

Extremity localized intramuscular hemangiomas, follow up or surgery?

Ekstremitte yerleşimli intramüsküler hemanjiyomlarda takip mi? cerrahi mi?

İsmail Burak Atalay¹, Yaman Karakoç¹, Selçuk Yılmaz¹, Murat Arıkan¹, Emre Özanzağan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:29/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:13/10/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.84755](https://doi.org/10.5505/aot.2015.84755)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ekstremitte yerleşimli kas içi hemanjiyom tanılı, takip ve tedavisi yapılmış 44 hastanın geriye dönük analizi incelenmiştir

Yöntem ve Gereçler: Hastaların 25'i kadın, 19'u erkek idi. Hemanjiomların 22'si uylukta, 8'i bacadaki, 6'sı önkolda, 4'ü dirsekte, 2'si üst kolda, biri omuzda ve biri popliteal bölgede idi. Malignite şüphesi olan 10 hastaya tru-cut biyopsi yapıldı. Diğer hastalara klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Hastaların 32'si izleme alınırken, 12'sine cerrahi eksizyon uygulandı.

Bulgular: Hiçbir hastada ameliyat içi istenmeyen durum olmadı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon uygulandı. Postoperatif takiplerde 1 hastada enfeksiyon, 2 hastada nüks saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Semptomatik ekstremitte yerleşimli kas içi hemanjiyomlarda kitlede progresyon olması, ekstremitte fonksiyon bozukluğu olması, malignite şüphesi ve giderilemeyen ağrı durumları dışında, izlemin güncel tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İntramüsküler (kas içi) hemanjiyom, cerrahi.

ABSTRACT

Introduction: In this study, we evaluated the retrospective analysis of 44 patients with the diagnosis of extremity located intramuscular hemangiomas.

Methods: Twenty five of the patients were female, and nineteen male. Twenty two of the hemangiomas were in thigh, 8 were in cruris, 6 were in forearm, 4 in elbow, 2 in arm, one in shoulder, one in popliteal area. Tru-cut biopsies were performed to ten of them who had malignancy potential. The other patients were diagnosed with clinical and radiological signs. Thirty two patients were followed up. Twelve were treated with total excision.

Results: No intra operative complications were recorded. Three patients were treated with embolization, one patient was recorded with local infection, two were recorded with recurrence

Discussion and Conclusion: The current treatment of the symptomatic extremity located intramuscular hemangiomas is conservative follow up, if the patient has not progressive mass, extremity dysfunction, malignancy suspicion or intractable pain.

Key words: intramuscular hemangioma, surgery.

Giriş

Hemanjiomlar hayatın ilk 10 yılının en sık rastlanılan tümörlerinden olup genellikle cilt ve mukozal yüzeylerde izlenirler. İskelet kasından köken alan hemanjiomlar ise nadir görülüp tüm hemanjiomların %1 inden azını oluştururlar. Hemanjiomların etiyolojisi belli olmayıp Godanich ve Capanacci gibi bazı yazarlar lezyonu hamartom, Mulliken gibi bazı yazarlar ise lezyonu vasküler tümör olarak kabul etmektedir (1,2).

İntramüsküler (kas içi) hemanjiom tanımı ilk kez 1843'te Liston tarafından yapılmıştır. 1867'de Virchow ilk vertebral

hemanjiom vakasını yayınlamıştır (3). Lezyon genellikle genç yaş grubunda görülmekte olup, hastaların %80-90'ı 30 yaş altındadır. Kadın-erkek cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla alt ekstremitelerde ve özellikle de uylukta ele gelen kitle olarak görülür. Kitle üzerindeki ciltte renk değişikliği bulunmaz. Oldukça nadir görülen intramüsküler hemanjiomlar tüm benign vasküler tümörlerin %0.8'ini oluşturur.

Hastalar sıklıkla yumuşak dokuda kitle, aktiviteyle artan ağrı ve şişlik şikayetiyle başvurur (2,4,6). Tanıda manyetik rezonans incelemiden yararlanılmaktadır. Tedavi lezyonun yerleşim yerine, sınırlarına, hastanın yaşına göre farklılık göstermekte olup,



tedavide izlem, kortikosteroidler, kriyoterapi uygulaması, sklerozan ajan enjeksiyonu, arter ligasyonu, embolizasyon ve cerrahi eksizyon seçenekler arasındadır (5,7).

