
24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:365-76
25. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, In third edition ed, 2001
26. Beser N, Öz F. Kemoterapi alan lenfomalı hastaların anksiyete-depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2003;7:47-58
27. Palson M-BE, Norberg A. Breast cancer experiences of nursing care with the focus on emotional support: The implication of a nursing intervention. *Journal of Advanced Nursing* 1995;21:277-85
28. Henson HK. Breast Cancer and Sexuality. *Sexuality and Disability* 2002;20:261-75
29. Lim CC, Devi MK, Ang E. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc* 2011;9:215-35



30. Thewes B, Meiser B, Duric VM, et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 2005;6:581-8
31. Fallowfield LJ, Leaity S, Howell A, et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:189-99
32. Anllo LM. Sexual life after breast cancer. *J Sex Marital Ther* 2000;26:241-8
33. Simes R, Coates A. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? *Monogr Natl Cancer Instit* 2001;30:146-52
34. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, et al. Partial mastectomy and breast reconstruction: A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer* 1995;75:54-64
35. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 1996;19:308-19
36. Ganz PA, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results Cancer Res* 1998;152:396-411



Matched comparison of p53, c-erb B2 and bcl-2 markers in breast cancer tissue and fine needle aspiration biopsy materials

Meme karsinomlarında p53, c-erb B2 ve bcl-2 işaretleyicilerinin doku kesitinde ve ince iğne aspirasyon biyopsi materyallerinde karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Esin Cengiz Boduroğlu, Sultan Çiğdem Irkkan, Tulu Ayata Kebat

Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:28/08/2014 Dergiye Kabul Tarihi:08/01/2015 Doi: 10.5505/aot.2014.48568

ÖZET

Amaç: Meme karsinomlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi tanının ve bir kısım prognostik parametrenin belirlenmesi için cerrahi biyopsinin yerine uygun bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada ardışık gönderilen 100 mastektomi spesmeninde tümörden ince iğne aspirasyon biyopsi yöntemi ile elde edilen örnekte p53, bcl-2, c-erb B2 immün boyamaları yapılmış ve doku boyamaları ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Yöntemler: Doku fiksasyonu ve takibi aşamaları sonucu antijenitede gelişebilecek değişikliklerin önlenmesi için doku kesitleri frozen yöntemle çalışılmıştır.

Bulgular: Frozen kesitlerde yeterlilik %98.67, ince iğne aspirasyon biyopsisi materyallerinde yeterlilik %99 olarak bulunmuştur. Her üç antikörün doku ve ince iğne aspirasyon biyopsisi boyanmaları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Sitolojik materyalde p53 duyarlılığı düşük (%50) olmakla birlikte özgüllük yüksek bulunmuştur (%92.3). Diğer antikörler için hem duyarlılık hem de özgüllük yüksek bulunmuştur (sırasıyla bcl-2 için %89.2 ve %92.5, c-erb B2 için %84.1 ve %89.6).

Sonuç: Bu bulgular ışığında meme karsinomlarında p53, bcl-2, c-erb B2 sitolojik materyalde güvenle kullanılabilir ancak p53 boyamasında duyarlılık düşük olduğu için yalancı negatif sonuç verebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; Sitoloji; p53; c-erb B2; bcl-2

ABSTRACT

Objective: Fine needle aspiration (FNA) is accepted to be an appropriate alternative to surgical biopsy both for diagnosis and definition of some prognostic parameters in breast cancer. In this study, p53, bcl-2 and c-erb B2 immunoreactivity of 100 consecutive cases that both FNA and mastectomy performed were compared.

Methods: Frozen samples of tissue were used in the study in order to eliminate the effects of the tissue processing.

Results: The adequacy of samples was 98.67% for the tissue sampling and 99% for the FNA materials. There were statistically significant relationship between tissue and cytologic material for each of the three markers ($p<0.05$). The sensitivity of p53 in cytologic material was quite low (50%) but sensitivity was high (92.3%). The sensitivity and the specificity for both bcl-2 and c-erb B2 were high (sensitivity 89.2%, 84.1% and specificity 92.5%, 89.6%, respectively).

Conclusion: Fine needle aspiration biopsy material could be used safely to determine p53, bcl-2, c-erb B2 in breast cancer, but it has to be kept in mind that the p53 specificity is quite low and p53 staining in cytologic material could lead to false negative results.

Key words: Breast cancer; Cytology; p53; c-erb B2; bcl-2

Giriş

Günümüz tıp uygulamalarında maliyet hesapları önem kazanmıştır. Pahalı ve uzun zaman alabilecek tanı yöntemlerini, doğruluğu ve güvenilirliği gösterilmiş daha kısa zamanda sonuçlanan ve daha ucuza mal olan yöntemlerle değiştirmek oldukça cazip

görülmektedir. Meme karsinomlarında ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) tanısal amaçla insizyonel veya eksizyonel biyopsinin yerine geçebilen uygun ucuz ve kolay bir alternatif olduğu kabul edilmektedir (1-3). Doğruluğu %90'lara ulaşmaktadır (4,5). Ancak meme karsinomlarında artık tedaviye başlarken yalnızca tanının belirlenmiş olması



yetmemektedir. Kanser tanısı hücrel antijenlerin ve reseptörlerin gösterilmesi ile desteklenebilmekte ve böylece tedavinin şekillendirilmesi mümkün olmaktadır (6). Biyopsi materyallerinde hormon reseptörleri ile birlikte karsinogenezde rolü olduğuna inanılan ve prognostik önemleri netleşmemiş olsa da prognostik parametreler ile yakın ilişkisi bulunan bazı işaretleyicilerin ve prediktif belirleyicilerin de çalışılması gerekebilmektedir (7-10). Bu noktadan yola çıkarak çalışmamızda meme karsinomlarında sıklıkla araştırma konusu olan p53, bcl-2, c-erb B2 işaretleyicileri (11-16) immünohistokimya (İHK) boyama yöntemi kullanılarak, frozen kesit ve İİAB materyallerinde çalışılmış ve boyanma sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada seçilen antikolar hücre içinde değişik yerleşime sahip olup, yerleşim yerinin sitolojik materyalde zorluğa neden olup olmadığının da değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Patoloji Laboratuvarına Eylül 1997-Aralık 1999 tarihleri arasında ardışık gönderilen, meme karsinomu nedeniyle mastektomi uygulanmış 100 adet olguya ait, rezidü tümör içeren mastektomi materyali dahil edilmiştir.

Olgulara ait cinsiyet, yaş, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren klinik bilgiler hastane dosyalarından ve patoloji raporlarından alınmıştır. Laboratuvarımıza gelen rezidü tümör içeren mastektomi spesmenlerindeki tümöral dokulardan saklanmak üzere frozen kesitleri alınmış, İİAB yapıp, yayma preparatlar hazırlanmıştır. Frozen kesitler fikse edilmeden, yayma preparatlar ise -20°C'de saf asetonda fikse edilerek derin dondurucuda -20°C de boyamaların yapılacağı zamana kadar saklanmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

Dondurucudan çıkarılan frozen kesitler ve yayma preparatlar oda sıcaklığında 10 dakika saf aseton ve ardından 10 dakika tris tampon (pH: 7.6) çözeltide bekletilmiştir. Protein bloğu takiben, anti- bcl-2 antikoru (monoklonal, mouse 1/1000, Biogenex, USA), anti-p53 antikoru (mono-

clonal, mouse, clone DO-7 konsantre, 1/3000, DAKO Glostrup DENMARK) ve anti-c-erb B2 antikoru (Monoklonal, mouse, clone CD11 konsantre, 1/250, Biogenex, USA uygulanmış, buzdolabında +4 °C en az 18 saat inkübasyona bırakılmıştır. Yirmi dakika biotinlenmiş multilink (Biogenex, USA) sekonder antikoru takiben 20 dk alkalen fosfataz konjuge streptovidin label (Biogenex, USA) uygulanmıştır. Her aşamada ara yıkamalar tris tampon ile yapılmıştır. New fuchsin substrat (Biogenex, USA) damlatılarak 40 dakika bekletilmiş ve distile su ile yıkanıp, Mayer's hematoksilin ile zıt boyama yapılmıştır.

İHK boyama sonuçları ışık mikroskopunda incelenmiştir. Bcl-2 için dokudaki lenfositler internal pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Tümör hücrelerindeki sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. P53 ile yalnızca nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilirken, c-erb B2 ile membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. c-erb B2 ile sitoplazmik boyanmalar pozitiflik olarak kabul edilmemiştir. Ancak bütün materyallerde antikor dilüsyonu ile giderilemeyen, protein blok kullanılmasına ve +4 °C de uzun inkübasyona rağmen myoepitelyal boyanma izlenmiştir. Boyamalar yapılırken p53 ve c-erb B2 pozitif olduğu bilinen meme karsinomu örnekleri pozitif kontrol ve antikor aşaması tampon solüsyon ile değiştirilerek negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

İHK boyamalarda pozitiflik oranları semi-kantitatif olarak yüzde değerleri belirlenerek ve %25'den az, %26-75, %75'den fazla şeklinde gruplara ayrılarak derecelendirilmiştir (11).

Yayma preparatlar değerlendirilirken, preperatta en az 3 epitelyal hücre kümesinin görülmesi durumunda örnekleme yeterli olarak kabul edilmiştir (12). Üç hücre kümesi görülemeyen olgularda yedek yayma preparatlarına ikinci kez boyama uygulanmış, ikinci boyamada da en az üç hücre kümesi görülmeyenler yetersiz örnekleme olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi

Sonuçlar "SPSS for windows" paket programında değerlendirilmiştir. Tüm ista-



tistiklerde en küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir. Değerlendirmede bağımlı grup oranlarının karşılaştırmasında “Mc Nemar” testi kullanılmıştır.

Duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları aşağıda verilen formüller kullanılarak yapılmıştır:

Duyarlılık = gerçek pozitiflik x 100/ örnek sayısı

Özgüllük = yalancı pozitiflik x 100/ örnek sayısı

Sonuçlar

Çalışma grubu 100 olgudan oluşmaktadır. Olgulara ait tümörlerin histopatolojik tipleri Tablo 1’de verilmektedir. Tümörlü dokulara ait frozen kesitlerin hazırlanmasında yetersiz örnek sayısının 300 örnek içinde 4 adet (%1.33), yayma preparatlarda ise 300 örnek içinde 3 adet (%1) olduğu izlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma grubunda tümörlerin histopatolojik tipleri

Histopatolojik tip	Olgu sayısı	%
İnvaziv duktal karsinom	81	81
İnvaziv lobüler karsinom	10	10
İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom	3	3
İnvaziv papiller karsinom	1	1
İnvaziv duktal ve müsinöz karsinom	2	2
Metaplastik karsinom	3	3

Tümör frozen kesitleri ve yayma preparatlarına uygulanan p53, bcl-2 ve c-erb B2 İHK boyamaların sonuçlarının değerlendirmesi Tablo 2’de görülmektedir

Tümör dokularına uygulanan bcl 2, p53 ve c-erb B2 İHK boyanmalarının frozen kesitler ile yayma preperatlarda karşılaştırılması aşağıda sırayla verilmektedir. Tümöre ait bcl-2 İHK boyama sonuçları Tablo 3’te izlenmektedir.

İİAB’de bcl-2 boyamasının duyarlılığı %89.2, özgüllük %92.5 olarak

bulunmuştur. Tümör dokularına ait frozen kesit ve yayma preparatlarda izlenen p53 İHK boyanmasının karşılaştırılması Tablo 4’de verilmektedir. İİAB’de p53 boyamasının duyarlılığı %50, özgüllük %92.3 olarak bulunmuştur. Tümör dokularına ait frozen kesit ve yayma preparatlarda izlenen c-erb B2 İHK boyanması karşılaştırma sonuçları Tablo 5’de verilmektedir. İİAB’de c-erb B2 boyamasının duyarlılığı %84.1, özgüllük %89.6 olarak bulunmuştur.

Tartışma

İİAB’de yeterlilik araştırılması, tanımlanması gereken önemli bir noktadır. Alınan örneklerin dokuları temsil edip etmediğinin belirlenmesi gerekir. Çalışmamızda materyal örnekleme yeterliliği incelendiğinde hem frozen kesitlerde hem yayma preparatlarda yetersiz örneklemelerin olduğu gözlenmiştir. Kesitler için toplam 300 örnek içinde 4 adet (%1.33), yayma preparatlar için yine toplam 300 örnek içinde 3 adet (%1) örnek yeterlilik kriterlerini sağlayamamıştır (Tablo 2). Yeterlilik kriterlerinin farklı belirlenmesi yetersiz örnek sayısını yakından ilgilendirmektedir. Meme İİAB lerinde yetersiz örnek miktarı %20.2-34 olabilmektedir. Kline ve ark.’nın çalışmasında yayma preparatların yeterli olarak değerlendirilmesi için minimum gerekli epitelyal küme sayısı 6’dan bire indirildiğinde yetersiz preparat oranı %13.7’ye düşmüştür (17).

Çalışma grubuna İHK yöntemle p53, bcl-2 ve c-erb B2 antikorları hem frozen kesitlere hem yayma preparatlara uygulanmıştır. Doku takibinin getireceği antijen maskelenmesini ortadan kaldırmak amacıyla yayma materyalinin kıyaslanmasında frozen kesitlerin kullanılması uygun görülmüştür.

Tümöral dokulara ait frozen kesitlerde p53 pozitif olgu sayısı 28 (%28) iken yayma preparatlarda p53 pozitif olgu sayısı 14’e (%14) düşmüştür (Tablo 2). Yetersiz materyal miktarı aynı kalırken kesitte pozitif olan



Tablo 2. Tümör frozen kesitleri ve yayma preparatlarına uygulanan p53, bcl-2 ve c-erb B2 immünohistokimyasal boyamaların sonuçları.

		Frozen kesit		Yayma preparatlar	
		sayı	yüzde	sayı	yüzde
P53	yetersiz materyal	1	1	1	1
	negatif boyanma	71	71	85	85
	pozitif boyanma	28	28	14	14
Bcl-2	yetersiz materyal	-	-	-	-
	negatif boyanma	17	17	20	20
	pozitif boyanma	83	83	80	80
c-erb B2	yetersiz materyal	3	3	2	2
	negatif boyanma	14	14	20	20
	pozitif boyanma	83	83	78	78
TOPLAM	yetersiz materyal	4	1.33	3	1.00
	negatif boyanma	102	34.00	125	41.67
	pozitif boyanma	194	64.67	172	57.33

Tablo 3. Tümör dokularına ait frozen kesit ve yayma preparatlarda izlenen bcl-2 immünohistokimyasal boyanmasının karşılaştırılması.

		Tümör yayma preparatlarında bcl-2 ekspresyonu											
Tümör frozen kesitlerde p53 ekspresyonu yok		Yok		%1-25		%26-75		%76 üzeri		p değeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%				
		11	64.7	4	23.5	1	5.9	1	5.9	*0.000			
		%1-25		3	23.1	6	46.2	1	7.7			3	23.1
		%26-75		3	25.0	4	33.3	4	33.3			1	8.3
		%76 ve üzeri		3	5.2	7	12.1	24	41.4			24	41.4

*: istatistiksel olarak anlamlı (Mc Nemar testi)

Tablo 4. Tümör dokularına ait frozen kesit ve yayma preparatlarda izlenen p53 immünohistokimyasal boyanmasının karşılaştırılması.

		Tümör yayma preparatlarında p53 ekspresyonu								p değeri
Tümör frozen kesitlerde p53 ekspresyonu		Yok		%1-25		%26-75		%76 üzeri		
yok		69	98.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	*0.000
%1-25		12	80.0	3	20.0	0	0.0	0	0.0	
%26-75		1	11.1	1	11.1	7	77.8	0	0.0	
%76 ve üzeri		3	75.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	

*: istatistiksel olarak anlamlı (Mc Nemar testi)

olguların %50'sinin yayma preparatlarda negatif olarak bulunması dikkat çekicidir. Ancak istatistiksel değerlendirmede kesitlerdeki boyanma ile sitolojik materyaldeki boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki saptanmıştır (p=0.000) (Tablo 4). Değişik çalışmalarda frozen kesitlerde p53 pozitifliği %38.5 ile %52 arasında değişmektedir (18,19). Çalışmamızdaki pozitiflik



oranı bu değerlere göre düşüktür. Literatürde p53 pozitifliğinin değişik antikörlerin kullanılması ve laboratuvar farklılıklarına bağlı olarak değişik oranlarda görüldüğü belirtilmektedir

(20, 21). Sitolojik materyalde p53 İHK boyamalarında pozitiflik oranı %13 ile %57

Tablo 5. Tümör dokularına ait frozen kesit ve yayma preparatlarda izlenen p53 immünohistokimyasal boyanmasının karşılaştırılması.

Tümör frozen kesitlerde p53 ekspresyonu	Tümör yayma preparatlarında c-erb B2 ekspresyonu						p değeri
	Yok	%1-25	%26-75	%76 üzeri			
yok	n %	n %	n %	n %			
	6 42.9	7 50.0	1 7.1	0 0.0			*0.000
%1-25	5 31.3	8 50.0	3 18.8	0 0.0			
%26-75	4 21.1	2 10.5	9 47.4	4 21.1			
%76 ve üzeri	4 8.5	11 23.4	18 38.3	14 29.8			

*: istatistiksel olarak anlamlı (Mc Nemar testi)

arasında bildirilmektedir (22,23). Çalışmamızda elde ettiğimiz %14'lük pozitiflik literatür ile uyumlu görünmektedir. Ancak İİAB materyallerinde frozen kesitlere göre pozitiflik oranının düşmüş olması nedeniyle sitolojik materyalde p53 boyanmasının duyarlılığı (sensitivite) %50, özgüllüğü (spesifisite) %92.3 olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzda frozen kesitlerde p53 pozitif olan olgularda boyanmanın sıklıkla %1-25 arası hücrede olduğu dikkati çekmektedir yani p53 pozitifliği yaygın olarak saptanmamıştır (Tablo 4). İİAB de doku örneklerine göre daha az hücre elde edilir, p53 boyamalarında zaten yaygın olmayan pozitif hücrelerin daha da seyrelip örneklerle rastlamamış olma olasılığı bu sonucu doğurmuş olabilir.

Hori ve ark.'nın frozen kesitlerde bcl-2 boyaması yaptıkları çalışmalarında %80.8 olgunun pozitif olduğu gözlenmektedir (24). Parafine gömülü dokulardan elde edilen boyamalarda pozitiflik frozen kesitlerdeki gibi olabileceği gibi daha düşük de olabilmektedir (25,26). Sitolojik materyalde bcl-2 pozitifliği %65 olarak bildirilmektedir (27). Çalışmamızda yayma preparatlarda bcl-2'nin literatüre göre yüksek bulunması örneklerin operasyon yapıldıktan sonra çok çabuk hazırlanıp hemen -20°C aseton ile fikse edilmesine bağlı olabilir.

Dokuların oda sıcaklığında beklemesinin bcl-2 overekspresyonunu azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda tümöral dokuda frozen kesitler ve yayma preparatlardaki bcl-2 overekspresyonu arasında istatistiksel öneme sahip bir ilişki saptanmıştır (p=0.000) (Tablo 3). Böylece sitolojik materyalde izlenen bcl-2 boyamasının frozen kesitlerdeki ile paralel olduğu söylenebilir. İİAB'nin duyarlılığı bcl-2 boyaması için %89.2, özgüllüğü ise %92.5 olarak bulunmuştur. Bu bulgu ile de İİAB'de bcl-2 İHK boyamasının güvenilir sonuçlar verdiği söylenebilir.

Tümöral dokulara yapılan c-erb B2 İHK boyamalarında frozen kesitlerde 83 (%83) olgu pozitif boyanma gösterirken, yayma preparatlarda 78 (%78) olgu pozitif boyanma göstermektedir. Meme kanserlerinde c-erb B2 overekspresyonu %11 ile %42 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (28-30). Troncone ve ark.'nın çalışmalarında frozen kesitlerde c-erb B2 pozitifliğini %42, İİAB materyalinde pozitifliği %48 olarak bildirmektedirler (31). Çalışmamızda c-erb B2 overekspresyonunun yüksek çıkmasının bir nedeni boyamanın frozen kesitlere yapılmış olması, bir diğer nedeni de çalışma grubunun kötü prognostik parametrelere sahip olan olguları yüksek oranda içermesi olabilir. Çalışmamızda tümöral dokuda frozen kesitler ve yayma preparatlardaki c-erb B2 overekspresyonu



arasında istatistiksel öneme sahip bir ilişki saptanmıştır (p=0.000) (Tablo 5). Böylece sitolojik materyalde izlenen c-erbB-2 boyamasının frozen kesitlerdeki ile kısmen paralel olduğu söylenebilir. İİAB'nin duyarlılığı c-erb B2 boyaması için %84.1, özgüllüğü ise %89.6 olarak bulunmuştur.

Literatürde meme İİAB'lerinde tanı amaçlı yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olduğu bildirilmektedir (32). Palombini ve ark.'nın 1956 olgu içeren çalışmalarında meme kitlelerinde yapılan İİAB'nin tanısallık duyarlılığı %95.7, özgüllüğü % 89.6 olarak bildirilmektedir (33). İİAB'lerde duyarlılık (sensitivite) değişik faktörlerden etkilenmektedir; 1) örneğin yeterliliği, 2) preparatın iyi hazırlanması, 3) boyanın başarısı (12). Çalışmamızda tümör dokudan yapılan İİAB örneklemelerindeki p53, bcl-2 ve c-erb B2 İHK boyanmalarını değerlendirdiğimizde şu sonuçları elde etmekteyiz; yayma preparatlarında P53 ekspresyonuna bakıldığında, frozen preparatlarda pozitif olan olguların önemli bir kısmında yalancı negatif sonuç vermektedir. P53 için sitolojik materyalde duyarlılık düşük olmakla birlikte özgüllük yüksektir yani yalancı pozitif oranı tatmin edici oranda düşüktür. Aynı değerlendirmeyi bcl-2 işaretleyicisi için yaptığımızda sitolojik materyalde hem yalancı negatif hem de yalancı pozitif sonuçların az olduğunu dolayısı ile bcl-2 İHK boyamasının rahatlıkla sitolojik materyalde kullanılabilceğini ve güvenilir olduğunu görmekteyiz. Son işaretleyici c-erb B2'de bcl-2'de olduğu gibi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunmuştur ve güvenle İİAB materyallerinde kullanılabilir. C-erb B2'nin meme karsinomlarında tedavi seçimlerini etkilemesi nedeniyle İİAB materyalinde güvenilir sonuçlar vermesinin ayrı bir önemi olduğuna inanıyoruz.

Elde ettiğimiz bu bulguların ışığında meme karsinomlarında p53, bcl-2, c-erb B2 için İİAB materyallerinin kullanılabilceğini düşünüyoruz. Ancak p53 boyamasında özellikle pozitifliğin yaygın olmadığı (%1-25 pozitiflik izlenen) olgularda duyarlılığın düşük olduğu yani yalancı negatif sonuç verebileceği akıldan tutulmalıdır.

Doku takibi uygulanmadığından frozen kesitlerle sitolojik materyal, antijenitelerini korumaları bakımından birbirleri ile eşdeğer görülebilir. Frozen kesitler ile karşı-

laştırıldığında İİAB materyallerinde İHK uygulaması meme kanseri taramalarında ucuz ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilir. Yeterlilik sorununa karşı hazırlanan preparat sayısının fazla olması etkili olabilir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Bell DA, Hajdu SI, Urban JA, Gaston JP. Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. *Cancer* 1983;51:1182-9
2. Rimm DL, Stastny JF, Rimm EB, et al. Comparison of fine-needle aspiration and open surgical biopsy as methods for obtaining a pathologic diagnosis. *Cancer Cytopathol* 1997;81:51-6
3. Rosenthal DL. Breast lesions diagnosed by fine needle aspiration. *Pathol Res Pract* 1986;181:645-6
4. Gupta RJ, Dowle CS, Simpson JS. The value of needle aspiration cytology of the breast, with an emphasis on the diagnosis of breast disease in young women below the age of 30. *Acta Cytologica* 1990;34:165-8
5. Norton LW, Davis JR, Wiens JL, et al. Accuracy of aspiration cytology in detecting breast cancer. *Surgery* 1984;96:806-14
6. Mitteldorf CA, Alves VA, Kanamura CT, Carneiro PC. Immunocytochemistry applied to aspiration biopsy cytology. *Acta Cytologica* 1999;43:218-26
7. Bozzetti C, Nizzoli R, Naldi N, et al. Bcl-2 expression on fine-needle aspirates from primary breast carcinoma: correlation with other biologic factors. *Cancer* 1999;87:224-30
8. Fritzsche FR, Bode PK, Moch H, Kristiansen G, Varga Z, Bode B. Determination of the Her-2/neu gene amplification status in cytologic breast cancer specimens using automated silver-enhanced in-situ hybridization (SISH). *Am J Surg Pathol* 2010;34:1180-5
9. Hemachandran M, Nijhawan R, Joshi K. Cytological grading, apoptosis, and Bcl-2 protein expression in breast cancer. *Diagn Cytopathol* 2002;26:356-9
10. Park K, Han S. Cytologic Evaluation of p53, Cyclin D1, and Cathepsin D and Their Correlation with Histologic Sections in Primary Breast Carcinoma. *J Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:113-7
11. Slooten HJ, Clahsen PC, Dierendonck JH, et al. Expression of Bcl-2 in node-negative breast cancer is associated with various prognostic factors, but does not predict response to one course of perioperative chemotherapy. *Br J Cancer* 1996;74:78-85
12. Layfield LJ, Mooney EE, Glasgow B, et al. What constitute an adequate smear in fine-needle aspiration cytology of the breast? *Cancer Cytopathol* 1997;81:16-21
13. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer* 1993;72:3641-7



14. O'Malley FP, Saad Z, Kerkvliet N, et al. The predictive power of semiquantitative immunohistochemical assessment of p53 and c-erbB-2 in lymph node-negative breast cancer. *Hum Pathol* 1996;27:955-63
15. Poller DN, Hutchings CE, Galea M, et al. p53 protein expression in human breast cancer: Relationship to expression of epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 protein overexpression and oestrogen receptor. *Br J Cancer* 1992;66:583-8
16. Davidoff AM, Herndon II JE, Glover N, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *Surgery* 1991;110:259-64
17. Kline TS. Adequacy and aspirates from the breast: a philosophical approach. *Diagn Cytopathol* 1995;13:470-2
18. Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:200-6
19. Poller DN, Hutchings CE, Galea M, et al. p53 protein expression in human breast cancer: Relationship to expression of epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 protein overexpression and oestrogen receptor. *Br J Cancer* 1992;66:583-8
20. Fisher CJ, Gillett CE, Vojtesek B, et al. Problems with p53 immunohistological staining: the effect of fixation and variation in the methods of evaluation. *Br J Cancer* 1994;69:26-31
21. Horne GM, Anderson JJ, Tiniakos DG, et al. P53 protein as a prognostic indicator in breast carcinoma: a comparison of four antibodies for immunohistochemistry. *Br J Cancer* 1996;73:29-35
22. Elledge RM, Allred DC. The p53 tumor suppressor gene in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994;32:39-47
23. Ioakim-Liossi A, Markopoulos C, Karakitsos P, et al. p53 protein expression in benign and malignant breast lesions. *Acta Cytol* 1998;42:918-22
24. Hori M, Nogami T, Itabashi M, et al. Expression of bcl-2 in human breast cancer: Correlation between hormone receptor status, protein accumulation and DNA strand breaks associated with apoptosis. *Pathology International* 1997;47:757-76
25. Zhang GJ, Kimijima I, Abe R, et al. Correlation between the expression of apoptosis-related bcl-2 and p53 oncoproteins and the carcinogenesis and progression of breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:2329-35
26. Zhang G, Kimijima I, Tsuchiya A, Abe R. The role of bcl-2 expression in breast carcinomas. *Oncology Reports* 1998;5:1211-6
27. Troncone G, Zeppa P, Vetrani A, et al. Bcl-2 protein in breast cancer cells obtained by fine needle aspiration (FNA). *Cytopathology* 1995;6:219-25
28. Albanell J, Bellmunt J, Molina R, et al. Node-negative breast cancers with p53 (-)/HER2-neu (-) status may identify women with very good prognosis. *Anticancer Res* 1996;16:1027-32
29. Toikkanen S, Helin H, Isola J, et al. Prognostic significance of HER2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol* 1992;10:1044-8
30. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712
31. Troncone G, Panico L, Vetrani A, et al. c-erbB-2 expression in FNAB smears and matched surgical specimens of breast cancer. *Diagn Cytopathol* 1996;14:135-9
32. Rimm DL, Stastny JF, Rimm EB, et al. Comparison of fine-needle aspiration and open surgical biopsy as methods for obtaining a pathologic diagnosis. *Cancer Cytopathol* 1997;81:51-6
33. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al. Fine-needle aspiration biopsies of breast masses. *Cancer* 1988;61:2273-7



Cyberknife® Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: Clinical Outcomes

Hipofiz Adenomlarında Cyberknife® ile Stereotaktik Radyocerrahi Sonuçlarımız

Gülhan Güler Avcı¹, Yıldız Yükselen Güney², Gonca Altınışık İnan¹, Muzaffer Bedri Altundag¹, Gülçin Ertaş¹, Özlem Derinalp Or³, Nuri Uslu⁴

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana, Türkiye

⁴Diyarbakır Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:11/08/2014 Dergiye Kabul Tarihi:12/01/2015 Doi 10.5505/aot.2014.35744

ÖZET

Amaç: Rezidü ve/ veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde stereotaktik radyocerrahi alternatif bir tedavi seçeneğidir. Bu yazıda kliniğimizde Cyberknife® stereotaktik radyocerrahi (SRC) uyguladığımız hipofiz adenomlu hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında beşi fonksiyonel ve ikisi non-fonksiyonel olmak üzere toplamda yedi hipofiz adenomlu olguya SRC uygulandı. Olgularda ortalama yaş 36 (aralık, 30-60) ve olguların %71'i (n=5) erkek idi. Hemofili hastalığı olan bir hasta dışındaki tüm olgulara cerrahi uygulanmış idi. Fonksiyonel adenomlu dört olgu medikal tedaviye yanıtsız idi ve yinelemiş tümörlerinin olması nedeni ile radyocerrahi kararı alındı. İki olgu ise cerrahi sonrası kalıntı tümör nedeni ile, bir olguda cerrahi yapılamadığı için primer olarak SRC uygulandı. Reçete edilen ortalama doz, 22 Gy (aralık, 20-25 Gy), 3-5 fraksiyonda, ortalama %84 (aralık, %80-%93) izodoz ile uygulandı.

