

Quality of life assesment in patients with non-small cell lung cancer patients who have or have not received second line chemotherapy

İkinci basamak kemoterapi alan veya almayan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Nuretdin Suna¹, Bülent Yalçın¹, Ahmet Şiyar Ekinci¹, Onur Aydın¹, Ahmet Demirkazık¹, İsmail Savaş², Nurullah Zengin³, Zeynep Bıyıklı⁴, Fatih Teker⁵, Halis Yerlikaya¹, Fikri İçli¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁵Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.07.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.18189

ÖZET

Amaç: İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK)'li hastalarda tedavilerdeki gelişmelere rağmen çoğunda ilk tedavi sonrası hastalık progresyon gelişmektedir. Çoğunlukla hastalar ikinci basamak kemoterapi tedavisi almaktadırlar. Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrası progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapi alanlar ile sadece destek tedavisi alanlarda yaşam kalitesini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe anket formu kullanıldı. Hastalara çalışmaya alındığı tarihte bazal olarak ilk anket yapıldıktan sonra, aynı anket ayda bir olmak üzere iki kez daha tekrarlandı.

Bulgular: İkinci basamak kemoterapi alan 24 ve sadece destek tedavisi alan 16 hasta olmak üzere toplam 40 hasta değerlendirildi. Genel sağlık durumu, toplam fonksiyon, toplam semptom, fiziksel fonksiyon, uğraş fonksiyon, duygusal fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk semptom ve ağrı semptom skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda anlamlı şekilde daha iyi bulundu. Kavrama fonksiyon ve nefes darlığı semptom skorları ikinci aydan itibaren ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha iyi saptandı. Bulantı-kusma, iştahsızlık, konstipasyon, diyare semptom skorları açısından birinci ve ikinci aylarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Uykusuzluk ve mali zorluk semptom skorları birinci ayda, ikinci basamak kemoterapi alanlarda anlamlı olarak iyi bulunurken, ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: İleri evre KHDAK hastalarında, ikinci basamak kemoterapinin, sadece destek tedavisine göre yaşam kalitesinde genel olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ikinci basamak kemoterapi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: Advances in non-small lung cancer (NSCLC) treatment is limited. Disease progression is seen in most patients after first line chemotherapy and many patients receive second line chemotherapy. A prospective study is planned to compare the life quality of NSCLC patients who received second line chemotherapy and those without second line chemotherapy.

Methods: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (Turkish version) is used to evaluate the quality of life of the patients. The questionnaire is given to the patients at baseline and repeated two times with monthly intervals.

Results: Twenty-four of the total 40 patients entered the study received second line chemotherapy and 16 patients received only supportive care. The general health status, overall function, overall symptom, physical function, role function, emotional function, social function, fatigue symptoms and pain symptoms scores were significantly better in patients who received second line chemotherapy. Cognitive function and dyspnea symptom scores were significantly better after second month in the patients who received second line chemotherapy. There were no statistical difference for nausea, vomiting, anorexia, constipation, diarrhea symptom scores between groups during the first and second month. While insomnia and financial difficulty symptoms scores were significantly better at first month in patients who received second line chemotherapy; no difference is seen in second month.

Conclusion: Our findings shows that second line chemotherapy in advanced NSCLC patients significantly improve the general quality of life when compared to only supportive care.

Key words: Non-small cell lung cancer, second line chemotherapy, quality of life



Giriş

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artarak günümüzde her iki cinsiyette de kanserden ölümlerinin başında yer almaktadır (1). İleri evre akciğer kanserli hastalarda hastalık sürecinden kaynaklanan semptomlar kadar kemoterapi ve radyoterapinin uygulamasına bağlı bir çok semptom ve bulgu oluşmaktadır (2). Tüm bu semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (3,4). Aynı şekilde ileri evre akciğer kanserli hastalarda küratif tedavi şansı yoktur ve bu hastalar arasında progresyon gelişme oranı yüksektir (5). Bu nedenle, uygulanan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde tedaviye yanıt oranı ve sağkalım süresi ölçütleri yetersiz kalmaktadır. Tedavinin amacı sağkalımın uzatılması yanında semptomların palyasyonu sağlanarak yaşam kalitesinde düzelme olmalıdır. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması, tedavinin palyatif etkisini, tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelebilir. Ayrıca hastalara tedavinin getireceği yarar ve zararları anlatırken hem hasta hem de hekim için kolaylık sağlaması bakımından önemlidir (6-8).

Tüm akciğer kanserlerin %80'ini oluşturan küçük hücre dışı akciğer kanserde (KHDAK) birinci basamak kemoterapi tedavisindeki gelişmelere rağmen, lokal ileri ve metastatik hastalarının çoğunda progresyonu gelişmektedir. Progresyon gelişen hastaların yaklaşık %50-60'ına ikinci basamak kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. İleri evre KHDAK'nin kür edilemez tabiatı ve ikinci basamak kemoterapi tedavisi uygulamasında görülen ılımlı sağkalım süresi göz önüne alındığında, ikinci basamak kemoterapi tedavisi seçilirken, hastanın yaşam kalitesi ve tercihi öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır (9). İleri evre KHDAK hastalarında ikinci basamak kemoterapi etkinliğini değerlendiren çalışmalarda genellikle sağkalım ve tedavi yanıt ölçütleri kullanılmıştır. Buna karşın çok az çalışmada semptom kontrolü ve yaşam kalitesi ana değerlendirme ölçütü olarak kullanılmıştır (10). Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrasında progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci

basamak kemoterapi alanlar ile sadece destek tedavisi alanlarda yaşam kalitesini karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkincil amacımız ise iki grubun sağkalım sürelerini karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bir yıl içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde takip edilen birinci basamak kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalar çalışmaya alındı. İkinci basamak kemoterapi kararı ve uygulanacak kemoterapi rejimleri hastaların takip edildiği merkezler tarafından belirlendi. Hastaların temel demografik ve klinik bilgileri veri toplama formlarına kaydedilerek toplandı. Bu bilgiler hastaların kendilerinden ve dosyalarından elde edildi. Toplanan veriler, hastanın yaşı, cinsiyeti, performans skoru, patolojisi, hastalığın evresi, teşhis tarihi, daha önce aldığı birinci basamak kemoterapi (şeması, kaç kür aldığı ve en iyi yanıtı), progresyona kadar geçen süre, progresyon tarihi, ikinci basamak kemoterapi (şeması, kaç kür aldığı ve en iyi yanıtı), en son iletişim kurulduğu tarih veya ölüm tarihini içeriyordu. Kayıtlarımızdaki telefon numaralarından hastalara ulaşılarak her ay kontrole çağrıldılar.

Çalışmaya ilk tedavi sırasında ve sonrasında yeni progresyon gelişen lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK'li hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-80 yaşları arasında olunması
- Birinci basamak kemoterapi almış ve hastalık progresyonu gelişmiş olması
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu < 3 olması
- Bilinen başka bir malignitesinin olmaması
- Akciğer operasyonu geçirmemiş olması
- Olur formunu kabul eden ve imzalayanlar

Örnekleme kapsamına alınan hastaların yaşam kalitelerini belirlemek amacıyla hasta bilgilendirme ve onay formu doldurulduktan sonra, kanser hastaları için hayat kalitesi ölçeği olan EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe anket formu hastalar tarafından dolduruldu. Birinci basamak kemoterapi



sonrası hastalık progresyonu gelişen KHDAK'lı hastalar, çalışmaya alındığı tarihte bazal olarak ilk anketi yapıldıktan sonra, aynı anket ayda bir olmak üzere iki kez daha tekrarlandı.

EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe yaşam kalitesi ölçeği akciğer kanseri için spesifik bir anket olmayıp tüm dünyada kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Bu ölçek genel sağlık durumu ölçeği, fonksiyonel ölçek, semptom ölçeği olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Hastalar tarafından doldurulan, EORTC QLQ-C30 skorumla anketi kılavuzu kullanılarak fonksiyonel, semptom ve genel sağlık durum skorları belirlendi. Skorumla alabilecekleri toplam en düşük puan 0, en yüksek puan ise 100'dür. Fonksiyonel ve genel sağlık skorlarındaki yüksek puan, hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Buna karşın semptom skorunda yüksek puan, hastaların yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermektedir.

Sağkalım süresi değerlendirilmesinde zaman birimi olarak gün kullanıldı. Hastalar gruplara ayırmaksızın tüm hastalar birlikte değerlendirilerek tanıdan itibaren ve birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortalama sağkalım süreleri ayrı ayrı belirlendi. Ayrıca ikinci basamak kemoterapi alanlar ve sadece destek tedavisi alanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tanıdan itibaren ve birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortalama sağkalım süreleri belirlenerek, iki grup arasında karşılaştırıldı.

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 15) paket programı kullanıldı. İki grup arasında yüzde karşılaştırırken Ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında ortalama karşılaştırırken dağılım normal olmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Her iki grup üç zamanda ayrı ayrı değerlendirildiği için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. $P < 0.017$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Zamanlar arasında dağılım normal ise General Linear Model, normal değilse Friedman testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 151-4736 sayılı izin alınmış ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya birinci basamak kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında yeni progresyon gelişen lokal ileri evre ve metastatik KHDAK'lı 40 hasta alındı. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlendi. Buna göre ikinci basamak kemoterapi tedavisini 26 (%65) ve sadece destek tedavisini 14 (%35) hasta aldı. Çalışmaya katılan hastaların 6'sı (%15) kadın, 34'ü (%85) erkekti. Hastalarda ortalama yaş 61 (yaş aralığı; 38-78 yıl) idi. Hücre tipi değerlendirildiğinde, yassı hücreli kanser 15 (%37.5), adenokanser 12 (%30), tiplendirilemeyen KHDAK 13 (%32.5) hastada saptandı. Hastaların 15'i (%37.5) evre IIIB, 25'i (%62.5) evre IV oldukları tespit edildi. Performans skoru 14 (%35) hastada 0-1 iken, 26 (%65) hastada 2 idi. İkinci basamak kemoterapi ile sadece destek tedavisi alanlar arasında yaş, cinsiyet, histo-patoloji, evre, birinci basamak kemoterapi tedavisine en iyi yanıt açısından anlamlı fark bulunmadı.

İkinci basamak kemoterapi alan 26 ve sadece destek tedavisi alan 14 hastada 0. ayda ve 1. ayda yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirildi. 2. ayda yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirmesi ise ikinci basamak kemoterapi alan 23 (3 hasta öldü) ve sadece destek tedavisi alan 11 (üç hastada öldü) hastada yapıldı.

Genel sağlık durumu skoru tablo 2'de özetlendi. Buna göre ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre genel sağlık durumu skoru 1. ve 2. ayda yüksek bulundu (sırasıyla $P=0.001$ ve $P=0.009$). Bunun tersine 0. ayda genel sağlık durumu skorunda, her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($P=0.769$).

Tablo 3'de toplam fonksiyon skoru ve alt tipleri özetlendi. Buna göre toplam fonksiyon skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken ($P=0.036$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi saptandı (sırasıyla $P=0.001$ ve $P=0.003$).



Tablo 1. Hasta Özellikleri

Özellikler		İkinci basamak kemoterapi alanlar		Sadece destek tedavisi alanlar		Total	
		N	%	N	%	N	%
Dağılım		26	65	14	35	40	100
Cinsiyet	Erkek	22	85	12	85.8	34	85
	Kadın	4	15	2	14.2	6	15
Yaş (yıl)	Ortanca	60.8		63.4		61	
	Aralık	48-78		38-78		38-78	
Evre	IIIB	10	38.5	5	35.7	15	37.5
	IV	16	61.5	9	64.3	25	62.5
Histo-patolojik tip	Yassı hücreli	10	38.5	5	35.5	15	27.5
	Adeno karsinom	8	30.8	4	28.6	12	32.5
	Tiplendirilemeyen	8	30.8	5	35.5	13	30
1. Basamak kemoterapiye en iyi yanıt	Parsiyel Yanıt:	9	34.6	4	28.6	13	32.5
	Stabil:	13	50	7	50	20	50
	Progresyon	4	15.4	3	21.4	7	17.5

Fiziksel fonksiyon skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken ($P=0.067$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre fiziksel fonksiyon skoru daha iyi bulundu (sırasıyla $P=0.000$ ve $P=0.001$). Uğraş fonksiyon skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken, ($P=0.039$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre iyi saptandı (sırasıyla $P=0.000$ ve $P=0.001$). Duygusal fonksiyon skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken ($P=0.076$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu (sırasıyla $P=0.001$ ve $P=0.006$). Kavrama fonksiyon skoru, 0. ve 1. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla $P=0.528$ ve $P=0.04$), 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi saptandı ($P=0.004$). Sosyal fonksiyon skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken ($P=0.086$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu (sırasıyla $P=0.001$ ve $P=0.001$). Toplam semptom skoru ve alt atipleri tablo 4’de özetlendi. Toplam semptom skoru, 0. ayda iki grup arasında benzerken ($P=0.318$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu (sırasıyla $P=0.002$ ve $P=0.014$).

Tablo 2. Genel sağlık durumu skoru*

Anket		0. ay	1. ay	2. ay
İkinci Basamak	N	26	26	23
	Ortalama	49.0	53.5	52.5
Kemoterapi Alanlar	SD	17.8	17.3	20.0
Sadece Destek	N	14	14	11
	Ortalama	45.8	35.7	33.3
Tedavisi Alanlar	SD	10.2	11.0	12.9
P		0.769	0.001	0.009

SD, Standart sapma.

Yorgunluk skoru, 0. ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken ($P=0.210$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi saptandı (sırasıyla $P=0.000$ ve $P=0.005$). Bulantı-kusma skoru, 0., 1. ve 2. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $P=0.492$ $P=0.104$ ve $P=0.744$). Ağrı skoru, 0 ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken ($P=0.171$), 1. ve 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu (sırasıyla $P=0.000$ ve $P=0.001$). Nefes darlığı skoru, 0. ve 1. ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken (sırasıyla $P=0.900$ ve $P=0.23$), 2. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu ($P=0.007$).



Tablo 3. Fonksiyonel Skorları*

Fonksiyonel Skorlar	Anket	2. Basamak KT Alanlar			Destek Tedavisi Alanlar			P
		N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
Toplam Fonksiyonel Skoru	0. ay	6	64.1	7.3	4	52.3	8.1	0.36
	1. ay	26	68.2	15.8	14	39.6	18.2	0.001
	2. ay	23	64.1	18.6	11	34.8	21.8	0.003
Fiziksel Fonksiyon Skoru	0. ay	26	57.4	20.2	14	43.8	21.6	0.067
	1. ay	26	64.6	15.6	14	32.8	23.4	0.000
	2. ay	23	60.8	22.3	11	30.3	21.9	0.001
Uğraş Fonksiyon Skoru	0. ay	26	62.1	33.5	14	36.9	26.2	0.039
	1. ay	26	58.3	31.0	14	17.8	23.9	0.000
	2. ay	23	52.1	28.1	11	16.6	21.0	0.001
Duygusal Fonksiyon Skoru	0. ay	26	74.0	20.8	14	70.2	24.3	0.726
	1. ay	26	78.6	15.4	14	57.1	20.1	0.001
	2. ay	23	72.4	16.9	11	44.4	25.0	0.006
Kavrama Fonksiyon Skoru	0. ay	26	71.1	20.8	14	66.6	20.6	0.528
	1. ay	26	74.3	21.4	14	55.9	27.4	0.04
	2. ay	23	76.0	18.6	11	51.5	22.9	0.004
Sosyal Fonksiyon Skoru	0. ay	26	55.7	29.7	14	39.2	28.9	0.086
	1. ay	26	62.8	28.0	14	27.9	24.9	0.001
	2. ay	23	62.8	28.0	11	27.3	24.9	0.001

Uykusuzluk skoru, 0 ve 2. ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $P=0.190$ ve $P=0.344$) ancak, 1. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara daha iyi saptandı ($P=0.009$). İştahsızlık skoru, 0., 1. ve 2. ayda iki grup (sırasıyla $P=0.138$, $P=0.071$ ve $P=0.468$). Mali zorluk skoru, 0. ve 2. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $P=0.180$ ve $P=0.32$). 1. ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu ($P=0.002$).

Çalışma sonunda çalışmaya katılan toplam 40 hastanın 23 (%57,5)'ü öldü. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tanıdan itibaren ortalama sağkalım süresi 394 (%95 güven aralığı 296-491) gün iken, birinci

arasında anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla $P=0.547$, $P=0.146$ ve $P=0.258$). Konstipasyon skoru, 0., 1. ve 2. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $P=0.440$, $P=0.138$ ve $P=0.424$). Diyare skoru, 0., 1. ve 2. ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortalama sağkalım süresi 145 (%95 güven aralığı 117-172) gün olarak saptandı. İkinci basamak kemoterapi alanlardan itibaren ortalama sağkalım süresi 582 (%95 güven aralığı 101-1062) gün iken, sadece destek tedavisi alanlarda ortalama sağkalım süresi 297 (%95 güven aralığı 127-466) gün bulundu. Tanıdan itibaren sağkalım süresi



açısından ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalanca sağkalım süresi yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.081$). İkinci basamak kemoterapi alanlarda, birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortalanca sağkalım süresi 145 (%95 güven aralığı 133-156) gün iken sadece destek tedavisi alanlarda ortalanca sağkalım süresi 86 (%95 güven aralığı 41-130)

gün bulundu. İkinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortalanca sağkalım süresi daha yüksek bulundu ($P=0.03$). İkinci basamak kemoterapi alan hastalar içinde, 2 hastada (%7.7) parsiyel cevap saptandı.

Tablo 4. Semptom Skorları*

Semptom Skorlar	Anket Zamanı	2. Basamak KT Alanlar			Destek Tedavisi Alanlar			P
		N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
Toplam Semptom Skoru	0. ay	26	36.7	17.1	14	42.3	13.1	0.318
	1. ay	26	35.4	12.7	14	48.7	15.1	0.002
	2. ay	23	37.5	16.2	11	56.4	17.4	0.014
Yorgunluk Skoru	0. ay	26	52.1	21.2	14	61.9	22.9	0.210
	1. ay	26	43.1	18.7	14	72.2	23.3	0.000
	2. ay	23	43.4	21.1	11	69.6	22.2	0.005
Bulantı-Kusma Skoru	0. ay	26	20.5	18.4	14	15.4	16.6	0.492
	1. ay	26	31.4	26.8	14	17.8	16.6	0.104
	2. ay	23	29.7	25.1	11	30.3	33.3	0.744
Ağrı Skoru	0. ay	26	44.2	29.4	14	58.3	26.7	0.171
	1. ay	26	37.8	22.8	14	66.6	24.4	0.000
	2. ay	23	42.0	26.0	11	75.7	18.6	0.001
Nefes Darlığı Skoru	0. ay	26	46.1	32.7	14	47.6	31.2	0.900
	1. ay	26	38.4	29.3	14	61.9	25.6	0.23
	2. ay	23	39.1	29.5	11	69.6	27.7	0.009



Tablo 4. Semptom Skorları (Devamı)*

Semptom Skorlar	Anket Zamanı	2. Basamak KT Alanlar			Destek Tedavisi Alanlar			P
		N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
Uykusuzluk Skoru	0. ay	26	35.8	33.8	14	52.3	36.3	0.190
	1. ay	26	32.0	24.0	14	54.7	24.8	0.009
	2. ay	23	40.5	28.3	11	51.5	28.3	0.344
İştahsızlık Skoru	0. ay	26	37.1	33.1	14	42.8	30.4	0.547
	1. ay	26	38.4	22.4	14	52.3	28.3	0.146
	2. ay	23	46.3	29.1	11	60.6	29.1	0.258
Konstipasyon Skoru	0. ay	26	26.9	24.9	14	33.3	22.6	0.440
	1. ay	26	25.6	23.6	14	42.8	33.1	0.138
	2. ay	23	28.9	32.2	11	39.3	35.9	0.424
Diyare Skoru	0. ay	26	16.6	21.6	14	4.7	12.1	0.138
	1. ay	26	23.0	26.2	14	7.1	14.1	0.071
	2. ay	23	28.9	30.6	11	18	17.4	0.468
Mali Zorluk Skoru	0. ay	26	29.4	31.7	14	40.4	23.3	0.180
	1. ay	26	26.6	27.2	14	57.1	24.2	0.002
	2. ay	23	33.3	27.2	11	57.5	26.2	0.32

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada, birinci progresyonu gelişen KHDAK'li basamak kemoterapi sonrası hastalık hastalarda, ikinci basamak kemoterapinin



yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterildi.

Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalarda öncelikle sağkalım süresi ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi ise daha çok alt analizlerde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en önemli fark birincil amaç olarak yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir. Diğer bir fark ise daha önceki çalışmalarda ikinci basamak kemoterapide tek tip kemoterapi rejimi kullanılmışken bizim çalışmamızda farklı kemoterapi rejimleri kullanıldı. Bu anlamda çalışmamızın bu konuda ilk olmasından dolayı literatürdeki çalışmalarla tam anlamıyla karşılaştırma olanağını bulamadık.