Bu çalışmada kliniğimizde tanısı konulan 44 intramüsküler hemanjiomlu olguyu retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2003-2013 tarihleri arasında takip ve tedavisi yapılan 44 ekstremitte yerleşimli intramüsküler hemanjiom olgusu klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları yönünden değerlendirilmiştir.

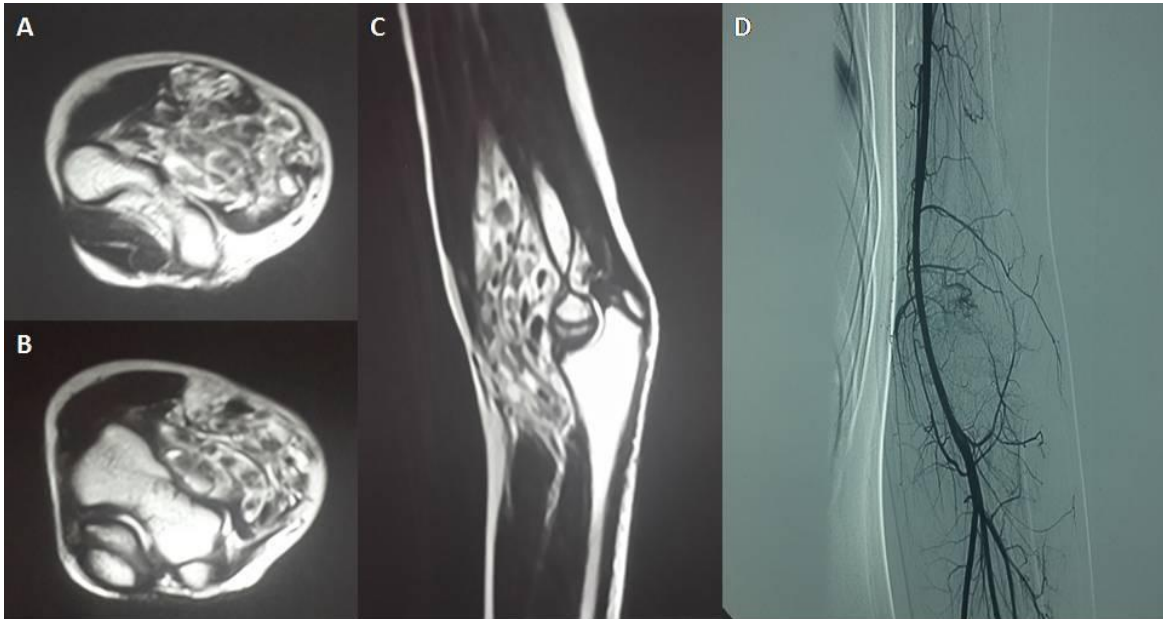
Hastalarımızın 25'i kadın, 19'u erkek olup ortalama yaş 27.3 (3-56) olarak bulundu. Lezyonların yerleşimi 13 olguda üst ekstremitte (%29.5) , 31 olguda alt ekstremitte (%70.5) idi. Üst ekstremitte yerleşimli olanların 6'sı önkol, 4'ü dirsek, 1'i omuz, 2'si ise üst kol yerleşimli idi. Alt ekstremitte hemanjiomlarının ise 22'si uyluk, 8'i kruris ve 1'i de popliteal bölge yerleşimli idi. Uyluk yerleşimi %50 görülme sıklığı ile en sık görülen bölge idi (Resim 1). Hastaların tamamı ilgili ekstremitede özellikle egzersizle artan ağrı ve şişlik şikâyetiyle geldi. 5 cm'den, büyük derin yerleşimli olan olgulara malignite şüphesi ile

tru-cut biyopsi yapıldı. Diğer hastalara klinik ve radyolojik yöntemlerle tanı konuldu. Direkt grafilerde patolojik bulgu saptanmadı. Manyetik rezonans incelemelerde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lobüle yapıli heterojen kitle lezyonu saptandı.

Bulgular

İzleme alınan 32 olgu aktivite kısıtlama ve non steroidal anti-inflamatuar tedaviye alınarak 6 aylık periyodlarla kontrole çağrıldı. 12 tanesine geniş cerrahi eksizyon uygulandı. İzleme alınanlardan dirsek yerleşimli olan bir hastaya (Resim 2) dirsek eklem hareketlerinde kısıtlılık olması; omuz ve popliteal yerleşimli olan 2 hastaya ise kitlede progresyon olması nedeniyle cerrahi uygulandı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon sonrası geniş cerrahi eksizyon yapıldı. Hastaların ortalama takip süresi 52 ay (12-120) idi. Ameliyat sonrası takiplerde yara yeri enfeksiyonu görülen 1 hastaya debridman ve parenteral antibiyotik tedavisi uygulandı.