Bulgular: Ortalama takip zamanı 18 ay (aralık, 14-55 ay) idi. Bir olgu (non-fonksiyonel) 55 aylık izleminde klinik ve radyolojik olarak tam yanıt gösterirken, bir fonksiyonel hipofiz adenomlu olgu ise progresse oldu. Yedi olgunun 6'sında (%86) radyolojik olarak tümör kontrolü sağlandı.

Sonuç: Rezidü ve/ veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde stereotaktik radyocerrahi etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Cyberknife; Stereotaktik radyocerrahi; Hipofiz adenomu

ABSTRACT

Objective: Stereotactic radiosurgery is an alternative treatment option in recurrent or residual pituitary adenomas. In this study, pituitary adenoma patients' response to the stereotactic radiosurgery (SRS) with Cyberknife® were evaluated.

Methods: Totally 7 patients (5 functional and 2 non-functional adenoma) with pituitary adenomas underwent SRS in Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital from January 2010 to June 2013. Median age was 36 (range, 30-60) and 71% of cases (n=5) were male. Surgery was applied to all patients except one who has hemophilia. SRS was applied to 4 cases with recurrent functioning adenomas that unresponsive to medical treatment. Radiosurgery were performed in two cases due to residual tumor after surgery and one case that surgery cannot be done. The median prescribed dose was 22 Gy (range, 20-25 Gy), in 3 and 5 fractions, with median 84% isodose line (range, 80%-93%).

Results: The median follow-up time was 18 months (14 to 55 months). One patient (non-functioning pituitary adenoma) showed clinical and radiological complete response after 55 months follow-up. One patient with a functioning pituitary adenoma was progressing. In 6 of the seven patients (86%) radiological tumor control were achieved.

Conclusion: Stereotactic radiosurgery may be a safe and effective treatment option in the treatment of recurrent or residual pituitary adenomas.

Key words: Cyberknife; Stereotactic radiosurgery; Pituitary adenomas



Giriş

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerin % 10-20 kadarını oluşturan iyi huylu tümörlerdir. Hipofiz adenomları, fonksiyonel ve non-fonksiyonel olmak üzere iki gruba ayrılır. Fonksiyonel hipofiz adenomları; prolaktin (en sık), GH (büyüme hormonu), TSH (Tiroid stimule edici hormon) ACTH (adrenokortikotropin hormonu), salgılayan tümörlerdir. Non-fonksiyonel hipofiz adenomları ise aktif olarak hormon salgılamazlar (1-4).

Hipofiz adenomları çevre dokulara bası etkisi yaptığı için veya aşırı hormon salınımına bağlı olarak semptom veren tümörlerdir (4). Prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarında ilk tedavi seçeneği medikal iken (dopamin agonistleri) diğer tüm hipofiz adenomlarında esas tedavi cerrahidir. Yinelemiş veya kalıntı hipofiz adenomlarında ise radyoterapi uygulanabilir (1-3).

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) yaygınlığı giderek artan ve iyi tümör lokal kontrol sağlayan alternatif bir tedavi şeklidir. Geçmişte bu tür olgulara konvansiyonel radyoterapi uygulanırken günümüzde optik sinir, optik kiazma ve beyin sapı gibi risk altındaki organlara (OAR) yakınlığından dolayı SRC uygulanımı artmıştır (5). SRC tekniği yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve konformal radyoterapiye göre normal dokuları çok az içerir. Cyberknife SRC ile tedavi esnasında görüntüler alınarak tedavinin doğruluğu ve güvenilirliğinden emin olunur. Bu nedenle SRC konvansiyonel radyoterapiden daha güvenilirdir (5). Aynı zamanda hipofraksiyasyon ile tümörde biyolojik eşdeğer doz (BED) olarak daha yüksek ve etkin dozlara çıkılabilmektedir. Hipofiz adenomlarına SRC uygulanmasındaki amaç, optik kiazma ve beyin sapı gibi kritik yapıları daha iyi korumak, adenomun büyümesini kontrol altına almak ve hormon sekresyonunu durdurmaktır (6-8).

Bu yazıda kliniğimizde SRC uyguladığımız hipofiz adenomlu hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında

beşi fonksiyonel ve ikisi non-fonksiyonel olmak üzere toplamda yedi hipofiz adenomlu olguya SRC uygulandı.

SRC kliniğimizde bulunan CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) cihazı ile uygulandı. Kişiye özel termoplastik maske ile hasta stabilizasyonu sağlanarak kesit kalınlığı 1.5 mm olan kontrastlı planlama bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ve BT görüntüleri kullanılarak füzyon yapıldı. MRG kontrast tutan lezyon gros tümör volüm (GTV), GTV'ye 1 mm emniyet marjini verilerek planlanan hedef volüm (PTV) oluşturuldu. Olgulara ilk başvurularında ve altışar ay arayla yapılan her kontrollerinde görme muayenesi, nörolojik muayene yapıldı.

Bulgular

Olgularda ortalama yaş 36 (aralık 30-60) ve olguların %71'i (n=5) erkek cinsiyet idi. Hemofili hastalığı olan bir hasta dışındaki tüm olgulara cerrahi uygulanmış idi. Fonksiyonel adenomlu dört olgu medikal tedaviye yanıtız idi ve yinelemiş tümörlerinin olması nedeni ile radyocerrahi kararı alındı. İki olgu ise cerrahi sonrası kalıntı tümör nedeni ile, bir olguda cerrahi yapılamadığı için primer olarak SRC uygulandı. Olguların hepsinde baş ağrısı, baş dönmesi, görmede bozulma, akromegali gibi başvuru şikayetleri mevcuttu. Fonksiyonel hipofiz adenomlu beş olgunun üçü büyüme hormonu, biri ACTH, diğeri ise prolaktin salgılamakta idi.

Stereotaktik radyocerrahi; reçete edilen ortalama doz, 22 Gy (aralık, 20-25 Gy), 3-5 fraksiyonda, ortalama % 84 (aralık 80-93) izodoz ile uygulandı. Sadece bir olguda 3 fraksiyonda 22 Gy reçete edilirken diğer olgularda 5 fraksiyonda 20 Gy (3 olgu) veya 25 Gy (3 olgu) reçete edildi. Tedavi edilen tümör volümü ortalama; 4 cc (aralık, 2- 8.3 cc); ortalama ışın sayısı 123 (aralık, 69-186); ortalama konformite index (CI) 1.2 (aralık 1.1- 1.5); ortalama kiazma maksimum dozu; 1840 cGy (aralık, 1660-1980 cGy), ortalama beyin sapı maksimum dozu; 1680 cGy (aralık, 950-1900 cGy) idi. Tedavi parametreleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hiçbir olguda akut komplikasyon gelişmedi.

Olgularımızın ortalama takip zamanı 18 ay (aralık, 14-55 ay) idi. Bir olgu (non-fonksiyone) 55 aylık izleminde klinik ve

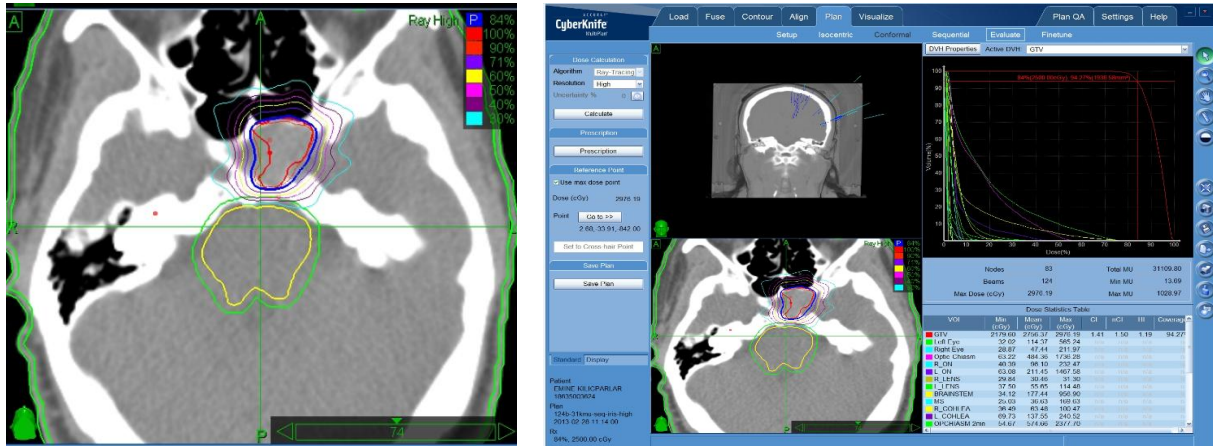


radyolojik olarak tam yanıt gösterirken, bir fonksiyonel hipofiz adenomlu olgu ise progrese oldu. Yedi olgunun 6'sında (% 86) tümör kontrolü sağlandı. Son kontrolünde görme ve nörolojik muayeneleri yapılan olgularımızda geç komplikasyon görülmedi.

Şekil 1'de bir olgumuzun cyberknife plan görüntüsü ve izodoz eğrisi verilmiştir.

Tablo 1: Tedavi parametreleri

Tedavi parametreleri	Ortanca	Aralık
Reçete edilen doz (Gy)	22	20-25
Fraksiyon sayısı	5	3-5
PTV (cc)	4	2- 8.3
CI (konformite indeks)	1.2	1.1-1.5
Işın sayısı	123	69- 186
Optik kiazma maksimum dozu (cGy)	1840	1660- 1980
Beyin sapı maksimum dozu (cGy)	1680	950- 1900



Şekil 1: Hipofiz adenomlu bir olgumuzun cyberknife plan görüntüsü ve izodoz eğrisi

Tartışma

SRC, hipofiz adenomlarında çevre dokuların korunarak minimum nörolojik komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile tümör kontrolünün sağlandığı tedavi seçeneğidir (6-8). Özellikle cerrahi ile çıkarılamayan veya yenilemiş hipofiz adenomlarında SRC'nin önemli yeri vardır (3).

Optik sinir veya kiazmaya 3mm'den daha yakın lezyonlarda hipofraksiyone SRC tercih edilmektedir. Hipofraksiyone SRC'de, tek fraksiyonda uygulanan SRC'ye göre günlük fraksiyon dozu daha az olmasından dolayı geç yan etkilere daha duyarlı olan optik kiazma ve beyin sapı daha iyi korunur. Tek fraksiyonda 8 veya 10 Gy olarak uygulanan radyocerrahi, optik sinir ve kiazmaya 3 mm veya 5 mm'den daha uzak ve küçük lezyonlarda tercih edilebilir (5,7,9).

SRC uygulanan hipofiz adenomlu 100 olgu ile yapılan bir retrospektif çalışmada 3 yıllık genel sağkalım ve lokal kontrol oranları sırası ile %98, %98 idi. SRC sonrası bir olguda görmede bozulma, 3 olguda semptomatik hipopituitarizm görülmüştür. SRC ile reçete

edilen dozlar ya 21 Gy/ 3 fraksiyon yada 25 Gy/ 5 fraksiyon idi Bu dozlarla etkin ve güvenilir bir tedavi yapıldığını çalışmalarında bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızın hasta sayısı ve takip süresi yetersiz olmasına karşın komplikasyon gelişmeksizin radyolojik olarak iyi tümör kontrolü (%86) sağlandı.

Perikiazmatik hipofiz adenomlu hastaların erken dönem sonuçlarının incelendiği bir çalışmada uygulanan 25 Gy/ 5 fraksiyonun etkin ve güvenilir bir doz olduğu bildirilmiştir. Görme bozukluğu olan 5 hastanın görmesi stabil kalırken 3 hastanın ise görmesi düzelmiş ve hiçbir hastada görmede bozulma olmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da 3 olguda 25 Gy/ 5 fraksiyon tedavi uygulandı ve hiçbir hastamızda görme bozulmamıştır.

Cyberknife ile SRC uygulanan 66 hipofiz adenomlu hasta ile yapılan çalışmada tümör kontrol oranı %92 olarak bildirilmiştir. İki olguda tedavi sonrasında görmede bozulma görülmüştür (3). Gammaknife ile SRS sonrası tümör kontrol oranları %93 olarak bildirilmiştir (10). Literatürde SRC sonrası tümör kontrol oranları %90 üzerindedir



(3,5,10). Bizim çalışmamızda bir olgu hariç tüm olgularda radyolojik olarak tümör kontrolü sağlandı (%86). Ancak hasta sayısının çok az olması ve takip süresinin yetersiz olması çalışmanın olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmamızda SRC'ye radyolojik yanıt değerlendirilmiş olup, endokrinolojik değerlendirme endokrinoloji polikliniklerinde yapıldığı için SRC'ye hormonal yanıt değerlendirilememiştir.

Sonuç

Rezidü ve/veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde SRC etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabilir. Tedavi sonuçlarını etkin değerlendirmek için daha uzun süreli takibe ve daha çok hasta sayısına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Castinetti F, Nagal M, Morange I, et al. Long term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3400-7
2. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;0:483-8
3. Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;5:157-63
4. Andrews DW. Pituitary adenomas. *Curr Opin Onco* 1997;19:55-60
5. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* 2011;13:916-22
6. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J Neurooncol* 2009;92:345-56
7. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagannathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 2004;69:257-72
8. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:135-44
9. Killory BD, Kresl JJ, Wait SD, Ponce FA, Porter R, White WL. Hypofractionated CyberKnife radiosurgery for perichiasmatic pituitary adenomas: early results. *Neurosurgery*. 2009;64:19-25
10. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61:30-7



A Rare Variant of Melanoma: Clinical, Histopathological and Prognostic Features in 5 Cases of Animal Type Melanoma

Nadir Bir Melanom Varyantı: Hayvan Tipi Melanoma Sahip 5 Olguda Klinik, Histopatolojik ve Prognostik Özellikler

Nilay Duman¹, Gül Erkin², Özay Gököz³, Aycan Uğur Kayıkçıoğlu⁴, İsmail Çelik⁵

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Prevanatif Onkoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye ulaşma tarihi:29/08/2014, Dergiye kabul tarihi:04/09/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.19484

ÖZET

Amaç: Hayvan tipi melanom, melanomun nadir bir varyantıdır. Çalışmamızda 5 olguluk serimize ait klinik, histopatolojik ve prognostik özelliklerin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hayvan tipi melanoma sahip 5 olgu çalışmaya dahil edildi. Klinik parametreler olarak yaş, cinsiyet, lokalizasyon, boyut, lenf nodu (sentinel/bölgesel) tutulumu, takip süresi ve satellit/intransit/uzak metastaz gelişimi ve klinik evre değerlendirildi. Histopatolojik olarak hücre tipi, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, mitotik indeks, ülserasyon, regresyon (parsiyel/tam), lenfohistiyoitik infiltrasyon (yok/hafif/yoğun) ve lenfovasküler/perinöral invazyon varlığı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 61 ± 17 (39-79) ve kadın/erkek oranı 3/2 idi. Lezyonların üçü (%60) baş-boyun, ikisi (%40) akral yerleşimli idi. Ortanca boyut 2.5 cm (1.5-4 cm) ve Breslow kalınlığı 7.5 mm (4-19 mm) idi. Tüm lezyonların Clark seviyesi V idi. Hücre tipi, üç lezyonda (%60) epitelioid, bir lezyonda (%20) iğsi ve bir lezyonda (%20) epitelioid ve iğsi karakterde idi. Üç lezyonda (%60) ülserasyon, iki lezyonda (%40) lenfovasküler ve bir lezyonda (%20) perinöral invazyon mevcuttu. Üç lezyonda (%60) lenfohistiyoitik infiltrat (iki lezyonda hafif ve bir lezyonda yoğun) ve bir lezyonda (%20) regresyon (parsiyel) izlendi. Üç lezyonda (%60) mitotik indeks ≥ 1 mm-2 idi. İki olguda (%40) bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttu. İki olguda (%40) uzak metastaz gelişmişti.

Sonuç: Serimizde hayvan tipi melanomlar 4-8. dekadlar arasında, hem kadın hem de erkeklerde izlendi. Baş-boyun veya akral bölge yerleşimli idi. Son yayınlarda hayvan tipi melanomda lenf nodu tutulumunun yüksek ve uzak metastaz gelişiminin klasik melanoma kıyasla daha düşük olduğundan bahsedilmektedir. Bizim serimizde de lenf nodu tutulumu yüksekti, fakat bundan farklı olarak uzak metastaz oranı da yüksekti. Sonuç olarak bu nadir melanom varyantının gerçek biyolojik potansiyeli hakkında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hayvan tipi melanom; Prognoz; Metastaz

ABSTRACT

Objective: Animal type melanoma is a rare variant of melanoma. Our aim was to report clinical, histopathological and prognostic features in our series with 5 cases of animal type melanoma.

Method: Five cases with animal type melanoma were included in the study. As clinical parameters age, gender, location of the lesion, lymph node involvement (sentinel or regional), duration of follow-up, development of satellite/in-transit/distant metastasis, and clinical stage were evaluated. As histopathological parameters cell type, Breslow thickness, Clark level, mitotic index, presence of ulceration, regression (partial/complete), lymphohistiocytic infiltration (absent/brisk/nonbrisk), and lymphovascular/perineural invasion were evaluated.

Results: Mean age of the patients was 61 ± 17 (39-79) and female/male ratio was 3/2. Three lesions (60%) were located on head and neck region and remaining two (40%) were located on acral region. Median lesion size was 2.5 cm (1.5-4 cm) and Breslow thickness was 7.5 mm (4-19 mm). All lesions had Clark level V. Cell types were epithelioid in three lesions (60%), spindle in one lesion (20%) and epithelioid and spindle in one lesion (20%). Ulceration, lymphovascular and perineural invasion was present in three (60%), two lesions (40%) and one lesion (20%) respectively. Lymphohistiocytic infiltration was present in three lesions (60%) (nonbrisk in two lesions, brisk in one lesion). Regression (partial) was observed in one lesion (20%). Mitotic index was ≥ 1 mm-2 in three lesions (60%). Regional lymph node metastasis was present in two (40%) cases and distant metastasis developed in two (40%) cases.



Conclusion: In our series, animal type melanoma was observed between 4th-8th decades and both in females and males on head/neck or acral regions. In recent studies animal type melanoma has been reported to have a higher propensity to regional node metastasis but lower risk of distant metastasis compared to conventional melanoma. Similarly, lymph node involvement was high in our report, however distant metastasis rate was also high. In conclusion, further research is required about true biological potential of animal type melanoma.

Key words: Animal type melanoma; Prognosis; Metastasis

Giriş

Hayvan tipi melanom (HTM), nadir görülen bir melanom varyantıdır (1). Gri atlarda bulunan, yoğun pigment içeren melanositik tümörlere benzediği için bu isim verilmiştir (2). Bu tümörler, 15 yaş üzerindeki gri atların yaklaşık %80'inde ortaya çıkabilmekte ve metastaz riski taşımasına rağmen çoğunlukla masum bir seyir göstermektedir (2,3). İnsanlardaki benzer yoğun pigment içeren benzer melanositik tümörlere bu ismin verilmesi ilk defa Darier tarafından 'melanosarkom' terimi ile gündeme gelmiştir (2).

HTM'ler, genel olarak histopatolojik olarak yoğun pigment içeren epitelioid ve iğsi melanositlerden oluşan bileşik veya dermal melanositik tümörlerdir. Literatürde *Pigment sentezleyen melanom, belirgin pigment sentezli melanom veya pigmente epitelioid melanositom* gibi farklı isimlerle de anılmaktadır (2). Epitelioid mavi nevüs ve HTM histopatolojik olarak örtüştüğü için bazı yazarlar tarafından epitelioid mavi nevüs-HTM spektrumunda yer alan tüm tümörler *pigmente epitelioid melanositom* olarak adlandırılmaktadır (2,4).

Tanımları kadar HTM'lerin prognozları ve konvansiyonel melanoma kıyasla seyirleri de tartışmalıdır. Bazı yayınlarda HTM'nin konvansiyonel melanoma kıyasla daha iyi bir seyre ve daha iyi prognoza sahip olduğu raporlanırken (2), bazı yayınlarda uzak metastaz ve ölüm bildirilmiş (5) ve aşıkır malign sitolojik özellikler sergileyen olguların daha kötü prognoza sahip olduğu raporlanmıştır (2,6). Bazı son yayınlarda HTM'de nodal metastazın konvansiyonel melanoma kıyasla daha fazla, uzak metastazın ise daha düşük olabileceğinden bahsedilmektedir (2,7).

Çalışmamızda 5 olguluk HTM serimize ait klinik, histopatolojik ve prognostik özelliklerin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem

2000-2010 yılları arasında histopatolojik tanı alan 5 HTM olgusu çalışmaya dahil edildi. Klinik parametreler dosya ve bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik parametreler olarak yaş, cinsiyet, lokalizasyon, boyut, klinik evre, lenf nodu (sentinel/ bölgesel) tutulumu, takip süresi ve satellite/ intransit/ uzak metastaz gelişimi değerlendirildi. Lezyon lokalizasyonu baş-boyun, ekstremiteler, gövde ve akral bölge olarak gruplandı. Klinik evreleme için AJCC 2009 TNM evreleme sistemi kullanıldı (8).

Histopatolojik değerlendirme için hastalara ait patolojik kesitler bir patolog ve dermatolog tarafından tekrar incelendi. Histopatolojik olarak, hücre tipi, Clark seviyesi, Breslow kalınlığı, mitoz sayısı ve mitotik indeks, ülserasyon, regresyon, lenfhistiositik infiltrasyon, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı değerlendirildi. Regresyon parsiyel (< lezyonun % 75'i) ve tam (≥ lezyonun %75'i) olarak sınıflandırıldı. Lenfhistiositik infiltrasyon; 1) Yok: Lenfhistiositik infiltrat yok veya melanomu infiltre etmiyor; 2) Hafif: Tümörü fokal invaze eden lenfhistiositik infiltrat var; 3) Yoğun: Tümör tabanını diffüz olarak infiltre eden ve tümör içine invazyon gösteren veya tüm invazif komponent içinde dağılım gösteren lenfhistiositik infiltrat var, şeklinde sınıflandırıldı. Mitotik indeks; dermal komponentte mm² başına düşen mitoz sayısı olarak hesaplandı ve < 1 mm⁻² and ≥ 1 mm⁻² olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi.

Bulgular

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 61± 17 (39-79) ve kadın/erkek oranı 3/2 idi.

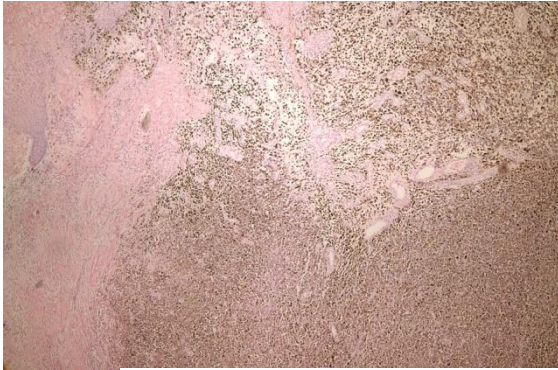


Üç lezyon (%60) baş-boyun ve kalan 2 lezyon (%40) akral yerleşimli idi (Resim 1).



Resim 1: Skalp yerleşimli yoğun pigment içeren siyah nodül ve periferinde satellit metastazlar.

Ortanca boyut 2.5 cm (1.5-4 cm) idi. Ortanca Breslow kalınlığı 7.5 mm (4-19 mm) ve tüm lezyonların Clark seviyesi V idi. Üç lezyonda (%60) hücre tipi epitelioid, bir lezyonda (%20) iğsi ve bir lezyonda epitelioid ve iğsi karakterde idi (Resim 2).



Resim 2: Hayvan tipi melanom histopatolojisinde yoğun pigment içeren epitelioid ve iğsi melanom hücreleri (HEEx100).

Üç lezyonda (%60) ülserasyon, 2 lezyonda (%40) lenfovasküler ve bir lezyonda (%20) perinöral invazyon mevcuttu. Lenfohistiyoitik infiltrat 3 lezyonda (%60) mevcuttu, 2 lezyonda (%40) hafif ve bir lezyonda (%20) yoğun idi. Bir lezyonda (%20) parsiyel regresyon izlendi. Üç lezyonda (%60) mitotik indeks $\geq 1 \text{ mm}^{-2}$ idi ve bu lezyonlarda mitoz sayıları sırasıyla 11 mm^2 , 18 mm^2 ve 20 mm^2 idi. Bir olguda (%20) sentinel ve 2 olguda (%40) bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttu. Bir olguda (%20) satellit ve 2 olguda (%40) intransit metastaz izlendi.