Çalışmamızda birinci ve ikinci aylarda genel sağlık durumu ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre anlamlı derecede daha iyi bulundu. Birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen ileri evre KHDAK'lı hastalarda yapılan TAX317 çalışmasında benzer bulgular saptanmıştır (11). İkinci basamak kemoterapi olarak dosetaksel alan 204 hasta ile sadece destek tedavi alan 100 hasta karşılaştırılmıştır. Genel sağlık durumu dosetaksel kolunda, sadece destek tedavisi koluna göre daha iyi bulunmuştur. Her ne kadar ikinci basamakta kemoterapi kullanılsa da, BR 21 çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Bu çalışmada, birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişen ileri evre KHDAK'lı hastalardan erlotinip alan 488 hasta ile sadece destek tedavi alan 243 hasta karşılaştırılmıştır. Genel sağlık durumu erlotinip alanlarda, sadece destek tedavi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.

Çalışmamızda birinci ve ikinci aydaki toplam fonksiyonel skoru, ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece destek tedavisi alanlara göre anlamlı şekilde daha iyi bulundu. Birinci ve ikinci ayda fonksiyonel skorlama ölçeği alt tipleri olan fiziksel, uğraş, duygusal, ve sosyal fonksiyon skorları, ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi saptandı. Kavrama fonksiyon skoru açısından birinci ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken, ikinci ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu.

BR21 çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). BR21 çalışmasında fonksiyonel skorlama ölçeği alt tipleri olan fiziksel, uğraş, duygusal, kavrama ve sosyal fonksiyon skorları erlotinip alanlarda, destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur. Yine Ranson ve arkadaşları yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir (13). Birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyon gelişen ileri evre KHDAK'lı hastalardan paklitaksel alan 79 hasta ile sadece destek tedavisi alan 78 hasta karşılaştırılmıştır. Fonksiyonel ölçekler paklitaksel kolunda, sadece destek tedavisi koluna göre daha iyi bulunmuştur.

Çalışmamızda birinci ve ikinci ayda toplam semptom skoru ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu. Birinci ve ikinci ayda semptom skorlama ölçeği alt tipleri olan yorgunluk ve ağrı semptom skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre iyi bulundu. Nefes darlığı semptom skoru birinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ancak ikinci ayda destek tedavisi alanlarda daha iyi bulundu. Bulantı-kusma, iştahsızlık, konstipasyon, diyare semptom skorları açısından birinci ve ikinci ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Uykusuzluk ve mali zorluk semptom skorları birinci ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre iyi bulunmasına rağmen ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu yönüyle bakıldığında, erlotinible yapılmış olan BR21 çalışmasında ağrı, yorgunluk ve nefes darlığı semptom skorlarında çalışmamıza benzer bulgular saptanmıştır (12). Bu semptom skorları ikinci basamakta erlotinib alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur. Çalışmamıza benzer, TAX317 çalışmasında da yorgunluk ve ağrı semptom skorları açılarından, ikinci basamak kemoterapi lehinde, çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir (11). BR21 çalışmasında çalışmamıza benzer diğer bulguları ise ekonomik zorluk, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı-kusma semptom skorları bakımından erlotinip alanlar ile sadece destek tedavisi alanlar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasıdır (12). Çalışmamızda elde edilen bulgulardan farklı olarak BR21 çalışmasında



konstipasyon semptom skoru erlotinip alanlarda, destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur. Diğer bir fark ise BR21 çalışmasında diyare semptom skoru sadece destek tedavisi alanlarda, erlotinip alanlara göre daha iyi saptanmış olmasıdır. Konstipasyon ve diyare semptom skorlarını çalışmamızdan farklı olmasının nedeni, BR21 çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak ikinci basamak tedavisinde kemoterapi kullanılmamış olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızdaki hastaların toplamında, tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi 394 gün ve birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süresi 145 gün saptandı. Tanıdan itibaren ikinci basamak kemoterapi alanlarda ortanca sağkalım süresi 582 gün iken, sadece destek tedavisi alanlarda ortanca sağkalım süresi 297 gün saptandı. Tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Yine, birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden sonraki ortanca sağkalım süresi ikinci basamak kemoterapi alanlarda 145 gün iken sadece destek tedavisi alanlarda 86 gün bulundu ve bu anlamlıydı ($P=0,03$). TAX317 çalışmasında birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen KHDAK'li hastalarda progresyondan itibaren ortanca sağkalım süresi dosetaksel 100 mg/m² ve 75 mg/m² ve sadece destek tedavisi kollarında sırasıyla 5.9, 7.5 ve 4.6 ay bulunmuştur (11). Fosella ve arkadaşları, KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süresi dosetaksel 100 mg/m², dosetaksel 75 mg/m² ve vinorelbine/ifosfamide kollarında sırasıyla 5.5, 5.7 ve 5.6 ay saptanmıştır (14). Ranson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortanca sağkalım süresi paklitaksel ve sadece destek tedavisi kollarında sırasıyla 6.8 ve 4.8 ay saptanmıştır (13).

Çalışmamızda ikinci basamak kemoterapi alanlarda en iyi yanıt değerlendirilmesinde parsiyel yanıt oranı %7.5 ($n=2$), stabil yanıt oranı %61 ($n=16$) saptandı. Parsiyel yanıt oranı diğer çalışmalardakine benzer bulundu. TAX317 çalışmasında dosetaksel 100 mg/m² ve 75 mg/m² kollarında

parsiyel yanıt oranı sırasıyla %6.3 ve %5.5 bulunmuştur (11). Fosella ve arkadaşlarının çalışmasında dosetaksel 100 mg/m², dosetaksel 75 mg/m² ve vinorelbine/ifosfamid kollarında sırasıyla parsiyel yanıt oranları sırasıyla %10.8, %6.7 ve %0.8 saptanmıştır (14). BR21 çalışmasında erlotinip alanlarda parsiyel yanıt oranı %8.9 saptanmıştır (12).

Çalışmamızda birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda yaşam kalitesinin ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmasını, tedavi etkinliği ile açıklamak mümkün değildir. Çünkü ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece iki (%7.7) hastada parsiyel yanıt alındı. Bu nedenle ikinci basamak kemoterapi alanlarda yaşam kalitesinin daha iyi olmasında başka faktörlerin rol oynadığı söylenebilir. Bu faktörlerden bir tanesi tedavi öncesi uygulanan premedikasyonlar olabilir. Çalışmamızda ikinci basamak kemoterapi rejimlerinde daha çok taksan grubu antineoplastik ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Taksanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları azaltmak için tedaviden önce, rutin olarak premedikasyon (kortikosteroid ve antihistaminler) uygulanmaktadır. Ayrıca kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı önlemek için kullanılan antiemetikler (Serotonin reseptör antagonistleri, neurokinin1 reseptör antagonistleri, kortikosteroid, dopamin antagonistleri) de bu iyilikten sorumlu olabilir. Tüm bu premedikasyonların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olabilir. Diğer bir faktör ise psikolojik olabilir. Kemoterapi alan hastalar genellikle kendilerinin ölüme terk edilmediğini düşünerek iyileşme ümitlerini devam ettirmektedirler. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için iyi biçimlendirilmiş daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1166-96
2. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest



- Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880-1892, 1995
3. Yeşilbalkan U, Akyol AD, Çetinkaya Y, et al. Kemoterapi tedavisi alan hastaların tedaviye bağlı yaşadıkları semptomlar ve yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesi. *Ege üniversitesi HYO Dergisi* 21: 13-31, 2005
 4. Myrdal G, Valtysdotir S, Lambe M et al. Quality of life following lung cancer surgery. *Thorax* 58: 194-197, 2003
 5. Bottomley A. The cancer patient and quality of life. *Oncologist* 2002; 7:1205
 6. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version othe EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care* 2004;13:135-44
 7. Göksel T, Güzelant A. Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. Akciğer kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup; 2000;359-75
 8. Fries JF, Singh G. The hierarchy of patient outcomes. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996; p.33
 9. Sculier JP, Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33: 915-930
 10. David F, Cella, Jyoti D. Patel Improving Health-Related Quality of Life in Non Small-Cell Lung Cancer with Current Treatment Options *Clinical Lung Cancer*, Vol. 9, No. 4, 206-212, 2008
 11. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ et al. Quality of life assessment of second-linedocetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43:183-94
 12. Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24:3831-7
 13. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 5;92(13):1074-80
 14. Fossella FV. Docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002 Jun;16(6 Suppl 6):45-51



The Evaluation of Nutritional Status of 100 Consecutive Patients at the Time of Admission to Surgical Clinic of Oncology Hospital

Onkoloji Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine Yatan 100 Ardışık Hastanın Yatış Anındaki Nütrisyonel Durumunun Değerlendirilmesi

Niyazi Karaman¹, Osman Uyar³, Bahadır Öndeş¹, Bülent Aksel¹, Volkan Kınaş², Cihangir Özaslan¹

¹S.B Ankara Onkoloji EA Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²S.B Samsun EA Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, Türkiye

³S.B Ceylanpınar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Urfa, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:21/07/2015 Dergiye Kabul Tarihi:11/08/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.57060

ÖZET:

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada tersiyer bir referans merkezi olan Onkoloji Hastanesi genel cerrahi kliniğinde malignite tanısı ile yatarak tedavi edilmiş 100 ardışık hastanın yatış anındaki nütrisyonel durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Hastaların tanıları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), nütrisyonel risk taraması (NRS 2002) ve nütrisyon durumunun subjektif global değerlendirmesi (SGD) yapılmıştır. Nütrisyon durumunda bozulma açısından hastalar normal (skor 0), hafif bozulma (skor 1), orta bozulma (skor 2) ve şiddetli bozulma (skor 3) olarak gruplandırılmıştır. VKİ açısından; <20 zayıf, 20-25 arası normal kilolu, 25-30 arası kilolu, 30-40 arası şişman ve >40 morbid obez olarak değerlendirilmiştir. SGD açısından; A iyi beslenmiş, B hafif-orta beslenme bozukluğu ve C ise şiddetli beslenme bozukluğu olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: VKİ açısından değerlendirildiğinde; 46 hasta normal kilolu, 34 hasta kilolu, 12 hasta şişman, 7 hasta zayıf ve bir hasta da morbid obez olarak saptanmıştır. Nütrisyon durumunda bozulma açısından değerlendirildiğinde; hastaların 42'si normal bulunurken, 40'ında şiddetli bozulma, 12'sinde orta bozulma ve 6'sında hafif bozulma saptanmıştır. SGD açısından değerlendirildiğinde; 50 hasta iyi beslenmiş olarak değerlendirilirken, 40 hastada hafif-orta derecede beslenme bozukluğu ve 10 hastada ise şiddetli beslenme bozukluğu saptanmıştır. Hastalar tanı sıklığına göre değerlendirildiğinde; 34 hastanın meme kanseri, 24 hastanın mide kanseri, 16 hastanın kolon kanseri ve 8 hastanın da rektum kanseri tanısı ile kliniğe yatırıldıkları saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Onkoloji kliniklerine yatan hastalarda beslenme bozuklukları sanılandan daha sıktır. Bu bozulma hastalığın primer olarak yerleştiği organa göre de değişiklik göstermektedir. Bu hastaların tümü yatış sırasında beslenme durumu açısından değerlendirilmeli ve gelişmiş olan bozukluklar tedavi edilmeli ve gelişebilecek yeni sorunlar engellenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nütrisyonel risk değerlendirme, Onkoloji, Subjektif global değerlendirme, Vücut kitle indeksi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Advances in non-small lung cancer (NSCLC) treatment is limited. Disease progression is seen in most patients after first line chemotherapy and many patients receive second line chemotherapy. A prospective study is planned to compare the life quality of NSCLC patients who received second line chemotherapy and those without second line chemotherapy.

METHODS: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (Turkish version) is used to evaluate the quality of life of the patients. The questionnaire is given to the patients at baseline and repeated two times with monthly intervals.

RESULTS: Twenty-four of the total 40 patients entered the study received second line chemotherapy and 16 patients received only supportive care. The general health status, overall function, overall symptom, physical function, role function, emotional function, social function, fatigue symptoms and pain symptoms scores were significantly better in patients who received second line chemotherapy. Cognitive function and dyspnea symptom scores were significantly better after second month in the patients who received second line chemotherapy. There were no statistical differences for nausea, vomiting, anorexia, constipation, diarrhea symptom scores between groups during the first and second month. While insomnia and financial difficulty symptoms scores were significantly better at first month in patients who received second line chemotherapy; no difference is seen in second month.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our findings shows that second line chemotherapy in advanced NSCLC patients significantly improve the general quality of life when compared to only supportive care.

Keywords: Nutritional risk evaluation, oncology, subjective global assessment, body mass index

Giriş

Malnütrisyon, yetersiz beslenme veya hastalıklarla ilişkili olarak alınan besinlerin emiliminde ve/veya kullanımındaki bozukluklara bağlı

olarak gelişen bir durumdur. Hill ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada medikal hastaların %40'ında, cerrahi hastaların %50'sinde malnütrisyon tespit edilmiş ve



hastanede yatış arttıkça bu oranların daha da arttığı saptanmıştır (1). Cerrahi hastalarda malnütrisyon oranları %22-54 arasında değişkenlik göstermekte olup, bu değişkenlik yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi parametrelere bağlıdır (2). Malnütrisyonun; kas fonksiyonları, solunum fonksiyonları ve immün sistem fonksiyonlarında azalmaya, yaşam kalitesi ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (3-6).

Cerrahi hastalarda malnütrisyon ciddi bir klinik problemdir ve hastanede yatış süresinin uzaması, artmış mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir (7-8).

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. Yaş ilerledikçe vücut kitle indeksinde artış olabilir. İdeal ağırlık ise ulaşılmak istenen VKİ'nin, boy uzunluğunun karesi ile çarpılmasıyla elde edilir.

Günümüzde en yaygın kullanılan tarama yöntemi NRS 2002'dir. ESPEN (European society of Parenteral and Enteral Nutrition) nütrisyon değerlendirmesinde NRS 2002 yöntemini önermektedir. NRS 2002 de hastalar beslenme yetersizliği ve hastalık şiddeti bakımından değerlendirilir ve şu şekilde skorlanırlar: yok (0), hafif (1), orta şiddette (2) ve ağır (3). Toplam skoru ≥ 3 olan hastalar beslenme riski altında olarak değerlendirilirler.

Subjektif Global Değerlendirme (SGD) de çok yararlı ve sık uygulanan bir testtir. Ancak uygulamada subjektivite içermektedir. Fonksiyonel kapasite ve malnütrisyonunda gözlenen fizyolojik belirtiler veya malnütrisyonun içerdiği durumları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Hastanın hikayesi (ağırlık kaybı, besin alımında değişme, gastrointestinal semptomlar ve fonksiyonel durum), fiziksel testler (kas kitlesi, subkutan yağ, sakral ve ayak ödemi, asit) gibi değerlendirme kriterlerini içermektedir. SGA laboratuvar verilerini içermez.

Bu çalışmada tersiyer bir referans merkezi olan Onkoloji Hastanesi genel cerrahi kliniğinde malignite tanısı ile yatarak tedavi edilmiş 100 ardışık hastanın yatış anındaki nütrisyonel durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Genel Cerrahi kliniğinde yatarak tedavi edilmiş 100 ardışık hastanın tanıları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), nütrisyonel risk taraması (NRS 2002) ve nütrisyon durumunun subjektif global değerlendirmesi (SGD) yapılmıştır. Nütrisyon durumunda bozulma açısından hastalar normal (skor 0), hafif bozulma (skor 1), orta bozulma (skor 2) ve şiddetli bozulma (skor 3) olarak gruplandırılmıştır. VKİ açısından; <20 zayıf, 20-25 arası normal kilolu, 25-30 arası kilolu, 30-40 arası şişman ve >40 morbid obez olarak değerlendirilmiştir. SGD açısından; A iyi beslenmiş, B hafif-orta beslenme bozukluğu ve C ise şiddetli beslenme bozukluğu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Genel cerrahi kliniğine yatış için kabul edilen hastaların cinsiyet dağılımı 60 kadın, 40 erkek şeklindedir. VKİ açısından değerlendirildiğinde; 46 hasta normal kilolu, 34 hasta kilolu, 12 hasta şişman, 7 hasta zayıf ve bir hasta da morbid obez olarak saptanmıştır. Nütrisyon durumunda bozulma açısından değerlendirildiğinde; hastaların 42'si normal bulunurken, 40'ında şiddetli bozulma, 12'sinde orta bozulma ve 6'sında hafif bozulma saptanmıştır. SGD açısından değerlendirildiğinde; 50 hasta iyi beslenmiş olarak değerlendirilirken, 40 hastada hafif-orta derecede beslenme bozukluğu ve 10 hastada ise şiddetli beslenme bozukluğu saptanmıştır (Tablo 1).

Hastalar tanı sıklığına göre değerlendirildiğinde; 34 hastanın meme kanseri, 24 hastanın mide kanseri, 16 hastanın kolon kanseri ve 8 hastanın da rektum kanseri tanısı ile kliniğe yatırıldıkları saptanmıştır. Meme kanseri tanılı hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde; 16 hasta normal kilolu, 11 hasta kilolu, 6 hasta şişman, 7 ve bir hasta da morbid obez olarak saptanmıştır. Nütrisyon durumunda bozulma açısından değerlendirildiğinde; hastaların 27'si normal bulunurken, 3'er hastada orta ve hafif bozulma ve bir hastada şiddetli bozulma saptanmıştır. SGD açısından değerlendirildiğinde; 30 hasta iyi beslenmiş olarak değerlendirilirken, 4 hastada hafif-orta derecede beslenme bozukluğu saptanmıştır.

Mide kanseri tanılı hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde; 12 hasta



normal kilolu, 6 hasta kilolu, 4 hasta da zayıf ve olarak saptanmıştır. Nutrisyon durumunda bozulma açısından; hastaların 16'sında şiddetli bozulma saptanırken, 3 hastada orta ve bir hastada da hafif bozulma saptanmıştır. SGD açısından; 15 hastada hafif-orta derecede ve 5 hastada şiddetli beslenme bozukluğu saptanmıştır.

Kolon kanseri tanımlı hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde; 9 hasta kilolu, 5 hasta normal kilolu, 2 hasta da şişman olarak saptanmıştır. Nutrisyon durumunda bozulma açısından; hastaların 9'unda şiddetli bozulma

saptanırken, 4 hastada orta derecede bozulma saptanmıştır. SGD açısından; 9 hastada hafif-orta derecede ve 2 hastada şiddetli beslenme bozukluğu saptanmıştır.

Rektum kanseri tanımlı hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde; 4 hasta kilolu, 3 hasta normal kilolu ve 1 hasta da zayıf olarak saptanmıştır. Nutrisyon durumunda bozulma açısından; hastaların 4'ünde (%50) şiddetli bozulma saptanırken, 1 hastada orta derecede bozulma saptanmıştır. SGD açısından; 6 hastada hafif-orta derecede beslenme bozukluğu saptanmıştır.

	GENEL n (%)	MEME CA n (%)	MİDE CA n (%)	KOLON CA n (%)	REKTUM CA n (%)
BMI					
<20	7 (7)	0	4 (16.6)	0	1 (12.5)
20-25	46 (46)	16 (47.0)	12 (50)	5 (31.2)	3 (37.5)
25-30	34 (34)	11 (32.3)	6 (25)	9 (56.2)	4 (50)
30-40	12 (12)	6 (17.6)	2 (8.33)	2 (12.5)	0
>40	1 (1)	1 (2.94)	0	0	0
NRS	--	--	--	--	--
SKOR 0	42 (42)	27 (79.4)	4 (16.6)	3 (18.7)	3 (37.5)
SKOR 1	6 (6)	3 (8.82)	1 (4.16)	0	0
SKOR 2	12 (12)	3 (8.82)	3 (12.5)	4 (25)	1 (12.5)
SKOR 3	40 (40)	1 (2.94)	16 (66.6)	9 (56.2)	4 (50)
SGD	--	--	--	--	--
A	50 (50)	30 (88.2)	4 (16.6)	5 (31.2)	2 (25)
B	40 (40)	4 (11.7)	15 (62.5)	9 (56.2)	6 (75)
C	10 (10)	0	5 (20.8)	2 (12.5)	0
TOPLAM	100	34	24	16	8

Tablo1. Hastaların beslenme durumlarının tanılarına göre değerlendirilmesi

Tartışma

Pek çok ciddi araştırmanın sonuçlarına göre, Avrupa'da, sağlıklı halkın %5-15'i, hastaneye yatan hastaların %40'ı ve bakım evinde yaşayanların %60'ı malnütrisyonda veya nutrisyon riski altındadır (9,10,11). Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği, ülkemizdeki durumu görmek üzere 2005 – 2006 yıllarında 19 şehirde ve 34 merkezde 6 ay süren bir araştırma yapmış, NRS-2002 tarama yöntemi kullanılmış ve yaklaşık 35 bin hasta değerlendirilmiştir (12). Bu çalışmada, yatış anında hastaların ortalama %15'inin nutrisyonel açıdan risk altında olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda malnütrisyon oranlarının daha yüksek olmasının nedeni değerlendirilen hastaların malignite tanısı almış olmalarıdır. Çünkü yapılan bir çalışmada malignitenin

malnütrisyon için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (13). Bu yüzden hastaneye yatan hastalarda nutrisyon durumunun yatış anında değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle gastrointestinal maligniteye bağlı olarak cerrahi planlanan hastalarda nutrisyon durumu yapılacak cerrahinin sonuçlarında anahtar bir role sahiptir (14). NRS ve SGD değerleri malnütrisyon ve majör abdominal cerrahi komplikasyonları açısından prediktif olabilir (14). Bu yüzden nutrisyon durumunun değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi, postoperatif morbidite ve mortalite oranlarının azalmasını, hastanede yatış süresinin kısalmasını, yaşam kalitesinin artmasını ve maliyet oranlarının azalmasını sağlayabilir.