Cerrahi uygulanan hastaların tamamında ağrı şikâyetinde gerileme saptandı. Postoperatif dönemde damar-sinir yaralanmasına ait komplikasyon olmadı. Takiplerde uyluk yerleşimli 2 hastaya nüks nedeniyle re-eksizyon uygulandı.



Resim 1: A-B.Aksiyel MR görüntüsünde yüksek sinyalli kıvrımlı alanlar, vasküler kanallardaki yavaş kan akımının göstergesi. C. Sagittal mr görüntüsünde kubital bölgedeki sinyal artışı gösteren lezyon D. Ekstremitte anjiyografide vaskülarizasyon artışı görünümü





Resim 2: A-B. Uyluk distalde intramuskuler hemanjiom tanısı olan hastanın aksiyel ve sagittal mr görüntüleri. C-D. Hastanın 5 yıllık takip sonrası kontrol aksiyel ve sagittal mr görüntüleri E-F. Hastanın 10 yıllık takip sonrası kontrol aksiyel ve sagittal mr görüntüleri

Tartışma

Hemanjiomlar en sık görülen yumuşak doku tümörleridir. Sıklıkla cilt, cilt altı doku, dalak ve karaciğerde görülürken, kas içinde, ekstremitelerde ve göğüs duvarında nadiren görülür (1,8).

Intramusküler hemanjiom ilk kez 1843'te Liston tarafından tanımlanmış, Virchow ise 1867'de ilk vertebral hemanjiom vakasını yayınlamıştır (6,8). Lezyon genellikle genç yaş grubunda görülmekte olup, hastaların %80-90'ı 30 yaş altındadır. Kadın-erkek cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla alt ekstremitelerde ve özellikle de uylukta ele gelen kitle olarak görülür. Kitle üzerindeki ciltte renk değişikliği bulunmaz. Oldukça nadir görülen intramusküler hemanjiomlar tüm benign vasküler tümörlerin %0.8'ini oluşturur (5,9,10). Malignleşme potansiyelleri yoktur. Ekstremitte ağrısında nadiren akla gelirler. Klinik olarak genelde asemptomatik olabilecekleri gibi yumuşak dokuda ele gelen kitle ve ağrı ile kendini belli ederler. Kitle

üzerinde izole pulsasyon alınabilir. Ekstremitte sarkıtıldığında şişlikte artış ve kaldırıldığında ise kitle büyüklüğünde azalma görülebilir. İlgili bölgede kas kontraktürü ve kas güçsüzlüğü gelişebilir (11). Aktivite sonrası artış gösteren kronik ekstremitte ağrısı ile yeni ele gelen kitle varlığı intramusküler hemanjiomlar için tipiktir. Egzersiz sonrası vasküler genişlemeye bağlı hemanjioma doğru kan akımındaki çoğalma ağrıda artışa neden olur (6,12,13).

Tanıda manyetik rezonans incelemiden yararlanılmaktadır. Manyetik rezonans incelemede T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal tutulumlu lobüle alanlar görülür. T2A görüntülerde fibröz dokuyu, hızlı kan akımı olan vasküler yapıları veya fokal kalsifikasyonları temsil eden noktasal veya retiküler tarzda düşük sinyalli alanlar bulunabilir. Direk grafilerde % 25 oranında kalsifiye flebolitler görülebilir. Bazı kompleks lezyonlarda cerrahi eksizyon veya embolizasyon kararı vermek için anjiyografi faydalı olabilir (13,14). Tedavide izlem,



sistemik kortikosteroid kullanımı, kriyoterapi uygulaması, sklerozan ajan enjeksiyonu, arter ligasyonu, embolizasyon ve cerrahi eksizyon seçenekler arasındadır (7,8).

Bütün izole intramüsküler hemanjiomlarda konservatif tedavi ve izlem ilk seçenektir. Tümör boyutlarında hızlı artış, tedaviye yanıtı az inatçı ağrı, kozmetik ya da fonksiyonel bozukluk, ani gelişen trombositopeni, ciltte lokal nekroz riski, kitelde malignite şüphesi olması durumunda cerrahi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulabilir.(13,15). Hemanjiomların kompleks ve infiltratif yapısından dolayı cerrahi eksizyon uygulanacak hastalarda çevre normal kas dokusu da cerrahi eksizyon sınırlarına dahil edilmelidir. Yetersiz cerrahi uygulanan olgularda nüks ihtimali yüksek olup, iyi sınırlı, tek kas grubunda yerleşmiş, çevre dokulara minimal invazyon gösteren olgular cerrahi eksizyon açısından uygun olan hastalardır (15). Cerrahi sonrası rekürrens oranı % 18 ile % 61 arasında değişmektedir.