Ortanca 2 yıllık takipte 2 olguda (%40) uzak metastaz izlendi. Bunlardan birinde tanı

anında uzak metastaz tespit edilmişti. Diğer olguda takipte 1.5 yıllık remisyondan sonra uzak metastaz gelişmişti. Uzak metastaz izlenen 2 olgunun biri 55 yaşında erkek diğeri 76 yaşında kadın idi. Lezyonların Breslow kalınlıkları 4 ve 19 mm idi. Birinde ülserasyon ve her ikisinde de lenfohistiyoitik infiltrasyon (bir hafif, bir yoğun) mevcuttu. Birinde mitotik indeks $\geq 1 \text{ mm}^{-2}$ idi. Lenfovasküler invazyon her ikisinde de mevcuttu, perinöral invazyon bir olguda izlenmişti. Birinde bölgesel lenf nodunda metastaz ve her iki olguda da intransit metastaz izlenmişti. Beş olguya ait klinik, histopatolojik ve prognostik özellikler Tablo 1’de sunuldu.

Tartışma

Literatürde HTM her yaş grubunda ve her iki cinsiyette de bildirilmiştir. Sık görüldüğü yaş grubu tartışmalıdır. Bazı yayınlarda daha çok 1-2. dekadlar arasında görüldüğünden bahsedilirken, orta-ve ileri yaşlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlar da mevcuttur (6,7). Ayrıca literatürde yer alan 66 olgunun analizinde lezyonların %39.6’sı 1-3. dekatta, %31.2’si 4-6. dekatta ve %29.2’si 7 ve üzeri dekatta gösterilmiştir (7). Ayrıca HTM, erkeklerde hafif olarak daha yüksek bildirilmiştir (%52.3 vs. %47.7) (7). Ludgate ve ark.’nın raporladığı 22 olguluk HTM serisinde ortanca yaş 35 (5-71) ve kadın/erkek oranı 9/13 ve yakın zamanlı Urso ve ark. tarafından raporlanan 5 olguluk seride ortalama yaş 28 (4-62) ve kadın/erkek oranı 2/3 olarak gösterilmiştir (2,7). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama yaşı 61 ± 17 (39-79) ve kadın/erkek oranı 3/2 idi. Çalışmamızda ortalama yaşı önceki çalışmalara göre daha yüksek görünmesi o serilerde çocuk hastaların da yer alması bizim serimizde ise HTM tanısına sahip hiçbir çocuk hastamızın olmamasına bağlı olabilir.

Literatürde HTM, sıklıkla baş bölgesinde, ekstremitelerde ve gövdede bildirilmiştir (7). Ludgate ve ark.’nın serisinde 6 lezyon (%27) baş-boyun, 6 lezyon (%27) gövde, 7 lezyon (%32) üst ekstremitelerde, 2 lezyon (%9) alt ekstremitelerde ve bir lezyon (%5) genital bölge yerleşimli ve Urso ve ark.’nın serisinde 3 lezyon (%60) gövde, birer lezyon (%20) baş-boyun ve ayak yerleşimli olarak raporlanmıştır



Tablo 1: Hayvan tipi melanom olgularına ait klinik, histopatolojik ve prognostik özellikler

Özellikler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Yaş	39	54	55	76	79
Cinsiyet	E	K	E	K	K
Lokalizasyon	El dorumu	Ayak parmağı	Skalp	Yanak	Yanak
Boyut, cm	2	2.5	4	3.7	1.5
Breslow kalınlığı, mm	10	6	4	19	7.5
Clark seviyesi	V	V	V	V	V
Ülserasyon	+	+	-	+	-
Lefovasküler invazyon	-	-	+	+	-
Perinöral invazyon	-	-	+	-	-
Lenfositik infiltrat	Hafif	Yok	Hafif	Yoğun	Yok
Regresyon	Yok	Yok	Yok	Parsiyel	Yok
Mitotik indeks	$\geq 1 \text{ mm}^{-2}$	$< 1 \text{ mm}^{-2}$	$< 1 \text{ mm}^{-2}$	$\geq 1 \text{ mm}^{-2}$	$\geq 1 \text{ mm}^{-2}$
Mitoz sayısı mm^{-2}	11	< 1	< 1	20	18
Bölgesel lenf nodu metastazı	+	-	-	+	-
Satellit metastaz	-	-	+	-	-
İntransit metastaz	-	-	+	+	-
Tanı anında uzak metastaz	-	-	-	+	-
Klinik evreler	III	IIC	III	IV	IIB
Ortanca 2 yıllık takip süresinde uzak metastaz	-	-	+ (Tanıdan 1.5 yıl sonra)	+	-

(2,7). Bizim çalışmamızda ise lezyonlar baş-boyun (3 lezyon, %60) ve akral (2 lezyon, %40) yerleşimli idi.

HTM'de hücrelerin epiteloid veya iğsi olabileceği bilinmektedir (2). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak melanom hücreleri epiteloid ve/veya iğsi karakterde izlendi. Ludgate ve ark.'nın serisinde ikişer lezyonda (%9) ülserasyon ve regresyon izlenirken, hiçbir lezyonda lenfovasküler veya perinöral invazyon izlenmemiştir (2). Bizim serimizde ise 3 lezyonda (%60) ülserasyon, bir lezyonda (%20) regresyon, 2 lezyonda (%40)

lenfovasküler invazyon ve bir lezyonda (%20) perinöral invazyon tespit edildi.

Ludgate ve ark.'nın serisinde ortanca Breslow kalınlığı 2.22 mm (0.32-11 mm) ve lezyonların çoğunda (%73) Clark seviyesi IV

idi (2). Bizim çalışmamızda ise ortanca Breslow kalınlığı 7.5 mm (4-19 mm) ve tüm lezyonların Clark seviyesi V idi.

Ludgate ve ark. hastaların %47'sinde bölgesel lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (2). Benzer olarak Zembowicz ve ark. pigmente epiteloid melanositomları dahil ettikleri 41 olguluk serilerinde bölgesel lenf nodu metastazını %46 olarak raporlamışlardır (4). Ve bu bulguların sonucunda yazarlar HTM'nin konvansiyonel melanoma kıyasla daha yüksek oranda bölgesel lenf nodu metastazına sahip olduğu yorumunu yapmışlardır. Fakat bunun aksine diğer bazı serilerde HTM'de bölgesel lenf nodu tutulumu düşük olarak bildirilmiştir. Orlandi ve ark. ve Scolyer ve ark. sırasıyla 7 ve 5 HTM olgusunun hiçbirinde nodal metastaz tespit etmemişlerdir (9,10). Bizim serimizde ise Zembowicz ve Ludgate ve ark.'nın bulgularına



benzer olarak 2 olguda (%40) bölgesel lenf nodunda metastaz izlendi. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların sebepleri; çalışmalardaki olgu sayılarının azlığı veya çalışmalarda HTM olarak kabul edilen lezyon tanımlarının farklılığı olabilir. Örneğin nodal metastazın düşük olduğu çalışmalarda spektrumun daha masum seyirli ucundaki epitelioid mavi nevüs benzeri HTM olgularını içeren lezyonlar çoğunlukta olabilir. Örneğin Orlandi ve ark. sadece düşük mitotik indekse sahip ve ülserasyon ve belirgin atipi içermeyen lezyonları çalışmalarına dahil etmişlerdir (9). Ludgate ve ark. ise hem malign potansiyeli aşikar (asimetrik, kötü sınırlı, yüksek atipiyeye sahip ve infiltratif özellikler sergileyen) lezyonları hem de biyolojik potansiyeli tam kesinleştirilememiş (iyi sınırlı, simetrik ve daha az atipi içeren) HTM olgularını dahil etmişlerdir (2). Ludgate ve ark.'nın çalışmasında pozitif lenf nodlarının çoğunluğu (%87.5) malign potansiyeli aşikar olgularda ve yaşlılarda izlenmiştir (2). Ek olarak, biyolojik potansiyeli kesinleştirilemeyen olgular gençlerde daha yüksek oranda izlenmiştir (2). Yüksek nodal metastaz oranlarına rağmen Ludgate ve ark. sadece 2 olguda (%9) uzak metastaz tespit etmişlerdir ve ortalama 17.6 aylık takipte, nodal metastaz tespit edilen hiç bir hastaları ölmemiştir. Ve bu bulguları sonucunda Ludgate ve ark. HTM'nin konvansiyonel melanoma kıyasla biyolojik olarak daha iyi seyirli olduğunu yorumunu yapmışlardır. Bizim serimizde ise uzak metastaz oranı (%40) idi. Bizim çalışmamızda uzak metastaz oranının Ludgate ve ark.'nın çalışmasındakine kıyasla daha yüksek izlenmesinin sebepleri bizim serimizde tüm lezyonların malign potansiyeli aşikar lezyonlar olması ve ortanca Breslow kalınlığının onların çalışmasındakine kıyasla daha yüksek olması olabilir. Serimizde uzak metastaz izlenen olguların biri 55 yaşında erkek diğeri 76 yaşında kadın hastaydı. Lezyonların Breslow kalınlıkları 4 ve 19 mm idi. Her iki olguda da lenfovasküler invazyon, birinde ülserasyon, yüksek mitoz ve perinöral invazyon mevcuttu. Her ikisinde de intransit metastaz ve birinde bölgesel lenf nodunda metastaz izlenmişti. Ludgate ve ark.'nın çalışmasında uzak metastaz izlenen 2 olgu 44 ve 53 yaşında idi (2). Breslow kalınlıkları 1.26 ve 8.5 mm idi. Birinde mitoz izlenmezken, birinde mitoz sayısı 8 mm^{-2} idi. Her iki olguda da

ülserasyon, lenfovasküler veya perinöral invazyon izlenmemişti (2). Bizim serimizde her iki olgu da uzak metastaz gelişimini predikte edebilecek özelliklere sahipken Ludgate ve ark.'nın çalışmasında uzak metastaz izlenen 2 olguda da prediktif bir prognostik faktör izlenmemişti. Hatta Breslow kalınlığı 1.26 mm olan, mitotik oranı düşük olan olguları metastatik hastalık nedeniyle ölmüştü (2). Bu farklı çalışma bulguları, HTM'nin hala bilinmeyen biyolojik potansiyeleri olduğunu ve bunun netleşmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Belki de malign potansiyeli aşikar HTM ve biyolojik potansiyeli kesin olarak bilinmeyen lezyonları aynı grupta değil farklı kategorilerde değerlendirmek HTM'nin malign potansiyeli hakkında daha iyi bilgi verebilir.

Sonuç

Beş olguluk serimizde HTM 4-8. dekadlar arasında, hem kadın hem de erkeklerde, baş-boyun veya akral bölgede izlendi. Bölgesel lenf nodu tutulumu literatürle uyumlu olarak yüksekti. Güncel literatür bilgisinden farklı olarak serimizde uzak metastaz da yüksek oranda izlendi.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Avilés-Izquierdo JA, Leis-Dosil VM, Lázaro-Ochaita P. Animal-type melanoma: clinical and dermoscopic features of 3 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:186-90
2. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol* 2010;162:129-36
3. Fleury C, Berard F, Leblond A et al. The study of cutaneous melanomas in Camargue-type gray-skinned horses (2): epidemiological survey. *Pigment Cell Res* 2000;13:47-51
4. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004;28:31-40
5. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC Jr. Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: 'animal type' melanoma—a clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol* 1999;30:543-50



6. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006; 19:41-70
7. Urso C, Ginanneschi C, Anichini C, Paglierani, et al. Animal-type melanoma: report of five cases with sentinel node biopsy and fluorescence in-situ hybridization analysis. *Melanoma Res* 2014;24:47-53
8. Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:129-42
9. Orlandi A, Costantini S, Campione E, et al. Relation between animal-type melanoma and reduced nuclear expression of glutathioneS-transferase pi. *Arch Dermatol* 2009;145:55-62
10. Scolyer RA, Thompson JF, Warnke K, McCarthy SW. Pigmented epithelioid melanocytoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1114-5



The Efficacy of Platelet Rich Plasma Combined with Steroid Injection in the Treatment of Resistant Lateral Epicondylitis

Dirençli Lateral Epikondilit Tedavisinde Trombositten Zengin Plazma ile Kombine Steroid Enjeksiyonunun Etkinliği

Erdem Aktaş¹, Barış Yılmaz², Baybars Ataoğlu³, Murat Arıkan¹, Güray Toğral¹, Murat İlikmen⁴

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Alanya Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi:26/11/2014 Dergiye Kabul Tarihi:16/12/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.18480

ÖZET

Amaç: Lateral epikondilit tedavisinde, otolog trombosit zengin plazma (TZP) ile kombine steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda el kavrama gücü, ağrı ve hasta memnuniyeti sonuçlarının değerlendirilmesi.

Yöntemler: Unilateral dirençli lateral epikondilit tanısı alan, ortalama yaşı 42.6 olan (23-62 yaş), 26 erkek ve 58 kadın toplam 84 hastaya uygulanan 2 farklı tedavi yöntemi retrospektif olarak incelendi. Ekstensor karpi radialis brevis origosuna 1 hafta ara ile lokal steroid (0.5ml Bethametasone+0.25 ml Prilokain) ve TZP uygulanan hastalar grup 1'e dahil edilirken, grup 2'ye aynı lokalizasyona sadece TZP enjeksiyonu uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası 15-30 ve 60. günde kaydedilen el kavrama güçleri ve Verhaar fonksiyonel skorları değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'deki hastaların kavrama gücü tedavi öncesi ortalama 0.42 ± 0.17 (0.18-0.63) bar iken, tedavi sonrası 60. günde ortalama 0.68 ± 0.11 (0.38-0.84), grup 2'de kavrama gücü tedavi öncesi ortalama 0.45 ± 0.15 (0.19-0.67) iken tedavi sonrası 0.66 ± 0.10 (0.44-0.82) bar ölçüldü. Grup 1 el kavrama gücünde artış yüzdesi 15 ve 30. günlerde grup 2'ye oranla anlamlı olarak yüksek bulunurken 60. günde 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.277$). Verhaar skoru, grup 1'de grup 2'ye oranla 15 ve 30. günlerde anlamlı olarak yüksek iken 60. günde fark bulunamadı.

Sonuç: Tek başına TZP uygulamasına göre, steroid enjeksiyonunu takiben yapılan TZP, azalan el kavrama gücünün erken dönemde geri kazanılması gerekli olan olgularda güvenli ve etkili bir yöntem olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Trombositten zengin plazma; Lateral epikondilit; El kavrama gücü

ABSTRACT

Objective: The evaluation of autologous platelet rich plasma (PRP) and steroid injection on handgrip strenght, pain and patient satisfaction in the treatment of lateral epicondylitis.

Methods: Eighty-four patients, mean age 42.6 (23-62) years, diagnosed with unilateral resistant lateral epicondylitis was evaluated retrospectively. Group1 consisted of patients treated with local steroid injection (0.5ml Bethametasone+0.25 ml Prilokain) and PRP within 1 week interval to extensor carpi radialis brevis origo while group 2 consisted of patients who were subjected to single dose local PRP injection to the same localization. Pre- and post-treatment 15-30-60 day hand grip strength and Verhaar functional score data were evaluated.

Results: Mean pre-treatment grip strenght of group 1 patients were 0.42 ± 0.17 (0.18-0.61) bar whereas post-treatment day 60 increased to 0.68 ± 0.11 (0.50-0.85). Group 2 mean pre-treatment grip strenght was found to be 0.45 ± 0.15 (0.19-0.84) bar, whereas post-treatment day 60 increased to 0.66 ± 0.10 (0.44-0.82). Compared to group 2, the percentage of grip strength increase in group 1 was significantly higher at days 15 and 30, whereas there was no difference at day 60 between groups ($p=0.277$). Compared to group 2, Verhaar scores were found to be higher in group1 at days 15 and 30, whereas there was no difference between groups at day 60.

Conclusion: Compared to PRP alone, steroid injection 1 week prior PRP administration can be preferred as an effective and safe method in cases which early maintenance of decreased grip strength is mandatory.

Key words: Platelet rich plasma; Lateral epicondylitis; Hand grip strength



Giriş

Erişkinde en sık tanı konulan dirsek yan ağrısı nedeni lateral epikondilittir (1). Genellikle 30-50 yaş arasında ve sıklıkla dominant olarak kullanılan tarafta görülür. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, el bilek ve parmak ekstensörlerinin dirsek lateral epikondili üzerine neden olduğu aşırı mekanik yüklenmenin bu patolojiye sebep olduğu düşünülmektedir (2). Hastalık ilk kez 1973'te Runge tarafından tanımlanmış ancak 1882'de Morris tarafından kullanılan tenisçi dirseği ismiyle literatüre girmiştir (3). Klinik, humerusun lateral epikondilinde oluşan ve proksimalden distale, ön kola doğru yayılan ve ekstensör kas grubunu zorlayıcı hareketler ile artan vasıfta ağrı ile karakterizedir. Lateral epikondil üzerine basmakla ve dirsek ekstensiyonda iken el bileğine dirençli dorsifleksiyon, supinasyon yaptırmakla ağrı hissedilmesi ve el kavrama kuvvetinde azalma tespit edilmesi tipik muayene bulgularıdır. Histopatolojik olarak, el bileği ve parmak ekstansörlerinin lateral epikondile yapışma yerinde tendoperiostit, ödem, damarlanmada artış ve granülasyon dokusu gözlenir (4).

Literatürde, tedavi modaliteleri daha çok ağrı ve hasta memnuniyeti üzerinde yoğunlaşmışken lateral epikondilit için önerilen güncel tedavi metodlarının azalan el kavrama gücünü kısa zamanda geri kazanılması açısından etkinlikleri tartışmalıdır. Alçı-atel ile istirahat, fizik tedavi, ortez kullanımı, botulinum toksini, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroid enjeksiyonu, tam kan enjeksiyonu, ECSW (extracorporeal shock wave) ve debridman bahsi geçen güncel tedavi seçenekleridir (5,6). Konsantre edilmiş trombositlerden salgılanan büyüme faktörlerinin (TDGF, TGF- β , VEGF) etkisini kullanan otolog TZP ise son yıllarda pek çok tendinopatide ortopedik cerrahlar tarafından tercih edilmeye başlanmıştır. Labelle ve ark. yaptığı bir çalışmada lateral epikondilitin doğal seyrinde tedavi edilmeksizin 6 ay içerisinde semptomların gerileyebildiği bildirilmişken, literatürde, uygulanan konservatif ve cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen %10-40 gibi yüksek oranda kronikleşme oranları da mevcuttur (7). Özellikle seçilmiş meslek gruplarında (hekimler, sporcular, çiftçiler, işçiler) kronikleşmeden kaçınmak ve el kavrama

gücünün ve yetilerinin hızlı ve etkin olarak geri kazanılması tedavinin birinci önceliğini teşkil etmektedir. Dirençli lateral epikondilit olgularında tek başına TZP uygulaması ile ağrı ve fonksiyonel skorlarda başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen hastalık seyri ile azalan el kavrama fonksiyonlarının hızlı geri kazanılması ve kronikleşmenin engellenmesi amacıyla etkin ve standart bir tedavi protokolü halen tariflenmemiştir. Dirençli epikondilit olgularında, steroidin akut antienflamatuar etkisi ve TZP'nin geç ortaya çıkan büyüme faktörü bağımlı rejeneratif etkisinin kombine kullanımının tek başlarına kullanıma göre avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. Amaç, özellikle el kavrama gücünün ön planda olduğu meslek grubunda sık görülen (%3-9) lateral epikondilitin güncel ve basit bir tedavi şekli olan steroid enjeksiyonu ve son yıllarda popülerlik kazanan otolog TZP kombine kullanımının kısa dönemde el kavrama gücü, ağrı ve hasta memnuniyeti üzerinde etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

2013-2014 yılları arasında lateral epikondilit tanısı almış, 3 aylık konservatif tedaviye (non-steroid antiinflamatuar (NSAİ)+ epikondilit bandı) rağmen şikayetleri geçmeyen, provokatif testlerde ağrısı olan, ortalama yaş 42.6 ± 7.3 (23-62), 84 hastanın (26 E, 58 K) dirseği çalışmaya dahil edilerek 2 farklı tedavi yönteminin etkinliği retrospektif olarak değerlendirildi. Dirsek çevresinde kırık ve ameliyat hikayesi olan, başka bir sistemik hastalık nedeniyle NSAİ/ kortikosteroid ilaç tedavisi alan, fizik muayenede dirsek instabilitesi ve hareket açıklık kaybı olan hastalar, başvuru anında önceden kronik lateral epikondilit tanısı nedeni ile cerrahi tedavi almış hasta popülasyonu çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastalar uygulanan 2 farklı konservatif tedavi yöntemine göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Kırkiki hasta ekstensör karpi radialis brevis origosuna tek doz lokal steroid enjeksiyonu (0.5 ml Bethametasone + 0.25 ml Prilokain), 1 hafta sonra otolog TZP (GPS® III) enjekte edilen hastalar grup 1'i oluştururken, 2. gruba ise sadece otolog TZP (GPS® III) tedavisi uygulanan 42 hasta dahil edildi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 15-30 ve 60. gününde Jamar el dinamometresi



(bar) ile ölçülmüş olan el kavrama güçleri ve tedavinin 15-30 ve 60. günlerinde Verhaar ve ark.'larının skorlama sistemi kullanılarak kaydedilen fonksiyonel veriler değerlendirildi (8). Verhaar skorlaması lateral epikondilit tedavi başarısını değerlendirmek için kullanılan güncel ve pratik bir klinik değerlendirme sistemi olup, dirençli olgularda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).

Verilerin istatistik analizleri için SPSS 16.0 (SPSS-inc.Chicago A.B.D) programı kullanıldı, $p \leq 0.05$ istatistiksel anlamlılık ölçütü olarak alındı. Gruplar arasında ele kavrama ve Verhaar skorları arasındaki fark unpaired Student's t-test kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar

Lateral epikondilit, hastaların %78'inde dominant ekstremitede teşhis edilirken, her 2 grupta şikayetlerin süresi ve el kavrama gücü arasında korelasyon bulunmadı ($p=0.445$, $r=-0.085$). Grup 1'deki hastaların kavrama gücü tedavi öncesi ortalama 0.427 ± 0.17 (0.18-0.63) bar iken tedavi sonrası 60. gün ortalama

0.68 ± 0.11 (0.38-0.84) bar olarak bulundu ($p=0.001$) (Tablo1). Grup 2'deki hastaların kavrama gücü tedavi öncesi ortalama 0.45 ± 0.15 (0.19-0.67) bar iken, tedavi sonrası 60. gün ortalama 0.66 ± 0.10 (0.42-0.82) bar olarak bulundu ($p=0.001$) (Tablo 2). Her iki tedavi yöntemi el kavrama gücü açısından anlamlı olarak etkin bulunmakla beraber steroid+ TZP uygulanan grupta sadece TZP'ye oranla 15. gün ortalama el kavrama gücü artmış olarak bulundu. Altmışıncı gün sonunda grup 1 ortalama el kavrama gücü artış yüzdesi 0.51 ± 0.33 (0.1-1.4), grup 2 ortalama el kavrama gücü artış yüzdesi 0.44 ± 0.31 (0.1-1.8) olarak bulundu ($p=0.277$). (Tablo 2, Şekil 1).

Grup 1'de tedavi sonrası ağrı ve hasta memnuniyeti açısından Verhaar skorlama sistemine göre %72.72 mükemmel, %21.21 iyi ve %6.07 orta sonuç elde edilirken grup 2'de %64.70 mükemmel, %23.52 iyi, %5.89 orta ve %5.89 kötü sonuç elde edildi. Verhaar skoru grup 1 ve 2 arasında 15 ve 30. günlerde TZP + steroid enjeksiyonu uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuşken iken 60. günde iki grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.028$, $p=0.720$) (Tablo 3, Şekil 2).

Tablo1: Lateral epikondilit için Verhaar ve ark.'larının klinik değerlendirme skorlama sistemi.

MÜKEMMEL (4 PUAN)
Lateral epikondil üzerinde ağrının tamamen ortadan kalkması
Tedavi sonunda hastanın ileri derecede memnuniyeti
Güçlü el kavrama hareketinde kayıp olmaması
El bileği dorsofleksiyonuna karşı dirence ağrının olmaması
İYİ (3 PUAN)
Güçlü germe aktivitelerinden sonra lateral epikondil üzerinde hafif ağrı olması
Tedavi sonucunda hastanın memnuniyeti
Güçlü el kavrama hareketinde kayıp olmaması veya hafif derecede kayıp olması
El bileği dorsofleksiyonuna karşı dirence ağrının olmaması veya hafif ağrı olması
ORTA (2 PUAN)
Germe aktivitelerinden sonra lateral epikondil üzerinde orta derecede ağrı olması
Tedavi sonucunda hastanın orta derecede memnuniyeti
Güçlü el kavrama hareketinde orta derecede kayıp olması
El bileği dorsofleksiyonuna karşı dirence orta derecede ağrının olması
KÖTÜ (1 PUAN)
Lateral epikondil üzerinde ağrının geçmemesi
Tedavi sonucunda hastanın memnuniyetsizliği
Güçlü el kavrama hareketinde ağır kayıp olması
El bileği dorsofleksiyonuna karşı dirence ileri derecede ağrının olması.

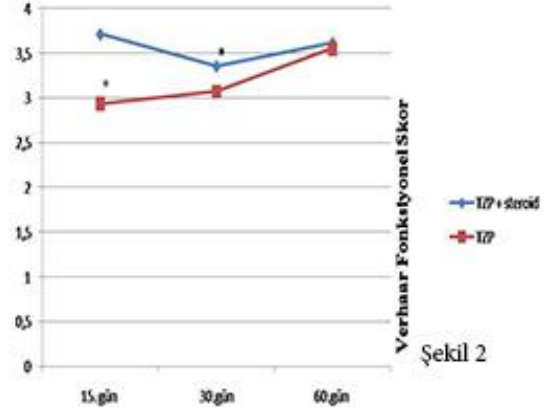
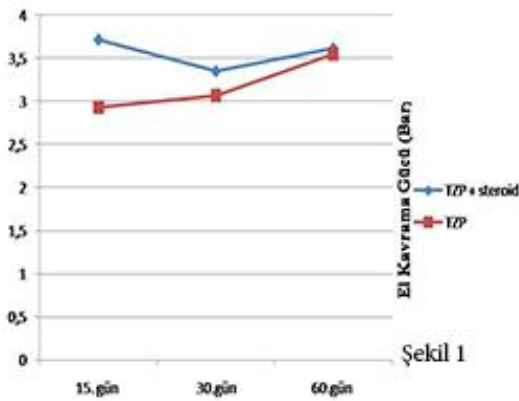
Tablo 2: Grup içi tedavi öncesi ve sonrası el kavrama güçleri ve iki grup arası el kavrama gücünde değişim farkı.



	Tedavi öncesi		15. gün		30. gün		60. gün	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
El kavrama gücü (Bar)	0.42±0.1 (0.18-0.6)	0.45±0.1 (0.19-0.8)	0.61±0.1 (0.19-0.63)	0.56±0.1 (0.12-0.51)	0.63±0.1 (0.15-0.6)	0.58±0.1 (0.11-0.5)	0.68±0.1 (0.50-0.8)	0.66±0.1 (0.44-0.8)
P	0.180		0.039		0.012		0.246	

Tablo 3: Lokal steroid ve TZP uygulanan tedavi gruplarında 15-30 ve 60. günlerde Verhaar klinik fonksiyonel skorları.