Hastaneye yatan hastalar arasında nutrisyonel risk ve malnütrisyon oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle çok değişik nutrisyonel tanı yöntemleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında karşılaştırmalı



değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada; NRS 2002'nin ve biyoelektrik impedans analizinin parametrelerinin bozulmuş nütrisyonel durumu saptamada daha üstün oldukları bildirilmiştir (15). Kritik hastalıklarda nütrisyon açısından riskli hastaların saptanması zordur. Subjektif olmaları nedeniyle geleneksel tarama ve değerlendirme yöntemlerinin kullanımı sınırlıdır. Nütrisyonel riskin değerlendirilmesinde fiziksel değerlendirme, fonksiyonel durum ve hastalığın ciddiyeti gibi parametrelerin de hesaba katılması daha uygun olabilir (16). Hastaneye yatan hastalarda malnütrisyon varlığı komplikasyon ve ölüm oranlarının artmasına neden olur. SGD'nin, diğer nütrisyon tarama yöntemleri ile karşılaştırıldığında, kritik düzeyde hastalığı olmayan hastalarda klinik olarak etkin ve basit bir yöntem olduğu ve hastane mortalite riskini diğer indekslerden daha iyi belirlediği bildirilmiştir (17). Mide ve kolorektal kanserli hastaların nütrisyonel durumlarının hastane dışında değişik metodlar ile değerlendirildiği bir çalışmada hasta kaynaklı SGD'nin diğer objektif metodlardan daha hassas olduğu sonucuna varılmış ve kanser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası universal malnütrisyon taraması (MUST) ile birlikte kullanılması önerilmiştir (18).

Sonuç olarak onkoloji kliniklerine yatan hastalarda beslenme bozuklukları sanılandan daha sıktır. Bu bozulma hastalığın primer olarak yerleştiği organa göre de değişiklik göstermektedir. Bu hastaların tümü yatış sırasında beslenme durumu açısından değerlendirilmeli ve gelişmiş olan bozukluklar tedavi edilmeli ve gelişebilecek yeni sorunlar engellenmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar:

1. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, Burkinshaw L, Young GA, Warren JV, et al. Malnutrition in surgical patients. An unrecognised problem. *Lancet* 1977; 1: 689-692
2. Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin Nutr* 1999; 18: 141-147
3. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 5-8
4. Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet*. 1983;1: 688-691
5. Larsson J, Akerlind I, Permerth J, Hörnqvist JO. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients. *Eur J Surg* 1994; 160: 329-334
6. Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1987; 74: 320-323
7. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 49-51
8. Reilly JJ Jr, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 371-376
9. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-948
10. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563-572
11. Elia M, Jones B, Russell C. Malnutrition in various care settings in the UK: the 2007 Nutrition Screening Week Survey *Clin Med* 2008; 8: 364-365
12. Korfali G, Gündoğdu H, Aydıntuğ S, Bahar M, Besler T, Moral AR, et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28: 533-537
13. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-580
14. Hülya Sungurtekin, Uğur Sungurtekin, Canan Balci, Mehmet Zencir and Ergün Erdem. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *Journal of the American College of Nutrition* 2004; 23: 227-232
15. Meireles MS, Wazlawik E, Bastos JL, Garcia MF. Comparison between nutritional risk tools and parameters derived from bioelectrical impedance analysis with subjective global assessment. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112: 1543-1549
16. Coltman A, Peterson S, Roehl K, Roosevelt H, Sowa D. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39: 28-33
17. Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. The subjective global assessment predicts in-hospital mortality better than other nutrition-related risk indexes in noncritically ill inpatients who receive total parenteral nutrition in Spain (prospective multicenter study). *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113: 1209-1218
18. Abe Vicente M, Barão K, Silva TD, Forones NM. What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer? *Nutr Hosp*. 2013; 28: 585-591



Clinicopathological Analysis of Patients with Malign Melanoma

Malign Melanomlu hastaların klinikopatolojik incelenmesi

Hüsrev Önder Aydın¹, Olçun Ümit Ünal², Işıl Somalı³, İlhan Öztop³, Ahmet Uğur Yılmaz⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

²İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, İzmir, Türkiye.

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

⁴İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 14/07/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 15/08/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.57060

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada Malign Melanom tanılı hastaların Klinikopatolojik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 1991-2011 Yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastalardan 87'si erkek, 79'u kadındır. Tüm hastaların ortalama yaşı 52 (21-81) dir. En sık ekstremitelerde malign melanom görülürken daha az sıklıkta baş boyun ve gövdede gözlenmiştir. Primer tümör bölgesi ile breslow kalınlığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.109$). Ancak breslow kalınlığı ile sağ kalım arasında istatistiksel bir fark bulunmuştur. Breslow kalınlığı 0-2 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 125,6 ay (99-151), 2-4 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 121,2 ay (92-151), 4 mm ve üstünde olanların ortalama sağkalımı 89 ay (68-111) olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,012$). Tüm hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %96, iki yıllık sağkalım oranı %92.1 ve 5 yıllık sağkalım oranı %82.7 saptanırken; ortalama sağkalım süresi $89,74 \pm 6,9$ ay olarak saptanmıştır. Kadın cinsiyette ortalama sağkalım 108.8 ay, erkeklerde ortalama sağkalım 72.7 ay saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,001$). Melanomun primer yerleşim yerine göre sağkalımları sırasıyla baş-boyun yerleşiminde 69.6 ay, gövde 114.1 ay, ekstremitelerde yerleşiminde 82.0 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($P=0,32$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Malign melanom en kötü seyirli deri tümörü olup prognozu etkileyen faktörler birden fazladır. Bu çalışmada en önemli prognostik faktörler breslow kalınlığı, primer tümör yerleşim bölgesi ve cinsiyet olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign melanoma, prognoz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Our aim in this study is to analyse patients with malignant melanoma clinicopathologically.

METHODS: In this study, 166 malignant melanoma patients that followed by Dokuz Eylul University Hospital Medical Oncology Clinic in years between 1996 and 2011 were evaluated retrospectively.

RESULTS: 87 of patients is male, 79 is female. The median age is 52 (21-81). The most common site for malignant melanoma is extremity; head, neck and body are less commonly involved. There is no statistically significant difference between primary tumor site and breslow thickness ($p=0.109$). Breslow thickness and survival are related statistically significant. Average survival time for Breslow thickness between 0 and 2mm is 125,6 months (99-151), 2 and 4 mm is 121,2 months (92-151) and over 4mm is 89 months (68-111) and difference between groups are statistically significant ($p=0,012$). 1 year survival rate for all patients is 96%, 2 year survival rate is 92.1% and 5 year survival rate is 82.7%. Average survival time is detected as $89,74 \pm 6,9$ months. Mean survival time for female patients is 108.8 months, 72.9 months for male patients which is statistically significant ($P=0,001$). There is no significant difference in survival due to melanoma primary site ($P=0,32$). The mean survival time for head-neck malignant melanoma is 69.6 months, 114.1 months for body involvement and 82.0 months for extremity involvement.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Malign melanoma has the worst progress in all skin cancers and there are several factors affecting the prognosis. The most important prognostic factors detected in this study are breslow thickness, primary tumor site and sex.

Key words: Malignant melanoma, prognosis.



GİRİŞ

Melanom nöral krest kaynaklı pigment üreten melanositlerden köken alan malign neoplazidir. Melanositler beyin ve medulla spinaliste matriks oluşturan nöro-ektodermal krest hücrelerinden köken alırlar ve erken fetal dönemde daha sonra bulunacakları bölgelere göç ederler(1,2). Melanositlerin en önemli görevi ultraviyole ışınlarını ısı enerjisine dönüştürerek yayan ve cildi bu zararlı ışınlardan koruyan melanin pigmenti üretmektir.

Kuzey ülkeleri başta olmak üzere dünyada melanomun sıklığı artmaktadır. En önemli risk faktörü güneş ışığı(ultraviyole) olmasına rağmen, etyopatogeneizde başka faktörlerde rol oynar(3). Melanom cilt kanserlerinin % 5'inden daha az bölümünü oluştursa da, uzak metastaz yapma ve kanserden ölüme neden olma sıklığının artması nedeniyle son yıllarda üzerinde oldukça fazla durulan bir kanser türüdür. Bu arada cilt dışı yerleşimlerde de görülen bir kanser olsa da bu oran tüm melanomların % 5'ini geçmez. Sıklıkla çıplak gözle ayırt edilebilen bir kanserdir, bu özellik izlem açısından önemlidir. Ayrıca bu durum daha kolay ulaşılabilir bir kanser olmasına yol açar.

Epidemiyolojik araştırmalar ve hastalığın doğal seyri dikkate alınırsa melanom dışı cilt kanserlerinde ve prekanseröz lezyonlarda güneş ışının kümülatif etkisi ön planda iken melanomda güneş ışınlarına aralıklı ve şiddetli maruziyet ön plandadır. Tümör, yüz, eller, kollar gibi güneşe sürekli değil; gövde, bacak arkası gibi aralıklı maruz kalan bölgelerde daha sık görülmektedir.

Malign Melanom çevre şartlarından etkilenen bir hastalıktır. Güneş ışığına maruziyet bir risk faktörüdür. Fakültemiz bulunduğu konum itibarıyla daha çok Ege bölgesi hastalarına hitap etmektedir. Ege bölgesi ülkemizde görece güneş ışığının fazla olduğu bir bölgedir. Dolayısıyla İzmir ve çevresindeki Malign Melanom hastaların klinikopatolojik olarak değerlendirme imkanımız olacaktır. Ayrıca Türkiye'de malign melanom hastalarının özelliklerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışmanın Türkiye veri tabanına bir katkıda bulunmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planlanırken öncelikle taranacak parametreler belirlendi. Plan sonrası Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 08.03.2012 tarih ve 522-GOA protokol numarası ve 2012/09-24 karar numarası ile çalışma için izin alınmıştır.

Hasta seçimi:

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde ocak 1996-aralık 2011 Yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Öncelikle hastane otomasyon sistemine malign melanom ICD kodu girilerek 334 tane malign melanomlu hastanın bilgisine ulaşılmıştır. Daha sonra bu hastalar Tıbbi Onkolojinin kendi arşivinden taranarak 240 hasta dosyası bulunmuştur. 84 hasta dışlama kriterleri içinde olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan tanıya yaş, cinsiyet, metastaz, tümörün yeri, breslow kalınlığı, son kontrol tarihi, ilk metastaz tarihi, exitus tarihi Tıbbi Onkoloji dosyalarındaki veriler ve hastane otomasyon sistemi baz alınarak kaydedildi. Tümörün ortalama görülme yaşına bakıldı. Ayrıca cinsiyete, yaşa, breslow kalınlığına, genel sağ kalıma ve lokalizasyona göre ortalama sağ kalıma bakıldı. Yine lokalizasyona göre breslow kalınlığında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılarak analiz edildi. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1) Malign melanom tanısı almış olmak
- 2) Evrelendirme tetkiklerinin yapılmış olması

3) Hasta dosyalarında klinik ve patolojik özelliklerinin olması

4) Takip ve tedavilerini hastanemizde sürdürmek

Dışlama kriterleri;

1) Hasta dosyalarındaki bilgileri eksik olmak

2) Dış merkezde tanı almış ama parafin blokları hastanemiz patoloji bölümünde doğrulanmamış olmak

3) Tedavi ve takiplerine gelmemiş, telefonla kendilerine ulaşılamamış olmak

Değerlendirilen Parametreler ve Yöntem:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların



demografik ve klinik verileri olan tanıda yaş, cinsiyet, metastaz, tümörün yeri, breslow kalınlığı, son kontrol tarihi, ilk metastaz tarihi, exitus tarihi onkoloji dosyalarındaki veriler ve hastane otomasyon sistemi baz alınarak kaydedildi. Hastanın histopatolojik tanısı onkoloji dosyasındaki veya hastane otomasyon sistemindeki patoloji raporlarından elde edildi. Tümörün lokalizasyonu ve metastaz yeri Pozitron Emisyon Tomografisi, Bilgisayarlı Tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi, direkt grafiler gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak tespit edildi. Son dönem genel ve hastalıklı sağ kalım oranlarını değerlendirmek amacıyla hastaların ilk tanı tarihleri, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyaları yardımıyla elde edildi. Hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyalarındaki bilgiler doğru olarak kabul edildi. Altı ay ve daha uzun süreyle kontrol amaçlı hastaneye başvurmamış hastaların son durumlarının belirlenmesi için telefon aracılığıyla hasta veya yakınlarına ulaşıldı.

İstatistiksel Analiz: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 1996-2011 yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Erkek/kadın oranı 1.1/1 dir. Tüm hastaların ortalama yaşı 52 (21-81) dır. En sık ekstremitte bölgesinde malign melanom görülürken daha az sıklıkta baş boyun ve gövdede gözlenmiştir. Hastalardan 76'sında tanı anında veya sonradan metastaz saptandı. En sık metastaz akciğerlere sonra sırasıyla karaciğer, beyin ve kemiğe saptanmıştır. Hasta özellikleri tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların primer tümör yerleşim bölgesi ile breslow kalınlığı arasındaki ilişki tablo 2'te gösterilmiştir. Primer tümör bölgesi ile breslow kalınlığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.109$).

Tüm hastaların 1 yıllık sağkalım oranı % 96, iki yıllık sağkalım oranı % 92.1 ve 5 yıllık sağkalım oranı % 82.7 saptanırken; ortalama sağkalım süresi $89,74 \pm 6,9$ ay olarak

saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama sağkalım eğrisi şekil 1 'de gösterilmektedir. Kadın cinsiyette ortalama sağkalım 108.8 ay, erkeklerde ortalama sağkalım 72.7 ay saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,001$). Cinsiyete özel sağkalım eğrisi şekil 2 de gösterilmektedir.

Melanomun primer yerleşim yerine göre sağkalımları sırasıyla baş-boyun yerleşiminde 69.6 ay, gövde 114,1 ay, ekstremitte yerleşiminde 82.0 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($P=0,32$). Yerleşim yerine göre sağkalım eğrisi şekil 3 de verilmiştir.

Breslow kalınlığı 0-2 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 125,6 ay (99-151), 2-4 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 121,2 ay (92-151), 4 mm ve üstünde olanların ortalama sağkalımı 89 ay (68-111) olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,012$). Breslow kalınlığına göre hastaların sağkalım eğrisi şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	87(%52.4)
Kadın	79(%47.6)
Yaş(ortanca,aralık)	52 (21-81)
Yer	
Ekstremitte	68 (%41)
Başboyun	52 (%31.3)
Gövde	46 (%27.7)
Breslow kalınlığı	
0-1 mm	19 (%11.4)
1-2 mm	11 (%6.6)
2-4 mm	20 (%12)
4 mm ve üstü	79 (%47.7)
Bilinmeyen	37 (%22.3)
Lenf Bezi metastazı	
Var	73 (%44)
Yok	86 (%51.8)
Bilinmiyor	7 (%4.2)
Metastaz bölgeleri	
Akciğer	36 (% 21.7)
Karaciğer	27 (% 16.3)
Beyin	17 (% 10.2)
Kemik	10 (% 6)
Diğer*	44 (% 26.5)

* Diğer metastazlar: Göz, böbrek, rektum, lenf bezi.



Tablo 2. Primer tümör yerleşim bölgesi ile breslow kalınlığı arasındaki ilişki

Primer tümör bölgesi	0-2 mm	2-4 mm	4 mm ve üstü
Baş-boyun	4 (% 11,8)	7 (% 20,6)	23 (% 67,6)
Gövde	5 (% 14,3)	12 (% 34,3)	18 (% 51,4)
extremite	10 (% 20,4)	15 (% 30,6)	24 (% 49)

TARTIŞMA

Melanom bilinen mortalitesi en yüksek deri tümörü olup, son yıllarda insidansında artış görülmektedir. Bu daha çok son yıllarda yaşam süresinde uzama ve bu nedenle güneşe maruziyetin artışına bağlanmaktadır. Malign melanomda literatür tarandığında belirli prognostik faktörler tanımlanmıştır; örneğin yaş, hastalığın evresi, breslow kalınlığı, belirli lokalizasyonlarda olması gibi. Bu retrospektif çalışmada hastalarımızın klinik özellikleri, prognostik faktörleri ve sağkalımları incelenmektedir.

Malign melanom beşinci dekatda pik yapan bir hastalık olup 15-70 yaş arasında görülebilmektedir. Van der Spiek Kreiger ve arkadaşlarının 8500 serilik çalışmasında ortalama yaş 46 bulunmuştur(4). Uehara ve arkadaşlarının 103 hastalık çalışmasında ortalama yaş 55 iken Kandolf-Sekulović ve arkadaşlarının 266 hastalık çalışmasında 57 olarak saptanmıştır(5,6). Bir başka çalışma Wu ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış ve siyah ırkta melanoma yakalanma ortalama yaşı 63 iken beyaz ırkta 59 olarak bildirilmiştir(7). Baş boyun bölgesine lokalize malign melanom hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 67 olarak saptanmıştır(8). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 52 olup literatür değerlerine yakın bulunmuştur.

Malign melanom her iki cinsiyette görülebilen bir tümör olup çok az fark da olsa kadınlarda daha sık görülmektedir. Amerikan

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre kadın/erkek oranı 1.02/1 olarak saptanmıştır(9). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında siyah ırkta, İspanyol kökenli Latin Amerikalılarda, İspanyol kökenli olmayan Amerikan Hindularında malign melanom kadınlarda daha sık görülürken beyaz ırkta erkeklerde sık saptanmıştır(8). Chi ve arkadaşlarının 522 vakalılık çalışmasında erkek ve kadın yüzdesi sırasıyla %52 ve %48 olarak saptanmıştır(10). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında da erkeklerde daha sık saptanmıştır(11). Sneyd ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da yaptıkları çalışmada Avrupa kökenli ve maori yerlilerinde kadınlarda daha sık pasifik kökenlilerde erkeklerde daha sık saptanmıştır(12). Sadece baş boyun bölgesine lokalize malign melanomların değerlendirildiği Berzina ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır(9). Türkiye'de Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise erkeklerde daha fazla oranda saptanmıştır(13). Bu retrospektif çalışmamızda çok az fark da olsa erkeklerde fazla saptanmıştır ve bu da daha çok beyaz ırkla yapılmış çalışmalara ve Doğan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak yorumlanabilir.

Malign melanom vücudun her tarafında görülebilmektedir. Bütün çalışmalarda prognozu değerlendirmek için ekstremiteler, baş-boyun ve gövde olarak üç kısma ayrılarak incelenmiştir. Ramnath ve arkadaşlarının çalışmasında 461 olgunun %43,8'inde gövde, %39,3'ünde ekstremitelerde, %16,9'u baş boyun bölgesinde olarak rapor edilmiştir (14). Bir başka seride 612 olgunun %47,8'i ekstremitelerde, %44,1'i gövde, % 8,1'i baş boyun bölgesinde lokalize olarak saptanmıştır (15). Marashi-Pour ve arkadaşlarının 52330 hasta içeren çalışmasında hastaların %18'i baş boyun bölgesine lokalize, %34'ü gövde ve %48'i ekstremiteler bölgesine lokalize olarak rapor edilmiştir(11). Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasında baş boyuna lokalize olanlar %19,1, gövdeye lokalize olanlar %31,1, ekstremitelere lokalize olanlar %49,8 olarak saptanmıştır(12). Bu çalışmada gövde lokalizasyonlarındaki literatüre göre düşük, ekstremiteler lokalizasyonlarındakilerin oranı benzer, baş boyun bölgesine lokalize olanların biraz daha fazla bulunmuştur ve bunu da bu bölgedeki malign melanomlu olguların yüksek



riski nedeniyle diğer kliniklerden hasta refere edilmesinin fazla olmasına bağlanabilir.

Malign melanomda daha önceden yapılan çalışmalarda breslow kalınlığı ile primer tümör bölgesinin yerleşimi arasındaki ilişki araştırılmış ve baş boyun bölgesi yerleşimli olanlarda breslow kalınlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasında baş boyun bölgesi yerleşimli olanlar diğer bölgelere göre daha büyük breslow kalınlığı ortalamasına sahip saptanmıştır(12). Bu çalışmada breslow kalınlığı ortalamasına bakılmamış fakat breslow kalınlığı 4 mm ve üstünde olanların büyük çoğunluğu baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanmış ve Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasına paralel sonuç vermiştir.