Cerrahi eksizyonun en sık görülen komplikasyonu ise kanamadır (13,16).

Cerrahi dışı tedavi yöntemleri ise yan etkileri ve uzun dönem başarısız sonuçları nedeniyle nadiren tercih edilmektedir. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda skleroterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve embolizasyondan yararlanılabilir (6,13). Özellikle çıkarılamayan lezyonlarda embolizasyon ağrı kontrolü yapması, cerrahi esnasında kan kaybını azaltıcı ve postoperatif rekkürrens riskini azaltıcı etkisiyle tercih edilmektedir. Bazı seçilmiş vakalarda çoklu lezyon içi skleroterapi uygulamasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kortikosteroid kullanımı ve radyoterapi ise primer olarak sistemik hastalıklarda tercih edilmekte olup intramüsküler hemanjiomlarda nadiren kullanılmaktadır(11,16).

Sonuç olarak ekstremiteler yerleşimli intramüsküler hemanjiomlar nadir görülen tümörler olması ve genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle sık akla gelmeyen lezyonlardır. Tedavilerinde eğer kitle küçük ve asemptomatik ise, kozmetik bozukluğa neden olmuyorsa, medikal tedaviyle hastanın ağrıları giderilebiliyorsa ilk tedavi yöntemi izlemdir. Konservatif tedaviye rağmen kitle boyutlarında artış, inatçı ağrı, ilgili ekstremitelerde fonksiyonel bozukluk ya da malignite şüphesi varlığı cerrahi tedavi uygulamayı düşündürmelidir.

Manyetik rezonans inceleme yüksek oranda tanı koydurucu olsa da kesin tanı için şüpheli lezyonlarda tru-cut biyopsi uygulaması gerekir. Çıkartılamayacak kadar büyük lezyonlarda hem cerrahi sırasında kanamayı azaltmak hem de kitle boyutlarını küçültmek amacıyla embolizasyondan faydalanılabilir. Eğer yapılacaksa cerrahi eksizyon yüksek nüks oranları nedeniyle geniş olarak ve çevre normal dokuları da içerecek şekilde uygulanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Tang P, Hornicek FJ, MD, Gebhardt MC, Surgical treatment of hemangiomas of soft tissue. Clin.Orthop. 2002; 399:205-10
2. Klemme WR, James P, Skinner SR. Latent onset unilateral toe-walking secondary to hemangioma of the gastrocnemius. J Pediatr Orthop 1994; 14:773-75
3. Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. Plastic Surgery: Tumors of the Head & Neck and Skin. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990:3191-223
4. Watson WL, McCarthy WD. Blood and lymph vessel tumors. A report of 1056 cases. Surg Gynecol Obstet. 1940;71:569-88
5. Domb BG, Khanna AJ, Mitchell SE, Frassica FJ. Toe-walking attributable to venous malformation of the calf muscle. Clin Orthop 2004;420:225-29
6. Brown RA, Crichton K, Malouf GM. Intramuscular haemangioma of the thigh in a basketball player. Br.J. Sports Med. 2004;38:346-48
7. Sutherland AD. Equinus deformity due to haemangioma of calf muscle. J Bone Joint Surg. 1975 ;57B:104-05
8. Murat G, Sami S, Yavuz K, Fevziye K, Ufuk Ö. Ekinizmin sık rastlanmayan etyolojisi: Intramüsküler hemanjiom Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(1):30-34
9. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors and tumor-like lesions of blood vessels ed. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4th ed. St Louis: CV Mosby, 2001; 837-90
10. Campanacci M. Angiomas and angiodysplasias. In bone and Soft Tissue Tumors, 2nd ed. Springer Verlag, Wien New York, 1999;1051-77
11. Wild AT, Raab P, Krauspe R. Hemangioma of skeletal muscle. Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120(3-4):139-43
12. Olsen KI, Stacy GS, Montag A. Soft-tissue cavernous hemangioma. Radiographics. 2004 May-Jun;24(3):849-54
13. Joseph M, Jeffrey H, Mark T, MD, Charles H, John D, James R, Intramuscular Hemangiomas Sports Health. 2013;Sep 5(5): 448-54
14. Buetow PC, Kransdorf MJ, Moser RP, Jelinek JS, Berrey BH. Radiologic appearance of intramuscular hemangioma with emphasis on MR imaging. AJR. 1990;154:563-67