	Verhaar 15.gün		Verhaar 30.gün		Verhaar 60.gün	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
Verhaar skoru	3.71±0.4 (3-4)	2.93±1 (1-4)	3.35±0.8 (1-4)	3.07±1.0 3(1-4)	3.61±0.6 (1-4)	3.55±0.7 (1-4)
P	0.002		0.028		0.720	



Şekil 1: Sadece TZP ile karşılaştırıldığında TZP + steroid enjeksiyon tedavisinin 15 ve 30. gününde el kavrama gücünde belirgin artış, **2:** Sadece TZP ile karşılaştırıldığında TZP + steroid enjeksiyon tedavisinin 15 ve 30. gününde klinik fonksiyonel sonuçlarda belirgin iyileşme

Tartışma

Bir çok çalışma, lateral epikondilitin tedavisi konusunda farklı tedavi yöntemleri (cerrahi, enjeksiyon tedavileri, medikal, egzersiz) ile farklı sonuçlar bildirmekle beraber primer tanı sonrası tedaviye konservatif yöntemlerle başlanması gerektiği konusunda yaygın bir görüş hakimdir (9-12). En yaygın kullanılan 2 konservatif tedavi yöntemi olan epikondilit bandajı ve NSAİ ilaç tedavisinin özellikle dirençli olgularda el kavrama gücü ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisi

tartışmalıdır. Son dönemde bu alandaki eksiği kapatmak amacıyla farklı tedavi modaliteleri gündeme gelmiş; TZP, otolog tam kan ve steroid enjeksiyonu tedavisi ön plana çıkmakla beraber, literatürde bu zamana kadar TZP ve steroid kombinasyonu uygulanması ve klinik etkinliği değerlendirilmemiştir (13). Çalışmamızda, steroid ve TZP enjeksiyonu literatürde kombine olarak ilk kez kullanılmış ve tedavinin erken döneminde, el kavrama gücü ve hasta memnuniyeti açısından sadece TZP uygulamasına göre üstün olduğu tespit edilmiştir. Güncel literatürde, TZP tedavisi



sonucunda hasta memnuniyetini inceleyen pek çok çalışma olmasına rağmen, bu çalışma, hasta memnuniyetinin yanı sıra, TZP uygulamasının el kavrama gücü üzerinde etkisini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir (14).

Lateral epikondilitin fizyopatolojisi hala tartışma konusu olmakla beraber etiyojik neden olarak humerus lateral epikondiline yapışan el bileği ekstensörlerinin aşırı kullanılması ve buna bağlı ekstensör karpi radialis brevisin muskulotendinoz kısmının yırtığı ve tamir dokusunun abartılı inflamatuvar reaksiyonu olduğu bildirilmiştir (15-17). Yapılan çalışmalarda ekstensör tendonların derin kısmında vaskülaritenin azalmış olduğu ve iyileşme dokusu için gerekli immün hücre, büyüme faktörü ve sitokin yetersizliğinden bahsedilmiştir (18).

Epikondilit bandajı tekrarlayan aktiviteler ile el bileği ekstensörlerinin başlangıç noktasına yük binmesini azaltmak için tasarlanmıştır. Bu bandajın hem vibrasyon amplitüdünü hem de ivmeyi azaltmada etkili olduğu düşünülmüş ancak tek başına yeterli olmadığı ispatlanmıştır (19,20). NSAİ ilaç kullanımı ise ağrının başlangıcını ve lokalizasyonunu tam olarak ifade edemeyen, ağrısız intervaller tarif eden hasta grubunda tercih edilebilir. Verhaar skorlama sistemi ve el kavrama gücü değerlendirildiğinde steroid uygulamasına göre epikondil bantının ve NSAİ etkilerinin daha yavaş ve düşük olması, tek başına kullanımlarını sınırlandırabilir. Cerrahi tedavi seçeneği, şikayetlerin başlangıcından itibaren 1 yıl geçmesine rağmen konservatif tedavi yöntemlerine cevap vermeyen dirençli olgularda tercih edilmesi önerilmektedir. (21)

Çalışmamızda 2 konservatif tedavi yöntemine farklı etkinlik düzeylerinde ve zamanlarında dahi olsa, el kavrama gücü, ağrı ve hasta memnuniyeti açısından olumlu yanıt alınması, sadece seçilmiş olgularda cerrahi tedavi seçeneğinin düşünülmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Tedaviye mümkün olan en erken dönemde başlanması önerilmekle beraber çalışmamızda şikayet süresi ve etkilenen taraf el kavrama gücü arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Konservatif tedavi ile literatürde %60-90 oranında geniş bir spektrumda başarı bildirilmesi, tercih edilen yöntemler arasındaki farkların iyi bilinmesi ve hastaya göre seçim yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tek başına lokal steroid enjeksiyonu, uygulanabilirliği ve maliyet yarar dengesi göz önüne alındığında diğer konservatif yöntemler arasından öne çıkmaktadır. Literatürde lokal steroid enjeksiyonundan sonra ağrının akut azaldığı, fonksiyonel iyileşme sağladığı fakat uzun dönem takiplerinde semptomların tekrarlayabildiği belirtilmektedir. Gossel ve ark. yaptığı bir çalışmada sadece steroid uygulamasının TZP uygulamasına kıyasla ağrı ve fonksiyonel skorlarda iyileşme yönünden daha az kalıcı olduğu bildirilmiştir. Peerbooms ve ark. yaptığı çalışmada ise yine TZP ile orta-uzun dönemde daha iyi fonksiyonel sonuçlar bildirmişlerdir (22-24). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, ağrı ve fonksiyonel sonuçlar açısından literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir ancak her iki tedavi modalitesinin el kavrama gücüne etkisi, kısa dönemde gruplar arası farklılık göstermektedir. Verhaar skoru ve el kavrama gücünün steroid enjeksiyonu + TZP uygulanan grup 1’de erken dönemde (15. ve 30. gün) anlamlı artış göstermesi, 60. günde ise 2 grup arasında fark olmaması, erken dönemde iyi fonksiyonel sonuçlar elde etmek için steroid enjeksiyonunun TZP uygulaması ile kombine edilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Etki mekanizmasının, erken dönemde görülen aşırı doku reaksiyonunun, steroidin antienflamatuvar ve antiproliferatif etkisi ile baskılanması, orta dönemde ise hipovaskülariteye bağlı yetersiz büyüme faktörü ve sitokin açığının TZP’nin ihtiva ettiği büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β ve VEGF) ile kapatılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sandrey, kronik tendinopatilerde otolog büyüme faktörlerinin önemine işaret etmiştir (25). Benzer olarak, çalışmamızda elde edilen veriler, dirençli epikondilit olgularında kronikleşmenin engellenmesi açısından yetersiz olan büyüme faktörlerinin lokal olarak otojen büyüme faktörleri ile replase edilmesi gerekliliğini göstermiştir. Steroid + TZP uygulanan grupta 15 ve 30. gün ortalama el kavrama gücü değerlerinin ve Verhaar skorlarının daha yüksek bulunması, el kavrama gücünün daha kısa sürede geri dönme gerekliliği olan hasta popülasyonunda (cerrah, sporcu, işçi, şöför v.b) tercih sebebi olabilir.

Çalışmamız, kısa- orta dönem sonuçları vermekte olup, sadece steroid enjeksiyonu uygulanan hasta grubu bulunmaması bir dezavantaj teşkil etmektedir, ancak olguların



dirençli lateral epikondilit olgusu olmaları nedeniyle sadece steroid enjeksiyonu ile tedavi protokolü uygulanamamıştır.

Sonuç olarak kronik epikondilit tedavisinde 1 hafta ara ile otolog TZP ve lokal tek doz steroid uygulaması, erken dönemde anti-inflammatuar orta dönemde ise büyüme faktörlerinin etkisi ile etkin bir rejeneratif iyileşme sağlamaktadır. Çalışmada kullanılan kombine tedavi modalitesi, etkinliğin hızlı başlayarak, 2. aya kadar progresif olarak artmasını sağlamıştır. Elde edilen veriler ışığında her 2 tedavi seçeneği arasında tercih, hastanın yaşı, mesleği, tedaviden beklentisi, teşhis ile tedavi arasında geçen süre kriterleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Özellikle genç, el kavrama gücünün hızlı ve kalıcı geri kazanılması gereken meslek grubunda, otolog TZP + lokal steroid enjeksiyonu güvenli ve etkili bir yöntem iken, yaşlı, dejenere ve hypovasküler zeminde kronikleşme eğilimi olabilecek durumlarda ise tek başına TZP tedavisi akılcı bir tedavi yaklaşımı olacaktır.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Barrington J, Hage W. Lateral epicondylitis (tenis elbow): nonoperative, open, or arthroscopic treatment?. *Curr Opin Orthop* 2003;14:291-5
2. Nirschl RP. Elbow tendinosis/tennis elbow. *Clin Sports Med* 1992;11:851-70
3. Chard MD. The Elbow. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3rd ed. Mosby, London; 2003. p. 631-9
4. Coonrad RW, Hooper WR. Tennis elbow: its course, natural history, conservative and surgical management. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:1177-82
5. Keus SHJ, Smidt N, Assendelft WJJ. Treatment of lateral epicondylitis in general practice: result of a survey. *Eur Gen Pract* 2002;8:71-2
6. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous trombosit concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: trombosit-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010;38:255-62
7. Labelle H, Guibert R, Joncas J, Newman N, Fallaha M, Rivard CH. Lack of scientific evidence for the treatment of lateral epicondylitis of the elbow. An attempted meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:646-51
8. Verhaar JA, Walenkamp GH, van Mameren H, et al. Local corticosteroid injected versus Cyriax-type physiotherapy for tennis elbow. *J Bone Joint Surg Br* 1996;7:128-32
9. Akpınar S, Hersekli MA, Demirors H, Tandoğan RN. Lateral epikondilitte artroskopik gevsetme (olgu sunumu). *Artroplastisi Artroskopik Cerrahi* 2001;12:87-90
10. Nirschl RP. Elbow tendinosis/tennis elbow. *Clin Sport Med* 1992;11:851-70
11. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tenis elbow): Clinical features and findings of histological immunohistochemical and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg* 1999;81:259-79
12. Schneeberger AG, Masquelet AC. Arterial vascularization of the proximal extensor carpi radialis brevis tendon. *Clin Orthop* 2002;398:239-44
13. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, et al. Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:657-62
14. Altay T, Gunal I, Ozturk H. Local injection treatment for lateral epicondylitis. *Clin Orthop* 2002;398:127-30
15. Belhan O, Karakurt L. Humerus lateral epikondilit tedavisinde lokal steroid enjeksiyonu ile lateral epikondilit bandajının etkinliğinin karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2008;13:24-7
16. Walther M, Kirschner S, Koenig A, et al. Biomechanical evaluation of braces used for treatment of epicondylitis. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11:265-70
17. Boyer MI, Hastings II H. Lateral tennis elbow: "Is there any science out there?". *J Shoulder Elbow Surg* 1991;8:481-91
18. Solveborn SA, Buch F, Mallmin H, et al. Cortisone injection with anesthetic additives for radial epicondylalgia (tennis elbow). *Clin Orthop* 1995;316:99-105
19. Verhaar JAN, Walenkamp GHIM, van Mameren H, Kester ADM, van der Linden AJ. Lokal corticosteroid injection versus cyriaxtype physiotherapy for tennis elbow. *J Bone Joint Surg* 1996;78B:128-32



Assessment of Self Perception and Psychiatric Symptoms in Obese Children and Adolescents

Obezitesi Olan Çocuk ve Ergenlerde Kendilik Algısı ve Psikiyatrik Belirtilerin Değerlendirilmesi

Emel Sarı Gökten¹, Yeşim Taneli²

¹Şevket Yılmaz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Birimi

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi:12/12/2014, Dergiye Kabul Tarihi:29/12/2014, Doi: 10.5505/aot.2014.20592

ÖZET

Amaç: Birçok araştırma obezitesi olan çocuk ve ergenlerde psikopatolojinin daha sık ortaya çıktığını ortaya koymasına rağmen, psikopatolojinin doğası ve boyutu ile ilgili anlaşmazlıklar sürmektedir. Bu araştırma 9 ve 18 yaş arası obezitesi olan çocuk ve ergenlerde kendilik algısı ve psikiyatrik belirtileri araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntemler: Çalışmanın örneklemini, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümü polikliniğine başvuran 47 obezitesi olan çocuk ve ergen oluşturdu. Psikiyatrik değerlendirme; yarı-yapılandırılmış psikiyatrik görüşme, Piers-Harris Çocuklarda Öz-Kavramı Ölçeği, Çocuklar İçin Kovacs Depresyon Ölçeği, Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği ve Çok Yönlü Beden-Self İlişkisi Ölçeği ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 47 hasta (26 kız, 21 erkek) alındı. Ortalama yaş 13.1 ± 2.63 tı (9-18). Durumluk anksiyete ortalama puanları daha obez olan grupta yüksekti ($BKI > 30$; $p < 0.05$), ancak cinsiyete ya da çocuk-ergen olmaya göre değişmedi ($p > 0.05$). Sürekli anksiyete ve depresyon ortalama puanları ise obezite derecesi, cinsiyet ya da çocuk-ergen farkı gözetmedi ($p > 0.05$). Patolojik düzeydeki depresyon, durumluk ve sürekli kaygı oranları obezite derecesi arttıkça, cinsiyete ve çocuk-ergen olmaya göre değişmedi ($p > 0.05$). Kendilik algısı sonuçları daha obez ($BKI > 30$; $p < 0.05$) olanların ve ergenlerin ($p < 0.01$) kendilerini 'daha popüler' gördüklerini gösterdi, kızlar akademik alanda daha pozitif bir kendilik algısına sahipti ($p < 0.01$). Beden-self ilişkisi obezite derecesinin artmasıyla değişmedi ($p > 0.05$), ancak kızlar ($p < 0.01$) ve ergenler ($p < 0.05$) görünüşleriyle daha fazla ilgiliydi, ek olarak kızlar ($p < 0.05$) sağlık durumlarıyla daha fazla ilgiliydi.

Sonuç: Sonuçlar obezite ile psikopatoloji (depresyon, davranış problemleri, düşük öz-saygı) arasında yüksek ilişki gösteren önceki araştırmalarla uyumlu değildi.

Anahtar kelimeler: Obezite; Kendilik algısı; Depresyon; Anksiyete; Beden-self ilişkisi

ABSTRACT

Objective: Although several studies have documented the existence of psychopathology in obese children and adolescents, disagreement remains regarding the extent and nature of this psychopathology. This study aimed to investigate self perception and psychiatric symptoms in obese children and adolescents aged between 9 and 18 years old.

Methods: The study sample consisted of 47 patients admitted to the pediatric endocrinology outpatient clinic at Uludağ University School of Medicine. Psychological assessment was performed using a semi-structured psychiatric interview, The Piers-Harris Children's Self-Concept Scale, Kovacs Depression Scale for Children, State-Trait Anxiety Scale, and Multi-Dimensional Body-Self Relations Questionnaire.

Results: Fortyseven patients (26 girls and 21 boys) were enrolled in the study. Mean age was 13.1 ± 2.63 years (9-18 years). Mean results showed that state anxiety was higher in the more obese ($BMI > 30$; $p < 0.05$) but did not differ with sex or being a child or adolescent ($p > 0.05$); and that trait anxiety and depression did not differ for degree of obesity, sex or being a child or adolescent ($p > 0.05$). Ratio of pathologically high depression, state or trait anxiety did not differ for degree of obesity, sex or being a child or adolescent ($p > 0.05$). Self-concept results showed that the more obese ($BMI > 30$; $p < 0.05$) and adolescents ($p < 0.01$) regarded themselves as more popular, and that girls had a more positive self-concept in the scholastic field ($p < 0.01$). Body-self relation did not differ by degree of obesity ($p > 0.05$), whereas girls ($p < 0.01$) and adolescents ($p < 0.05$) were more preoccupied with appearance and in addition girls ($p < 0.05$) were more preoccupied with health.

Conclusion: The results do not support previously published reports which show a higher ratio of psychopathology (depression, behavioral problems, low-esteem) among obese children and adolescents treatment-seeking.

Key words: Obesity; Self concept; Depression; Anxiety; Body-self relation.



Introduction

Obesity is a major public health problem that causes social, psychological and medical problems (1). The prevalence of obesity is increasing in both developed and developing countries (2,3). Although the prevalence of overweight and obesity varies between different countries and ethnic groups, child and adolescent obesity is one of the major health problems all over the world (4,5).

The study of Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) has shown that the prevalence of obesity between 2 and 19 ages in the United States was 13.7% among girls and it was 11.7% among boys (6). Comparison of cross-sectional data from Israel, United States and 13 European countries has shown that the prevalence of overweight, defined as a BMI above the 85th centile and below 95th centile, varied between 5.2% and 28.9% for boys and 8.1% and 31.0% for girls; the prevalence of obesity defined as a BMI above 95th centile, varied between 1.9% and 13.9% for boys and 1.1% and 15.1% for girls among adolescents (7). The prevalence of overweight and obesity (excess of the 85th and 95th percentiles) has been found to be 21.1% and 7.8% among Iranian adolescents (8), 19.8% and 7.9% among Mexican adolescents, 12.1% and 6.2% among Egyptian adolescents (9), 15.9% and 18.4% among Bahraini adolescents (10) respectively. The prevalence of overweight ranged from 10.3% to 12.0% and obesity from 1.6% to 3.6% among Turkish adolescents (11-14).

The prevalence of obesity among girls is usually higher than that of boys (6). While the prevalence of overweight is higher among girls in the United Kingdom and United States, it is higher among boys in Italy, Austria and Finland (15).

Although obesity is a prevalent disorder, its social determinants and psychosocial consequences have not yet been fully understood, because obesity is a heterogeneous disorder of multiple aetiology (16). The relationship between self-esteem and obesity was unclear whether self-esteem was consistently related to obesity (17). In general, clinic-based studies have found a relationship

between overweight and depression more often than have population-based studies (10,18). In some of the population-based studies, it has been stated that obese children and adolescents (especially girls between 15 and 20) had a higher rate of psychiatric disorder (somatoform disorders, mood disorders, dysesthesia and anxiety disorders) and a lower self image (19).

Previous studies indicated that childhood obesity has psychological consequences such as social interaction problems, depression, low self-esteem, malfunction in attitude to eating, and impulse control disorder (20-23). The objective of this study is to examine how self-reported psychological distress varies based on body weight, gender, and being a child or adolescent among a sample of Turkish children and adolescents. We tested three hypotheses: (a) there is a relationship between weight status and psychological wellbeing, with worse scores among more obese children and adolescents (b) gender difference has an impact on self esteem and psychiatric symptoms for instance obese girls are more affected (c) being a child or an adolescent has different affects on psychological consequences.

Methods

Study sample

Obesity was calculated by using body mass index (BMI; individual's weight in kilograms divided by the square of height in meters). Obesity in the study sample was determined using age and sex-specific norms for BMI. The study sample consisted of children and adolescents with BMI ≥ 22 and aged 9-18 years with normal mental capacity and without any chronic physical illness. No subject refused to participate in study. Eleven subjects who have mental retardation and any chronic physical illness, 5 subjects who were younger than 9 years old were excluded. The ethical aspect of the study was approved by Uludag University, School of Medicine and informed consent was obtained from the parents of all subjects. The sample was evaluated with a semi-structured psychiatric interview based on DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) diagnosis of mental disorders by a trained child-adolescent psychiatrist.

Instruments



Piers-Harris Children's Self-Concept Scale (PHCSC), is used to assess self-concept including the following six domains – physical appearance and attributes, freedom from anxiety, intellectual and school status, behavioural adjustment, happiness and satisfaction, and popularity. It is a widely used measure of psychological health in children and adolescents, and has acceptable reliability and validity. The PHCSC scale has been validated for children and adolescents 7 to 18 years of age, is written at a third-grade reading level and contains 80 statements that are answered with a yes or no response. A higher score reflects a more positive response (24). Turkish validation research of the scale was made for children and adolescents 9 to 20 years of age by Catakli in 1985 (37).

Kovacs Depression Scale for Children (CDI), a self-rating scale developed by Kovacs, is widely used as a scale for assessment of depression in children and adolescents. It contains 27 likert-type items ranging from 0 to 2 that yield total scores from 0 to 54, where higher scores reflect greater symptomatology. A score of ≥ 19 is the criterion score for identifying clinical depression (25). Turkish validation research of the scale was made for children 9 to 14 years of age by Oy in 1991 (45).

State-Trait Anxiety Scale (STAI) consists of two, 20-item questionnaires, each measuring a different dimension of anxiety (state anxiety and trait anxiety). The first set of statements (state anxiety) measures how the respondent currently feels. It represents a transitory emotional state that can fluctuate over time and vary in intensity, depending on the situation. The second set of statements (trait-anxiety) assesses how the respondent feels in general, i.e. the individual level of anxiety proneness. This characteristic is considered to be stable over time. Each item is scored on a 4-point intensity scale, with a total score that ranges from 20 to 80 for state-, and the same for trait-anxiety (high scores indicate more severe anxiety) (26). Turkish validation research of the scale was made for adolescents 14 to 18 years of age by Le Compte and Oner in 1985 (46).

Multi-Dimensional Body-Self Relations Questionnaire (MDBRS) is a self-rating scale that consists of 54 items to assess self-attitudinal dimensions of body image including the following 6 domains-appearance

evaluation, appearance orientation, physical competence evaluation, physical competence orientation, health evaluation, health orientation and body satisfaction (27). Turkish validation research of the scale was made for young adults 18 to 25 years of age by Dogan in 1992 (47).

Statistical Analyzes

Statistical analyzes were performed with Statistical Package for the Social Sciences (version 13.0, SPSSX; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). While dependent variables were shown with a mean score $\pm$ standard deviation, independent variables were shown with a number and percentage. Shapiro-Wilk test was performed to find out the relationship between dependent variables and normal distribution, and then Mann Whitney-U test and Double Sampling-Free t test were performed to compare intergroup data. Pearson's Chi-square test and Fisher's Exact Chi-square test were performed to compare independent variables in different groups. Pearson Correlation test was used to assess the correlation between the scores of BMI and the CDI, STAI, PHSCS and MDBRS. The significance level was set at $p < 0.05$; significance levels from 0.05 to 0.10 were defined as a trend.

Results

Fourty-seven patients between 9 and 18 ages involved in the study, and 26 of them (55.3%) were girls while 21 (44.7%) were boys. The mean age of girls was 13.3 ± 1.82 (9-18), whereas the mean age of boys was 13.1 ± 2.63 (10-16). The mean age of the total group was 13.2 ± 3.26 . It was seen that gender and age had a significant effect on obesity.

The socio-demographic features of the sample are given in Table 1. Depression was detected in 6 patients, 3 of which were girls and the others were boys. It was also determined that state anxiety of 4 patients in girls and 7 patients in boys was high, while trait anxiety of 11 patients from both groups was high.

The mean scores of depression, state/trait anxiety, self concept and body satisfaction when subjects were divided into two groups as the degree of obesity, gender and being a child or adolescent are given in Table 2.



Table 1: Socio-demographic features of the sample (*p<0.05)

	Female	Female	Male	Male	Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
<i>Education status</i>						
Primary school	14	29.8	19	40.4	33	70.2
High school*	12	25.5	2	4.3	14	29.8
Child*	10	21.3	16	34	26	55.3
Adolescent*	16	34	5	10.6	21	44.7
<i>Socio-economic status</i>						
Lower (421-1000 TL)	15	31.9	9	19.1	24	51
Middle (1001-1600 TL)	9	19.1	8	17	17	36.2
Upper (>1600 TL)	2	4.3	4	8.5	6	12.8
<i>Residential Background</i>						
Urban	10	21.5	5	10.6	15	31.9
Suburban	15	31.9	16	34	31	66
Rural	1	2.1	0	0	1	2.1
<i>Mother's educational level</i>						
Uneducated	1	2.1	2	4.3	3	6.4
Primary school	14	29.8	13	27.7	27	57.4
Secondary school	2	4.3	2	4.3	4	8.5
High school	8	17	3	6.4	11	23.4
University	1	2.1	1	2.1	2	4.3
<i>Father's educational level</i>						
Uneducated	1	2.1	1	2.1	2	4.3
Primary school	6	12.8	8	17	14	29.8
Secondary school	3	6.4	3	6.4	6	12.8
High school	4	8.5	8	17	12	25.5
University	12	25.5	1	2.1	13	27.7
<i>Mother's occupation</i>						
Employee	2	4.3	0	0	2	4.3
Officer	3	6.4	0	0	3	6.4
Retired	1	2.1	1	2.1	2	4.3
Self-employed	1	2.1	4	8.5	5	10.6
House-wife	19	40.4	16	34	35	74.4
<i>Father's occupation</i>						
Employee	6	12.8	7	14.9	13	27.7
Officer	10	21.3	2	4.3	12	25.5
Retired	4	8.5	5	10.6	9	19.1
Self-employed	6	12.8	7	14.9	13	27.7
<i>Mother's BMI</i>						
<25	3	6.4	5	0.6	8	17
25≤BMI<30	9	19.1	6	12.8	15	31.9
≥30	14	29.8	10	21.3	24	51.1
<i>Father's BMI</i>						
<25	1	2.1	2	4.3	3	6.4
25≤BMI<30	11	23.4	11	23.4	22	46.8
≥30	14	29.8	8	17	22	46.8

Comparison of obese and more obese groups

Subjects were divided into 2 groups as $30 > \text{BMI} \geq 22$ (obese group) and $\text{BMI} \geq 30$ (more obese group). While mean BMI score of the first group was 26.49 ± 5.39 , it was 32.06 ± 4.45

for the other group. Five subjects of obese group had depression while one subject had depression in more obese group. When subjects were evaluated for state/trait anxiety, it was detected that 4 subjects of obese group and 7 subjects of more obese group had higher



state anxiety score. Likewise, 8 of obese group and 14 of more obese group had higher trait anxiety score. So, it was seen that being more obese did not have a significant effect on depression and state/trait anxiety. However, it was determined that 17 children and 7 adolescents belonged to obese group when children and adolescents were compared.

The mean scores of Kovacs Depression Scale and Trait Anxiety Scale did not show any significant difference between two groups. However, the mean state anxiety score of more obese was significantly higher than that of obese group. There was no statistically significant difference in the mean total scores of the Piers–Harris Children's Self–Concept Scale (PHCSC) between the groups. The mean score of PH3 subscale (popularity) in PHSCS was higher in more obese group. There was no significant difference in the mean total scores of Multi-Dimensional Body-Self Relations Questionnaire (MDBRS) and all its subscales.

There was a moderate but statistically significant correlation between the scores of BMI and state ($r: 0.302$, $p: 0.039$) and trait anxiety ($r: 0.305$, $p: 0.037$) in the study sample. There was no correlation between the scores of BMI and depression, self concept or body satisfaction in the study sample.

Comparison of groups for gender

There was no statistically significant difference in the mean scores of Kovacs Depression Scale and State/Trait Anxiety Scale. But male group showed a higher tendency in state anxiety. There was no significant difference in the mean total scores of The Piers-Harris Children's Self-Concept Scale between groups, while the mean scores of subscales PH6 (intellectual and school status) was higher in female group than male group. There was no significant difference in the mean total scores of Multi-Dimensional Body-Self Relations Questionnaire between groups, while the mean scores of appearance orientation and health orientation were higher in female group than male group.

Comparison of children and adolescent groups

Subjects involved in the study were accepted as adolescents if females had menstruation and

males had sexual dreams. It was seen that 26 patients (55.3%) were children (10 girls and 16 boys) and 21 patients (44.7%) were adolescents (16 girls and 5 boys). Furthermore, 66.7% of adolescents and 34.6% of children had $BMI \geq 30$.

There was no significant difference in the mean total scores of Kovacs Depression Scale, State/Trait Anxiety Scale, Piers-Harris Children's Self-Concept Scale and Multi-Dimensional Body-Self Relations Questionnaire between children and adolescent groups. The mean scores of PH3 subscale (popularity) was higher in adolescent group than children group. Furthermore, the mean scores of appearance evaluation were higher in adolescent group.