Malign melanomda sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri cinsiyet olarak bilinmektedir ve özellikle erkek cinsiyetinde sağkalımın daha kısa olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır. Levi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cinsiyetin sağkalımı etkileyen iki önemli faktörden biri olduğunu saptamışlar ve erkek cinsiyetin daha kısa yaşam süresine sahip olduğunu saptamışlardır(16). Aynı şekilde Balch ve arkadaşlarının 17600 malign melanom hastasını inceledikleri çalışmada da erkek hastalar kadın hastalara kıyasla daha az yaşamakta oldukları rapor edilmiştir(17). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyette olanlar kadın cinsiyete göre daha kısa yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır(11). Bu çalışmada literatürle uyumlu saptanmış ve erkekler istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa yaşam süresine sahiptir. Bu da erkeklerde kozmetik kaygıların daha az olması nedeniyle doktora daha geç başvurmaları ve daha kalın tümörleri veya ülserasyonlu tümörlerinin daha fazla olabileceğine bağlanabilmektedir.

Melanomun primer yerleşim yerine göre yapılan sağkalım analizlerinde baş boyun yerleşimli olanlar diğerlerine göre daha kısa sağkalım ile bağlantılı bulunmuştur. Levi ve arkadaşlarının çalışmasında en uzun extremite, ikinci gövde ve üçüncü başboyun bölgesi olarak saptanmıştır(16). Fortes ve arkadaşlarının çalışmasında en düşük sağkalım baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanmış sonra sırasıyla gövde ve extremite olarak sıralanmıştır(18). Crocetti ve

arkadaşlarının çalışmasında baş boyun bölgesi ve diğerlerini bir grup olarak değerlendirmişler ve baş boyun bölgesine lokalize olanlarda sağkalımın daha kısa olduğunu saptamışlardır(19). Callender ve arkadaşlarının çalışmasında en kısa sağkalım baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanırken en uzun sağkalım extremite bölgesinde saptanmıştır(20). Bu çalışmada da literatüre benzer olarak baş boyun bölgesine lokalize olanlar daha kısa sağkalım ile bağlantılı saptanmış fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Malign melanom metastaz potansiyeli yüksek bir tümördür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda en sık akciğere metastaz yaptığı bilinmektedir. Taş'ın yaptığı çalışmada en sık akciğer metastazı, sonra sırasıyla karaciğer, beyin ve kemik saptanmıştır(21). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak en sık akciğer metastazı saptanmıştır.

Malign melanomda en iyi tanımlanmış prognostik faktörlerden birisi breslow kalınlığı olup breslow kalınlığı arttıkça sağkalım kısalmaktadır. Ramnath ve arkadaşları 480 hastalık çalışmasında breslow kalınlığı ile sağkalım arasında ters ilişki saptamışlardır(14). Levi ve arkadaşları 1229 hasta içeren çalışmasında breslow kalınlığı arttıkça sağkalımın kısaldığını saptamışlardır(16). 612 hasta sayılı bir başka seride breslow kalınlığı 4 mm üstü ve altı olarak ayrılmış ve 4 mm üstü olanlar daha düşük sağkalım saptamışlar ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır(15). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında hem univariate hem multivariate analizde en önemli risk faktörü breslow kalınlığı saptanmış ve breslow kalınlığı arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır(11). Bu çalışmada 0-2 mm olanları bir grup 2-4 mm olanları bir grup ve 4 mm ve üstünde olanları bir grup olarak değerlendirdik ve 4 mm üstünde olanlarda sağkalımın belirgin kısaldığını saptadık ve bu da daha önceki literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Malign melanom prognozu kötü bir deri tümörüdür. Türkiye' de sıklığı, prognozuna etki eden faktörler ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Ülkemizde çok merkezli prognozu etkileyen faktörleri inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada literatürde yayınlanan yayınların sonuçlarına benzer sonuçlar çıkmış fakat hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel anlamlılığa



ulaşmamıştır. Çalışmamızın hasta sayısı az da olsa mevcut verilerimiz, Ege ve Akdeniz bölgesinin malign melanom özelliklerini yansıtmaları açısından bilgi verebilecek bir özellik taşımaktadır.

Çıkar Çatışması:Yok.

Referanslar

1. Bamhill RL, Fandrey K, Levy MA, Mihm ML, et al. Angiogenesis and tumor progression of melanoma. Quantification of vascularity in melanocytic nevi and cutaneous malignant melanoma 67:331,1992
2. Bamhill RL, Mihm M. Histopathology and precursor lesions. In Balch CM, Houghton AN, Sober AJ Soong SJ: cutaneous melanoma ed 3.srd Louis Quality Medical Publishing 1998 s. 103-108
3. Haluza D, Simic S, Moshhammer H. Temporal and spatial melanoma trends in Austria: an ecological study. Int J Environ Res Public Health. 2014 Jan 6;11(1):734-48.
4. Van Der Sperk-Kreijser LM, Van Der Rhee SJ, T'oth G, Van Westering R, et al. Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980. Br J Dermatol 1997; 136(4): 565-71.
5. Uehara S, Kamo R, Harada T, Ishii M. Survival analysis of malignant melanoma in Japan--multivariate analysis of prognostic factors. Osaka City Med J. 2009 Jun;55(1):35-52.
6. Kandolf-Sekulović L, Zivković-Perišić S, Radević T, Rajović M, et al. Melanoma in South-East Europe: epidemiological data from the central cancer registry and clinicopathological characteristics from the hospital-based registry in Serbia. Int J Dermatol. 2012; 51(10): 1186-94.
7. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. J Am Acad Dermatol 2011; 65(5 Suppl 1): 26-37.
8. Berzina A, Azarjana K, Cema I, Pjanova D, et al. Prognostic factors and epidemiological characteristics of cutaneous and mucosal head and neck melanoma. Stomatologija 2011; 13(2): 49-54.
9. Horn JW, Asire AJ, Young JL. SEER Program: Cancer Incidence and mortality in the United States 1973-1981(NIH Publication No. 85-1837) Bethesda, National Cancer Institute, 1984.
10. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A Study of 522 consecutive cases. BMC Cancer 2011; 11: 85-95.
11. Marashi-Pour S, Morrell S, Cooke-Yarborough C, Arcorace M, et al. Competing risk analysis of mortality from invasive cutaneous melanoma in New South Wales: a population-based study, 1988-2007. Aust N Z J Public Health 2012; 36(5): 441-5.
12. Snelyd MJ, Cox B. Clinical and histologic factors associated with melanoma thickness in New Zealand Europeans, Maori, and Pacific peoples. Cancer 2011; 117: 2489-98.
13. Dogan M, Arslan ÜY, Tokluoglu S, Özal G, Selvi H, Utkan G, Akbulut H, Yalçın B, İçli F. Malign

Melanomalı Doksan Hastanın Klinikopatolojik Değerlendirmesi. Açıta Oncologica Turcica 2009;42:57-60

14. Ramnath EM, Kannath D, Brabeil A, Stall A, et al. Lymphatic mapping for melanoma: Long term results of regional nodal sampling with radioguided surgery. Cancer Control 1997; 4(6): 483-90.
15. Gershenwald JE, Thoms W, Mansfield PF, Leed JE, et al. Multi institutional Melanoma Lymphatic mapping experience: The prognostic value of Sentinel lenf nod status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999; 17(3): 976-83.
16. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te WC, et al. Prognostic Factors for Cutaneous Malignant Melanoma in Waud, Switzerland. Int J Cancer 1998; 78(3): 315-9.
17. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. J Clin Oncol 2001; 19: 3634.
18. Fortes C, Mastroeni S, Sera F, Concolino F, et al. Survival and prognostic variables of cutaneous melanoma observed between 1995 and 2000 at Istituto Dermopatico Dell'Immacolata (IDI-IRCCS), Rome, Italy. Eur J Cancer Prev 2006; 15(2): 171-7.
19. Crocetti E, Mangone L, Lo Scocco G, Carli P. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification And Regression Trees analysis: an Italian population-based study. Melanoma Res 2006; 16(5): 429-33.
20. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. Am J Surg 2011; 202(6): 659-64.
21. Taş F. Metastatic behavior in melanoma: Timing, Pattern, Survival, and İnfluencing Factors. J Oncol 2012; 2012: 647684.



Microbiota and Cancer

Mikrobiyota ve Kanser

Tarık Salman¹, Umut Varol¹, İbrahim Yıldız¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Ahmet Alacacioğlu¹
1.İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.06.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.49368

ÖZET

Mikrobiyota vücudumuzu paylaştığımız tüm mikroorganizmaların tanımıdır. Mikrobiyota bir ekosistem olup insan sağlığında besinlerin ve K vitaminin sağlanması, sindirimde rol oynar. Mikrobiyota immün fonksiyonu biyolojik aktif metabolitler sayesinde etkiler ve mikrobiyotanın değişimi (disbiyozis) pek çok hastalığın gelişiminde yer alır. Son yapılan çalışmalar mikrobiyotanın immün kaçış mekanizması sayesinde karsinogenezisin önemli bir parçası olduğunu ve kanser tedavisinde de etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Mikrobiyota, kanser

ABSTRACT

Microbiota is all microorganisms that share our body and microbiota ecosystem plays an important role in human health such as supplying nutrients, K vitamin, digestion, Microbiota affects many immun functions by biological molecules and change of the microbiota (disbiosis) has a critical roles development of multiple diseases. Recently it has been reported that microbiota is an important part of carcinogenesis cause by immun evasion and has effect on the treatment of cancer.

Key words: Microbiyota, cancer.

Giriş

Mikrobiyota bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik yapıdır (1,2). Mikrobiyom ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomunu olarak tariflenmiştir fakat günümüzde mikrobiyota ve mikrobiyom literatürde sinonim olarak kabul edilmektedir. (3,4). İnsan vücudunda toplam insan hücresinden yaklaşık olarak on kat fazla mikrobiyal hücre vardır ve bunlar insan genomundan 150 kat fazla gen içerir. Bu mikrobiyal hücrelerin toplam ağırlığı ise sadece 200 gramdır (5). Çevredeki mikroorganizmaların sadece %1 kadarı kültüre edilebilmekte ve sadece bunlardan tek genom analizi yapılabilmektedir. Metagenomik çalışmalarla çevredeki tüm mikroorganizmaların genomunun toplanması ve analiz edilmesi sonucunda genomik analizi yapılamayan çevredeki mikroorganizmaların %99'luk kısmında tek genom analizi yapılmış gibi değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur (6). Mikrobiyotanın insan sağlığı ve kanser dahil pek çok hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi ile bu alanda çalışmalar hız kazanmış ve mikrobiyotanın yeni bir organ

olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşü ortaya çıkmıştır (7). Mikrobiyota yaşamın ilk yılında gıda alımının başlaması ile beraber oluşmaya başlar ve ilk yılın sonunda erişkin dönem profiline benzer yapı oluşur. Bu yapı herkeste farklılık gösterir (8). İnsan barsak mukozası epitelyal hücreler, lamina propia ve musacularis mukozadan oluşur ve 10^{14} mikroorganizma burada kolonize olmuştur. Bu sayı tüm insan hücrelerinden on kat daha fazladır (9). Doğumdan hemen sonra mikrobiyota oluşmaya başlar ve yenidoğan döneminde yaklaşık 1000 çeşit mikroorganizma olur. Bunların çoğunluğu genomu saptanamayan anaerobik organizmalardır. Yenidoğanların arasında da mikrobiyota farklılık gösterir ve erişkin benzeri mikrobiyota yaşamın ilk yılının sonunda şekillenmiş olur (10). İntestinal mikrobiyotanın kompozisyonunun farklılık göstermesinde intestinal motilite, pH, redoks durumu, nutrientler, sekresyonlar (asit, safra, mukus, enzimler), antibiyotik kullanımı, yaş, kötü beslenme ve yaşam şekli etkin rol oynamaktadır (11). Mikrobiyota ile insan kommensal bir yaşam sürmektedir. Barsak mikrobiyotası temel nutrienlerin sağlanmasında, K vitamini sentezinde, selülozun sindirilmesinde, anjiyogenezis



başlamasında ve enterik sinir iletiminde rol oynamaktadır (12). Mikrobiyota mukozal bariyer direncini artırarak mukozal dokuları antijen ve patojenlerden korur. Probiyotikler bu aşamada yardımcı rol oynamaktadır (12). Mikrobiyotanın konakçı immün sistemine bu derecede önemli desteğine rağmen bu ekosistemdeki anormal değişiklikler sonucunda gelişen disbiyozis durumunda ise alerji, inflamatuvar hastalıklar, obezite, diyabet mellitus ve kanser gelişimi hızlanır (14,15).

Mikrobiyotanın lokal inflamasyon ve immün düzenleyici rolü

Mikrobiyota aracılı epitelyal immünitinin modülasyonu ile mekanizmalar tanımlanmaya başlanmıştır. Barsak ilişkili lenfoid dokuların (GALTs) tam maturasyonu, mukozada IgA sekrete eden hücrelerin ve aktive T hücrelerin mukozada toplanması için gerekli olan mikrobiyota ilişkili sinyaller doğumdan itibaren gereklidir (16, 17). Mikrobiyota tarafından fermentasyonla oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) G-protein aracılığıyla mukozal immüniteyi etkiler. KZYA enterositlerde interlökin -8 (IL-18) üretimini tetikler (18). KZYA regülatuar T (treg) hücrelerini direk etkiler ve onların büyüme ve fonksiyonlarını düzenler (19). Mikrobiyotanın önemli bakterilerinden olan bakteroides fragilis kapsüler polisakkarit A ile IL-10 sekrete eden Treg diferensiyasyonunu sağlar ve bu mekanizma kolit gelişiminde koruyucu özelliktedir (20). Cilt mikrobiyotanın zengin bir parçasıdır ve farklı nişlerden oluşur. İntestinal bölgenin aksine ciltte mikrobiyota lenfoid dokuya ihtiyaç duymaz. Ciltte mikrobiyota IL-1 α üretimi ile dermiste T elper 17 (Th17) ve Th1 aktivasyonunun devamını sağlar (21). Lokal bariyer olan katkısı dışında mikrobiyota sistemik immünitinin devamında önemlidir. Farelerde mikrobiyotanın olmaması pek çok anatomik bölgede direnç gösterilemeyen enfeksiyonların gelişimi, otoimmün hastalıklar, kemoterapi direnci, immün tedavilere azalmış cevap ve ölümler sonuculanmaktadır (22, 23). Mikrobiyota pek çok bölgede olmasına rağmen mikroorganizma sayısının fazlalığı nedeniyle intestinal mikrobiyota sistemik immün yanıtta daha önemlidir. Farklı bölgelerdeki mikrobiyota birbirini immün yanıtlar aracılığı ile fonksiyonel olarak etkiler (24). Klasik teorisinin aksine intestinal bariyer mikroorganizmalar için kesin bir bariyer değildir. Mikroorganizmalar veya

onların ürünleri bariyeri geçip inflamatuvar bir yanıt başlatmaktadır (25). Mikrobiyotanın immün yanıtta etkinliğinde ürettiği aktif moleküllerden IL-1, IL-18, interferonlar, TNF, IL-10, serum amiloid A en etkin olanlarıdır (26).

Mikrobiyota ve Hastalıklar

Mikrobiyotanın kompozisyonunun bozulması ile hastalıklar arasında ilişki vardır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülen inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) ile mikrobiyota sonucunda gelişen kronik intestinal inflamasyon arasında güçlü ilişki vardır (27,28). Mikrobiyotaya karşı gelişen Th-1 aracılı artmış sitokin yanıtı bu süreçte aktif rol oynamaktadır ve ek olarak makrofajlar tarafından mikrobiyotanın tanınmasındaki bozulmalarda IBH patojenezine katkıda bulunmaktadır (29). IBH olan ülseratif kolit (ÜC) hastalarında mikrobiyotanın üyelerinden olan laktobasillerin düzeyi hastalığın remisyon ve aktif dönemlerinde farklılık gösterir (30). E.coli ve bakteriyel TLR2 yükünün artması ÜC hastalarında hastalık şiddetiyle ilişkilidir. TLR2 ile nötrofil ve T hücre aktivasyonu ile IL-12, IL-23 hiperproduksiyonu olur ve sonucunda kolit gelişir (31). ÜC hastaları normal popülasyona göre farklı genetik özellikler taşımaktadır ve bu genetik değişiklikler ile mikrobiyotanın değişiklikleri paralellik göstermektedir (32). Diğer IBH olan Crohn Hastalığı (CH) otoimmün bir hastalıktır. Fekal mikrobiyota aktif ve inaktif CH hastalarında enterobakterler açısından farklıdır (33). CH olanlar ve onların sağlıklı akrabaları arasında butirat oluşturan bakteriler ve müsin degrades eden bakteri sayıları farklıdır (34). Mikrobiyota obezite gelişiminde etkindir. Yüksek yağ içeren diyet alanlarda mikrobiyota bakteriyel kompozisyonu değiştirir. Örneğin obes hastalarda mikrobiyotada firmikutes ve bakteroides oranı değişmekte ve bu kronik inflamatuvar süreçte etkin olmaktadır (35,36). Tip1 ve Tip2 diyabet gelişiminde infantil dönemdeki beslenme özelliklerine bağlı olarak değişen mikrobiyota önemlidir (37). Tip 1 diyabet gelişiminde bozulmuş intestinal bariyer ve buna bağlı gelişen mukozal immünite değişiklikleri pankreas adacık hücrelerinin dekrüksiyonunda rol oynarlar (38). Butirat ve müsin intestinal bütünlüğün devamı için esansiyeldir. Tip 1 diyabetli çocuklarda klostridyum, bakteroides, veinello sayıları



artmış iken, laktobasillus, bifidobakteriyum prevotella düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (39). Bakteri membran lipopolisakkaritlerine bağlı gelişen endotoksemi tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır ve antibiyotik tedavisi alan hayvan modellerinde insülin direnci ile diyabet tablosu düzelmektedir (40). Karaciğer ile intestinal sistem metabolizmada direk olarak birbiriyle ilişkilidir. Mikrobiyota üretiminin detoksifikasyonu ve desensitizasyonunda karaciğer birinci basamaktır. Non-alkolik hepatit (NASH) gelişiminde mikrobiyotanın özellikle ince bağırsakta aşırı gelişimi olmakta ve antibiyotik tedavisi ile NASH kliniğinde düzelme olmaktadır. Mikrobiyota kaynaklı TNF α bu süreci yönetmektedir (41). Mikrobiyota kardiyovasküler hastalıklarla direk ilgilidir. Mikrobiyotanın diyetdeki kolinlerden ürettiği trimetilamin (TMA) pro-aterojenik bir molekül olarak kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patojenezine katılır (42). Bakteri kolonizasyonundaki farklılıklar ve intestinal bariyer bozulması sonucunda bakteriyel toksinlerin neden olduğu endotelial hasar KVH gelişimi ve devamında önemlidir (43). Hiperkolesterolemi özellikle laktobasillerin sayıca artması durumunda şiddetlenmektedir ve kolesterol KVH ile direk ilişkilidir (44). Otizm hastalarında genetik ve çevresel faktörlerin yanında diyare, dispepsi gibi gastrointestinal semptomlarda yer alır (45). Bağırsak-beyin aksındaki patolojiler otizm gelişimine katkıda bulunmaktadır (46). Mikrobiyota merkezi sinir sistemi hücreleri ile nöral, endokrin ve immün yollar aracılığı ile iletişimde olmakta ve beyin fonksiyon ve davranışı etkilemektedir (47).

Mikrobiyota ve Kanser

Tümörlerin progresyonu ile invazyonu inflamasyon ve antitümör immün yanıtlara bağlıdır. Kanser olgularının %15'inde enfeksiyöz ajanlar veya enfeksiyon ilişkili inflamasyonla ilişki vardır (48). Mikrobiyotanın disbiyozis ve intestinal bariyerin yıkımı sonrası hemopoetik hücrelerle direk teması kanserojeniziste inflamatuvar süreci başlatır (49, 50). IL-18'in mukozal koruyucu etkisi vardır ve IL-18 üretimi olmayan farelerde gelişen disbiyozis sonucunda kimyasal uyarılarla kolon kanseri gelişimi olmaktadır (51). Butirat bir KZYA olup intestinal sistemde diyetdeki fiberlerden

bakteriler tarafından üretilir ve intestinal hücrelerdeki GPR109a ile IL-18 üretimini sağlar. Butirat ayrıca doğrudan makrofaj, T hücre ve dentirik hücreleri uyarır (52). KZYA Treg hücreleri uyararak kolonik inflamasyon ve kanserojenizisi baskılayan IL-10 üretimini artırır (53). IL-22, STAT3 aracılığı ile lamina propiadaki lenfoid dokuda üretilir ve intestinal bariyeri bakteriyel etmenlerden korur ve antikarsinojeniktir (54). IL-18 ve IL-22 ekspresyonu engellenen hayvan modellerinde bakteriyel endotoksinler kanserojenizisi tetiklemektedir (55). Pek çok mikrobiyal etmenin özellikle, entereokokus fekalis, enterotoksijenik bakterides fragilis, enteropatojenik E.koli, fusobakteriyum spp ve streptokokus gallolitukusun kanserojeniziste rolü tanımlanmıştır (56, 57). Odaribakter ve akkermanya kolonizasyonu kolon tümörü geliştirilen hayvan modellerinde mikrobiyotada artmış oranda bulunmaktadır ve kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (58). Fusobakteriyum nukleatum E-kadherine bağlanarak wnt/katenin yolak aktivasyonu yapmakta ve tümör proliferasyonunda rol oynamaktadır (59). Prekanseroz poliplerin oluşturulduğu hayvan modellerinde sağlıklı dokuya göre poliplerde transmukozal bakteriyel translokasyon daha fazla bulunmuştur. Bu modellerde poliplerin progresyonu için translokasyon gösteren mikrobiyotada ekspresyonu artan IL-6, IL-11, IL-23 ve IL-22 gerekmekte ve bu kanser proliferasyonunu hızlandırmaktadır (60). Mikrobiyota sadece lokal etki ile kanserojenizisi uyarmamaktadır. Helikobakter hepatikusun artmış kolonizasyonu APCmin/+Rag2-/- farelerde meme, prostat ve hepatoselüler kanser gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (61). Atm-/- farelerde mikrobiyota değişimi ile çevresel faktörlerin deneysel kullanımı ile lenfoma gelişimi gözlenmiştir (62). Mikrobiyotanın uzak organlardaki kanserojenizise tümör nekrotizan faktör (TNF) tarafından düzenlenen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve epitelial genotoksite ile katkıda bulunduğu tanımlanmıştır (63). Antibiyotik kullanımına bağlı değişen mikrobiyota östrojen metabolizmasında değişimlere sebep olmakta ve meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olmaktadır (64). Antibiyotik kullanımı sonucu gelişen kolondaki c.albicans kolonizasyonu mikrobiyotayı bozmaktadır. Bu bozulma



sırasında akciğerlerde alerjik etkileri yanında tümör proliferatif etkileride olan prostaglandinler ve makrofaj kolonizasyonu olmaktadır (65).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın kemoterapi ve immünoterapiye verilen yanıtı tümör mikroçevresindeki myeloid kökenli hücreler aracılığıyla etkilediğini göstermiştir. CD40 ile olan dentritik hücre aktivasyonu, IL-12 üretimi, CD8+ T hücreli gelişen adoptif immünoterapi tümörogenesizde etkindir. İntratümöral CpG-oligodeoksinüleotid ve IL-10 sinyal nötralizasyonu yapılarak uygulanan immünoterapi sağlıklı farelerde etkin olurken mikrobiyotanın olmadığı farelerde belirtilen mekanizmaların olmaması nedeniyle etkisiz olmaktadır. Mikrobiyotanın olmadığı farelerde gavaj yoluyla verilen lipopolisakkaritler ile kemoterapi yanıtı azalır, fekal gram pozitif bakteri kolonizasyonu ve TNF α düzeyleri artar. Aynı modelde uygulanan subkütan siklofosamid ve okzaliptinin etkisi antibiyotik ile mikrobiyotanın bozulması sonucunda azalmaktadır (66). Antibiyotik verilen farelerde sisplatinin DNA ile etkileşimi bozulur, genotoksik etkisi olmaz ve immün aracılı hücre ölümü gerçekleşmez (67). Reaktif oksijen metabolitleri okzaliptatin etkinliğinde önemlidir. Mikrobiyotanın antibiyotik ile ortadan kaldırıldığı farelerde bu metabolitlerin düzeyi azalmakta ve okzaliptatin antitümör etkisi azalmaktadır (68). Adoptif immünoterapi ve tüm vücut radyoterapi uygulanan hastalarda intestinal mikrobiyota, değişimleri ile tedavilerinin etkinliğini artırmaktadır (69). Siklofosamidin etkinliğide antibiyotik ile mikrobiyotanın bozulduğu farelerde mikrobiyota kaynaklı Th1 ve Th17 düzeylerinin düşük olması sonucu azalmaktadır (70).

Sonuç:

Mikrobiyota güncel araştırmalar doğrultusunda artık yeni bir organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Pek çok hastalıkta olduğu gibi kanser üzerine olan etkileride araştırılmaya başlanmış ve gelecekte mikrobiyotanın karsinogeneziste rolünün anlaşılması ile kanser tedavisindeki yerinin artacağına dair görüşler artmıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tarık Salman Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
e-mail: drtariksalman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

1. Lederberg, J; McCray, AT (2001). "Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words". *Scientist* 15: 8.
2. "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res* 19 (12): 2317–2323. 2009. doi:10.1101/gr.096651.109.
3. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Hamady, M.; Fraser-Liggett, C.M.; Knight, R.; Gordon, J.I. (2007). "The Human Microbiome Project". *Nature* 449: 804–810.
4. Ley, R.E.; Peterson, D.A.; Gordon, J.I. (2006). "Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine". *Cell* 124: 837–848.
5. Coyle, MD, Walter J. "The Human Microbiome: The Undiscovered Country". p. 16. Retrieved 2 March 2012.
6. Handelsman, J.; Rondon, M. R.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Goodman, R. M. (1998). "Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products". *Chemistry & Biology* 5 (10): R245–R249.
7. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ . *Mol Endocrinol*. 2014 Aug;28(8):1221-38. doi: 10.1210/me.2014-1108.
8. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biol.* 2007, 5, 1556–1573
9. Clark, J.A.; Coopersmith, C.M. Intestinal crosstalk: A new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007, 28, 384–393.
10. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biol.* 2007, 5, 1556–1573.
11. Gerritsen, J.; Smidt, H.; Rijkers, G.T.; de Vos, W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011, 6, 209–240.
12. Guarner, F.; Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361, 512–519
13. Ulluwishewa, D.; Anderson, R.C.; McNabb, W.C.; Moughan, P.J.; Wells, J.M.; Roy, N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.* 2011, 141, 769–776
14. Tsuji, M.; Suzuki, K.; Kinoshita, K.; Fagarasan, S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin. Immunol.* 2008, 20, 59–66.
15. Tuohy, K.M.; Hinton, D.J.; Davies, S.J.; Crabbe, M.J.; Gibson, G.R.; Ames, J.M. Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota—implications for health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 847–857.
16. Belkaid, Y. and Hand, T. W., Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014. 157: 121–141.
17. Round, J. L. and Mazmanian, S. K., Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010. 107: 12204–12209
18. Kalina, U., Koyama, N., Hosoda, T., Nuernberger, H., Sato, K., Hoelzer, D., Herweck, F. et al., Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated



- intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *Eur. J. Immunol.* 2002, 32: 2635–2643.
19. Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly, Y. M., Glickman, J. N. et al., The microbial metabolites, shortchain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013.341: 569–573.
 20. Mazmanian, S. K., Round, J. L. and Kasper, D. L., A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008, 453: 620–625
 21. Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M. J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C. et al., Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012, 337: 1115–1119
 22. Belkaid, Y. and Naik, S., Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat. Immunol.* 2013, 14: 646–653.
 23. Chervonsky, A. V., Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013, 5
 24. Ding, T. and Schloss, P. D., Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014, 509: 357–360
 25. Venkatesh, M., Mukherjee, S., Wang, H., Li, H., Sun, K., Benechet, A. P., Qiu, Z. et al., Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014, 41: 296–310.
 26. Larsson, E., Tremaroli, V., Lee, Y. S., Koren, O., Nookaew, I., Fricker, A., Nielsen, J. et al., Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut* 2012, 61: 1124–1131.
 27. Fuentealba, C., Figuerola, F., Estevez, A.M.; Bastias, J.M.; Munoz, O. Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) determined by Single Batch *in vitro* simulation of the digestive Pprocess. *J. Sci. Food. Agric.* 2014, 94, 1729–1738
 28. Jostins, L.; Ripke, S.; Weersma, R.K.; Duerr, R.H.; McGovern, D.P.; Hui, K.Y.; Lee, J.C.; Schumm, L.P.; Sharma, Y.; Anderson, C.A.; et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012, 491, 119–124
 29. Hoentjen, F.; Wellings, G.W.; Harmsen, H.J.; Zhang, X.; Snart, J.; Tannock, G.W. Lien, K.; Churchill, T.A.; Lupicki, M.; Dieleman, L.A. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005, 11, 977–985
 30. Bullock, N.R.; Booth, J.C.L.; Gibson, G.R. Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2004, 5, 59–64.
 31. Kamada, N.; Hisamatsu, T.; Okamoto, S.; Sato, T.; Matsuoka, K.; Arai, K.; Nakai, T.; Hasegawa, A.; Inoue, N.; Watanabe, N.; Akagawa, K.S.; Hibi, T. Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in Th1-dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. *J. Immunol.* 2005, 175, 6900–6908
 32. Lepage, P.; Haesler, R.; Spehlmann, M.E.; Rehman, A.; Zvirbliene, A.; Begun, A.; Ott, S.; Kupcinskis, L.; Dore, J.; Raedler, A.; Schreiber, S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011, 141, 227–236
 33. Seksik, P.; Rigottier-Gois, L.; Gramet, G.; Sutren, M.; Pochart, P.; Marteau, P.; Jian, R.; Dore, J. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003, 52, 237–242.
 34. Joossens, M.; Huys, G.; Cnockaert, M.; de Preter, V.; Verbeke, K.; Rutgeerts, P.; Vandamme, P.; Vermeire, S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011, 60, 631–637.
 35. Ding, S.L.; Chi, M.M.; Scull, B.P.; Rigby, R.; Schwerbrock, N.; Magness, S.; Jobin, C.; Lund, P.K. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE* 2010, 5, e12191.
 36. Armougom, F.; Henry, M.; Vialettes, B.; Raccach, D.; Raoult, D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS ONE* 2009, 4, e7125
 37. Burcelin, R.; Serino, M.; Chabo, C.; Blasco-Baque, V.; Amar, J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011, 48, 257–273
 38. Nara, N.; Alkanani, A.K.; Ir, D.; Robertson, C.E.; Wagner, B.D.; Frank, D.N.; Zipris, D. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin. Immunol.* 2013, 146, 112–119.
 39. Murri, M.; Leiva, I.; Gomez-Zumaquero, J.M.; Tinahones, F.J.; Cardona, F.; Soriguer, F.; Queipo-Ortuno, M.I. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med.* 2013, 11, doi:10.1186/1741-7015-11-46.
 40. Amar, J.; Chabo, C.; Waget, A.; Klopp, P.; Vachoux, C.; Bermudez-Humaran, L.G.; Smirnova, N.; Berge, M.; Sulpice, T.; Lahtinen, S.; et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 2011, 3, 559–572.
 41. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 313–317.
 42. Sandek, A.; Bauditz, J.; Swidsinski, A.; Buhner, S.; Weber-Eibel, J.; von Haehling, S.; Schroedl, W.; Karhausen, T.; Doehner, W.; Rauchhaus, M.; et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50, 1561–1569.
 43. Krack, A.; Sharma, R.; Figulla, H.R.; Anker, S.D. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur. Heart J.* 2005, 26, 2368–2374
 44. Bosch, M.; Fuentes, M.C.; Audivert, S.; Bonachera, M.A.; Peiro, S. Cune, J. *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529: Probiotic candidates to reduce cholesterol levels. *J. Sci. Food Agric.* 2014, 94, 803–809.



45. Adams, J.B., Johansen, L.J.; Powell, L.D.; Quig, D.; Rubin, R.A. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011, 11.
46. Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012, 13, 701–712
47. Heberling, C.A.; Dhurjati, P.S.; Sasser, M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med. Hypotheses* 2013, 80, 264–27
48. de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. and Plummer, M., Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012. 13:607–615.
49. Plottel, C. S. and Blaser, M. J., Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe* 2011. 10: 324–335.
50. Goldszmid, R. S. and Trinchieri, G., The price of immunity. *Nat. Immunol.* 2012. 13: 932–938.
51. Salcedo, R., Worschech, A., Cardone, M., Jones, Y., Gyulai, Z., Dai, R. M., Wang, E. et al., MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *J. Exp. Med.* 2010.207: 1625–1636
52. Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., Thangaraju, M. et al., Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014. 40: 128–139
53. Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A.,Bohloul, Y. M., Glickman, J. N. et al., The microbial metabolites, shortchain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013.341: 569–573.
54. Saleh, M. and Trinchieri, G., Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2011. 11: 9–20.
55. Wlodarska, M., Thaïss, C. A., Nowarski, R., Henao-Mejia, J., Zhang, J. P., Brown, E. M., Frankel, G. et al., NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014. 156: 1045–1059
56. Sears, C. L. and Garrett, W. S., Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014. 15: 317–328.
57. Zackular, J. P., Baxter, N. T., Iverson, K. D., Sadler, W. D., Petrosino, J. F., Chen, G. Y. and Schloss, P. D., The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio* 2013. 4: 00692–00713
58. Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Moris, F. et al., Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol.* 2014. DOI:10.1007/s00535-014-0963
59. Sears, C. L. and Garrett, W. S., Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014. 15: 317–328.
60. Bongers, G., Pacer, M. E., Geraldino, T. H., Chen, L., He, Z., Hashimoto, D., Furtado, G. C. et al., Interplay of host microbiota, genetic perturbations, and inflammation promotes local development of intestinal neoplasms in mice. *J. Exp. Med.* 2014. 211: 457–472.
61. Poutahidis, T., Cappelle, K., Levkovich, T., Lee, C. W., Doulberis, M., Ge, Z., Fox, J. G. et al., Pathogenic intestinal bacteria enhance prostate cancer development via systemic activation of immune cells in mice. *PLoS ONE* 2013. 8: e73933
62. Yamamoto, M. L., Maier, I., Dang, A. T., Berry, D., Liu, J., Ruegger, P.,M.,Yang, J. I. et al., Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer Res.* 2013. 73: 4222–4232
63. Westbrook, A. M., Wei, B., Hacke, K., Xia, M., Braun, J. and Schiestl, R.,H., The role of tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor signalling in inflammation-associated systemic genotoxicity. *Mutagenesis* 2012. 27: 77–86.
64. Sergentanis, T. N., Zagouri, F. and Zografos, G. C., Is antibiotic use a risk factor for breast cancer? A meta-analysis. *Pharmacoevidiol. Drug Saf.* 2010. 19: 1101–1107
65. Kim, Y. G., Udayanga, K. G., Totsuka, N., Weinberg, J. B., Nunez, G. And Shibuya, A., Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe* 2014. 15: 95–102.
66. Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A. et al., Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013. 342: 967–970.
67. Laurent, A., Nicco, C., Chereau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Levy, E. et al., Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005. 65: 948–956
68. Laurent, A., Nicco, C., Chereau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Levy, E. et al., Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005. 65: 948–956.
69. Paulos, C. M., Wrzesinski, C., Kaiser, A., Hinrichs, C. S., Chieppa, M., Cassard, L., Palmer, D. C. et al., Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J. Clin. Invest.* 2007. 117: 2197–2204.
70. Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillere, R., Hannani, D., Enot, D. P. et al., The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013. 342: 971–976.



After The Diagnosis Of Cancer Long-Term Follow-Up, Psychiatric Problems And Psychotherapeutic Approaches: A Case Report

Kanser Tanısı Sonrası Uzun Süreli İzlem, Psikiyatrik Sorunlar Ve Psikoterapötik Yaklaşım: Olgu Sunumu

Nagihan Saday Duman¹, Emel Sarı Gökten¹, Ayşegül Efe²

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ana Bilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26/03/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 13/04/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.44227

ÖZET

Kanser hastalığı olan çocukların uzun süreli izleminde bilişsel, duygusal ve sosyal alanda sorunlar yaşanmaktadır. Kanser tanısı konulan çocuklarda depresyon, posttravmatik stres bozukluğu ve somatizasyon bozukluğu gibi önemli ruhsal hastalıklara sık rastlanmaktadır. Bu olgu sunumunda Ewing Sarkomu tanısından sonra uzun bir tedavi süreci geçiren ve kanser sekeli sonucu yaşadığı psikiyatrik sorunlar için kliniğimize başvuran 16 yaşında bir ergenin izleminde uygulanan destekleyici psikoterapötik yaklaşımlar ve sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: kanser, psikiyatrik sorunlar, uzun süreli izlem, psikoterapötik yaklaşım

ABSTRACT

Cognitive, emotional and social problems are being experienced to long-term follow up of children with cancer. Children diagnosed with cancer are frequently suffered from major mental illnesses such as depression, post-traumatic stress disorder and somatization disorder. This paper reports, in substantial details, a 16-year-old female adolescent case who had exposed to a long time period of medical treatment after the diagnosis of Ewing's Sarcoma and was admitted to our clinic for psychiatric symptoms related to sequelae of cancer. In this manuscript we discussed supportive psychotherapeutic approaches implemented to this adolescent and its follow-up therapeutic results.

Key words: cancer, psychiatric problems, long-term follow-up, psychotherapeutic approach

Giriş

Kanser tüm dünya'da önemli bir sağlık sorunudur ve yaygınlığı her geçen gün artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 2008 yılında dünya'da 12.4-12.7 milyon arasında yeni kanser vakası bildirilmiştir (1). Son 30-40 yıl içerisinde çocukluk çağı kanserleri ölümcül olmaktan çıkıp kronik hastalıklar haline gelmeye başlamış ve günümüzde bu oran %75-80'e kadar yükselmiştir (2). Sağ kalım oranlarının artması ile birlikte çocukların hastalık öncesinde bıraktıkları yaşamlarına geri dönmelerinin sağlanması ve hastalık sürecinde değişen aile içi rol ve işlevlerin yeniden düzenlenmesi gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır (3).

Kanser hastalığı olan çocukların uzun süreli izleminde bilişsel, duygusal ve sosyal

alandaki sorunlar yaşanmaktadır (4). Bu çocuklarda depresyon, posttravmatik stres bozukluğu ve somatizasyon bozukluğu gibi önemli ruhsal hastalıklara sık rastlanmaktadır. Ayrıca davranış ve uyum sorunları, benlik değerinde düşüklük ve beden imajı ile ilgili sorunlar da diğer önemli güçlüklerdir (5).

Kanser hastalığının tedavisi ve tedavi sonrası dönem süresince çocuk ve gençlerde ortaya çıkabilecek duygusal ve davranışsal problemleri belirlemek, psikiyatrik tanı alan vakaları uygun şekilde tedavi etmek, eşik altı belirtileri olanları ise yakından izleyip, destekleyici psikoterapötik yaklaşımlardan faydalanmalarını sağlamak gerekmektedir (6).

Bu yazıda Ewing Sarkomu tanısından sonra uzun bir tedavi süreci geçiren ve kanser sekeli sonucu yaşadığı psikiyatrik sorunlar ile kliniğimize başvuran bir ergenin izleminde



uygulanan destekleyici psikoterapötik yaklaşımlar ve sonuçları tartışılacaktır.

Olgu:

S, 16 yaşında, kız, lise 2. sınıf öğrencisi. Kliniğimize ağlama krizleri, nefes alamama, çarpıntı ve terleme yakınmaları ile başvurdu. Ayrıca son 3 aydır okula gitmek istememe, evden dışarı çıkmama, kendini sosyal ortamlardan izole etme yakınmaları da eşlik ediyordu.

Özgeçmiş:

S, planlı bir gebelik sonrası spontan vajinal yolla, zamanında doğmuş. Dokuz ay anne sütü almış, yürümeye ve konuşmaya 1 yaşında başlamış, 1.5 yaşında tuvalet eğitimini tamamlamış. 9 yaşına kadar herhangi bir sağlık sorunu olmamış. İlkokul 4. Sınıfta sol dizinde ağrı ve şişlik yakınması başlamış. O dönemde yapılan tetkikler sonucunda Ewing Sarkomu tanısı konulmuş. Tanı sonrası uzun bir tedavi süreci geçirmiş. Bu süreç içinde 3 kez opere olmuş, sol femur distal ucu rezeke edilmiş. Tedavi sonunda sol bacağı diğerinden 10 cm daha kısa kalmış. Başvurusundan 3 ay önce sol bacağına uzatma operasyonu yapılmış ve external fixatör takılmış. Uzun tedavi sürecinde okulundan ve arkadaşlarından uzak kalmış, arkadaşları aramadığı ve ziyaret etmedikleri için onlara kırgınlığı olmuş, arkadaş ilişkileri bozulmuş.

Soygeçmiş:

Baba: 43 yaşında, yüksekokul mezunu, teknik ressam. S, babasını ailesi ile çok ilgilenmeyen, sadece işine gidip gelen birisi olarak tanımlıyor. S'in kemoterapi ve ameliyat sonrası dönemlerinde baba S ile hiç ilgilenmemiş, çok az ziyaret etmiş. Şu andaki ilişkilerini de mesafeli olarak tanımlıyor. Anne: 40 yaşında, üniversite mezunu, evhanımı. S, annesini sabırlı, ilgili ancak çok kaygılı ve kendisine çok düşkün birisi olarak tanımlıyor. Kardeş: 5 yaşında bir erkek kardeşi var. Kardeşini çok hareketli ve yaramaz bir çocuk olarak tanımlıyor.