Discussion

In this study, among adolescents the number of female subjects were higher while the number of boys were higher among children. However, it was found that most of the subjects were from low or middle socio-economical status. In a study, it was seen that being male and being from higher socio-economical level were predictors of overweight based on BMI (28). Similarly the prevalence of overweight and obesity was found to be higher in boys than in girls in Swedish (29), Canadian (30), Taiwanese (31) and Greek (32) adolescents. Unlike these results, in the studies conducted in adolescent Tehrani and Egyptian students, the prevalence of overweight among girl students was found higher than among boys (8,9). Similarly in a study conducted in a representative sample of schools in the United States, it was found that adolescents from more advantaged family backgrounds (with at least one college-educated parent and a higher family income) were less likely to be overweight (33). In the Mexican and Egyptian adolescents, a higher prevalence of overweight and obesity was found in the highest socioeconomic status in both sexes (9). It was found that being overweight was more frequent in low economic zones in sixth-grade French adolescents (34). In an Australian study, it was found that adolescents of lower socioeconomic status were more likely to be overweight (35). These results suggest that the effects of social factors may be complex and aspects of these effects may vary with cultural features. On the other hand, these findings either suggest that



Table 2: The mean scores of depression, state/trait anxiety, self concept and body satisfaction when subjects were divided into two groups as the degree of obesity, gender and being a child or adolescent.

(*p≤0,05 MS: Mean score SD:Standard deviation)

GROUP		30>BMI≥22 (MS±SD)	BMI≥30 (MS±SD)	P	Female (MS±SD)	Male (MS±SD)	P	Children (MS±SD)	Adolescents (MS±SD)	P
BMI of mother		30,25± 5,73	29,98± 5,11	0,47	29,96± 4,42	30,30± 6,48	0,83	29,83± 6,14	30,46± 4,37	0,69
BMI of father		28,49± 5,69	31,06± 4,36	0,15	29,53± 5,20	30,00± 5,29	0,67	30,46± 4,84	28,85± 5,57	0,49
Depression		10,54± 7,54	10,47± 5,48	0,78	10,34± 6,64	10,71± 6,57	0,99	10,30± 6,72	10,76± 6,47	0,81
State/Trait Anxiety Scale	State anxiety*	31,96± 9,54	39,92± 11,82	0,02	33,03± 8,49	39,33± 13,51	0,058	35,38± 10,59	36,42± 12,44	0,18
	Trait Anxiety	40,79± 9,22	45,34± 8,68	0,51	42,65± 8,56	43,47± 10,05	0,76	42,30± 9,44	43,90± 8,94	0,32
Piers-Harris Self-Concept Scale	Total score	56,25± 12,2	56,39± 10,97	0,8	57,38± 9,33	55,00± 13,75	0,66	55,73± 12,56	57,04± 10,14	0,59
	PH1 (happiness and satisfaction)	9,25± 3,38	9,52± 3,04	0,9	9,34± 2,81	9,42± 3,66	0,54	9,53± 0,28	9,19± 3,12	0,58
	PH2 (freedom from anxiety)	6,92± 3,26	6,96± 2,93	0,57	6,38± 3,25	7,61± 2,76	0,16	7,65± 2,92	6,04± 3,08	0,075
	PH3* (popularity)	7,96± 2,74	9,30± 2,60	0,02	9,11± 2,53	8,00± 2,89	0,09	7,76± 2,74	9,66± 2,37	0,002
	PH4 (behavioural adjustment)	12,21± 2,76	11,70± 2,80	0,46	11,88± 2,55	12,04± 3,05	0,64	12,23± 2,81	11,61± 2,71	0,37
	PH5 (physical appearance)	6,21± 2,23	6,21± 2,09	0,79	6,50± 1,65	5,85± 2,61	0,48	5,88± 2,35	6,61± 1,80	0,39
	PH6 (school status)	4,83± 1,71	4,26± 2,26	0,48	5,30± 1,54	3,61± 2,13	0	4,30± 2,05	4,85± 1,93	0,35
MDBSR Total Score		180,54± 26,94	178,3± 25,65	0,65	184,03± 27,08	173,76± 24,15	0,95	175,96± 27,81	183,76± 23,65	0,33

thinness is more important for girls than boys in all cultures, and that adolescent boys have a higher risk of being overweight than adolescent girls due to underestimation of body

weight, or adolescent girls are more desirous for treatment-seeking than adolescent boys (28).



In this study, parents of most of the subjects were also obese. Furthermore, mothers of 51% of the subjects and fathers of 46% of the subjects had more obese group. The family history of obesity is a predictor of obesity in children because parents play an important role for children in attitude to eating and preferences of food consumption, also genetic factors play a role in aetiology of obesity. Erermis et al. (36) founded that the family history of obesity was 73.3% in treatment-seeking obese group, 63.4% in the non-treatment seeking obese group, and 32.4% among the normal weight controls.

In this study, although all of the subjects were treatment-seeking, depression was found only in 6 patients (6/47, 12.77%) by using Kovacs Depression Scale for Children and psychiatric interviews. 5 subjects in obese group (20.8%) and only 1 subject in more obese group (4.3%) had depression. No significant difference was found between the two groups for the mean score of Kovacs Depression Scale for Children. So, it was found that being obese or more obese did not have any effect on having depression in this study. In contrast to our findings, Erermis et al. (36) reported that even though both of treatment-seeking and non-treatment seeking obese groups were more depressed than normal weight control group, the treatment-seeking obese group had higher scores of Kovacs Depression Scale than non-treatment seeking obese group.

The findings about the relationship between obesity and psychopathology are inconsistent in the literature. Meta-analytic studies suggest no significant relationship between obesity and depression in the population (38). Ozmen et al. (28) reported that overweight based on BMI had no effect on self-esteem and depression. Kim & Kim similarly stated that weight status based on BMI did not help predict the level of self-esteem and depression (39). Wardle et al. also stated that regardless of gender, socioeconomic status or ethnicity, reports of depressive symptoms were not significantly higher in obese than in normal-weight groups (40). Needham & Crosnoe found that overweight status was related to depressive symptoms among girls and younger adolescents of both genders (33). On the other hand, as mentioned by Fabricatore & Wadden, obesity may not be systematically associated with psycho-

pathological conditions (41). There may be some other factors which can mediate the relationship between obesity and psychological distress. There may be multiple patterns of association between obesity-psychopathology or a subgroup of obese adolescents may be an at-risk population. Friedman et al. reported that body-image satisfaction partially mediated the relationship between degree of overweight and depression/self-esteem (42).

In this study, 11 of all subjects (23.4%) had high state anxiety level and 22 (46.8%) of all subjects had trait anxiety level by using State/Trait Anxiety Scale and psychiatric interviews. There was only one significant conclusion when the mean scores of state/trait anxiety were compared in all groups. It was that state anxiety of the more obese group was higher than obese group. Erermis et al. (36) reported that the anxiety-depression scores in the Child Behavior Checklist (CBCL) in the clinical obese group were significantly higher than in the non-obese group. On the other hand, Pastore et al. reported that self-esteem and anxiety of obese students did not differ from those of normal weight ones (18).

In this study, there was no significant difference in the mean total scores of The Piers-Harris Children's Self-Concept Scale between all groups. When the subscales of PHCSC were compared, it was seen that the more obese group and adolescents regarded themselves as more popular. In addition, it was found that girls had a more positive self-concept in the scholastic field, were more preoccupied with appearance and health than boys, and adolescents were more preoccupied with appearance than children. Similarly, Renman et al. have found that obesity had only a minor correlation with self-esteem (43). French et al. reviewed the literature to find out the relationship between self-esteem and obesity, and found that it was unclear whether self-esteem was consistently related to obesity (17). Pesa et al. also stated that body image might explain the low self-esteem of overweight female adolescents (44). Ozmen et al. (28) reported that body dissatisfaction was associated with low self-esteem and depression, and perceived overweight was associated with low self-esteem, but not with depression. On the other hand, actual weight was not associated with low self-esteem and depression. These findings suggested that psychological well-being was more related



with body satisfaction than actual and perceived weight status.

Adolescents are often concerned with their body image; major concerns include being too short or too tall, being too fat or too thin, perceived defects in bodily appearance, and the presence of acne on the face. The psychological and social burdens of obesity are particularly troublesome for adolescents (36). There are several limitations of the present study findings. First, there was no control groups such as normal weight subjects or obese subjects non-treatment seeking. So, we could not compare our findings with any other group. Second, the number of subjects were insufficient to study the effects of gender on the psychopathology. Third, we did not have any data on psychopathology of the parents. Both psychopathology and obesity are familial

conditions. Data on psychopathology of the parents may enhance an understanding of self concept and psychiatric symptoms in children and adolescents.

Conclusion

Despite these limitations, the findings of the present study support that psychopathology was not present in all obese children and adolescents. However, both pediatricians and psychiatrists should consider the possibility of psychopathological vulnerability in obese children and adolescents. Clinicians should be more alert on early identification and have aggressive action in the obesity treatment.

Conflict of Interest: None

References

1. Arman AR, Yılmaz S. Obezite ve Çocuk Psikiyatrisi. Ed: Ayla Soykan, Yasemen Taner. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul Asimetrik Paralel, 2007. 587-603
2. Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J* 2006;82:429-37
3. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British Children, 1974-94. *BMJ* 2001;322:24-6
4. Musaiger AO. Overweight and obesity in the Eastern Mediterranean Region: can we control it? *East Mediterr Health J* 2004;10:789-93
5. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Obesity Consensus Working Group: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1871-87
6. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:823-54
7. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:27-33
8. Mohammadpour-Ahranjani B, Rashidi A, Karandish M, Eshraghian MR, Kalantari N. Prevalence of overweight and obesity in adolescent Tehrani students, 2000-2001: an epidemic health problem. *Public Health Nutr* 2004;7:645-8
9. Salazar-Martinez E, Allen B, Fernandez-Ortega C, Torres-Mejia G, Galal O, Lazcano-Ponce E. Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535-42
10. Al-Sendi AM, Shetty P, Musaiger AO. Body weight perception among Bahraini adolescents. *Child Care Health Dev* 2004;30:369-76
11. Oner N, Vatansever U, Sari A, et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly* 2004;134:529-33
12. Uckun-Kitapci A, Tezic T, Firat S, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population- based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1633-40
13. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Prev Med* 2005;41:614-21
14. Krassas GE, Tsamatis C, Baleki V, et al. Balkan Group for the Study of Obesity: Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1(Suppl 3):460-4
15. Parlak A., Çetinkaya Ş. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;5:24-35
16. Wadden TA. Obesity. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI sixth edition*. Edited by: Kaplan HI, Sadock BJ. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995:1481-90
17. French SA, Story M, Perry CL. Self-esteem and obesity in children and adolescents: a literature review. *Obes Res* 1995;3:479-90
18. Pastore DR, Fisher M, Friedman SB. Abnormalities in weight status, eating attitudes, and eating behaviours among urban high school students correlation with self-esteem and anxiety. *J Adolesc Health* 1996;18:312-19
19. Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Reed V. Associations between body weight, psychiatric disorders and body image in female adolescents. *Psychother Psychosom* 1999;68:325-32
20. Baum CG, Forehand R. Social factors associated with adolescent obesity. *J Pediatric Psychol* 1984;9:293-302



21. Strauss CC, Smith K, Frame C, Forehand R. Personal and interpersonal characteristics associated with childhood obesity. *J Pediatric Psychol* 1985;10:337-43
22. Friedman MA, Brownell KD. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. *Psych Bull* 1995;117:3-20
23. Spitzer RL, Stunkard A, Yanovski S. Binge eating disorder should be included in DSM-IV: a reply to Fairburn et al.'s "The classification of recurrent overeating: the binge eating disorder proposal". *Int J Eat Disord* 1993;13:161-9
24. Öner N. Piers-Harris'in çocuklarda öz-kavramı ölçeği el kitabı. Türk Psikologlar Derneği Kızılay, Ankara, 1996
25. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI), *Psychopharmacology Bulletin* 1981;21:995-8
26. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the state-trait anxiety inventory. California, Consulting Psychologist Press, 1970
27. Cash TF. The multidimensional Body-Self Relations Questionnaire. (Yayınlanmamış Ölçek El Kitabı). Norfolk, VA, Old Dominion University 1990
28. Özmen D, Özmen E, Ergin D, et al. The association of self-esteem, depression and body satisfaction with obesity among Turkish adolescents. *BMC Public Health* 2007;7:80
29. Berg IM, Simonsson B, Brantefors B, Ringqvist I. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in a county in Sweden. *Acta Paediatr* 2001;90:671-6
30. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. *J Adolesc Health* 2004;35:360-7
31. Page RM, Lee CM, Miao NF. Assessing prevalence of overweight and obesity through self-reports of height and weight by high school students in Taipei, Taiwan. *J Sch Health* 2004;74:401-7
32. Karayiannis D, Yannakoulia M, Terzidou M, Sidossis LS, Kokkevi A. Prevalence of overweight and obesity in school-aged children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1189-92
33. Needham BL, Crosnoe RC. Overweight status and depressive symptoms during adolescence. *J Adolesc Health* 2005;36:48-55
34. Klein-Platat C, Wagner A, Haan MC, Arveiler D, Schlienger JL, Simon C. Prevalence and sociodemographic determinants of overweight in young French adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:153-8
35. O'Dea JA, Caputi P. Association between socioeconomic status, weight, age and gender, and body image and weight control practices of 6- to 19-year-old children and adolescents. *Health Educ Res* 2001;16:521-32
36. Erermiş S, Çetin N, Tamar M, Bukusoglu N, Akdeniz F, Goksen D. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatrics International* 2004;46:296-301
37. Çataklı M. Transliteration equivalence and reliability of the Turkish version of the Piers Harris Children's Self Concept Scale (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi; 1985
38. Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res* 2002;53:935-42
39. Kim O, Kim K. Body weight, self-esteem, and depression in Korean Female Adolescents. *Adolescence* 2001, 36:315-322
40. Wardle J, Williamson S, Johnson F, Edwards C. Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:634-43
41. Fabricatore AN, Wadden TA. Psychological aspects of obesity. *Clin Dermatol* 2004;22:332-7
42. Friedman KE, Reichmann SK, Costanzo PR, Musante GJ. Body image partially mediates the relationship between obesity and psychological distress. *Obes Res* 2002;10:33-41
43. Renman C, Engström I, Silfverdal SA, Aman J. Mental health and psychosocial characteristics in adolescents in adolescent obesity: a population-based case control study. *Acta Paediatr* 1999;88:998-1003
44. Pesa JA, Syre TR, Jones. Psychosocial differences associated with body weight among female adolescents: the importance of body image. *J Adolesc Health* 2000;26:330-7
45. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:132-7
46. Le Compte A, Öner N. Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri El Kitabı, İstanbul. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1985
47. Doğan O, Doğan S. Çok yönlü beden-self ilişkileri ölçeği el kitabı. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, birinci baskı. 1992



HER2 Assessment in Gastric Carcinoma

Mide Kanserlerinde HER2 Değerlendirmesi

Sultan Çiğdem Irkkan

Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye ulaşım tarihi: 09/11/2014, Dergiye kabul tarihi: 25/12/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.24633

ÖZET

İlerlemiş mide ve gastroözofageal bileşke kansinomlarında tedaviye Trastuzumab eklenmesi, Her2 pozitif tümörlü hastalarda sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu tedaviden faydalanabilecek hastaların Her2 testi ile belirlenmesi gerekmektedir. Meme kansinomlarından sonra, mide kansinomlarında da Her2 testi patoloji laboratuvarlarının günlük işleri arasına girmiştir. Mide kansinomlarında Her2 testi, meme kansinomlarındakine benzer özellikler içermekle birlikte, bilinmesi gereken farklı yönleri de vardır. Bu farklar, başlıca mide kansinomlarında Her2 pozitifliğinin daha heterojen olması ve kansinom hücre membranlarında, reseptörlerin bazolateral yerleşimlerinden kaynaklanmaktadır. Her2 testinde kullanılan immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon testleri, çoğu laboratuvarında kullanılan testler arasında olmakla birlikte, skorlama kriterleri karışıktır ve doğru sonuç için deneyim gerektirmektedir. Bu testlerde doğruluğu sağlamak için analitik koşullar kadar preanalitik koşullar da etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Mide neoplazmları, HER2

ABSTRACT

Addition of Trastuzumab in treatment of advanced gastric and gastroesophageal carcinomas has provided benefits in overall survival of those with Her2 positive tumors. It is necessary to identify patients who can benefit from the treatment with Her2 test. Following breast carcinomas, Her2 testing in gastric carcinomas are also added to the routine work of pathology labs. Although Her2 test in gastric carcinomas has similar features with that of breast, it has some aspects to be known well. These aspects have arisen mainly because of heterogeneous Her2 positivity and basolateral settling of the receptors in gastric carcinoma cells. Although Her2 immunohistochemical and in situ hybridization tests are among routine tests of most laboratories, scoring criteria are complex and need experience for accurate results. In achieving accurate results in these tests, pre-analytical as well as the analytical conditions, are also effective.

Key words: Gastric neoplasms; HER2

Mide Kanserlerinde HER2 Değerlendirmesi

Onyedinci kromozom üzerinde yer alan *HER2* protoonkogeni, hücre membranında yer alan erbB2 reseptör proteinini kodlamaktadır (1). Bu protein epidermal büyüme faktör reseptörlerinden birisidir. Aktive olduğunda, tirozin kinaz yolu ile hücre diferansiasyonu, apoptoz, adhezyon, migrasyon ve büyüme fonksiyonlarını etkiler (2). Hücre çoğalmasından sorumlu sinyal ileti yolu üzerinde yer alması nedeniyle de, birçok kanser türünde etkilidir.

Sitoplazmik membranda *HER2* reseptör sayısının, normal bir hücredekine oranla artması, yani reseptörün overekspresyonu, patoloji pratiğinde immünohistokimyasal

(İHK) yöntemle araştırılır (3). Reseptör proteinini kodlayan gen kopya sayısının nükleusta artması, yani genin amplifikasyonu ise in situ hibridizasyon (İSH) yöntemi ile araştırılmaktadır (4). Meme kansinomlarında *HER2* İHK ve İSH çalışmaları, prognostik ve prediktif bilgi vermesi nedeniyle rutin hale gelmiştir.

Memeden başka organların tümörlerinde de *HER2* overekspresyonu ve amplifikasyonu tesbit edilmektedir (5). Mide kansinomları bunlardan birisidir (6). *HER2* durumunun mide kansinomlarında pozitif ya da negatif prognostik değeri belirlenememiştir, ancak ilerlemiş mide kansinomu hastalarda prediktif değerinin gösterilmesiyle birlikte, mide kansinomlarında da *HER2* testi çalışılmaya başlanmıştır (7).



HER2 pozitifliği, meme karsinomlarında %15-20 civarında görülmektedir (8-10). Mide karsinomlarında ise, %5-30 arasında değişen bölgesel sıklıklar bildirilmektedir (11-17). Meme tümörleri ile kıyaslandığında mide tümörlerinde HER2 pozitifliğinin değişken sıklıkta görülmesi, bölgesel veya ırksal nedenlere bağlanmaktadır (18). Ayrıca mide tümörlerinde HER2 testi tekniklerinin ve skorlama kriterlerinin standart olmayışı da bu değişkenlik için bir etken olarak görülmektedir (19). Midede HER2 pozitifliği sıklıkla intestinal tip gastrik karsinomlarda (%32) görülmektedir (7). Daha nadir olarak diffüz (%6) ve andiferansiye karsinomlarda da görülmektedir (7). Karsinom gelişim bölgesi olarak da en sık gastroözofageal bölgede (%33) HER2 pozitifliği izlenmektedir (7).

Trastuzumab HER2 reseptörlerine bağlanarak etki eden hümanize rekombinant monoklonal bir antikordur (20). İleri evre meme karsinomlarında gösterdiği sağkalım avantajı nedeniyle kullanılmaya başlanmış ve daha sonra erken evre karsinomlarda da tedavi seçeneği haline gelmiştir (21-25). Daha sonra, Trastuzumaba yanıtın mide karsinomu hücre dizilerinde de, meme tümörü hücre dizilerindeki kadar iyi olduğu görülmüştür (17). İlerlemiş ve metastatik mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinde kombine kemoterapi ve trastuzumab tedavisiyle, tek başına kemoterapiye göre sağkalım avantajının gösterilmesi, trastuzumabı mide kanserlerinde de tedavi seçeneği haline getirmiştir (7). Bu gelişmeyle birlikte günlük pratikte tüm yeni tanı alan mide kanserlerinde de HER2 İHK testi yapılması önerilir hale gelmiştir (26).

Trastuzumab tedavisi için doğru hasta seçimi önemlidir. Çünkü tedavi çok masraflı olup önemli yan etkileri de vardır. ToGA çalışmasında İHK 3+ tümörlerin hepsi yanı sıra, İHK skoruna bakılmaksızın İSH pozitif tümörlerin de hepsi tedavi programına alınmıştır (7). Sonuçlara bakıldığında ise, kayda değer sağkalım avantajının, İHK3+ veya İHK2+/İSH+ tümörlerde olduğu görülmüştür (7). Bu sonuçlar üzerine Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Trastuzumab'ın ileri evre mide karsinomlarında kullanılmasını onaylamıştır (19). Mide karsinomlarında HER2 testi için EMA, ilk aşamada İHK uygulanmasını, ikinci basamakta İHK 2+ tümörlere de İSH uygulanmasını önermektedir. EMA, İHK 3+

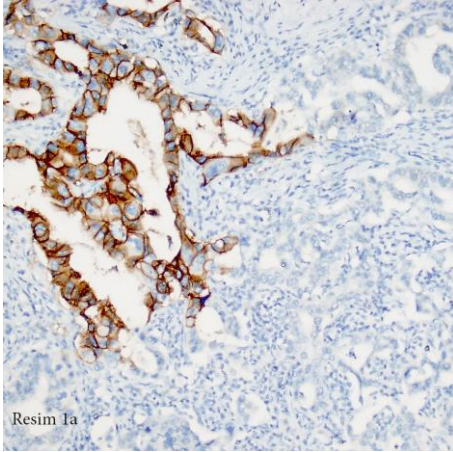
veya İHK 2+/İSH + olan tümörlerin tedavi için uygun olduğunu kabul etmektedir (27). FDA ise, trastuzumab tedavisine uygun tümörün belirlenmesinde ilk basamağın İSH olmasını ve İSH pozitif olanlarda, İHK ile de doğrulamayı önermektedir. FDA, İSH+ olup İHK 2+ veya 3+ tümörleri tedavi için uygun kabul etmektedir. Türkiye'de ise İHK 2+ veya 3+ ve İSH pozitif tümörler tedaviye uygun kabul edilmektedir.

Ancak hasta seçiminde kullanılan, HER2 İHK ve İSH yöntemleri, sonuçların doğruluğunu etkileyen pek çok faktör barındırır. Test yöntemleri zor ve karışıktır. Meme tümörlerinde kullanılan testler ile aynı test kitleri kullanılmaktadır ve aynı preanalitik prensipler geçerlidir. Ancak değerlendirme kriterleri biraz farklıdır. Doğru değerlendirme için deneyim gerekmektedir (28). Meme tümörlerinde kullanılan skorlama kriterleri kullanıldığında, tedaviden fayda görebilecek mide tümörleri tedavi dışı kalabilmektedir (12). Bu durum, mide tümörlerinde görülen HER2 pozitifliğinin özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle mide tümörleri için farklı skorlama kriterleri geliştirilmiştir.

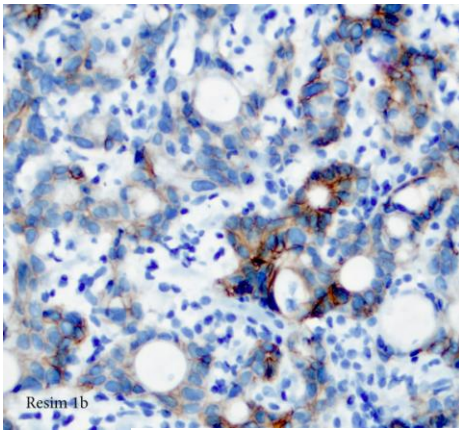
Mide tümörlerinde Meme tümörlerine göre HER2 durumundaki farklılıklar

1. Hücre membranında çepeçevre-komplet boyanma bakımından farklılık: Meme tümörlerinde HER2 reseptörleri hücre membranının tüm yüzeyinde çepeçevre yerleşirken, mide tümörlerinde hücrelerin kolumnar şekil ve sekretuar fonksiyonlarına bağlı olarak, bazolateral veya lateral hücre membranında yerleşmektedir (12). Bu nedenle, meme tümörlerinde çepeçevre komplet membranöz pozitiflik gözetilirken, mide karsinomlarında bazolateral veya lateral membranöz pozitiflik görmek yeterlidir.
2. HER2 heterojenitesi: meme tümörlerinde %1-2 oranında HER2 heterojen pozitifliği görülürken, mide tümörlerinde %5-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir (Resim 1) (12,16,18,29,30).





Resim 1a: Mide adenokarsinomunda klonal paternde Her2 İHK ekspresyonu (x40)



Resim 1b: Mide adenokarsinomunda dağınık (x40) paternde heterojen HER2 İHK ekspresyonu (klon: 4B5)

Bu nedenle, meme kor biyopsi ve eksizyonlarında aynı skorlama kriterleri kullanılırken, mide biyopsilerinde mide rezeksiyonlarındakinden farklı kriterler geliştirilmesi gerekmiştir. Meme kansinomlarında kor biyopsi ile saptanan HER2 durumu tümörün eksizyonel biyopsisinde saptanan ile yüksek korelasyon göstermektedir (29). Mide tümörlerinde ise heterojenite nedeniyle biyopsiler ile rezeksiyon materyali arasında uyumsuzluklar olabilmektedir (16).

3. HER2 pozitifliği, meme tümörlerinde daha sıklıkla az diferansiye-yüksek dereceli tümörlerde izlenirken, mide tümörlerinde daha sıklıkla iyi diferansiye-intestinal tümörlerde görülür (7).
4. HER2 pozitifliği meme tümörlerinde kötü prognoz göstergesi iken, mide tümörlerinde bulgular, prognozla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Kötü prognozla ilişkili sonuçlar (14,17,31-33) yanısıra iyi sonuçlar

da alınmıştır (34,35). Prognostik önemi olmadığını gösteren çalışmalar da olmaktadır (18,30). HER2 skorlama kriterlerinin standart olmayışı sonuçlardaki çeşitliliğin nedeni olabilir (19).

Mide tümörlerinde heterojenite ile başa çıkmak

1. Metastatik ve ilerlemiş hastalıkta hasta çoğunlukla opere edilemez olduğundan, tümör örneği endoskopik biyopsi ile sınırlıdır. Mide tümörlerinde HER2 heterojenitesi nedeniyle pozitifliği atlamamak için endoskopik örnek sayısının 6-8 adet olması ve hepsinin test edilmesi önerilmektedir (36,37). Tüm parçaların kesitleri mikroskopta taranmalı ve aydınlık alan İSH yöntemleri tercih edilmelidir (36).
2. Rezeksiyon materyallerinde tümörün intestinal diferansiye alanları veya diffüz tip kansinomlarda, tümörün solid alanları test için seçilmelidir (36).
3. Rezeksiyon materyallerinde tümörün farklı histomorfolojik alanlarını içeren bir ya da birden fazla blok test edilmelidir (18,36).
4. İHK ve İSH yöntemlerini birlikte kullanmak da, özellikle endoskopik biyopsi örneklerinde heterojen pozitifliği atlamamak için bazı yazarlarca önerilmektedir (35).