Ruhsal durum muayenesi:

Yaşında gösteren, sol bacağına external fixatör olduğu için bol ve uzun kıyafetler giyen, öz bakımı yerinde olan, yürürken ve otururken zorlanan bu sebeple oturmaktan kaçınan bir kız çocuktur. Yavaş hareket ettiği, göz temasından kaçındığı ve konuşmasının yavaş ve alçak ses tonunda olduğu tespit edildi. Yönlendirilmiş ve sürdürülebilir dikkati doğaldı. Düşünce

içerisinde sol bacağının kısa kalması ve dış görünüşü ile ilgili kaygıları, yalnızlık, beğenilmeme gibi düşünceleri, hastalığı ile ilgili inkar ve sorgulamaları, kendine zarar verme düşünceleri olduğu saptandı. Duygu durumu depresif ve kaygılı, duygulanımı düşünce içeriği ile uyumlu idi. Algı bozukluğu saptanmadı.

Klinik izlem:

Klinik görüşmeler sonunda depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları konan S'e Sertralin 50 mg/gün başlandı. S ile haftalık görüşmeler planlandı. Bu görüşmelerde S'in yaşadığı travmatik deneyimler, aile ilişkileri ve aile bireyleriyle ilgili duyguları konusundaki farkındalığının artırılması, kendi güçlü yönlerini fark etmesi, hastalığının iyileşme aşamalarında kontrol duygusunu geliştirebilmesi, kızgınlık, öfke, suçluluk gibi duygu ve tepkilerini ifade edebilmesi, hastalıkla ilgili düşüncelerini anlatabilmesi, sosyal uyumunu sağlayarak yaşam kalitesinin artırılması, S ile aile ve sosyal etkileşim alanları arasındaki etkileşimin güçlendirilmesi amaçlandı.

İzlem sürecinde bacağına fixatör olması nedeniyle okula gitmek istemeyen S'in öğretmenleri ile görüşüldü, günlük olarak derslerini alması planlandı, S'in sınav günleri okula gitmesi sağlandı. S, hastane sürecinde arkadaşlarının kendisini aramamasından ve ziyarete gelmemelerinden dolayı onlara kırgındı. Arkadaş ilişkileri gözden geçirildi ve onlarla etkinlikler planlandı. Keman ve yan flüt çalmayı çok seven, ancak hastalığı nedeniyle daha önce zevk aldığı bütün faaliyetlerden uzaklaşan S bu konuda desteklendi, tekrar keman ve yan flüt çalmaya başlaması sağlandı. Annenin S'in hastalığı ile ilgili kaygıları çok yoğun, S'in "normal yaşama" uyum ve okul yaşantısına geri dönmesi ile ilgili güçlükler yaşamakta, aşırı korumacı tutumlar sergilemekteydi. Anne ile hastalığın aile bireyleri üzerindeki etkisi ve hastalık hakkında duygularını paylaşması desteklendi. İzlem sürecinde annenin kaygıları ile baş etmekte zorlanması, bu durumun S'in tedavi sürecini yavaşlatması nedeniyle anne bir erişkin psikiyatr tarafından değerlendirmeye alındı ve anneye Essitalopram 10 mg/gün başlandı. Anne, S'in hastalık sürecinde ayrılmış olduğu iş hayatına geri döndü. Süreç içinde S bir kez daha operasyon geçirdi, sol bacağındaki fixatör çıkarıldı, iki bacağı arasındaki uzunluk farkı 5 cm'ye indi. Bu



dönemde S ile görüşmelere ara verildi. Ameliyat sonrasında yürümesine izin verilmesi ile birlikte görüşmelere tekrar başlandı. S, ilk 2 ay koltuk değnekleri ile yürümeye başladı, bu dönemde arkadaşlarının kendisini koltuk değnekleri ile görmesini istemediği için okula devam etmedi, ancak günlük olarak çalışması gereken konuları öğretmenlerinden öğrendi ve sınavlara dışarıdan katıldı. 2 ay sonunda S koltuk değneklerini de bıraktı ve aktif olarak okul hayatına geri döndü.

Bir yıl süren görüşmeler sonunda S'in depresif belirtileri düzeldi ve medikal tedavisi sonlandırıldı. Aktif olarak okul yaşamına geri döndü ve arkadaş ilişkileri düzeldi. Dış görünüşü ile ilgili kaygıları azaldı, süreç içinde bir erkek arkadaşı oldu.

Tartışma:

Kanser tanısı hastalar için stres verici bir olaydır. Hastaların kansere yükledikleri anlamlar ve hastalığı anlayış biçimleri kansere verilen yanıtı etkilemektedir (7). Kanser tanısı öğrenildiğinden itibaren hem hasta hem de ailesi için birçok güçlüğü beraberinde getirmektedir (8). Kanserde cerrahi tedavi sonucu dıştan görülen bir organın kayba uğraması ve beden görünümünün değişmesi hastalar için yıkıcı sonuçlara neden olabilmektedir (9). Hastalar yaşamlarını tehdit eden kanser tanısının yanı sıra, organ kaybının yol açtığı duygular ile de baş etmek durumunda kalmaktadırlar (10). Bu olguya 9 yaşında Ewing Sarkomu tanısı konulmuş, cerrahi tedavi ve kemoterapi uygulanmış, o dönemi hastanede yatarak geçirmiş ve sosyal ortamlardan izole olmuştur. Tekrarlayan cerrahi tedaviler nedeni ile sol bacağı sağ bacağına göre 10 cm daha kısa kalmıştır. Kanser tedavisi sonucunda beden görünümü değişmiştir. Bu durum olgunun beden algısında değişikliğe ve özgüveninde zedelenmeye yol açmış ve kızgınlık, dış görünüş ile ilgili kaygılarda artış ve beğenilmeme duyguları ile sonuçlanmıştır. Bunu da uygulanan cümle tamamlama testinde şu şekilde ifade etmiştir; "En çok utandığım şey yolda yürürken birinin bacağıma bakması".

Ergenlik çağında kişi nasıl görüldüğüne, başkalarının nasıl değerlendirildiğine büyük önem vermektedir. Bu dönemde fizik görünüm ile ilgili kusurlar abartılma eğilimindedir (11). Böyle önemli bir gelişimsel dönemde olgumuzun hayatı tehdit eden bir hastalık tanısı alması ve bu hastalık

nedeniyle bedeninin bir bölümünün kaybına uğraması belirgin ruhsal bozulmaya yol açmış, ayrıca sosyal açıdan kendini kısıtlamasına neden olmuştur. Sosyal işlevsellikte düşme çocukluk ya da erişkin yaş dönemlerine göre ergen yaş grubunda daha fazla ruhsal bozulmaya neden olan bir durumdur. Özellikle ergenlik dönemindeki kızlarda depresif bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (12). Olgumuz da değerlendirme sürecince Depresif Bozukluk tanısı almış, bu nedenle Sertralin 50 mg/gün ile tedavisi düzenlenmiştir. Ayrıca, okul ile işbirliği içinde uygun düzenlemeler yapılmış, olguya sosyal ve eğitsel açıdan destek verilmiş, güçlü yönleri desteklenerek benlik saygısını yükseltmeyi ve sosyal girişkenliği sağlayıcı çalışmalar yapılmıştır.

Ergenlik döneminin diğer önemli gelişimsel özellikleri arasında otonomi kazanma ve bağımsızlık duygusu geliştirme, karşı cinsle yakın ilişkiler kurma ve gelecekle ilgili planlar yapma yer almaktadır. Hastalık nedeniyle ebeveynlere bağımlılığın artması ebeveynle ergenin ilişkisini zedeleyebilmektedir. Bu yaş döneminde eğitimle ilgili önemli kararların alınması ve birçok sınavın da bu dönemde yapılması nedeniyle gelecekle ilgili planlar hastalık nedeniyle olumsuz etkilenebilmektedir (13). Olgumuz hastalık nedeniyle uzun süreli ve ağır tedavi süreçlerinden geçmiş, bu süreçler boyunca da ailesinin yakın bakımına ihtiyaç duymuştur. Ailesini tanımlarken babasını ilgisiz ve ziyaretine gelmeyen biri olarak, annesini ise kendisine çok düşkün ancak oldukça endişeli biri olarak tanımlamıştır. Kanser tanısı olan çocuğun ebeveynlerinde çocuğun tedavisi süresince anksiyete, ambivalan duygular, depresif duygulanım, suçluluk duyguları görülebilmektedir. Çocuk veya gençlerin remisyondan sonra uzun dönem kontrollerinde bile ebeveynlerinde travma sonrası stres bozukluğu belirtileri bildirilmiştir (14). Genel olarak çocukluk çağı kanserlerine psikiyatrik yaklaşımda öncelikle hasta ile ailesinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Anksiyeteyi azaltmak için hastanın ve ailenin bilgilendirilmesi, psikopatolojik tablolar ortaya çıktığında bunların zaman kaybetmeden tedavisi, aile içi duyguların konuşulmasının desteklenmesi, açık iletişimle birlikte umudun devamlılığının sağlanması gerekmektedir (15). Olgumuzda da depresyon ve anksiyete belirtilerinin yüksek düzeyde olmasının,



annesinin hastalık ile ilgili yoğun kaygılarının olması ve çocuğuna olan aşırı bağlı özelliklerinin karşılıklı etkileşiminden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Annenin de psikoterapötik tedavi sürecine katılması, hastalıkla ilgili duygu ve düşüncelerinin çalışılması ve bireysel medikal tedavi almasının olgumuzun iyileşme sürecinde önemli bir katkısının olduğu düşünülmüştür.

Sonuç

Çocukluk çağı kanserlerinden sağkalım oranlarının artması uzun süreli izlemde olguların yaşadığı fiziksel, duygusal, bilişsel ve sosyal destekle ilgili problemleri görünür hale getirmektedir. Bu süreçte sadece hasta çocuğu değil, tüm aileyi birlikte değerlendirmek ve desteklemek gerekmektedir. Sonuç olarak, bu olguların uzun süreli izleminde çok yönlü psikoterapötik girişimlerin çocuk ve ailesinin hastalık ile baş edebilmesi ve sonraki süreçte normal yaşama dönebilmesi açısından önemli bir yeri vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

- 1) Boyle P, Levin B. Dünya Kanser Raporu. Lyon, Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu, 2008.
- 2) Robison LL. The Childhood Cancer Survivor Study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. Minn Med, 2005;88(4):45-49.
- 3) Bhatia S, Landier W. Evaluating survivors of pediatric cancer. Cancer J, 2005;11(4):340-354.
- 4) Özbaran B, Erermiş S. Kanser tedavisi gören çocuk ve gençlerde uzun süreli izlem sürecinde psikososyal özelliklerin tanımlanması ve genel yaklaşım ilkeleri. Klinik Psikiyatri, 2006;9:185-190.
- 5) Barakat L, Kazak A, Meadows AT ve ark. Families surviving childhood cancer: a comparison of post-traumatic stress symptoms with families of healthy children. J. Pediatr Psychol, 1997;22:843-859.
- 6) Yeh CH, Wang YF. Competence of and emotional/behavioral problems in pediatric oncology patients in Taiwan. Cancer Nurs, 2004;27(5):413-22.
- 7) Ateşçi FÇ, Oğuzhanoğlu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi, 2003;14(2): 145-152.
- 8) Gümüş AB. Meme kanserinde psikososyal sorunlar ve destekleyici girişimler. Meme sağlığı dergisi, 2006;2(3):108-113.
- 9) Arıkan RN. Travmatik bir yaşantı: meme kanseri ve mastektomi. Kriz dergisi, 2000;9(1):39-46.
- 10) Karamanoğlu Yavuz A, Gök Özer F. Mastektomili hastalarda evde bakım. Meme Sağlığı Dergisi, 2008;4(1):3-8.

11) Çok F. Body image satisfaction in Turkish adolescents. Adolescence, 1990;98:409-13.

12) Spirito A, deLawyer DD, Stark U. Peer relations and social adjustment of chronically ill children and adolescents. Clin Psychol Rev. 1991;11:539-64.

13) Yağcı-Küpeli B, Küpeli S. Çocukluk çağı kanserleri ve yaşam kalitesi. Archives Medical Review Journal. 2015;24(3):368-89.

14) Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voute PA ve ark. Posttraumatic stress symptoms in adult survivors of childhood cancer. Pediatr Blood Cancer, 2004;42(7):604-610.

15) Van Dongen-Melman JE. Information booklet for parents of children surviving cancer. Leukemia, 1997;11(11):1799-806.



Breast metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix: a case report

Yassı hücreli servikal kanserin memeye metastazı: olgu sunumu

Yasemin Kemal¹, Güzin Demirağ², Filiz Karagöz³, İlkay Koray Bayrak⁴, İdris Yücel²

¹Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

²19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

³19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Samsun

⁴19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.05.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 11.07.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.97269

ÖZET

Solid tümörlerin meme metastazına çok sık olmasa da klinik pratik hayatımızda rastlamaktayız ancak servikal kanserin memeye yayılımı literatürde de çok nadir bildirilmektedir. Olgumuz 65 yaşında, evre IV yassı hücreli serviks kanseri nedeni ile 3 kür birinci seri kemoterapi aldıktan sonra meme metastazı gelişti. Primer meme kanseri düşünülerek alınan biyopsinin patolojik incelenmesinde az diferansiye yassı hücreli kanser metastazı olduğu görüldü. Bu olgu kanser öyüsü olan hastalarda doğru tedavi kararı verebilmek için ayırıcı tanının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: serviks kanseri, meme metastazı

ABSTRACT

Breast metastasis from other solid tumors are infrequent, and cervical cancer is the extremely rare primary site. We describe a case of 65 years old women with stage IV cervical squamous cell carcinoma. After three cycles of the first line chemotherapy, she developed breast metastasis mimicking the primary breast cancer. Histopathological examination of the breast trucut biopsy performed and less differentiated epidermoid carcinoma was determined. Differential diagnosis from primary breast cancer is critical to decide most appropriate treatment especially in patients with previous cancer history.

Key words: cervical cancer, breast metastasis

Introduction

Although primary breast carcinoma is the most common malignancy in women; metastatic involvement of the breast is very rare. It represents 0.5–1.5% of all breast malignancies in clinical series and 6.6% in autopsy series (1,2). The common primary sites are malignant melanoma, leukemia, lymphoma, and cancer of the lung, stomach, prostate and ovary (3,4). The cervical origin is rarely reported, and often represents widespread disease with poor prognosis.

In this case report; we present an unusual case of breast metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix.

Case Report

A female patient aged 65 years presented to gynecology outpatient with a history of vaginal bleeding within 3 months. Vaginal examination and uterine cervical biopsy showed epidermoid carcinoma of the cervix. Metastatic work-up with positron

emission tomography scan was done which showed uptakes in the liver and paraaortic lymph nodes with cervix. We planned chemotherapy with cisplatin and paclitaxel with bevacizumab; but she was referred with a sudden headache so we performed a cranial magnetic resonance imaging that revealed multiple brain metastases. After cranial radiotherapy, she received 3 cycles of chemotherapy. While planning PET/CT scan for response evaluation she presented with a painless mass in her right breast. In physical examination 2 cm diameter mass was detected in the lower outer quadrant of the breast. Mammographically a high density mass with 14x21 mm diameters and well circumscribed margins was noted (Figure-1). Tru-cut biopsy was performed and histopathological examination demonstrated a less differentiated epidermoid carcinoma (Figure-2). Retrospective histopathological evaluation of the cervix and breast slides together confirmed that it is a cervical carcinoma metastasized to the breast. PET/CT scan also revealed progressive disease; the chemotherapy regimen was



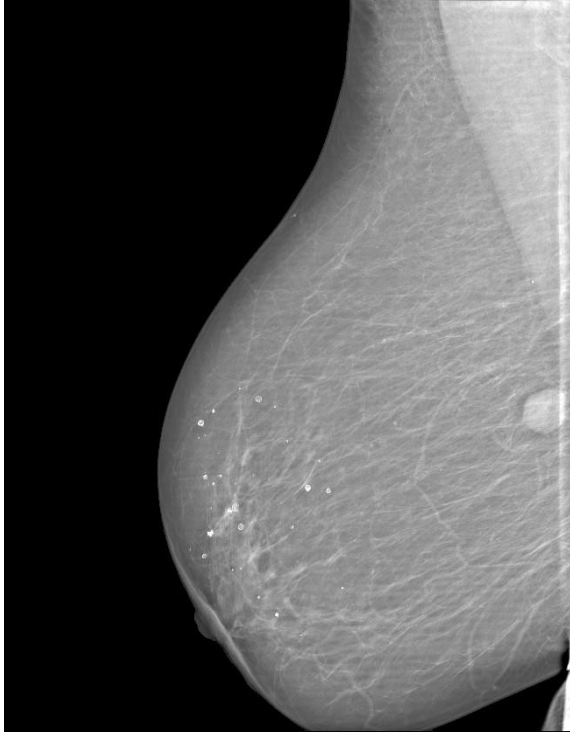


Figure 1: Mammographically a high density mass with 14x21 mm diameters and well circumscribed margins was noted.

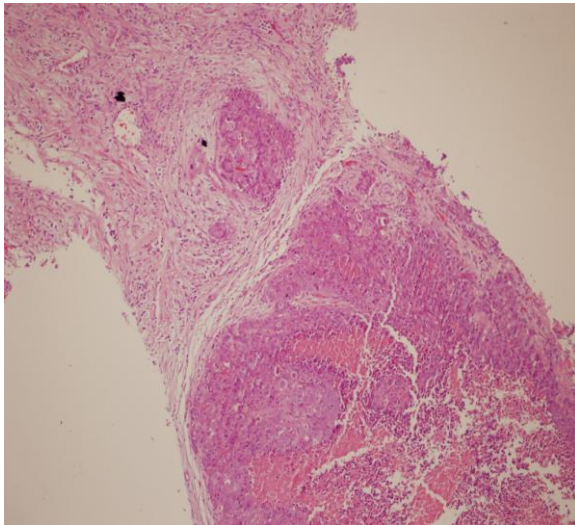


Figure 2: Neoplastic cell proliferation of tumor cells, within the mammary tissue. Stain: hematoxylin and eosin; magnification: 100×

changed to cisplatin and 5-Fluorouracil. After three cycles of the new chemotherapy the treatment stopped because of the poor performance status. After a few weeks she died.

Discussion

Metastatic tumors to the breast are very rare and generally show the widespread disease as in our case. In clinical series it

represents 0.5%-1.5% of all breast malignancies (1,2). The most primary cancers metastasis to breast are melanoma, leukemia, lymphoma, and cancer of the lung, stomach, prostate and ovary (3,4).

The first case of cervical carcinoma metastasis to breast was reported by Speert et al. in 1948 (5). Since that time only a few cases have been reported in the literature. Most of the cases present as a palpable, mobile and painless mass like a primary breast cancer.

The common mammographic appearance is a rounded mass with well-defined or slightly irregular margins that lack microcalcifications and are, therefore, indistinguishable from benign lesions such as a fibroadenoma (6,7). Absence of microcalcifications is considered a characteristic feature of metastatic lesions to the breast, with the exception of ovarian cancer (8). Ultrasound typically shows a hypoechoic or hyperechoic mass which is sometimes heterogeneous or poorly defined (8). Our patient's clinical and imaging findings were in concordance with prior reports in the literature.

There are no reliable or specific clinical or radiologic tests that can predict a tumor being metastatic rather than a primary lesion. So pathological assessment is mandatory, strongly helped by the clinical history. In our case histopathological examination demonstrated a less differentiated epidermoid carcinoma with no specific marker exists by immunohistochemistry. Previous cervical biopsy sample also helped us for the differential diagnosis.

Metastases to the breast have been associated with poor prognosis, with most patients die within the first year of diagnosis (9). The optimal management of cervical carcinoma with breast metastasis is unclear; most of the reports used palliative chemotherapy; sometimes completed with local treatments.

Conclusions

We reported an unusual metastatic site of cervical cancer. Patient's medical history helped us to make the correct diagnosis. When a clinician found a metastasis in the breast it is important to distinguish the primary site that treatment and prognosis depends on it.

References:



1. Amichetti M, Perani B, Boi S. Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology* 1990;47:257–60
2. Hajdu SI, Urban JA: Cancers metastatic to the breast. *Cancer* 1972;29:1691–96
3. Oksüzoglu B, Abalı H, Güler N, Baltalı E, Ozısık Y. Metastasis to the breast from non mammarian solid neoplasms: a report of five cases. *Med Oncol.* 2003;20:295–300
4. McCrea ES, Johnston C, Haney PJ. Metastasis to breast. *Am J Radiol* 1983;89:251-6
5. Speert H, Greeley AV. Cervical cancer with metastasis to breast. *Am J Obstet Gynecol* 1948;55:894–6
6. Vizcaıno I, Torregrosa A, Higuera V, et al. Metastasis to the breast from extramammary malignancies: a report of four cases and a review of literature. *Eur Radiol* 2001;11:1659–65
7. Deshpande AH, Munshi MM, Lele VR, Bobhate SK: Aspiration cytology of extramammary tumors metastatic to the breast. *Diag Cytopathol* 1999;21:319–23
8. Lee SH, Park JM, Kook SH, Han BK, Moon WK. Metastatic tumors to the breast: mammographic and ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med.* 2000, 19:257-62
9. Kumar L, Pokharel YH, Dawar R, Thulkar S: Cervical cancer metastatic to the breast: a case report and review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1999;11:414–6



Tail Gut Cyst - A Rare Cause of Retrorectal Mass: Case Report

Tail Gut Kisti – Retrorektal Kitlenin Nadir Bir Sebebi: Vaka Takdimi

Ümit Özçelik¹, Hüseyin Yüce Bircan¹, Halime Çevik², Şemsi Altaner³, Alp Demirağ¹

¹Baskent University School Of Medicine, Department Of General Surgery, Istanbul

²Baskent University School Of Medicine, Department Of Radiology, Istanbul

³Baskent University School Of Medicine, Department Of Pathology, Istanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.07.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.03016

ÖZET

Tail gut kistleri embriyonik hindgut kalıntılarından gelişen ve retrorektal bölgede yerleşen nadir konjenital lezyonlar olup sıklıkla orta yaşlı kadınlarda perirektal semptomlarla kendilerini gösterirler. Her ne kadar tail gut kistleri benign konjenital lezyonlar olsa da nadiren malign transformasyon bildirilmiştir. Bu vaka takdiminde hastaneye 2 aydır olan asemptomatik palpabl perirektal kitle ile başvuran 48 yaşında bir bayan hastayı sunduk. Tail gut kistinin radyolojik görünümü 3 lobülünden oluşmakta idi ve kombine perineal ve abdominal yaklaşım ile başarılı bir şekilde eksize edildi.

Anahtar Kelimeler: Retrorektal hamartoma, enterik kistler, perirektal kitle

ABSTRACT

Tail gut cysts are rare congenital lesions located in retrorectal area arising from the vestiges of the embryonic hindgut and often present in middle-aged women with perirectal symptoms. Although tail gut cysts are usually benign congenital lesions, malignant transformation has been rarely reported. In this case report we present a 48-year-old woman who was admitted to hospital with an asymptomatic palpable perirectal mass for two months. The radiological appearance of tail gut cyst was three lobulated and it was successfully excised with combined perineal and abdominal approaches.

Key words: Retrorectal hamartoma, enteric cysts, perirectal mass

Background

Retrorectal hamartomas or tail gut cysts are rare congenital lesions located in retrorectal area arising from the vestiges of the embryonic hindgut and often present in middle-aged women with perirectal symptoms (1, 2). Tail gut cysts have also been referred to as retrorectal cyst hamartoma, cyst of postanal intestine, tail gut vestiges, and rectal cyst (2).

Developmental cysts in the retrorectal area can be classified as epidermoid cyst, rectal duplication cyst and cystic hamartoma (tail gut cyst), according to the origin and histopathological features (3).

Although tail gut cysts are usually benign congenital lesions, malignant transformation has been rarely reported (3). Also these cysts have occasionally shown retrorectal abscess and rectal fistula (2). Therefore, early diagnosis is important. Tail gut cysts should be excluded from other lesions which may occur in the retrorectal area including teratomas, epidermal cysts, rectal duplication cysts, anal gland cysts, and anal gland carcinomas (2).

Because they are rare, differential diagnosis of these lesions may be difficult for

the pathologist. Tail gut cyst develops from embryological hindgut and usually occurs as a multiloculated cyst lined by squamous, transitional, or glandular epithelium.

Case Report

A 48 year-old woman was admitted to hospital with an asymptomatic palpable perirectal mass for two months. In digital rectal examination a perirectal 5x3 cm smooth mass was detected. A computed tomography (CT) scan of abdomen/pelvis showed a perirectal three-lobular cystic mass from perianal area to pelvis and measured as 5,1 cm x 3,6 cm, 4,2 x 3,4 cm and 8 x 5,1 cm respectively. Also a 4 x 3,4 cm right ovarian cyst was detected by CT scan (Figure 1). There was no obvious communication between the cysts and rectum. An abdominal magnetic resonance imaging (MRI) was also performed and showed similar findings (Figure 2, 3, 4).

The three-lobular cyst was totally excised with combined abdominal and perineal approaches (Picture 1 and 2). The patient was discharged at the postoperative 4th day without complications. Histopathologic examination showed multilocular cystic lesions with



mucoïd contents which were lined by columnar

and squamous epithelium supported by a

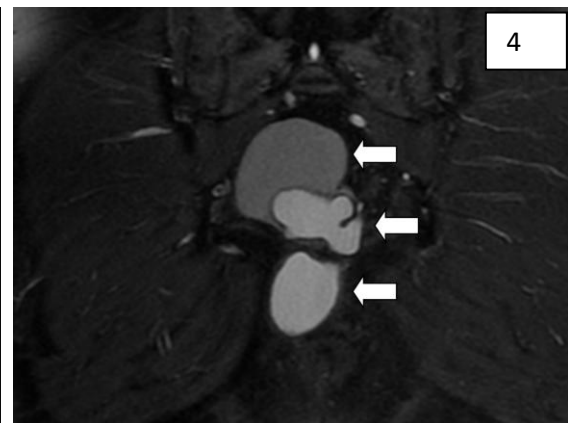
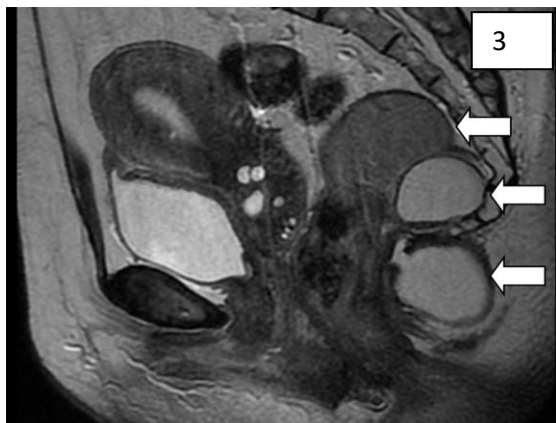
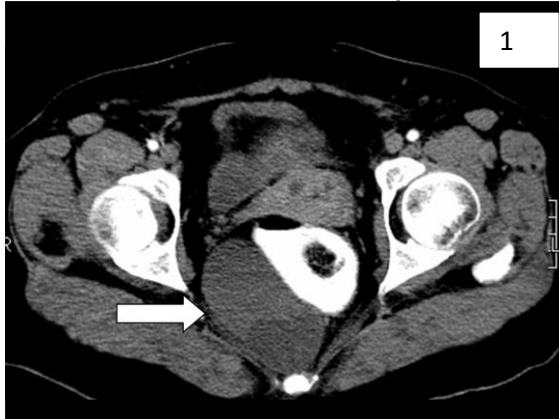


Figure 1: Right perirectal tail gut cyst. There was no obvious communication between the cyst and rectum and no bony destruction of the coccyx (postcontrast abdomen CT image). **Figure 2:** Infracoccygeal hypointense cystic lesion (axial postcontrast fat sat T1-weighted MRI image). **Figure 3:** Presacral, precoccygeal and infracoccygeal hyperintense cystic lesions (sagittal T2-weighted MRI image). **Figure 4:** Presacral, precoccygeal and infracoccygeal hyperintense cystic lesions (coronal fat sat T2-weighted MRI image).

fibroconnective tissue and skeletal muscle fibers and surrounding inflammatory cell infiltration including lymphocytes, histiocytes and plasma cells and foreign body-type giant cells (Picture 3 and 4).

Discussion

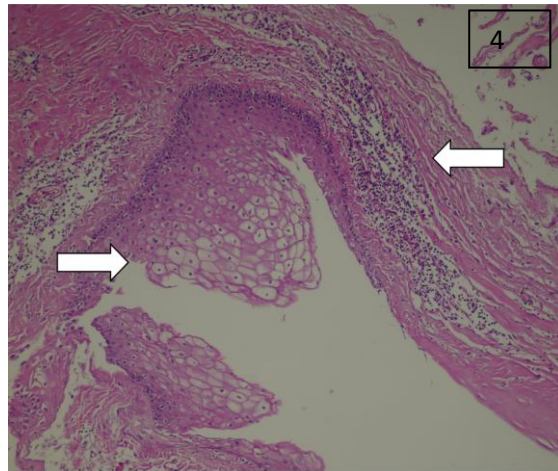
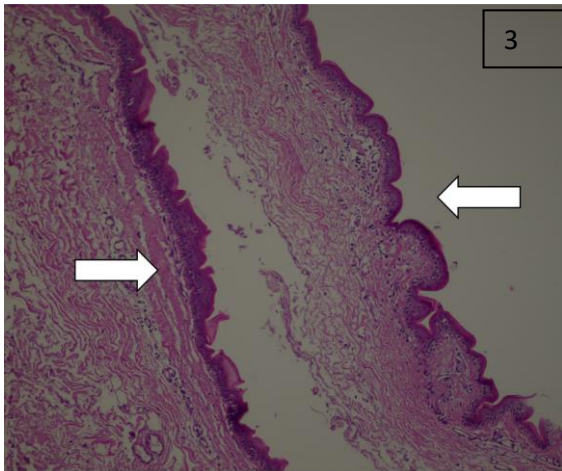
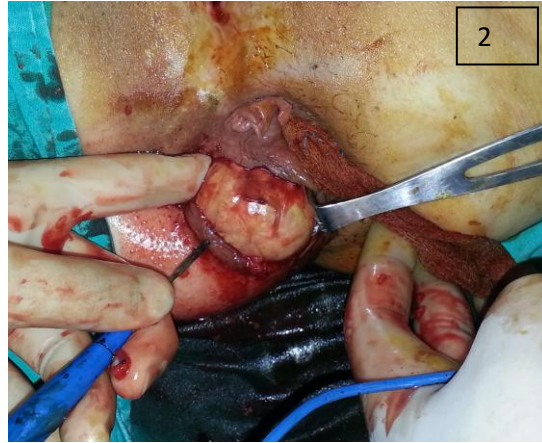
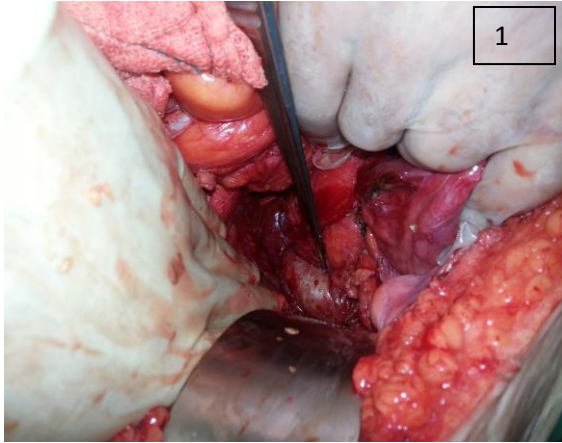
Tail gut cysts are rare developmental cysts that usually occur in the retrorectal space and are categorized under enteric cysts (1, 2, 3, 4). They are thought to arise from postanal primitive gut remnants because of the failure of regression of tailgut (2, 4). They are predominantly located in the presacral retrorectal space with anterior rectal displacement but in our case it was located in right perirectal area, displacing the rectum and anal canal to the left like Prasant *et al.*'s previous report (1, 6).

Teratomas, epidermal cysts, rectal duplication cysts, anal gland cysts and anal gland carcinomas should be considered in differential diagnosis (2, 7).

Tail gut cysts can be seen in all range groups but they are more common in middle-aged women (1, 2, 3). Most of the patients are asymptomatic and usually they are diagnosed incidentally (2). Symptoms are frequently related to compressive effects of mass as rectal fullness, constipation, abdominal and back pain, pain on defecation, rectal bleeding, and urinary frequency (2). Infection of the cyst, recurrent abscess and anal fistulas can also be seen (1, 2).

Most of the tail gut cysts are benign and rarely malignant transformation may occur (1, 2, 8). Malignancies associated with tail gut cysts are adenocarcinomas, carcinoid tumors, neuroendocrine carcinomas, endometrioid carcinoma, adenosquamous carcinoma, squamous cell carcinoma and sarcoma (2, 4, 9, 10). Tail gut cysts should be assessed for malignancy and they should be removed when diagnosed because precise diagnosis can only be made by histopathologic examination after surgical removal (2). Needle biopsy is not





Picture 1: Perirectal tail gut cyst (abdominal approach). **Picture 2:** Perianal tail gut cyst (perineal approach). **Picture 3:** Cyst wall, lined by columnar epithelium (H&E, x100). **Picture 4:** Mature squamous epithelium and surrounding inflammatory cell infiltration (H&E, x100).

advised because of potential false negative results and the risk of spillage into the pelvic cavity and seeding of the biopsy tract (2). It can only be considered for patients with high surgical risks (2).

Imaging modalities can be helpful in the differential diagnosis. Tail gut cysts are seen as well defined homogenous retrorectal masses in CT scan and most of them are multiloculated (2). They can appear more solid because of the keratinous or inflammatory debris within the cyst (2). Intralesional calcifications and bony destruction of coccyx or sacrum favor the diagnosis of teratoma or malignancy (2). They appear as hypointense lesions on T1-weighted MRI images and hyperintense lesions on T2-weighted MRI images (2). Irregular wall thickening and intermediate signal intensity on both T1 and T2-weighted MRI images can be clues of malignancy but MRI imaging is not the best

imaging modality for differentiating malignancy (2).

The prognosis of tail gut associated malignancies varies due to the factors such as time of the diagnosis, completeness of resection, tumor histology and grade (2). Adenocarcinomas have poor prognosis due to local recurrence and metastases than neuroendocrine or carcinoid tumors (2). Because of the difficulty on determining the tail gut cyst is benign or malignant and allowing definitive treatment of possible malignancy; early surgical removal is recommended (2).

In conclusion; it is important to consider tail gut cysts in the differential diagnosis of perirectal cysts and surgical intervention is needed when it is diagnosed in order to exclude malignancy.

Conflict of Interest: None



References

1. Prasant P, Uttam G, and Peacock M. Retrorectal hamartoma: A 'tail' of two cysts. *Indian J Radiol Imaging* 2010;20(2):129-31
2. Chhabra S, Wise S, Maloney-Patel N, Rezac C, Poplin E. Adenocarcinoma associated with tail gut cyst. *J Gastrointest Oncol* 2013;4(1):97-100
3. Dahan H, Arrivé L, Wendum D, Docou le Pointe H, Djouhri H, Tubiana JM. Retrorectal developmental cysts in adults: Clinical and radiologic-histopathologic review, differential diagnosis and treatment. *Radiographics* 2001;21:575-84
4. Cho BC, Kim NK, Lim BJ, et al. A carcinoembryonic antigen-secreting adenocarcinoma arising in tailgut cyst: clinical implications of carcinoembryonic antigen. *Yonsei Med J* 2005;46:555-61
5. Kang JW, Kim SH, Kim KW, Moon SK, Kim CJ, Chi JG. Unusual perirenal location of a tailgut cyst. *Korean J Radiol* 2002;3:267-70
6. Yand DM, Park CH, Jin W, et al. Tailgut cyst: MRI evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1519-23
7. Graadt van Roggen JF, Welvaart K, de Roos A, Offerhaus GJ, Hogendoorn PC. Adenocarcinoma arising within a tailgut cyst: clinicopathological description and follow up of an unusual case. *J Clin Pathol* 1999;52:310-2
8. Prasad AR, Amin MB, Randolph TL, Lee CS, Ma CK. Retrorectal cystic hamartoma: Report of 5 cases with malignancy arising in 2. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:725-9
9. Gönül II, Bağlan T, Pala I, Menteş B. Tailgut cysts: diagnostic challenge for both pathologists and clinicians. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1283-5
10. Menteş BB, Kurukahvecioğlu O, Ege B, et al. Retrorectal tumors: a case series. *Türk J Gastroenterol* 2008;19:40-4



Isolated Dural and Calvarial Metastasis in a patient with Breast Carcinoma: a Case Report

Meme Kanseri Hastada İzole Dural-Kalvaryal Metastaz: Olgu Sunumu

Bülent Kaya, Fatih Erdi, Fatih Keskin, Yaşar Karataş, Emir Kaan İzci, Gökhan Toğuşlu
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi:10/12/2014 Dergiye Kabul Tarihi:24/02/2015 Doi : 10.5505/aot.2015.18291

ÖZET:

Literatürde malign neoplazmların dural metastazları ile ilgili az bilgi bulunmaktadır. Kesin etyopatogenezi ve tedavi stratejileri tartışmalıdır. Dura matere en sık metastaz meme kanserinden olmaktadır. 41 yaşında bayan hasta kliniğimize baş ağrısı ve sol parietalde şişlik şikayeti ile başvurdu. Hasta 3 yıl önce infiltratif duktal kanser nedeni ile opere edilmişti. Sol kalvaryal ve dura metastazı tespit edildi ve sol parietal kraniotomi ile cerrahi rezeksiyon uygulandı. Hasta operasyondan sonra tüm beyin radyoterapi aldı. Bu yazıda kafatası ve duraya metastaz yapan bir kanser vakasını ve bu nadir hastalığın ana özelliklerini tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Dura, Metastaz, Kalvaryum, Meme, Kanser

ABSTRACT

There is little information about the dural metastasis of malignant neoplasms in the literature. The exact etiopathogenesis and treatment strategies are controversial. The most common site for breast cancer metastasis is dura matter. Forty one years old female patient admitted to our clinic with headache and left parietal swelling complaints. The patient was operated due to infiltrative ductal cancer three years ago. A left parietal calvarial and dural metastasis determined and surgically resected via left parietal craniotomy. The patient underwent whole brain radiotherapy after this operation. In this report we present an unusual case of cancer metastasis to the skull and dura and discuss the main features of this disease.

Key words: Dura, Metastasis, Calvarium, Breast, Cancer

Giriş

İntrakranial metastazlar en sık beyin parankimine olmakla beraber leptomeningeal ve dural bölgeye de olabilirler. İlerlemiş sistemik kanserli hastaların otopsilerinde %9 oranında intrakranial dural metastaz bildirilmiştir. Yine otopsi serilerinde sistemik malign neoplazmlara bağlı intrakranial metastaz oranı %24 olarak bildirilmektedir (1,2,3).

Dural metastazları da içeren intrakranial metastazlar, sistemik kanserli hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli sebeplerden biridir (1).

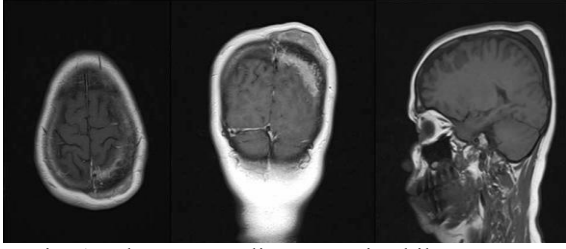
Dural metastazlar fokal nöbet, afazi, görme alanı defekti, hemiparezi gibi fokal bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, baş ağrısı, konfüzyon, hafıza kaybı, letarji ve kusma gibi sistemik bulgulara da neden olabilir (2). Literatürde kronik subdural hematoma gibi atipik bulgulara neden olan dural metastazlar da bildirilmiştir (3).

Biz burada sol parietal bölgede şişlik ve ağrı ile başvuran bir olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

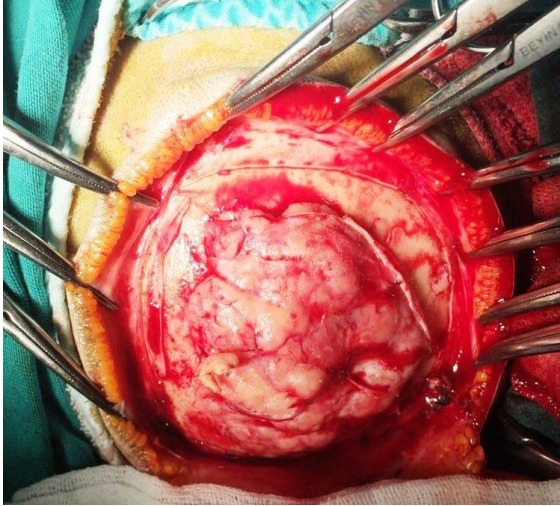
41 yaşında bayan hasta şiddetli baş ağrısı ve kafasında şişlik nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın tıbbi geçmişinden 2011 yılında meme kanseri tanısı ile opere edildiği öğrenildi. Hastanın histopatolojik tanısı grade 2 infiltratif duktal karsinom olarak gelmiş. İmmünohistokimyasal incelemede östrojen %80 (+++), progesteron %80 (+++), CEBB B2 (++), E-Cadherin (+) ekspresyonu saptanmış. Tümör T2N1M0 olarak evrelendirilmiş. Hasta neoadjuvan olarak 4 kür Adriamisin + Siklofosfamid ve 4 kür de Dosetaksel almış. Daha sonra opere edilerek sol radikal mastektomi uygulanmış. Takiben sol göğüs duvarı lenfatiklere 25 fraksiyonda 50 Gy küratif radyoterapi uygulanmış. Hastanın altı ay önce şiddetli baş ağrıları başlamış. Ağrıları analjezik ile geçiyormuş. Son 1 aydır başında

şişlik oluşmuş ve giderek büyümüş. Fizik muayenesinde sol pariyetal bölgede yaklaşık 3x3cm lik dokunulabilen ağrısız kitle mevcuttu. Nörolojik muayenesi normal idi. Tanısal amaçlı yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon seviyesinde durada yaklaşık 1 cm'ye yakın kalınlaşma ve belirgin kontrast tutulumu vardı. Ayrıca dura, kemik ve saçlı deriyi tutan metastatik yumuşak doku kitlesi görüldü (Resim 1).



Resim 1: Olgunun ameliyat öncesi çekilen kontrastlı aksiyel ve koronal, kontrastsız sagittal T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme kesitleri.