HER2 İHK skorlama Yöntemi

ToGa çalışmasındaki tümörlerde HER2 durumu, daha önce Hofmann ve ark.'nın yaptıkları validasyon çalışması ile belirlenmiş kriterlere göre yapılmıştır (12). Yüzaltmışsekiz tümör örneğinde, İHK ve ISH uyumunun, %93.5 oranında sağlandığı ön çalışmada önerilen bu kriterler, Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Mide kanseri için HER2 skorlama önerisi (12)

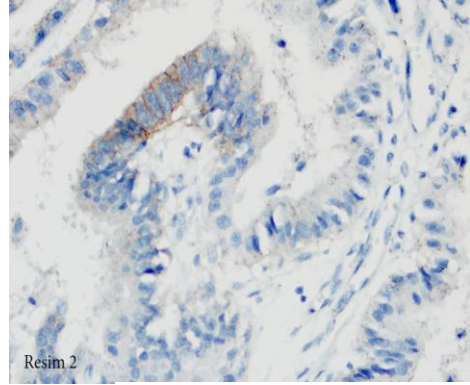


Boyama Özellikleri	Skor
Boyama yok ya da %10'dan az tümör hücresinde membranöz reaksiyon	0/negatif
%10'dan fazla tümör hücresinde zor seçilen/soluk ve kısmi membranöz reaksiyon	1+/negatif
%10'dan fazla tümör hücresinde zayıf/orta şiddette komplet ya da bazolateral membranöz reaksiyon	2+/ borderline (İSH gerekir)
%10'dan fazla hücrede orta/kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz reaksiyon	3+/pozitif
Biyopsi örneklerinde İHK3+ ve/veya FİSH pozitif koheziv bir klon* bulunması pozitif kabul edilmelidir (yani <%10 olsa da)	

*bir klon, önce 200 kadar hücre (12), daha sonra ise 5 hücre olarak tarif edildi (27).

Bu skorlama sistemine göre; boyanmanın paterni, bölgesi, şiddeti ve boyanma oranı dikkate alınmıştır. Tümörde boyanma membranöz ve komplet/ bazolateral/ lateral olduğunda pozitiflik için değerlidir. Sitoplazmik, nükleer, luminal, ya da bazal boyanma skorlamada kullanılmaz. Boyanmanın şiddeti; orta-kuvvetli olanlar skor3, hafif-orta olanlar skor2, zayıf-zor seçilenler skor1 olarak derecelendirilmektedir. Boyanan tümör hücresi oranı rezeksiyonlarda en az %10 ve üzerinde, biyopsilerde ise klonal bir hücre grubunda olmalıdır. Boyanma oranı %10'un altında kaldığında, tümör bir alt skorda derecelendirilmiştir (Tablo 1). Skor 2 olarak derecelendirilen tümörlerde İSH ile amplifikasyon aranmalıdır. Skor 3 tümörler ile skor2 olup İSH ile amplifiye bulunan tümörler, tedavi için HER2 pozitif kabul edilmektedir. Skor 0 ve 1 tümörler ile Skor 2 olup İSH ile amplifiye bulunmayan tümörler HER2 negatiftir.

Hofmann'ın çalışmasında, biyopsilerde bir hücre grubu olarak kastedilen hücre miktarı 200 civarında hücre olarak belirlenmiştir (12). Ancak daha sonra bir klon olarak belirtilen hücre miktarının, subjektif bir ifade olması ve uyumsuzluğu artırması nedeniyle hücre miktarı en az 5 hücre olarak değiştirilmiştir (Resim 2) (27).



Resim 2: Endoskopik biyopsi materyalinde pozitiflik için, en az 5 hücre kriterini karşılayan, ardışık bir hücre grubunda, skor 2 şiddetinde membranöz pozitiflik (klon: 4B5, x40)

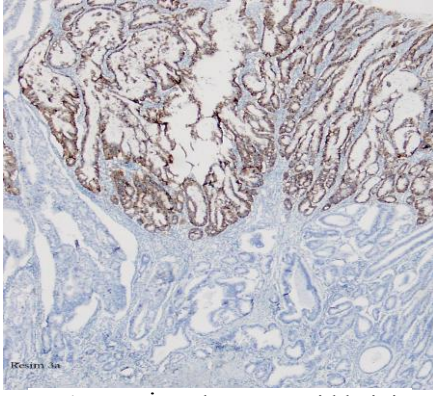
Çünkü gözlemciler arasında en fazla uyumsuzluğun yaşandığı olgularda, 5 ardışık hücreden daha az hücrede boyanmalar olduğu görülmüştür. Bu değişiklik ile biyopsilerde yanlış negatifliklerin önlenmesi amaçlanmıştır. Daha sonra gözlemciler arası uyumu yükseltmek ve mide HER2 skorlamasını daha standardize hale getirmek için, İHK boyanma şiddetini değerlendirmede 'büyütmeler kuralı' geliştirilmiştir (27). Bu yöntemle, gözlemciler arasında %92.5 uyum sağlandığı görülmüş ve yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Buna göre skoru belirlemede, membranöz boyanmanın seçilebildiği mikroskop büyütmesi, skora karar vermekte yol gösterici olmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: İHK boyanma şiddetinin belirlenmesinde büyütmeler kuralı (27)

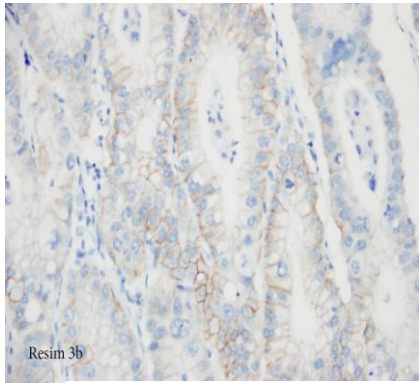
Skor 3	Lam üzerinde mikropsuz görülebilen, ya da küçük büyütmelerde (x2-x5) görülebilen güçlü membranöz boyanmadır.
Skor 2	x10-x20 büyütmelerde görülebilen zayıf-orta şiddetteki membranöz boyanmadır.
Skor 1	X40 büyütmelerde görülebilen zor seçilen membranöz boyanmadır.

Çıplak gözle, lam üzerinde de görülebilen, ya da düşük büyütmede (x2.5/x5) görülebilen membranöz boyanma skor 3 olarak değerlendirilmektedir. Orta büyütmelerde (x10/x20) görülebilen boyanma skor 2, yüksek büyütmede (x40) görülebilen boyanma skor 1 olarak değerlendirilmektedir (Resim 3).

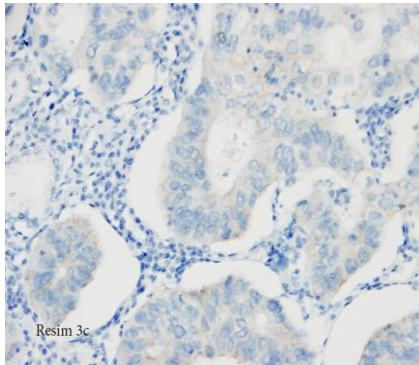




Resim 3a: İHK boyanma şiddetinin değerlendirilmesinde (4B5), "büyütmeler kuralı"na göre a) düşük büyütmelerde görülebilen, güçlü (skor 3) (x4)



Resim 3b: Orta büyütmelerde görülen, orta-zayıf (skor 2) (x20)



Resim 3c: Yüksek büyütmeye ile görülen zor seçilebilir özellikte (skor 1) membranöz HER2 pozitifliği (x40).

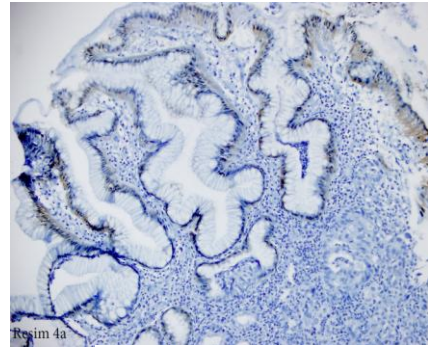
Düşük büyütmelerde seçilebilen boyanmanın daha büyük büyütmelerde gerçek membranöz boyanma olduğu doğrulanmalı ve submembranöz sitoplazmik granüler boyanmalar ekarte edilmelidir. Yüzde on miktara ulaşmayan kuvvetli membranöz boyanma görüldüğünde, tümör heterojenitesi nedeniyle başka tümör bloklarında da İHK çalışma tekrarlanabilir (19). Diffüz sitoplazmik veya nükleer boyanma gösteren nadir tümörlerde de İSH ile

amplifikasyon bildirilmiş olması nedeniyle, beklenmeyen boyanmalarda da İSH ile doğrulama yapılması önerilmektedir (19, 27).

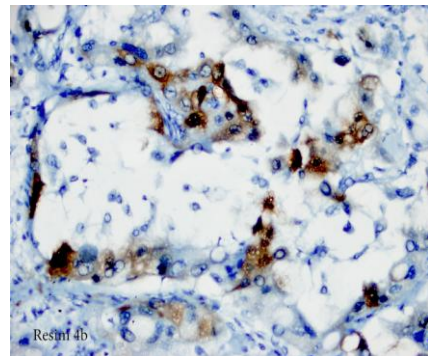
HER2 İHK testinde izlenen tuzak ve artefaktlar

Mide tümörlerinde HER2 testi patoloğlar için yeni ve karmaşık olduğu kadar, skorlamayı etkileyecek çeldirici özellikler de içermektedir. Bu özelliklerin, testi yapan patoloğ tarafından iyi bilinmesi önemlidir.

1. İntestinal metaplazi ve reaktif değişiklikler gösteren mide mukozasında görülen artefaktif boyanma: Bu tür boyanmaların, validasyonu yapılmış bir antikör olan 4B5 antikoru ile izlendiği belirtilmektedir (27) (Resim 4).



Resim 4a: HER2 4B5 antikoru ile, a) reaktif mide mukozasında bazal sitoplazmik (x20)



Resim 4b: Tümörde önemi bilinmeyen nükleer ve sitoplazmik boyanma (x40)

Bu antikör kullanıldığında, metaplastik-reaktif değişiklik alanları yanlış olarak tümördeki boyanma olarak değerlendirilmemelidir.

2. Kenar artefaktı: Doku kenarlarına rastlayan tümör sitoplazmalarında görülen, granüler-psödomembranöz boyanmaların, kenar artefaktı olduğu bilinmeli ve skorlanmamalıdır (27). Bu durum, özellikle



endoskopik biyopsiler ve kor biyopsilerde iyi bilinen ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

3. Luminal boyanma: Tümörde luminal yüzeyde oluşan boyanmalar dikkate alınmamalıdır. Nonspesifik artefaktif bir renklenmedir.
4. Nükleer ve sitoplazmik boyanma: Önemi henüz belli değildir. Nonspesifik olduğu düşünülmektedir. Bu boyanma pozitif kabul edilmek yerine önemi anlaşılamamış olduğundan İSH ile araştırılmalıdır (Resim 4) (27).
5. İHK testi optimize edilmelidir: İmmün boyanma skorlanmadan önce, boya kalitesi kontrol edilmelidir (27,36). Her zaman pozitif kontrol kullanılmalıdır. Doku içerisindeki negatif kontroller de gözden geçirilmelidir. Boyanmaması gereken lenfositler, endotel hücreleri gibi hücrelerde boyanma olduğunda antikorun inkübasyon süresi ya da konsantrasyonunun fazla olduğu ve tümörde yanlış pozitifliğe sebep olabileceği unutulmamalıdır.

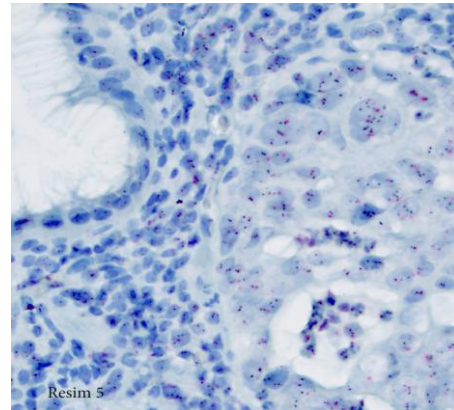
HER2 İSH değerlendirilmesi

İHK ile kıyaslandığında, İSH yöntemi daha maliyetli, biraz daha uzun zaman alan ve daha deneyimli merkezi laboratuvarlarda kullanılan bir yöntemdir. HER2 testinde izlenen algoritmada, Avrupa'da İHK sonucunda gerekli durumlarda İSH yöntemine başvurulurken, Amerika'da İHK ya da İSH testinden biri ile HER2 testine başlamak ve borderline sonuçlarda diğerini kullanmak önerilmektedir. İHK'da herhangi bir belirsizlik durumu görüldüğünde de İSH testi yapılmalıdır (19).

Flöresan İSH (FISH) yöntemi, meme kansinomlarında HER2 testi için uzun süredir kullanılan, doğruluğu kanıtlanmış ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. İSH tekniği olarak sadece genin test edildiği mono prob yöntemler yanısıra, dual yöntemler de kullanılabilir. Dual İSH yöntemleri, HER2 geni ve Kromozom17 sentromerinin birlikte, aynı hücrede farklı renklerde kromojen veya ışımaya ile işaretlendiği, ve gen/kromozom oranının belirlenebildiği yöntemlerdir. Aydınlik alan dual İSH (BDISH) yöntemi de son yıllarda geliştirilmiş ve FISH ile korele bulunmuştur (38,39). Tüm doku kesitinin zaman sınırlaması olmadan ve morfoloji eşliğinde değerlendirilebilmesi avantajına sahiptir. Ayrıca,

boyanan lamalar FISH'in aksine, solmadan arşivlenebilmektedir. ToGA çalışmasında FISH yöntemi kullanılmış olmakla birlikte, bu yazıda mide kansinomlarında heterojenite ile başa çıkmada faydalı olduğu için tercih edilen, BDISH yönteminden bahsedilecektir.

İmmün değerlendirmede olduğu gibi, önce boyanma kalitesi kontrol edilmelidir. Tümör stroması, lenfositler ve tümörsüz mide mukozasındaki sinyaller gözden geçirilmelidir (36). Bu hücrelerde her hücrede ikişer kopya bulunması gereken HER2 geni ve kromozom 17 sinyallerinin görülmesi, reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Resim 5).



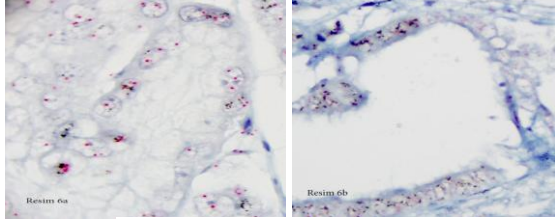
Resim 5: BDISH yönteminde iç kontrolü oluşturan mide mukozası ve lenfositler yanısıra tümörde yeterli gen (siyah) ve kromozom (kırmızı) sinyallerinin görülmesi (x100)

Hücrenin bir kısmının kesitte bulunmaması (trunkasyonu) nedeniyle bazı hücrelerde bu sinyallerin sayısı birer adet olabilir, ya da sinyallerin rastlamadığı hücreler de olabilir. Gen ve kromozom sinyallerinin her ikisinin de izlendiği hücreler değerlendirmeye alınmalıdır. Trunkasyona uğrayan hücreler değerlendirmeye alınmamalıdır (36). Reaksiyonun yeterli kabul edilebilmesi için tümör hücrelerinin %70 kadarında sinyaller belirmiş olmalıdır. Daha az miktarda hücrede sinyal izleniyorsa, test daha güçlü bir protokolle tekrar edilerek, sinyaller ortaya çıkarılmalıdır.

Amplifiye tümörlerde üstüste izlenen gen sinyalleri, bir normal sinyal büyüklüğü dikkate alınarak sayıca hesaplanmaya çalışılmalıdır. Birbirine dokunan ya da bir sinyal büyüklüğünden daha yakın olan sinyaller, "ikiz sinyal" olarak adlandırılmaktadır. İkiz sinyaller mitotik hücrede, ayrılmaya başlayan kromatin eşlerine ait olup, tek sinyal olarak sayılmalıdır.



ISH lamı önce düşük ve orta büyütmelede taranmalıdır. İmmün lamında görülen reaksiyon alanı ile yönlendirilerek tarama da faydalıdır. Tarama ile tüm alanlardaki sinyaller gözden geçirilmeli ve klonal heterojenite bulunması durumunda farklı olan alanlar, ayrı ayrı sayılmalıdır (Resim 6).



Resim 6a: BDISH yönteminde a) amplifiye olan ve olmayan tümör hücrelerinin karışık izlendiği, dağınık paternde (x100) ve b) amplifiye hücrelerin (solda) nonamplifiye hücrelerle (sağda) keskin geçiş gösterdiği, klonal paternde (x100) HER2 heterojenitesi.

Sayılacak hücrelerin üstüste binmemiş olmalarına dikkat edilmelidir. Üstüste binme, ince kesit alınarak önlenabilir. Belirlenen bir hücre grubunda, 20 ardışık hücrede ve x40 büyütmede gen ve kromozom sinyalleri sayılır. Patoloji raporunda gen/kromozom oranı, hücre başına HER2 sinyal ortalaması ve hücre başına kromozom 17 ortalaması belirtilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3: İSH sinyallerinin değerlendirilmesi.

Mono Prob İSH		Dual Prob İSH	
Ortalama gen		Gen/kr ORANI	
≥ 6	pozitif	> 2	pozitif
4-5	borderline*	Ort gen ≥ 6	pozitif
<4	negatif	< 2	borderline*
		Ort gen 4-5	borderline*
		Ort gen <4	negatif

* Birkaç set 20 hücre daha sayıma eklenmelidir.

Kullanılan İSH yönteminin mono veya dual oluşuna göre sonuçlar değerlendirilir. Mono prob testlerde hücre başına gen ortalaması 6 ve üzerinde olduğunda, sonuç pozitif kabul edilmektedir. Gen ortalaması 4'den az olduğunda sonuç negatif, 4'den büyük 6'dan küçük olduğunda ise borderline kabul edilmektedir (Tablo 3). Borderline sonuçlarda, ek 20 hücrelik setler ortalama hesaplamasına eklenir. Borderline aralıkta

kalmaya devam eden tümörler, dual İSH yöntemi ile tekrar çalışılmalıdır. Dual prob kullanıldığında gen/kromozom oranına göre test yorumlanır. Oran 2 ve üzerinde olduğunda sonuç pozitif kabul edilmektedir. Oran 2'den küçük olduğunda test negatiftir. Ancak ilk 20 hücre sayıldığında, oran 1.8 ile 2.2 arasında ise, sonuca karar vermeden önce, ek 20 hücrelik setler sayılarak, ortalama hesaplanmasına eklenmelidir (18).

Meme tümörlerinde gen sayısının gen/kromozom oranından daha önemli olabileceğine dair bulgular ve görüşler bulunmaktadır (40). Gen/kromozom ortalaması 2'den küçük olan tümörler içerisinde, gen ve kromozom sayısı yüksek olanlar; yani polizomik olanlar, normal olanlardan farklı olabilir. Gen/kromozom oranı 2'den küçük olsa da, gen ortalaması 6'dan büyük olan meme tümörlerinin tedaviye iyi cevap verdiklerini gösteren bulgular vardır (41). Meme tümörlerinde polizomiye bağlı artmış gen kopya sayısı (>6) Amerikalı Klinik Onkolog ve Patolog Toplulukları (ASCO/CAP) tarafından tedavi için uygun kabul edilmektedir (42). Meme karsinomlarında olduğu gibi, mide karsinomlarında da dual prob kullanıldığında, gen ortalamasını dikkate almak-patoloji raporunda belirtmek konusunda öneriler vardır (36).

İSH değerlendirmesinde Sorunlar

1. Gastrik biyopsi materyalinde sadece 5 hücre amplifiye ise, bu hücreleri içeren 20 hücre sayılmalıdır.
2. Kuruma artefaktı iyi bilinmeli ve bu durumda zeminde izlenen gümüş partikülleri yanlış olarak pozitif kabul edilmemelidir.
3. İSH yöntemi de İHK yöntemi gibi preanalitik koşullara hassastır. Uzun fiksasyon süresine bağlı zayıf sinyal, ya da sinyal yokluğu oluşabileceğinden, laboratuvar da fiksasyon sürelerine dikkat edilmeli ve standardize edilmelidir.

HER2 testini etkileyen faktörler

1. Heterojenite nedeniyle biyopsi materyalinde yanlış negatiflik: Endoskopist özellikle ameliyat olamayacak, ileri evre



hastalarda yeterli miktarda parça örneklemelidir. Bir çalışmada heterojen HER2 immünreaktivitesi bulunan tümörlerde HER2 amplifikasyonunun HER2 overekspresyonu olmayan bölgelerde tesbit edildiği görülmüştür (18). Bu nedenle, bazı yazarlarca, ilk basamakta İHK'nın uygun hastayı atlayabileceği göz önüne alınarak, biyopsilerde her zaman İHK ve İSH'nın birlikte kullanılması görüşü vurgulanmaktadır.

2. Testin uygun preanalitik koşullar gerektirmesi: Soğuk iskemi süresi, fiksatifin türü ve fiksasyon süresi gibi preanalitik koşulların, meme tümörlerinde HER2 değerlendirmesinde etkili olduğu, ve bu nedenle preanalitik koşulları sağlamanın önemi bilinmektedir (43). Mide tümörlerinde bu koşullar hakkında çalışma bulunmadığından, meme için önerilen koşulların mide materyalinde de sağlanması akla uygun gözükmemektedir (19). Biyopsi veya cerrahi materyalin bir an önce ve yeterli miktarda %10 nötral tamponlu formalin içerisinde, patoloji laboratuvarına gönderilmesi sağlanmalıdır. Patoloji laboratuvarında gastrektomi spesmenleri biran önce açılarak en kısa zamanda gastrik lümenin fiksatife ulaşması sağlanmalıdır. Fiksatife girene kadar geçen soğuk iskemi süresi 1 saati aşmamalıdır. Fiksasyon süresi, meme materyalleri için önerildiği gibi, küçük ya da büyük tüm materyallerde 6 ile 72 saat arasında tutulmalıdır. Doku takibinde 60 derece üzerinde sıcaklık uygulanmamalı, alkol fiksasyonu ve hızlı takip yapılmamalıdır.
3. HER2 testinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumsuzluk: HER2 testinin sürekli bu testi yapan merkezlerde, tercihen de yılda en az 100 test yapan merkezlerde yapılması önerilmektedir. Mümkünse bu testin belirlenmiş birkaç patoloj tarafından yapılması sağlanmalıdır. Mide HER2 testinin de, meme HER2 testi konusunda deneyimli merkezlerde yapılması, uyumsuzlukla başa çıkmakta faydalı olacaktır.

HER2 testi kalitesi için öneriler

1. Sonuç 5 gün gibi kısa bir süre içerisinde hızlı verilmelidir. Mide karsinomlu hastalarda seyir çok hızlı olmaktadır.

2. Test için santral laboratuvarlar tercih edilmelidir. Mide için merkezi bir laboratuvar yoksa önceden meme için bu testleri yapan merkezler tercih edilmelidir.
3. Başlangıçta ilk 50 kadar tümörde İHK ile İSH birlikte çalışılarak laboratuvar içerisinde testin doğruluğu kanıtlanmalıdır (validasyon).
4. Memede olduğu gibi, mide tümörlerinde de doğruluğu kanıtlanmış (valide) kitlerin kullanılması önerilmektedir (36).

Metastatik tümör ile primer tümörün HER2 durumu

Primer mide tümörü ile metastazında HER2 durumu uyumunu araştıran çalışmalar da yapılmaktadır (44-47). Bu çalışmalardan bir kısmında metastazlarda HER2 durumunun pozitifleştiği tesbit edildiğinden, primer tümörden başka, metastazın da test edilmesi önerilmektedir (19).

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilo-Dalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 1986;232:1644-6
2. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science 1985;230:1132-9
3. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB2 related gene in human mammary carcinoma. Science 1985;229:974-6
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235:177-82
5. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989;244:707-12
6. Fukushige S, Matsubara K, Yoshida M, et al. Localization of a novel verbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. Mol Cell Biol 1986;6:955-8
7. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97
8. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2 / neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:142-53



9. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004;5:63-9
10. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, et al. Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005;23:69s (Abstract 764)
11. Giuffrè G, Ieni A, Barresi V, Caruso RA, Tuccari G. HER2 status in unusual histological variants of gastric adenocarcinomas. *J Clin Pathol* 2012;65:237-41
12. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805
13. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010;78:26-33
14. Kim JW, Im SA, Kim M, et al. The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen. *Anticancer Res* 2012;32:1547-53
15. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 2007;38:1386-93
16. Lee S, Boer WB, Fermoy S, et al. Human Epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology* 2011;59:832-40
17. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-8
18. Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. Her2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to Her2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:13-24
19. Davison JM, Pai RK. Her2 assessment in upper gastrointestinal tract adenocarcinoma. A practical, algorithmic approach. *Surg Pathol Clin* 2013;6:391
20. Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:4285-9
21. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48
22. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72
23. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84
24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92
25. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26
26. Mello RA, Marques AM, Araujo A. HER2 therapies and gastric cancer: a step forward. *World J Gastroenterol* 2013;19:6165
27. Rüschhoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer—guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307
28. Kushima R, Kuwata T, Yao T, et al. Interpretation of HER2 tests in gastric cancer: confirmation of interobserver differences and validation of a QA/QC educational program. *Virchows Arch* 2014;464:539-45
29. Lee AH, Key HP, Bell JA, et al. Concordance of Her2 status assessed on needle core biopsy and surgical specimens of invasive carcinoma of the breast. *Histopathology* 2012;60:880-4
30. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. Her2 expression in gastric cancer: rare, heterogenous and of no prognostic value—conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65
31. Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2012;18:2402-7
32. Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer-A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer* 2012;3:137-44
33. Park DI, Yun JW, Park JH, et al. HER2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-9
34. Gomez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65:751-7
35. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-62
36. Rüschhoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012;25:637-50
37. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al. German S3 Guideline “Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer”. *Gastroenterology* 2011;139:461-531
38. Kosa C, Kardos L, Kovacs J, Szollosi Z. Comparison of dual-color dual-hapten brightfield in situ hybridization (DDISH) and fluorescence in situ hybridization in breast cancer HER2 assessment. *Pathol Res Pract* 2013;209:147-50
39. García-García E, Gómez-Martín C, Angulo B, et al. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ



- hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method. *Histopathology* 2011;59:8-17
40. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* 2014;27:4-18
41. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;10:1642
42. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013
43. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43
44. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of Her2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1372-6
45. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, et al. Heterogenous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB' status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011;59:822-31
46. Negri FV, Bozzetti C, Ardizzoni A, et al. Her2 discordance between primary gastric carcinoma and paired lymph node metastasis. *Hum Pathol* 2011;42:909-10 (author reply)
47. Perrone G, Amato M, Callea M, et al. Her2 amplification status in gastric and gastroesophageal junctioncancer in routine clinical practice: which sample should be used? *Histopathology* 2012;61:134-5



Cutaneous Malignant Melanoma

Kutanöz Malign Melanom

Nilay DUMAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Dergiye ulaşma tarihi: 14/08/2014, Dergiye kabul tarihi:28/08/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.27247

ÖZET

Tüm dünyada insidansı giderek artan kutanöz malign melanom derinin en ölümcül kanseridir. Burada kutanöz malign melanom ele alınmış ve epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, klinik ve histopatolojik özellikleri, evreleme, tedavi ve takip modaliteleri derlenmiştir. Böylelikle kutanöz malign melanom hastasına klinik yaklaşımda kolaylık oluşturulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Melanom; Risk faktörleri; Evreleme; Tedavi

ABSTRACT

The incidence of cutaneous malignant melanoma which is the most lethal skin cancer, is increasing all over the world.. Herein, cutaneous malignant melanoma is reviewed with its epidemiological features, risk factors, clinical and histopathological features, staging, treatment and follow-up modalities.. Thus, it is aimed to create ease of clinical approach for cutaneous malignant melanoma patients.

Key words: Melanoma; Risk factors; Staging; Treatment

Epidemiyoloji

Kutanöz malign melanom (MM), melanositlerden köken alan malign deri tümörüdür. En ölümcül deri kanseri olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Tüm deri kanserlerinin %4'ü MM olmasına rağmen, deri kanserlerine bağlı ölümlerin %80-85'ini MM oluşturur (1).

Global olarak yılda yaklaşık 160.000 yeni MM olgusu ve buna bağlı 48.000 ölüm ortaya çıkmaktadır (2). MM insidansı etnik gruplar ve anatomik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tüm dünya da en yüksek MM insidansı Queensland, Avustralya ve Yeni Zelanda'da görülmektedir (2). MM insidansı, koyu tenli ırklarda (Afrikalı, Yerli Amerikan, Asyalı ve İspanyol) beyaz ırka göre daha düşüktür (3). Beyaz ırktaki yıllık insidans artışı %2-7 arasında bildirilmiştir (4).