Hasta operasyona alındı. Duraya invaze kitle ve tümörle infiltratif kafatası bölgesi gross total olarak eksize edildi (Resim 2).



Resim 2: Tümörün intraoperatif görüntüsü.

Patolojik değerlendirme sonucunda infiltratif duktal karsinom metastazı olarak değerlendirildi. Kranioplasti uygulanmadı. Tüm vücut F-18 FDG PET/BT'sinde başka metastaz tespit edilmedi. Hastaya toplam 10 fraksiyonda 30 Gy tüm beyin palyatif RT uygulandı.

Tartışma

Dural metastazlar üzerinde çok çalışma yapılmamış bir konudur. Klinik prezantasyonlarının farklılık göstermesi ve klasik radyolojik bir tanımlaması olmaması nedeni ile tanı konulması zorluklar içermektedir. Ayırıcı tanısında menegiomlar, gliomlar, hipofiz adenomları, akustik nörinom gibi primer beyin tümörleri, serebral emboli, serebral tromboz gibi vasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar sayılabilir (4).

Literatürde dural metastaza en sık sebep olan kanserlerin sırası ile meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir. İlerlemiş sistemik kanserli hastaların otopsilerinde %9 oranında intrakranial dural metastaz bildirilmiştir (1,2,4). Bizim olgumuzda da bulunan infiltratif duktal karsinom en sık dural metastaza neden olan meme kanseri tipidir. Lobuler karsinomda dural metastaza neden olabilir (2,5).

Dural metastazların etyolojisinde primer tümöre bağlı olarak 2 tip gelişim mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi meme ve prostat kanserinde olduğu gibi kafatası kemiklerine olan direkt metastazların duraya uzanımı ve ikinci olarak akciğer kanserinde olduğu gibi lenf yolu ile yayılım olabilir (6). Dural metastazların en sık hematogen yolla olduğunu ileri süren çalışmalarda mevcuttur (7). Olgumuzda başka organ tutulumu olmaması ve primer kanser odağının meme olması nedeni ile metastazın kafatası kemiğinden direk invazyon yolu ile olduğu düşünülmektedir. Ayrıca meme kanserinin başkaca metastaz bölgesi olmadan ilk olarak kraniyal kemik ve dural metastaz ile kendini göstermesi açısından ilginç bir olgudur. Beyin parankim metastazı sık görülebilirse de izole kalvaryal kemik metastazı ve dura invazyonu nadirdir (1,2,4).

Dural metastazlı hastalarda çok farklı klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Dural metastazlar fokal nöbet, afazi, görme alanı defekti, hemiparezi gibi fokal bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, baş ağrısı, konfüzyon, hafıza kaybı, letarji ve kusma gibi sistemik bulgularla da ortaya çıkabilir (2).

Olgumuzda baş ağrısı ve başındaki şişlik dışında bir bulgu yoktu. Nörolojik muayenesi intaktı. Dural metastaz tanısı tomografi, MRG, MRG spektroskopisi gibi gelişen görüntüleme

yöntemleri ile kolaylaşmıştır (1,8,10). Bu nedenle bu olgulara günümüzde daha çabuk tanı konulabilmektedir.

Dural metastazlara yaklaşımlar primer kanser tipine göre değişmektedir. Tedavi yöntemi standardize edilmemiştir. Ancak tedavi yöntemleri arasında cerrahi tedavinin yanı sıra tek başına radyoterapi, tek başına kemoterapi, radyo-kemo terapi kombinasyonu veya sadece destek tedavisi sayılabilir (1).

Dural metastazlara yaklaşımda metastaz sayısı ve lezyon bölgesinin cerrahiye uygunluğu da cerrahi planlamasında önemli kriterlerdir (6). Olgumuzda metastaz odağının tek olması ve cerrahi olarak ulaşılabilir bir bölgede olması nedeni ile cerrahi uygulanmıştır. Kitlenin kemiğe ve duraya invaze olduğu görülmüş ve kemik, duraya invaze olan tümör totale yakın eksize edilmiştir.

Sonuç olarak özellikle meme kanserli hastalarda dural metastazlar gelişebilmektedir. Meme kanserli hastaların takibinde nörolojik belirti olması halinde dural metastaz tanısı akılda tutulmalıdır. Bu metastazlarla ilgili yapılacak geniş çaplı çalışmalar tedavi yaklaşımlarında gelişmeler sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yok Kaynaklar

1. NayakL, Abrey LE, Iwamoto FM. Intracranial Dural Metastases.Cancer 2009;115(9):1947-53
2. Higashi H, Fukutomi T, Watanabe T, Adachi I, Narabayashi, M, Shibui S, et al. Seven cases of breast cancer recurrence limited to the central nervous system without other visceral metastases. Breast Cancer 2000;7(2):153-56
3. Tseng SH, Liao CC, Lin SM, Chen Y, Shun CT. Dural metastasis in patients with malignant neoplasm and chronic subdural hematoma. Acta Neurol Scand 2003;108(1):43-6
4. Maroldi R, Ambrosi C, FarinaD. Metastatic disease of the brain: Extra-axial metastases (skull, dura, leptomeningeal) and tumour spread. European Radiology 2005;15(3):617-26
5. Tham Y. L, Sexton K, KramerR, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. Cancer 2006;107(4): 696-704
6. Agarwal B, Das P, Nasim M. Dural Metastatic Cancer From Primary Breast Carcinoma.Int J Neurosci. 2010;120(6):442-6
7. Kleinschmidt-DeMasters BK. Dural metastases. A retrospective surgical and autopsy series. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2001;125(7):880-887
8. Bendszus M, Warmuth-Metz M, Burger R, Klein R, Tonn JC, Solymosi L. Diagnosing dural metastases: The value of 1H magnetic resonance spectroscopy. Neuroradiology 2001;43(4):285-89
9. Sijens PE, Oudkerk M, Bendszus M, Warmuth-Metz M, Burger R, Klein R, et al. Diagnosing dural metastases. Neuroradiology 2002;44(3): 275

Spinal Leptomeningeal Metastasis from Gastric Cancer: Case Report

Mide Kanserine Bağlı Spinal Leptomeningeal Metastaz: Olgu Sunumu

Suna Çokmert¹, Latife Doğanay², Burak Paköz³, Alper Yüksel⁴, Emrah Gezer¹, Mehmet Niyazi Alakavuklar¹

¹Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İzmir

²Kent Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

³Kent Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İzmir

⁴Kent Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20/01/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 22/02/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.02419

ÖZET

Leptomeninksler, solid tümörlerde nadir rastlanılan bir metastaz bölgesidir. Leptomeningeal metastaz'a en sık neden olan tümörler; meme kanseri, akciğer kanseri, melanom ve lösemi-lenfomalardır. Mide kanserine bağlı leptomeningeal metastaz, oldukça nadir görülen ancak hızlı seyirli ve kötü prognozlu bir tablodur. Tanı beyin omurilik sıvısının biokimyasal ve sitolojik incelenmesi ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Leptomeningeal metastaz tedavisinde intratekal kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içeren çeşitli seçenekler vardır. Bu yazıda spinal leptomeningeal metastaza yol açan metastatik mide kanserli bir kadın hastayı sunduk. Godalinyumlu kranial manyetik rezonans görüntülemesinde patoloji saptanmazken, torakal spinal vertebra manyetik rezonans görüntülemesinde Th1-6 düzeyinde leptomeningeal tutulum izlendi. Beyin-omurilik sıvısının sitolojik incelenmesi taşı yüzük hücrelerine benzeyen tümör hücrelerini saptadı. Bulgular leptomeningeal metastaz ile uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: Menengial karsinomatosis, Mide; Kanser

ABSTRACT

Leptomeninges are a rare region for metastasis in solid tumors. The most common causes of leptomeningeal metastasis are breast cancer, lung cancer, melanoma and leukemia-lymphomas. Leptomeningeal metastasis associated with gastric cancer is an exceedingly rare condition but it is rapidly progressive and poor prognosis. It is diagnosed with biochemical and cytological examination of the cerebrospinal fluid and imaging. There are several treatment options for patients with LMC, including intrathecal chemotherapy with or without radiotherapy. In this report, we present a women with metastatic gastric cancer leading to spinal leptomeningeal metastasis. While magnetic resonance imaging of the brain showed no pathology, magnetic resonance imaging of the thoracic spinal vertebrae showed leptomeningeal enhancement of Th1-6 level. Cytological examination of the cerebrospinal fluid revealed the tumor cells like signet ring cell. These findings were consistent with leptomeningeal metastasis.

Key words: Meningeal Carcinomatosis, Gastric; Cancer

Giriş

Leptomeningeal karsinomatosis (LMK), tümör hücrelerinin leptomeningeal mesafeye yayılımı ve çoğalmasdır. Leptomeningeal metastaz (LMM), solid kanserlerin % 3 ila % 8'inde ortaya çıktığı tahmin edilen nadir bir durumdur (1). Leptomeninkslere en sık metastaz yapan kanserler; meme, akciğer, melanoma, lenfoma ve lösemilerdir (1,2). Mide kanserine bağlı leptomeninks metastazı ise, insidensi % 0.14-0.24 olarak bildirilen oldukça nadir bir durumdur (1,3). Prognoz oldukça kötü olup, tanıdan genellikle 4-7 hafta içinde ölümler sonuçlanmaktadır. Tanı beyin omurilik

sıvısının (BOS) biokimyasal ve sitolojik incelenmesi ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavide intratekal kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (1,2,3). Bu yazıda mide adenokarsinomuna bağlı spinal leptomeningeal metastazı olan olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu:

48 yaşında bayan hastanın, 2 aydır var olan bulantı ve kilo kaybı yakınmaları ile yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde, mide korpus kısmında kitle izlenmiş ve kitleden alınan biyopsi ile adeno kanser tanısı konulmuş. Bu tanı ile 2013 yılı

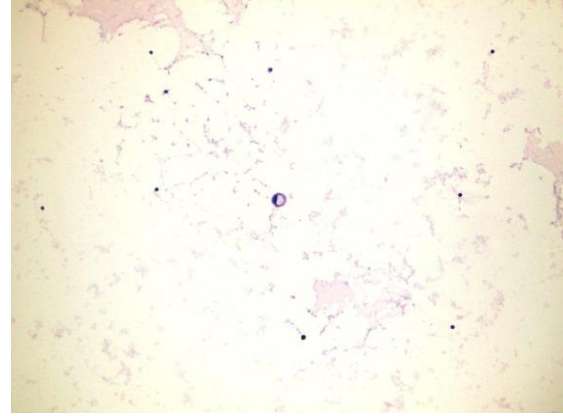


haziran ayında onkoloji bölümüne başvuran hastanın bulantı ve kilo kaybı yakınmalarına ek olarak, yaklaşık 6 aydır var olan sırt, bel bölgesi ve karın sağ tarafında ağrı yakınmaları mevcuttu.

Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde, epigastriumda palpasyonla ağrı, vertebra boyunca bası yapılan kemik bölgelerinde ağrı tespit edildi, karaciğer total vertikal uzunluğu cm ve palpasyon ağırlı idi. Laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmadı. Hastada metastatik hastalık varlığı düşünülerek ve evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografi (PET CT) görüntülemeye; mide korpus kısmında suvmax değeri 16 olan 5,6 cm büyüklüğünde kitle, karaciğerde ve vertebralarda çok sayıda metastaz saptandı. Metastatik mide kanseri tanısıyla dosetaksel, sisplatin, 5-fluorurasil (DCF) kemoterapisi başlanan hastada, 2 kür tedavi sonrası semptomlarda özellikle de karın sağ tarafta ağrı yakınmasında artma nedeniyle batin ultrasonografi (USG) tetkiki yapıldı; karaciğerdeki lezyonlarda sayı ve boyut olarak artış tespit edildi.

Üst batin bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılarak, tomografi görüntülerinin tedavi öncesi yapılan PET CT görüntüleri ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi ile karaciğerdeki metastazda progresyonun teyid edilmesi neticesinde tedavi FOLFOX protokolü (5-fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin) ile değiştirildi. Bu tedavinin ilk kür uygulaması sonrası baş ağrısı, tüm vücutta ağrı, bulantı ve kusma yakınmalarında şiddetlenme görülen hastaya beyin metastazı şüphesi ile kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapıldı; kranial parankim veya beyin zarlarında metastaz bulgusu izlenmedi. Yakınmaları artarak devam eden ve ağrı kesici tedavilere yanıt alınamayan hastada, baş ağrısı ve bulantı-kusma yakınmalarının şiddetlenmesinden 5 gün sonra ense sertliği tespit edilmesi üzerine lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapıldı. Ponksiyon sırasında BOS basıncı yüksek olarak değerlendirildi, BOS incelemesinde protein 492 mg/dl (normal değerleri 15-45 mg/dl), sodyum 138 mmol/L (normal değerleri 142-150 mmol/L) ve glukoz 3 mg/dl (normal değerleri 50-80 mg/dl) olarak bulundu. BOS'un sitolojik incelemesinde taşlı yüzük görünümünde adeno kanser hücresi

izlendi ve mide kanserinin metastazı olarak değerlendirildi (Resim 1). Steroid tedavisi başlanan hastada, nörolojik tabloda hızlı bir ilerleme ile idrar ve gaita inkontinansı ve sol hemiparezi tablosu gelişmesi üzerine spinal dorsal MRG tetkiki yapıldı; T1-T6 düzeyleri arasında spinal kord posteriorunda leptomenenjit ile uyumlu ince leptomeningeal tutulumlar saptandı (Resim 2). Radyoterapi için hazırlık yapılırken hasta ani gelişen solunum ve dolaşım durması nedeniyle kaybedildi.



Resim 1: Beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesinde taşlı yüzük görünümünde hücre (okla işaretli hücre)



Resim 2: Servikal spinal manyetik rezonans görüntüleme'de, T1-T6 düzeyleri arasında spinal kord posteriorunda leptomenenjit ile uyumlu ince



leptomeningeal tutulumlar (okla işaretli bölgeler)

Tartışma:

Leptomeningeal karsinomatosis, agresif seyirli ve kısa sürede gürültülü nörolojik tablo ile hastayı ölüme götürebilen bir tablodur. Tüm solid kanserlerde görülme sıklığı % 3-8 olarak bildirilse de (1), otopsi serilerinde bu oran % 20'lere ulaşmaktadır (2,3). Mide kanserine bağlı LMM oldukça nadir bir durumdur; Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mide kanserine bağlı LMM insidensi % 0.06 olarak bildirilirken (4), Lee ve arkadaşları, 11.335 mide kanseri hastası içinde LMM insidensini % 0.17 olarak tespit etmişlerdir (1).

Mide kanserine bağlı LMM, genellikle karaciğer, akciğer, kemik gibi uzak organ metastazlarına eşlik etse de (2,3,4), erken evre mide kanserli bir olguda da LMM bildirilmiştir (5). Mide kanseri tanısından LMM tanısına kadar geçen süre, değişken olmakla beraber 12 ay olarak bildirilmektedir (6). Hastamızda da tanı anında yaygın karaciğer ve vertebral kemiklerde sklerotik metastazlar izlenmekteydi ve mide kanseri tanısı ile LMM teşhisi arasındaki süre 11 aydı.

Leptomeningeal metastaz gelişimine bağlı semptomlar, genellikle hastalığın kendisine bağlı veya tedavisi sırasında görülebilen yan etkilere benzer olması nedeniyle dikkati çekmeyebilmektedir. En sık görülen semptomlar, baş ağrısı, bulantı, kusma, ilerleyici güçsüzlük ve işitme kaybıdır (5-8). Hastamızda da benzer şekilde, şiddetli baş ağrısı, tüm vücutta ağrı ve şiddetli bulantı ve kusma şeklinde başlayan semptomlar, klinikte ense sertliğinin gelişimi, ilerleyici güçsüzlük ve sol hemiparezi, idrar-gaita inkontinansı şeklinde hızlı bir ilerleme göstermiştir.

LMM tanısı BOS'un sitolojik incelemesi ve görüntüleme tetkikleri ile konulmaktadır (7,8). Lomber ponksiyon sırasında BOS basıncı artmış olarak izlenir ve biokimyasal olarak protein miktarı artarken glikoz düzeyi düşük olarak tespit edilmektedir, yanı sıra hücresel pleositoz ve tümör hücrelerinin varlığı izlenmektedir (1,7). Hastaların üçte birinde ilk ponksiyon ve BOS örneğinin diagnostik olmadığı saptanmıştır; Wasserstrom arkadaşları, ilk BOS örneklemeinin diagnostik açıdan duyarlılığını % 54, tekrarlayan örneklemelerde ise % 91'e

ulaştığını bildirmişlerdir (8). Biz hastamızda ilk BOS örneklemeinde gerek biyokimyasal gerekse de sitolojik olarak tanıya ulaşabildik. Literatürde bildirilen vakaların büyük kısmında leptomeningeal metastaza neden olan mide ca histolojik alt tipi, taşlı yüzük hücreli olarak izlenmektedir (1,9). Bizim vakamızda ise histolojik tip adeno kanser olarak tespit edilmekle beraber BOS sitolojisinde tespit edilen hücrede taşlı yüzük görünümü mevcuttu.

Görüntüleme tetkikleri olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir ancak MRG, BT'ye göre daha üstündür. LMM tanısında MRG sensitivitesinin % 65-75 arasında olduğu bildirilmektedir (6,10). Hastamızda nörolojik bulguların başlaması sırasında yapılan gadolinyumlu kranial MRG'de, LMM saptanmamış olup, BOS'un biokimyasal ve sitolojik incelemesi ile tanı konulabilmiştir. Hastamızda nörolojik bulguların hızla ilerlemesini takiben, sol hemiparezi ve idrar-gaita inkontinansı gelişimi nedeniyle servikal spinal MRG tetkiki yapılmış ve LMM bu tetkikte tespit edilebilmiştir.

Mide kanserine bağlı LMM gelişiminde; arteriel dolaşım, Batson'un venöz plexusunda retrograd akım, perinöral, perivasküler alanlar ya da lenfatikler yoluyla yayılım ve primer tümör ya da kemik metastazlarından direkt yayılım gibi çeşitli yollar ileri sürülmektedir (10,11). Hastamızda nörolojik semptomların başladığı anda, radyolojik olarak kranial parankimal ya da meningeal metastazın olmaması ve spinal leptomeningeal tutulumun olması vertebral kemik metastazlarından perivenöz yayılım ya da subaraknoid alana Batson'ın venöz plexusu yoluyla yayılımı düşündürmektedir.

LMM tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur; sistemik kemoterapi, ilaçların kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle etkili değildir. Bu nedenle kemoterapötiklerin direkt olarak intratekal (İT) bölgeye uygulanması önerilmektedir. İT kemoterapide uygulanan ilaçlar metotreksat, sitarabin, tiotepa ve steroidler olup en sık tercih edilen ajan metotreksattır (12). İntratekal kemoterapiye kraniospinal radyoterapi (RT) tedavisi eklenebilir. Tek başına İT kemoterapi veya İT kemoterapi ile beraber RT tedavilerine rağmen prognoz kötüdür.



Sonuç olarak; mide kanserine bağlı LMM nadir görülen, hızlı seyirli ve ölümcül bir durumdur. Kemoterapi uygulanması sırasında tedaviye dirençli bulantı-kusma ve baş ağrısı yakınması olan mide kanserli hastalarda leptomeningeal metastaz olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve radyolojik olarak kranial yanısıra spinal bölge de araştırılmalıdır. Radyolojik olarak tanı konulamayan durumlarda BOS incelemesinin tanısal açıdan önemi unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar:

- 1-) Lee JL, Kang YK, Kim TW, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol.* 2004;66 (1-2):167-74.
- 2-) Pavlidis N: The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2004;15(4):285-91.
- 3-) Oh SY, Lee SJ, Lee J, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol.* 2009;15 (40):5086-90
- 4-) Kim M. Intracranial involvement by metastatic advanced gastric carcinoma. *J Neurooncol.* 1999;43 (1):59-62.
- 5-) Park KK, Yang SI, Seo KW, Kim YO, Yoon KY. A case of metastatic leptomeningeal carcinomatosis from early gastric carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology.* 2012;3; 10:74
- 6-) Lisenko Y, Kumar AJ, Yao J, Ajani J, Ho L. Leptomeningeal carcinomatosis originating from gastric cancer. *Am J Clin Oncol.* 2003;26 (2):165-70.

- 7-) Lee HG, Lee B, Kim SM, Suh BJ, Yu HJ. A Case of Gastric Adenocarcinoma Presenting as Meningeal Carcinomatosis. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2007;22 (4):304-07.
- 8-) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer.* 1982;49 (4):759-72.
- 9-) Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R, Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2005;103 (11):2355-62.
- 10-) Braeuninger S, Mawrin C, Malfertheiner P et al. Gastric adenocarcinoma with leptomeningeal carcinomatosis as the presenting manifestation: an autopsy case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(5):577-79
- 11-) Batson OV: The role of vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med.* 1942; 16:38-45.
- 12-) Gülcan B, Asuman E, Burçak K, Erdem G. Leptomeningeal carcinomatosis of gastric adenocarcinoma. *Türk J Gastroenterol.* 2011;22 (2):195-98