MM insidansı genel olarak kadın ve erkek arasında benzerdir. Ancak 40 yaş altında, genç kadınlarda daha yüksekken, 40 yaş sonrası, erkeklerde daha hızlı bir insidans artışı gözlenmektedir (5). Gövde ve alt ekstremitte yerleşimli MM insidansında baş-boyun yerleşimli MM'ye kıyasla daha hızlı bir artış görülmüştür (6).

Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

MM genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir kanserdir (7). MM ailelerinin yaklaşık 1/3'ünde 9p21 lokusundaki siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) geninde mutasyon gösterilmiştir (2). CDKN2A geni, p16^{INK4A} ve p14^{ARF} proteinlerini sentezler, tümör supresyon geni olarak hücre siklus regülasyonunda görev alır. CDKN2A gen ürünleri p16 ve p14 hücre siklusu üzerindeki regülatuar etkilerini retinoblastom (Rb) proteini ve p53 yolakları üzerinden yaparlar (8,9).

MM gelişiminde bir diğer önemli yolak NRAS/MAPK (mitojen aktive protein kinaz) yolağıdır. Sporadik MM'lerin çoğunda tespit edilen RAS ve BRAF mutasyonları bu yolağın sürekli aktivasyonuna sebep olmaktadır. NRAS, RAS ailesine ait bir protoonkogendir. Primer ve metastatik MM'lerin yaklaşık 1/3'ünde NRAS mutasyonları gösterilmiştir ve bu mutasyon artmış metastaz ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (10). RAF ise RAS inhibitörü olarak görev yapar, RAS ve MAPK yolağında kritik bir bağlantı noktasıdır. RAF'ın 3 izoformu mevcuttur. BRAF izoform-



mundaki mutasyonlar sporadik MM'lerin %50-60'ında gösterilmiştir ve bu mutasyon genellikle çok sayıda nevüs varlığı, genç yaş (20-30 yaş), gövde, ekstremiteler yerleşimi ve yüzeysel yayılan MM ile ilişkilendirilmiştir (2, 8,10-12). Son yıllarda metastatik MM tedavisinde BRAF yolağını hedefleyen tedaviler (vemurafenib, dabrafenib) ön plana çıkmıştır (2,10).

MM gelişiminde rol oynayan diğer bir yolak da PI3K/AKT (fosfotidilinositol fosfat kinaz-aktive protein kinaz B) yolağıdır. PTEN tümör supresör geni bu yolda önemli regülatuar fonksiyona sahiptir (1,10). MM hücrelerinin %30-40'ında homozigot PTEN delesyonları saptanmıştır (10). PTEN delesyonları PI3K/AKT yolağını aktive ederek, benign melanosit proliferasyonundan invaziv MM gelişmesine neden olmaktadır (10).

Xeroderma pigmentosum, okulokutanöz albinizm gibi bazı genetik sendromlarda ve BRCA2 mutasyonu taşıyan meme-over kanser ailelerinde MM riskinin arttığı bilinmektedir (8,13).

Güneş maruziyeti, MM gelişimi için en önemli çevresel faktördür. MM karsinogenez basamaklarında, UV'ye bağlı DNA hasarına ikincil oluşmuş mutasyonlar primer rolü oynar. Son yıllarda UV'nin CDKN2A, PTEN, NRAS ve BRAF gibi MM ilişkili genlerde de mutasyon oluşturduğu gösterilmiştir (14). Yoğun aralıklı güneş maruziyeti yüzeysel yayılan MM gelişimini ve ayrıca kişinin multiple primer MM geliştirme riskini de arttırmaktadır. Kronik sürekli paternde güneş maruziyeti özellikle lentigo MM riskinde artışa yol açmaktadır. Güneş yanığı öyküsü yoğun intermitan UV maruziyeti belirtici olabilmesi açısından önemlidir. Çocuklukta güneş yanığı varlığı MM riskini 2 kat arttırırken, erişkinlikteki yanık MM riskinde yaklaşık 1.53 kat artışa yol açmaktadır (7).

Solaryum, fototerapi gibi artifisyonel UV maruziyeti de MM riskinde artışa yol açmaktadır. On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde solaryumun MM riskini yaklaşık 1.15 kat arttırdığı gösterilmiştir, 35 yaş altında alınan solaryum ise riski 1.75 kat arttırmaktadır (15). Ayrıca, 250 seans üzerinde psoralenli UVA (PUVA) tedavisi alan psoriyazis hastalarında MM riskinde 5 kat artış olduğu, bu riskinde tedaviden 15 yıl sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (16). Bu hastalarda MM'nin uzun bir latent dönem sonrası

gelişebildiği, 25 yıllık takipte bu riskin 10 kat arttığı gösterilmiştir (17).

Kızıl, sarı saç, açık renk ten, çillerin varlığı, açık renk göz ve deri fototipi I gibi fenotipik özellikler MM riskini arttırmaktadır. Kızıl saç varlığında en yüksek risk artışı (rölatif risk: 3.64) mevcuttur. Özellikle sırt bölgesinde artmış çillenme gösteren kişilerde risk 2 kat artmaktadır. Fitzpatrick deri fototipi I'e sahip bireylerde fototip IV'e göre iki kat artış mevcuttur (18). Açık renk göz (mavi, yeşil) kişinin MM riskini %50 arttırmaktadır (7).

Kişisel MM öyküsü varlığı olan kişilerde ikincil MM riski artmaktadır. Dörtbindört yüzseksendört hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada 5 yıl içinde ikincil MM gelişme riskinin %11 olduğu ve bunun çoğunluğunun da ilk bir yıl içinde geliştiği gösterilmiştir. Aile öyküsü de olan hastalarda bu risk %19'a yükselmektedir (7,19). Ek olarak displastik nevüsün varlığı ikincil MM riskini 2-3 kat arttırmaktadır (7,19). Ailede MM öyküsü de MM riskini arttırmaktadır. Ailede birinci derece yakınında MM öyküsü MM riskini 1.7 kat arttırırken, iki tane MM'li yakın varlığında ise bu risk 9 kat artmaktadır (20).

Kişisel MM dışı deri kanseri öyküsü varlığında MM riski artmaktadır. Bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişiminde UV maruziyeti temel rolü oynadığı için MM riskinin de artmış olduğu bilinmektedir. Monghoob ve ark., BHK ve/veya SHK'lı hastalarda MM gelişme riskinin 17 kat arttığını göstermişlerdir (21). Daha geniş bir meta analizde ise rölatif risk 4.28 olarak belirlenmiştir (18). MM riskinin arttığı diğer bir deri kanseri ise mikozis fungoidestir (MF). İki yüz elli MF'li hasta ile yapılan bir çalışmada MM riskinin 15 kat arttığı gösterilmiştir, bunun da immün-supresyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (22).

Elli yaş üzerinde erkeklerde MM riski artmıştır. Ayrıca yaşlı erkeklerdeki MM'lerin daha hızlı büyüme gösterdikleri, daha kalın ve genelde nodüler tipte oldukları gösterilmiştir (23,24).

Çok sayıda melanositik nevüs varlığı MM riskini arttırmaktadır. Total melanositik nevüs sayısı MM riski ile pozitif koreledir (7). Gandini ve ark., yaptıkları meta analizde 100'den fazla nevüs varlığının MM riskinde 7 kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (25).



Displastik nevüs varlığı MM riskini arttırmaktadır. Gandini ve ark., bir displastik nevüs varlığında bile sporadik MM riskinin artmış olduğunu, sayısı 5 ise bu riskin 6 kat arttığını göstermişlerdir (25). Ailelerinde MM öyküsü bulunan ve özellikle de bu öykü ikiden fazla birinci derece yakınında olan displastik nevüs hastalarında MM riski en yüksektir (19). MM riski her tip konjenital melanositik nevüs varlığında artsa da en büyük artış 20 cm üstü dev konjenital melanositik nevüslerde izlenir. Bu hastalarda hayat boyu MM gelişme riski %10'dan küçükse de rölatif risk yüksektir, çeşitli çalışmalarda 52-465 arasında bildirilmiştir (7).

Kronik immünsupresyon varlığında MM riski artmaktadır. Kanseri ve akkiz immün yetmezlik sendromuna (AIDS) bağlı immünsupresyonun MM riskini arttırdığı, ayrıca kronik lenfositik lösemili ya da non-hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviden bağımsız MM riskinin arttığı bilinmektedir (26-28). Organ transplantasyonu sonrası da MM gelişme riski artmaktadır, erişkinlerde postransplant deri kanserlerinin %6'sını, çocuklarda %15'ini MM oluşturur (29,30).

Klinik özellikler

MM geleneksel olarak klinik ve patolojik özelliklerine bağlı olarak 4 alt tipe; yüzeyel yayılan MM, nodüler MM, lentigo MM ve akrall lentiginöz MM ayrılmıştır (31).

Yüzeyel yayılan MM, açık tenli bireylerde en sık görülen MM alt tipidir, tüm MM'lerin %70'ini oluşturur. Sıklıkla 30-50 yaş arasında görülür. En sık intermitan güneş gören bölgelerde, erkeklerde gövdede ve kadınlarda bacaklarda yerleşir. Yüzeyel yayılan MM, denovo çıkabileceği gibi nevüs üzerinden de gelişebilir. Nevüsle ilişkili MM'lerin çoğu bu tiptedir (31). Yüzeyel yayılan MM'de tipik klinik öykü 1-5 yıl içinde yavaş değişiklik gösteren kahve-siyah lezyon varlığı ile karakterizedir. İlk önce asimmetrik, renk çeşitliliği ve sınır düzensizliği olan makül veya yama şeklinde başlar, daha sonra lezyon üzerinde papül veya nodül gelişimi görülür. Lezyonların yaklaşık 2/3'ünde gri, hipodepigmente alanlar olarak görülen regresyon alanları izlenir (31).

Nodüler MM, açık tenli bireylerde ikinci sıklıkta görülen MM alt tipidir, tüm MM'lerin %15-30'unu oluşturur. Sıklıkla

altıncı dekatta, gövde, baş-boyun bölgelerinde ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Genellikle mavi-siyah, bazen pembe-kırmızı ülser olabilen nodüller şeklinde hızlı bir şekilde ortaya çıkar (31).

Lentigo MM, tüm kutanöz MM'lerin %15'den azını oluşturur. Genellikle daha ileri yaşlarda, yedinci dekatta, kronik sürekli UV maruziyetinin olduğu yüz özellikle de burun ve yanaklarda ortaya çıkar. Yavaş büyüyen, asimmetrik, renk çeşitliliği gösteren irregüler sınırlı kahve-siyah renkli yama şeklinde başlar. Lentigo maligna adı verilen in-situ fazdan invazyon gelişimi sonucu ortaya çıkar (31).

Akrall lentiginöz MM, kutanöz MM'lerin %5-10'unu oluşturur. İnsidansı etnik farklılıklardan en çok etkilenen, siyah ırkta (%70) ve Asyalılarda (%45) en sık görülen MM alt tipidir. UV maruziyeti ile ilişkisizdir, sıklıkla avuç içinde, ayak tabanında ve tırnakta kahve-siyah irregüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (31).

Bu klasik alt tiplerin dışında MM'lerin klinikopatolojik varyantları arasında amelanotik, nevoid, hayvan tipi, dezmoplastik/ nörotropik MM, çocukluk çağı MM, persistan, rabdoid, mikroid, metaplastik, adenoid, anyiotropik, taşlı yüzük hücreli, balon hücreli, berrak hücreli, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren MM gibi farklı alt tipler de yer alır, bunların ayırımı daha çok histopatolojik özelliklere göre yapılabilir (31-33).

Histopatolojik Özellikler ve İdeal Histopatolojik Raporlama

MM tanısında, histopatolojik değerlendirme altın standarttır. Histopatolojik tanısı; yapısal ve sitolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile konur. Genel histopatolojik özellikleri arasında lezyonda asimetri, diffüz sitolojik atipi varlığı, melanom hücrelerinin epidermiste lentiginöz ve pagetoid yayılım göstermesi ve dermiste yuvalar yerine büyük kümeler ve nodüller oluşturması, dermal mitoz ve anormal mitoz varlığı ve matürasyon kaybı olarak sayılabilir (31-33). Ayrıca MM'lerin histopatolojik incelemesinde ülserasyon, tümörü infiltre eden lenfositik infiltrasyon, pigment inkontinansı, melanofajlar, regresyon bulguları, mikroskopik satellit ve intransit metastazlar, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi ek bulgulara da sıklıkla rastlanmaktadır (31-33).



MM'de histopatolojik parametreler tedavi yaklaşımlarını ve prognozu belirleyici olduğu için mutlaka ayrıntılı değerlendirilmelidir (34,35). İyi bir histopatolojik raporda makroskopik özellikler (lokalizasyon, boyut, pigmentasyonun özellikleri ve makroskopik satellit varlığı) ve mikroskopik özellikler (MM alt tipi, prekürsör nevüs varlığı, büyüme fazı, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı-boyutu, mitotik indeks, tümörü infiltre eden lenfhistiositik infiltrat ve yoğunluğu, tümör regresyonu ve oranı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, mikrosatellit varlığı, cerrahi sınır durumu ve boyutu), lenf nodları çıkarıldıysa sentinel ve/veya total lenf nodu sayısı, sentinel lenf nodu (SLN) için ektranodal yayılım varlığı, en büyük metastatik odağın boyutu ve metastatik tümörün yerleşimi (subkapsüler ve/veya intramedüller) ayrıntılı yer almalıdır (34).

Klinik ve Patolojik Evrelendirme

MM klinik ve patolojik evrelendirmesinde en son kullanılan evreleme sistemi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin 2009 yılında yayınladığı TNM (Tümör-nod-metastaz) evreleme sistemidir (36). Bu evreleme sisteminde tümörün özellikleri (Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mitotik oran), lenf nodlarının durumu, uzak metastaz varlığı ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi dikkate alınır. Evreleme için öncelikle ayrıntılı fizik muayene ve klinik sorgulama ile lenf nodlarının durumu ve uzak metastaz varlığına ait semptom ve bulgular değerlendirilmelidir. Uygun hasta gruplarında lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına yönelik et tetkikler istenmelidir (36).

SLN inceleme, lenfatik yayılım riski en yüksek olan bölgesel lenf nodunun incelenmesini sağlayan ve radikal lenf nodu cerrahilerini azaltan bir yöntemdir. MM'li hastalarda SLN inceleme kullanılabilirliği büyük ölçüde kabul görmüş olsa da bazı yazarlar, SLN incelemenin sağkalım üzerine yararlı etkisi gösterilemediği için bu yaklaşımı önermemektedir (36). Klinik olarak lenf nodu metastazının beklenmediği 1 mm altı kalınlığa

sahip evre 0 ve IA MM'de SLN incelemesi önerilmemektedir. Fakat bazı hastane protokollerinde 1 mm altı kalınlığa sahip olgularda eğer histolojik regresyon, artmış mitoz veya ülserasyon varsa SLN inceleme önerilmektedir (36). SLN metastatik olduğunda terapötik amaçlı bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılır. Yapılacak bölge SLN lokalizasyonuna göre belirlenir. Ayrıca klinik olarak (palpasyon, ultrasonografi [US], bilgisayarlı tomografi [BT] ya da pozitron emisyon tomografisi [PET]) veya histopatolojik olarak (ince iğne aspirasyon biyopsisi) kuvvetle metastaz düşünülen lenf nodları varlığında da selektif lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir (36). Bilinen uzak metastaz varlığında, diğer nedenlere bağlı uzun sağkalımın beklenmediği hastalarda ve hastanın genel durumu kötü olup cerrahiye uygun olmadığına ise selektif lenf nodu diseksiyonu rölatif kontraendikedir (36).

Düşük ya da orta riskli MM'li hastalarda (evre IA, IB, IIA) başka tetkike gerek olmasa da bazı hastanelerde evre IB ve IIA MM'de abdominal US istenmektedir. Uzak metastazı düşündüren bulgular varlığında ise BT, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme tetkikleri istenmelidir (36).

Yüksek riskli invaziv MM'li olan evre IIB, IIC ve III hastalarda fizik muayene normal olsa bile gizli uzak metastaz riski nedeniyle ileri tetkikler istenmelidir. Bu hastalarda toraks, abdominal, pelvik BT, kranial MRG/BT, baş-boyun yerleşimli MM'lerde servikal BT ve duruma göre kemik sintigrafisi istenmelidir (36). PET kullanılabilirliği ise tartışmalı bir konudur. Bazı merkezlerde uzak metastazı olan hastalarda, rekürrens şüphesi olanlarda, tedavi uygulanacak metastatik odakların belirlenmesinde ya da diğer metodlar yeterli bilgi vermediğinde kullanılırken bazı merkezler yüksek riskli MM'de ilk evrelendirme değerlendirmelerinde ya da nodal metastazların saptandığı ama orijinin belirlenemediği MM tespitinde PET'in çok yararlı olduğunu vurgulamışlardır (37-39).

AJCC 2009 TNM evreleme sistemine ait kategoriler ve evre grupları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Primer lokalize kutanöz MM'nin tedavisi geniş eksizyondur. Tanısal biyopsideki Breslow kalınlığına göre belirlenmiş sınırdan reeksizyon yapılmaktadır. İn situ tümörlerde 0.5 cm



cerrahi sınırla eksizyon yeterli iken 2 mm ve altı kalınlıktaki lezyonlar için 1 cm ve 2 mm üstü kalınlıkta lezyonlar için 2 cm cerrahi sınırla eksizyon önerilmektedir (8,36,40). Radyoterapi (RT), imiquimod, kriyoterapi gibi

tedavi seçenekleri cerrahiye tolere edemeyecek hastalarda ya da yüzdeki büyük bir lentigo maligna gibi cerrahinin belirgin şekil bozukluğuna yol açacağı hastalarda tercih edilmektedir (36).

Tablo 1: TNM Evrelemesi

Klasifikasyon	Kalınlık (mm)	Ülserasyon/mitoz
T		
Tis	Uygulanamaz	Uygulanmaz
T1	≤ 1.00	a. ülserasyon- ve mitoz < 1/mm ² b. ülserasyon + veya mitoz ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
T3	2.01-4.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
T4	> 4.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
Nod		
N0	0	Uygulanamaz
N1	1	a. mikrometastaz b. makrometastaz
N2	2-3	a. mikrometastaz b. makrometastaz c. intransit/satellit metastaz+, metastatik nod-
N3	≥ 4 metastatik nod veya kümelenmiş nodlar veya intransit/satellit metastaz + metastatik nod	
Metastaz		
M0	Uzak Metastaz	Uygulanmaz
M1a	Uzak deri, subkutan veya nodal metastaz	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Diğer uzak metastazlar Herhangi bir uzak metastaz	Normal Yüksek

Nodal metastazlarda tedavi lenfadenektomi ve bazı olgularda buna eklenen adjuvan tedavilerden oluşur. Adjuvan tedavi olarak RT veya yüksek doz interferon-α kullanılabilir (36). Metastatik MM'de tedaviler palyatif amaçlıdır. Palyatif tedaviye en uygun adaylar genel sağlık durumu iyi olan ve tümör

yükü düşük hastalardır. Tedavi yaklaşımları içinde; metastatik lezyonların cerrahi eksizyonu, paliyatif RT, ekstremiteler melanomlarında bölgesel sitotoksik ajan perfüzyonu, kemoterapi (dakarbazin, temozolamid, fote-mustin, polikemoterapi), immünoterapi (IL-2, GM-CSF, ipilimumab, tremelimumab, inter-



feron- α , aşılar), biyokemoterapi (Kemoterapi+ IL-2/ interferon- α) ve hedefe yönelik tedaviler

(BRAF inhibitörleri; vemurafenib, dabrafenib, MEK inhibitörü; trametinib) yer alır (4,8,36).

Tablo 2: Klinik ve patolojik evreleme

Klinik evre				Patolojik evre			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
	T*	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
III					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					T*	N3	M0
IV	T*	N*	M1	IV	T*	N*	M1
T*: Herhangi bir T, N*: Herhangi bir N							

Takip

Kutanöz MM'li hastaların takibinde iki önemli hedef; lokal, bölgesel ya da uzak rekürrenslerin tespiti ve ikincil MM'nin erken tespittir. Rutin pratikte hastaların hangi tetkiklerle takip edileceğine dair oluşmuş bir konsensus yoktur. Her olgu için klinik ve patolojik evre ve prognostik faktörler belirlenerek ayrı takip prosedürleri oluşturulmalıdır (36).

Her vizitte hastalarda ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, rekürrense ait bulgu ve

semptomlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle tüm bölgesel lenf nodlarının detaylı klinik incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca hastalara kendilerini muayene etme yöntemleri ve güneşten korunma yolları ayrıntılı olarak öğretilmelidir. Var olan pigment lezyonlarda

değişiklik, yeni pigment lezyon ve/veya süperfisyel lenf nodlarında değişiklik fark ettiklerinde uygun merkeze ulaşmaları kolaylaştırılmalıdır (36).



Hayat boyu devam eden ikincil MM riski nedeniyle ailede MM öyküsü ya da klinik olarak atipik nevüsü olan hastalara hayat boyu takip önerilmelidir. Takip süreleri ve gereken tetkikler ile oluşmuş standard konsensus olmamakla birlikte genellikle ilk 3 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir klinik takip önerilmektedir (40). İn-situ MM'nin klinik takibinde ek görüntüleme veya kan tetkiki gerekmemektedir. Bazı merkezlerde düşük/orta riskli hastalarda (evre IA, IB, IIA) rutin muayene, rutin kan tetkiki, LDH, PAAG ve abdominal USG ile takip (36), yüksek riskli MM'de (evre IIB, IIC, III) ek olarak lenf nodu USG, toraks/abdomen BT, kranial MRI/BT, kemik sintigrafisi ya da tüm vücut PET/PET-BT inceleme ile takip önerilmektedir (36,40). Bazı merkezlerde LDH yerine hastalık progresyonu için daha spesifik olan serum S100 seviyesinin takibi yapılmaktadır (40).

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma *Lancet*. 2014;383:816-27
3. Bandarchi B, Ma L, Navab R, Seth A, Rasty G. From melanocyte to malignant melanoma. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:583748
4. Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr* 2013;163:354-8
5. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23:383-95
6. Riker AI, Zea N, Trinh T. The epidemiology, prevention, and detection of melanoma. *Ochsner J* 2010;10:56-65
7. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J of Dermatol* 2010;49:362-76
8. Ingraffea A. Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2013;21:33-42
9. Palmieri G, Capone M, Ascierto ML, et al. Main roads to melanoma. *J Transl Med* 2009;7:86-103
10. Kong Yunyi, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1740-9
11. Dankort D, Curley DP, Cartledge RA, et al. Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 2009;41:544-52
12. Patton EE, Widlung HR, Kutok JL, et al. BRAF mutations are sufficient to promote nevi formation and cooperate with p53 in the genesis of melanoma. *Curr Biol* 2005;15:249-54
13. Kraemer KH, Levy DD, Parris CN, et al. Xeroderma pigmentosum and related disorders: examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *J Invest Dermatol* 1994;103:96-101
14. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2010;12:319-26
15. The international Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22
16. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-up Study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-5
17. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59
19. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005;294:1647-54
20. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003;120:217-23
21. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 1995;75:707-14
22. Pielop JA, Brownell I, Duvic M. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:116-22
23. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol* 2006;142:1551-8
24. Chamberlain AJ, Fritsch L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol* 2002;138:609-14
25. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44
26. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003;88:74-8
27. Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 2000;82:1344-7
28. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996;74:1847-50



29. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86
30. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91
31. Yuvalde FO, Halpern AC. Melanoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* (2nd ed). Spain; Mosby Elsevier;2008:1745-69
32. McKee PH, Calonje E. *Melanocytic Pathology* (3rd ed). China;Mosby Elsevier; 2009
33. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X, eds. *Histopathology of the skin* (10th ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins;2009:699-789
34. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1560-7
35. Schuchter L, Schultz DJ, Synyuvavet M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. *Ann Intern Med* 1996;125:369-75
36. Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:129-42
37. Maubec E, Lumbroso J, Mason F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007;17:147-54
38. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-32
39. Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002;89:389-96
40. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii86-vii91



The management of Skin Toxicity Associated with Vemurafenib in Metastatic Malignant Melanoma

Metastatik Malign Melanomda Vemurafenib İlişkili Cilt Toksisitesi

Fatih Yıldız¹, Bengü Nisa Akay², Umut Demirci¹

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi:25/08/2014, Dergiye kabul tarihi:08/09/2014, Doi: 10.5505/aot.2014.14633

Anahtar Kelimeler: Cilt toksisitesi; Malign melanom; Vemurafenib

Key words: Skin toxicity; Malignant melanoma; Vemurafenib

Sayın Editör,

Malign melanomların (MM) %40-60'ı BRAF mutasyonu taşır. Vemurafenib ve dabrafenib V600E ve V600K mutasyonu taşıyan metastatik MM'de genel sağkalım katkısı gösterilmiş ajanlardır (1,2). Bununla birlikte diğer hedefe yönelik tedavilerde olduğu gibi vemurafenib kullanımında da çok sayıda cilt toksisitesi görülebilmektedir (3,4). Kutanöz yan etkiler vemurafenib tedavisinde nadiren kalıcı tedavi kesilmesini gerektiren, doz modifikasyonu ve destekleyici tedavi ile genellikle yönetilebilir bir durumdur. Burada metastatik MM tanılı bir hastada vemurafenibe bağlı gelişen yaygın makulopapüler döküntü ve bu yan etkinin yönetimini vurguladık.

Kırkaltı yaşında erkek hasta, 23 ay önce sol el dorsal yüzde ortaya çıkan kitle lezyonu eksizyonu sonucu Evre 2B MM tanısıyla tedavisiz izleme alındı. Onsekiz ay sonra sol epitrokleal bölgede ve akciğerde metastaz saptanması üzerine temozolamid tedavisi başlandı. Üç aylık temozolamid tedavisi sonrası akciğerdeki metastatik lezyonlarda progresyon izlendi. BRAF V600E mutasyonu tesbit edilmesi üzerine hastaya vemurafenib 2 x 960 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 10. gününde hasta vücudunun %50'sinden daha fazlasını kaplayan kaşıntılı makulopapüler cilt döküntüsü (grad 3) ile başvurdu (Resim 1a). Vemurafenib dozu %50 azaltılarak 2 x 480 mg/güne düşüldü ve hastaya 0.5 mg/kg prednizolon ve 5 mg desloratadin başlandı. İzlemde kaşıntısı azalan

hastanın 7 gün sonra makulopapüler cilt döküntüsü tamamen kayboldu (Resim 1b).

Prednizolon azaltılarak kesilirken desloratadine devam edildi, vemurafenib dozu tekrar 2x960 mg'a yükseltildi. Ondördüncü gün kontrolünde ilaç ilişkili cilt lezyonu olmayan hastanın halen tedavisine devam edilmektedir.



Resim 1: a. Makulopapüler cilt döküntüsü b. Cilt döküntüsünün tamamen gerilemiş hali.

Vemurafenib kullanımına bağlı en sık görülen cilt yan etkisi hastaların %64-75'inde görülen raş iken, makulopapüler raş %4-21 hastada bildirilmiştir (1-4). Vemurafenibe bağlı grad 1-2 maküler raş gelişmesi durumunda ilacın aynı dozda devam edilmesi ve ek olarak topikal steroid, oral antihistaminik ve 0.5 mg/kg'dan oral steroid kullanılması, grad 3 toksisite durumundaysa ilacın kesilmesi ya da doz modifikasyonu önerilmektedir (5). Bununla birlikte hedefe yönelik tedavi kullanan hastalarda tedaviye ara verilmesinin ilaç direnci ile ilişkili olabileceği gözönüne alınarak bu hastaların cilt toksisitelerinin tıbbi onkoloji ve deneyimli dermatoloji klinikleri ile beraber multidisipliner takibi ve yönetimi



önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial Lancet. 2012;380:358-65
2. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014;15:323-32
3. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities, Br J Dermatol 2012;167:987-94
4. Boussemart L, Routier E, Mateus C, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients, Ann Oncol 2013;24:1691-7
5. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. The Oncologist 2013;18:314-22



Potential Curative Role of Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Had Complete Response to First-line Treatment

Birinci Hat Kemoterapi ile Tam Yanıt Alınan Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Potansiyel Küratif Rolü

Umut Varol, Ahmet Alacacioğlu, İbrahim Yıldız, Mustafa Oktay Tarhan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi: 09/10/2014 Dergiye kabul tarihi: 25/10/2014, DOI: 10.5505/aot.2014.08370

Anahtar Kelimeler: Tam yanıt; Kolorektal kanser; Karaciğer metastazları

Key words: Complete response; Colorectal cancer; Hepatic metastases

To Editor,

Here, we report on a case of multiple hepatic metastases from rectal cancer that showed complete response to chemotherapy. A 46-year-old male patient was admitted to our hospital and diagnosed with rectal cancer and simultaneous multiple hepatic metastases. As the patient had wild-type KRAS mutation status, systemic chemotherapy by irinotecan with fluorouracil and folinic acid (FOLFIRI) plus cetuximab was begun via central venous port. After 3 courses of FOLFIRI plus cetuximab, abdominal computed tomography (CT) showed remarkable reduction in size of liver metastases. After completing 6 courses of the same regimen, both metastases and the primary tumor was not detected by Positron Emission Tomography- CT imaging. The radiologic complete response (CR) was also confirmed by other diagnostic modalities such as magnetic resonance imaging of the abdomen and pelvis and, rectosigmoidoscopy. Thereafter, primary tumor and hepatic metastatic sites were operated and the same chemotherapy regimen was continued for another 3 months.

For the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC), recent advances in chemotherapy have been demonstrated to achieve a high response rate. Despite the recognition of the potential for long-term survival after surgical resection of metastatic disease, chemotherapy is still not considered to

provide a sufficient long-term survival for most patients who had unresectable liver metastases (1). However, during chemotherapy, some colorectal liver metastases may disappear on radiologic follow-up and this disappearance may represent a CR. Thus, we need predictive factors in order to stratify patients who are likely to benefit from such treatment. It is speculated that a small size and a low level carcinoembryonic antigen may predict a good response to chemotherapy for CRC patients who had unresectable liver metastases. Additionally, in cases with relatively large tumor burden, EGFR antibody together with combination chemotherapy can be an effective first-line treatment and is a systemic chemotherapy option to cure liver metastasis from CRC (2).

Dy et al. evaluated the clinical characteristics and survival outcomes of locally advanced or metastatic colorectal cancer patients who had achieved a CR to systemic treatment either alone or with multimodality approach. They found that among 1,508 patients who had CR to systemic chemotherapy alone (4%) achieved impressive survival outcomes similar to those seen in patients who attained a CR status after multimodality treatment (2%) (3). In another retrospective review of 2751 mCRC patients, patients who achieved CR with chemotherapy and were not submitted to any surgical or interventional procedures directed to the metastatic sites were analyzed. The 5-year



interventional procedures directed to the metastatic sites were analyzed. The 5-year overall survival rate for all patients was 10.8% and six of them (0.24%) achieved a sustained complete response after chemotherapy alone (all 6 with fluoropyrimidines and 2 with irinotecan) (4). Benoist et al. evaluated 586 patients treated for colorectal liver metastases and found that among 66 patients whose hepatic metastases were disappeared on CT scan after chemotherapy, 20 had persistent macroscopic disease at surgery. Overall, persistent macroscopic or microscopic residual disease or early recurrence in situ was observed in 55 (83%) of 66 patients (5). In the phase 3 Fire III study, CR was observed in 4% of the patients treated with FOLFIRI plus cetuximab whereas 1% in the FOLFIRI plus bevacizumab arm (6). So, cure with chemotherapy alone is possible for a very small number of patients with metastatic colorectal cancer. However, although improved chemotherapies are increasing complete response rates, long-term survival data to determine the potential curative role of chemotherapy alone is lacking and the impact of modern chemotherapy on durable complete responses will require additional follow up.

For this reason, local treatment options like radiotherapy or surgical interventions have to be used whenever considered necessary.

Conflict of interest: None

References

1. Tanida T, Ohue M, Noura S, et al. Long-term complete response of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:764-7
2. Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010;116:1502-9
3. Dy GK, Krook JE, Green EM, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007;25:3469-74
4. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:178-82
5. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45
6. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;105:1065-75



Lymphoma of the Tonsil: A Case Report

Tonsil Lenfoması: Olgu Sunumu

Özlem Çelebi Erdivanlı¹, Zerrin Özergin Coşkun¹, Recep Bedir², Abdülkadir Özgür¹, Doğukan Özdemir¹,
Suat Terzi¹, Engin Dursun¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi:08/09/2014, Dergiye kabul tarihi: 14/11/2014, Doi: 10.5505/aot.2014.59251

ÖZET

Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromunun (AIDS) ortaya çıkması ve AIDS ile ilişkili lenfomaların görülmeye başlanması Burkitt lenfoma (BL) insidansının artmasına neden olmuştur. Bu çalışmada, tonsilde nekrotik ve ülsere hipertrofisi olan, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği mevcut ve tonsillektomi sonrası patoloji sonucu Burkitt lenfoma ile uyumlu olan bir hasta literatür eşliğinde değerlendirilerek sunuldu. Yaklaşık 2 haftadır boğaz ağrısı, ateş, yutma güçlüğü şikayetleri olan 54 yaşında erkek hasta bu şikayetlerinin ilaç tedavisi ile gerilememesi sonucu kliniğimize başvurdu. Hastanın sol tonsilinin hipertrofik, üzerinin nekrotik ülsere görünümde olduğu dikkat çekti. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde HIV pozitifliği saptandı. Hastaya genel anestezi altında tonsillektomi uygulandı, patoloji sonucu Burkitt lenfoma olarak geldi. Hasta tedavi amaçlı onkoloji bölümüne yönlendirilerek kemoterapisi başlandı. Özellikle erişkin hastalarda, belirlenmiş klinik risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda tonsillektomi materyallerinin daha dikkatli ve malignite göz önüne alınarak yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tonsil; Burkitt lenfoma; HIV

ABSTRACT

The emergence of AIDS and AIDS related lymphomas have led to increased incidence of Burkitt lymphoma. In this study, the patient who has diagnosed as HIV and Burkitt lymphoma after tonsillectomy was presented. Fifty-four years old male patient who complained of sore throat, fever and odynophagia about 2 weeks has admitted to our clinic. The view of the left tonsil was hypertrophic, necrotic and ulcerative. The patient was found to be HIV positive. Tonsillectomy was performed under general anesthesia. Pathologic examination revealed Burkitt lymphoma. With this pathology result, the patient was referred to the department of medical oncology for chemotherapy. We believe that, tonsillectomy specimens should be examined more carefully especially in patients with clinical risk factors.

Key words: Tonsil; Lymphoma; HIV

Giriş

Baş-boyun bölgesi lenfomaları, yassı hücreli karsinomların ardından en sık görülen baş-boyun neoplazilerdir ve bu bölgedeki malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Bu bölgede Waldeyer halkasının en sık tutulan lokalizasyon olduğu bildirilmekle birlikte, bu lenfoid kompartmanda en belirgin tutulum yeri tonsildir (2). Tonsiller bölgede en sık görülen lenfomalar B hücreli non-Hodgkin lenfomalarıdır (NHL) (1).

Burkitt lenfoma (BL), en sık görülen çocukluk yaşı NHL'sidir. BL sekizinci kromozomdaki c-myc geninin translokasyonu ile karakterizedir. Afrika tipinin (Endemik tip)

Epstein-Barr virüsü ile ilişkisi bilinmektedir. Yüz kemikleri ve çeneyi tutar. Sporadik tipi genellikle gastrointestinal sistem, overler, böbrekleri tutar. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan kişilerde de hastalığın bir başka tipi gelişebilir (3).

Bu çalışmada, tonsilde nekrotik ve ülsere hipertrofisi olan, HIV pozitifliği mevcut ve tonsillektomi sonrası patoloji sonucu BL ile uyumlu olan bir hasta literatür eşliğinde değerlendirilerek sunuldu.

Olgu Sunumu

Yaklaşık 2 haftadır boğaz ağrısı, ateş, yutma güçlüğü şikayetleri olan 54 yaşında erkek hasta



bu şikayetlerinin ilaç tedavisi ile gerilememesi sonucu kliniğimize başvurdu. Hastanın orofarengeal muayenesinde sol tonsilinin oldukça hipertrofik, tonsil yüzeyinin ülser ve nekrotik görünümde olduğu izlendi (Resim 1).

Boyunda palpabl kitlesi ve trismus olmayan hastanın odinofajisi mevcuttu. Periferik lenf nodu, ateş ve hepatosplenomegalisi olmayan hastanın diğer muayenelerinde patolojiye rastlanmadı. Bilgisayarlı tomografide (BT), orafarenks ve hipofarenks düzeyinden geçen kesitlerde sol parafarengeal yerleşimli yaklaşık 41x31 mm ebatlarında lobüle konturlu yumuşak doku dansitesinde hafif heterojen dansitede kitle lezyonu izlendi. Lezyon lokalizasyonunda parafarengeal yağ planları silinmiş olarak izlendi. Görünüm malign karakterde kitle lezyonu ile uyumlu bulundu (Resim 2A). Magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde ek olarak sol palatin tonsilin hipertrofik olduğu, konturlarında lobülasyon dikkati çekti. Kitlenin orofarenks hava sütununu sol lateralinden belirgin daralttığı izlendi (Resim 2B). Hastanın hemogram ve biyokimyasal değerlendirmesinde, WBC 3.9 K/uL, HB: 10.6 g/dL, HTC: 33.0 %, PLT: 120000 KuL, CRP: 0.69 mg/dL, Sedimentasyon: 24 mm/1 saat, AST: 38 U/L, ALT: 24 U/L, Üre:30 mg/dL, Kreatin: 1.03 mg/dL olarak saptandı. Hastanın Elisa tetkiklerinde ise HIV pozitifliği saptandı. Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'ne yollanan kan örneklerinde HIV RNA pozitifliği doğrulandı. Bu sırada hastaya genel anestezi altında tonsillektomi uygulandı. Patolojik incelemede B hücreli NHL infiltrasyonu (high grade) saptandı (Resim 3). Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların BL ile uyumlu olduğu belirtildi. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerde CD20 (+), CD10 (+), CD3 (-), bcl 2 (-), CD138 (-) ve KI67 proliferasyon indeksi %100 pozitif sonuç verdi (Resim 4,5). Hasta kemoterapi amacı ile onkoloji kliniğine, antiretroviral tedavi amacıyla enfeksiyon kliniğine yönlendirildi.

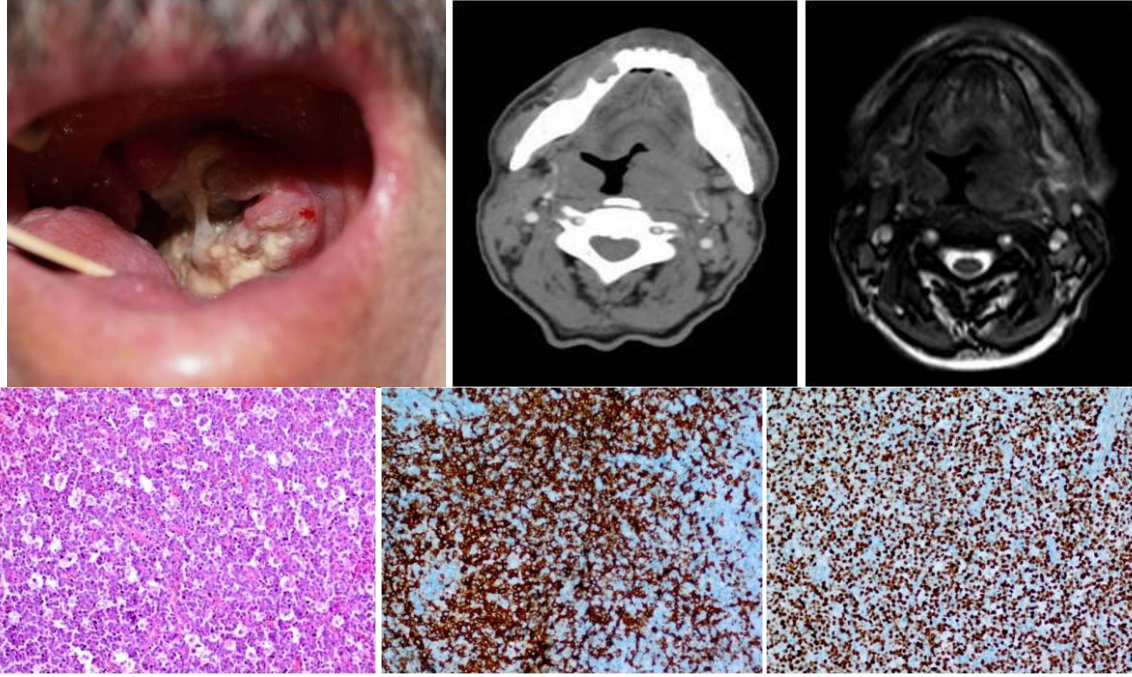
Çalışmalarda tonsil lojunda en sık görülen lenfoma tipinin B hücreli NHL olduğu ve ektranodal yerleşim olarak %60-70 oranında Waldeyer halkası tutulumu bildirilmiştir (4-6). Tonsil tutulumu gösteren NHL'lerde ortalama yaş 59 olarak bildirilmiştir (4). Olgumuzda da, literatürle uyumlu olacak şekilde hasta yaşı 54 idi. Başlıca klinik bulgular boğaz ağrısı, tonsil büyümesi, yutma güçlüğü, boyunda kitle varlığı ve işitsel yakınmalardır (7). Tonsiller lenfomaların yaklaşık %10'u sistemik yakınmalara sahip hastalardır. Genellikle MR ile tonsil yerleşimi-mindeki kitle saptanır.

Tek taraflı asimmetrik tonsil büyümesinde malignite şüphesi nedeniyle tonsillektomi planlanır. Primer tonsil maligniteleri tüm insan malignitelerinin %2'sini oluşturur. En sık görülen tonsil tümörü yassı hücreli karsinomdur (%75). En sık görülme şekli tonsilde tek taraflı büyüme ve mukozada ülserasyondur. İkinci sık görülen tonsil tümörü lenfomalardır (1,8). Daha çok submukozal kitle şeklinde karşımıza çıksa da asimmetrik hipertrofi de yapmaktadırlar (8,9). Malignitenin dışında, benign tümörler, tekrarlayan enfeksiyonlar, lipid depo hastalıkları, tüberküloz ve aktinomikoz gibi kronik enfeksiyonlar ve komşu yapıların patolojilerinin de tonsilde tek taraflı asimmetrik büyümeye neden olabileceği literatürde bildirilmektedir (8).

Beaty ve ark. erişkin hastalarda tonsillektomi materyallerinin histopatolojik incelemeye alınması için, kanser öyküsü olması, tonsilde asimmetrik büyüme, tonsilde palpabl kitle, tonsil üzerinde şüpheli lezyon, boyunda kitle, açıklanamayan kilo kaybı ve halsizlik, gece terlemeleri, ateş ve iştahsızlık gibi kriterler bildirmişlerdir (10). Alvi ve Vartanian, 288 tonsillektomi materyali içinde sadece 1 hastada lenfoma tanısı (peritonsiller apse tanısı ile tonsillektomi olan 65 yaşında erkek hasta) olduğunu bildirmişlerdir (11). Younis ve ark. 2438 adenotonsillektomi kaydını inceledikleri (2099 çocuk, 339 erişkin) çalışmalarında çocukluk çağına hiçbir maligniteye rastlamamışlarken erişkin grubunda 40 hastada malignite bulmuşlar. Dolayısıyla özellikle erişkin grubunda gross patolojik incelemenin yeterli olduğunu, ancak

Tartışma





Resim 1: Hipertrofik tonsil yüzeyinin ülser ve nekrotik görünümü, 2: Kitlenin tomografi görüntüsü, 3: Kitlenin magnetik rezonans görüntüsü, 4: Diffüz infiltrasyon gösteren tingible-body makrofajlar (yıldızlı gökyüzü manzarası) içeren atipik lenfoid hücre infiltrasyonu (H&E, x200), 5: Neoplastik hücrelerde CD20 ile diffüz pozitif boyanma (x200), 6: Ki-67 ile %100 yakın diffüz pozitif boyanma (x200)

risk faktörlerinin bulunduğu şüpheli olgularda histopatolojik inceleme yapılmasının gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (12).

Reiter ve ark. tek taraflı asimetric büyüme olan 31 tonsillektomi materyalinin 2'sinde (%6.5) maligniteye rastlamışlardır. Her iki hasta da diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısını almıştır (6).

Primer tutulum bölgesine bağlı olarak ektranodal NHL'ler değişken bir klinik süreç ve prognoza sahiptir. Erken evre tonsiller yerleşim, diğer ektranodal tutulumlara oranla daha iyi bir prognostik özelliğe sahiptir (13). Ancak AIDS'in ortaya çıkması ve AIDS ile ilişkili lenfomaların görülmeye başlanması günümüzde BL insidansının artmasına neden olmuştur. AIDS hastalarında görülen tüm lenfomaların %20-40'ının BL olduğu belirlenmiştir. Tedavide agresif çoklu ajan içeren kemoterapi protokolleri uygulanır. BL da tedaviye tam yanıt oranı %70-90 olmakla birlikte riski yüksek hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sıklığı ve relapslar göz-önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır (4,14). HIV pozitif hastalarda ise tedaviye yanıt ve relaps oranları benzer olmakla birlikte enfeksiyöz komplikasyonlar ve komorbid hastalığa bağlı olarak sağkalım oranlarının

daha düşük olduğu tespit edilmiştir (15). Ancak etkin antiviral ajanların tedaviye girmesiyle birlikte hastaların %50'sinden fazlasında uzun süreli hastalıksız sağkalım sağlanmıştır. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ise tedavi yanıtları ve prognoz oldukça kötüdür (15).

Sonuç olarak, özellikle erişkin hastalarda, belirlenmiş klinik risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda tonsillektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinin gerekli olduğu görüşündeyiz. Peritonsiller apse ile gelen olgularda ayırıcı tanıda malign patolojiler düşünülmeli ve tedavi takibinde tonsilde şüpheli görünümde tonsillektomi ile kesin tanıya gidilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Kaygusuz G, Cansız C, Kuzu I, Dizbay Sak S. Tonsil maligniteleri arasında lenfoproliferatif hastalıkların dağılımı. Türk Patoloji Dergisi 2008;24:166-7
2. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:519-25



3. Yamaç D. Baş ve boyun bölgesi hodgkin ve non-hodgkin lenfomaları. KBB ve BBC Dergisi 2003;11:125-40
4. Barton JH, Osborne BM, Butler JJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil. A clinicopathologic study of 65 cases. Cancer 1984;53:86-95
5. Kaur P, Nazeer T. B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma presenting in the tonsil: a case report and review of literature. Am J Otolaryngol 2004;25:121-5
6. Reiter ER, Randolph GW, Pilch BZ. Microscopic detection of occult malignancy in the adult tonsil. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:190-4
7. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. Cancer 1985;56:157-66
8. Doğan R, Tuğrul S, Eren SB. Peritonsiller apse ile gelen diffüz büyük B hücreli lenfoma. Türk Otolarengoloji Arşivi 2012;50:50-3
9. Cinar F. Significance of asymptomatic tonsil asymmetry. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:101-3
10. Beaty MM, Funk GF, Karnell LH, et al. Risk factors for malignancy in adult tonsils. Head Neck 1998;20:399-403
11. Alvi A, Vartanian AJ. Microscopic examination of routine tonsillectomy specimens: it is necessary? Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119:361-3
12. Younis RT, Hesse SV, Anand VK. Evaluation of the utility and cost effectiveness of obtaining histopathologic diagnosis on all routine tonsillectomy specimens. Laryngoscope 2001;111:2166-9
13. Economopoulos T, Fountzilas G, Kostourou A, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in adults: a clinicopathological comparison between tonsillar and nontonsillar lymphomas. Anticancer Res 1998;18:4655-60
14. Ekici K, Erdem ME, Şahin G, ve ark. Midenin Burkitt lenfoma olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi..J Kartal TR 2014.34392
15. Kaplan LD. HIV-associated lymphoma. Best Practice and Research Clinical Haematology 2012;25:101-7



Denosumab Experience in Metastatic Giant Cell Tumor of Bone: Case Series

Metastatik Dev Hücreli Kemik Tümöründe Denosumab Deneyimi: Olgu Serisi

Ahmet Şiyar Ekinci, Onur Eşbah, Ayşe Demirci, Tahsin Özatalı, Umut Demirci, Burçin Budakoğlu, Öznur Bal, Ömür Berna Öksüzöğlu

Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi:27/08/2014, Dergiye kabul tarihi:18/12/2014, DOI: 10.5505/aot.2014.38358

ÖZET

Dev hücreli kemik tümörü (DHKT) nadir görülen bir primer kemik tümörüdür. Günümüzde anti osteoklastik aktiviteye sahip bifosfanat tedavisi kullanılmaktadır. Denosumab tamamen insan kaynaklı monoklonal antikordur ve metastatik DHKT’de hastalık progresyonunu inhibe eder. Akciğer metastazı olan 3 DHKT’li hastayı özetledik. Hastalar 12 ile 18 ay arasında denosumab kullanmışlardı. Tedavi kesilmesinde sonraki 6 ile 15 aylık takipte hastalık progresyonu görülmedi. Hastalık yavaş seyirli olması nedeniyle takip süremiz kısa olabilir ancak bu konuda önemli bir deneyim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Denosumab; Dev hücreli kemik tümörü; Akciğer metastazı

ABSTRACT

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a rare primary tumor of the bone. Bisphosphonate therapy is currently used in GCTB because of its anti-osteoclastic effects. Denosumab is fully human monoclonal antibody that inhibits disease progression in metastatic GCTB. We summarized three GCTB patients with lung metastasis. The patients received denosumab between 12-18 months and no disease progression between 6-15 months after discontinuation of treatment. Due to the indolent nature of the tumor follow-up period may be short, however we think it is an important experience for this issue.

Key words: Denosumab; Giant cell bone tumor; Lung metastasis

Introduction

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a rare benign primary tumor of the bone accounting for about 5-35% of all primary bone tumors, with a strong tendency for local recurrence and that may metastasize to the lung (1,2). GCTB usually occurs between 20-40 years of age. Wide excision and intralesional curettage are the two surgical treatment options for patients with resectable tumors (3,4). Postoperative radiation therapy (RT) may decrease local failure and improve disease-free survival (5). When pulmonary involvement is diagnosed, if feasible surgery may be considered, because prognosis remains favorable in 80% of cases (6). About 20% of patients with metastasis of the continuously slow growing types and

rapidly growing types would die of their disease if untreated.

Bisphosphonate therapy is currently used in GCTB because of its anti-osteoclastic effects. Denosumab is fully human monoclonal a receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL) antibody. In a recent phase II study, denosumab given to patients with surgically salvageable and unsalvageable GCTB was well tolerated and associated with inhibited disease progression (99%) and a reduced requirement for surgery (7). We summarized three GCTB patients with lung metastases that receiving denosumab.

Case Reports

Denosumab was administered by subcutaneous injection at 120 mg every 4 weeks, with an



additional loading dose of 120 mg on days 8 and 15 of the first cycle. All patients received calcium and vitamin D supplementation during therapy.

First Patient; A 32 years old female patient was admitted with a lump in her right wrist. First, in 2010, had been excised. Pathological examination was determined a GCTB. Later, due to local recurrence resection had been performed 3 times. RT had not been indicated. In December 2012, the patient was admitted with complaint of dyspnea. Thorax computerized tomography (CT) revealed multiple metastatic lesions that the large one was 14 mm size in the left lower lobe posteriorly. The patient was treated with 3 cycles denosumab. Radiologically partial regression was observed. At follow-up nodule size remained stable during therapy. Denosumab treatment was continued for 18 months. The patients is still without disease progression after 12th months from end of treatment

Second Patient; A 30 years old female patient admitted to orthopedics clinic for a lump in her left wrist in April 2008. Local excision had been performed. In pathological examination GCBT was revealed. Than two times local excision had been performed because of recurrence in March 2009 and January 2010. After last operation, RT had been performed. In September 2010 she admitted with dispnea, multiple metastasis was detected by CT. Palliative chemotherapy (adriamycin and cyclophosphamide alternating with ifosfamide, adriamycin) was administered for four cycles. Stable response was obtained after treatment. The patient became pregnant in the 6th month at the end of chemotherapy. The patient gave birth to a healthy baby with no problem during the pregnancy period. Progression were detected in the lung metastases after third month of birth. Denosumab was administered in September 2012. After third month of treatment, partial regression was detected. Regression was ongoing after sixth month. Then stable response was detected. Denousmab was continued for 15 months. The patient has no symptom for 6 month after discontinuation of therapy.

Third Patient; A forty-one years old female patient was inspected for hip pain in January 2011. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass lesion in the left iliac

bone. Tumor was curetted. Pathological examination revealed GCTB. The patients had no respiratory symptoms. Diffuse nodular lesions were seen in both lungs in the screening thorax CT, the largest one was 3.5 cm size neighborhood of the left lower lobe bronchus. Palliative surgery performed because of fracture risk in the hip. Zoledronic acid was administered 3 cycles in 3 months. Stable response was obtained. Then 12 months denosumab administered. After 3 months partial regression was detected. Stable response was detected in the others controls. The patients have no progressions after discontinuation of denosumab treatment after 15 months.

Discussion

In metastatic or unresectable GCTB, the use of medical treatment such as cytotoxic chemotherapy has been reported but there is a little data in literature. Chemotherapy have modest activity (2,6). Bisphosphonates prevent bone resorption by inhibiting osteoclast activity and promoting osteoclast apoptosis. Balke reported the largest series evaluating the efficacy of bisphosphonates (8). Among 25 patients, 22 patients had stable disease after median follow-up 24 months. In a the phase II trial denosumab evaluated in recurrent or unresectable GCTB patients. Of the 37 patients 22 patients had response that evaluated by histology or radiology (7). The ongoing trials have been evaluated denosumab in the neoadjuvant setting.

There is some unresolved questions about denosumab treatment in GCTB. How long treatment should we give? When should surgery be considered in patients that metastasis restricted well after denosumab treatment? What is the risk of relapse after interruption the therapy? These questions are difficult questions that must be answered in clinical practise. In our experience one patient after 6 months and the others above 12 months did not relapse after discontinuation of denosumab therapy. Due to the indolent nature of the tumor follow-up period might be short, however we think it is an important experience for this condition. The optimal duration of treatment is unknown. In relapsed patients there is no data on the effectiveness of reinduction. Due to the limited number of



patients; we think case reports are important for exhibiting accumulation of data and a common approach.

Conflict of Interest: None

References

1. Dominkus M, Ruggieri P, Bertoni F, et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours-14 cases from single institution. *Int Orthop* 2006;30:499-504
2. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:827-33
3. McDonald DJ, Sim FH, McLeod RA, Dahlin DC. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:235-4
4. Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010;36:1-7
5. Bhatia S, Miszczyk L, Roelants M, et al. Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study. *Rare Tumors* 2011;3:e48
6. Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:43-7
7. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80
8. Balke M, Campanacci L, Gebert C, et al. Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic giant cell tumour of bone. *BMC Cancer* 2010;10:462