**AOT**ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA**Özgün Araştırma**

101

15. Bella G, Manivel J, Thompson R, Clohisy D, Cheng E. Intramuscular hemangioma: recurrence risk related to surgical margins. Clin Orthop Relat Res. 2007;459:186-91
16. Tang P, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Cates J, Mankin HJ. Surgical treatment of hemangiomas of soft tissue. Clin Orthop Relat Res. 2002;399:205-10



Hematolojik kanserli hastalarda Invaziv fungal enfeksiyonun erken tanısında beta glukan testi ne kadar etkilidir?

How effective is beta glucan test in early diagnosis of invasive fungal infection in patient with hematologic malignancy?

Mehmet Kürşat Keskin¹, Fahir Özkalemkaş², Nizameddin Koca³, Vildan Özkocaman², Beyza Ener⁴,
Rıdvan Ali², Tülay Özçelik², Hakan Yorulmaz¹, Ahmet Tunalı²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi:18/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:09/10/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.49091](https://doi.org/10.5505/aot.2015.49091)

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFE) sıklıkla immün süpresif hastalarda görülmektedir. Antifungal tedavi başarısı için erken tanı anahtar öneme sahiptir. Betaglucan (BG) testi mucormikoz ve kriptokoklar dışında birçok mantar patojeni tespit edebilir. Bu çalışmada betaglucan düzeyinin hematolojik kanserli ve IFE'li hastalarda tanısal bir araç olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi alan, klinik ve radyolojik IFE bulguları olmayan 14 günden uzun süreli nötropeni beklentisi olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanede yattıkları süre içerisinde haftada 2 defa kan galaktmannan (GM) ve BG düzeyleri ölçüldü. Sensitivite, spesifite ve öngörülen değerlerin yorumlanması için Metod A (kanıtlanmış + muhtemel grup vs non-IFE) ve Metod B (kanıtlanmış + muhtemel +olası grup vs non-IFE) değişkenleri tanımlandı.

Bulgular: Metod A'da; BG testinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif öngörülen değer (PÖD), Negatif öngörülen değer (NÖD) sırasıyla %68.75, %84.1, %52.4, %91.4 olarak tespit edildi. Metod B'de; BG testinin sensitivitesi, spesifitesi, PÖD, NÖD sırasıyla %60, %88.9, %71.4, %82.8 olarak tespit edildi.

Hiçbir hastada ameliyat içi istenmeyen durum olmadı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon uygulandı. Postoperatif takiplerde 1 hastada enfeksiyon, 2 hastada nöks saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bizim verilerimiz ve mevcut literature dayanarak BG ve GM'nin IFE tanısına katkı sağlayan non-invaziv test olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyonlar, beta glukan, galaktomannan, sensitivite, spesifite

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infections (IFI) are commonly seen in immunosuppressive patients. Early diagnosis is key to optimizing antifungal treatment success. Betaglucan (BG) assay can detect most of the fungal pathogens except mucormycosis and Cryptococcus. In this study we aimed to evaluate the value of BG as a diagnostic tool in patients with hematological malignancy and IFI.

Methods: Forty-six hematological malignancy patients under induction and consolidation chemotherapy that expected to have neutropenia for more than 14 days with no clinical and radiological signs of IFI are included in this study. Blood Galactomannan (GM) and BG levels were measured 2 times in a week during the hospitalization period. Method A (proven + probable groups vs non IFI) and Method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) variables were determined to assess the sensitivity, specificity and predictive values.

Results: In method A; BG test's sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) was determined as 68.75%, 84.1%, 52.4%, 91.4% respectively. In method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) BG test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 60%, 88.9%, 71.4%, and 82.8% respectively.

Discussion and Conclusion: Depending on our data and present literature; we conclude that BG and GM is a non-invasive contributory test for the diagnosis of IFI. The current treatment of the symptomatic extremity

Key words: Invasive Fungal Infections, Beta glucan, galactomannan, sensitivity, specificity



Introduction

Invasive fungal infections (IFI) are commonly seen in immunosuppressive patients with hematological malignancy [1], solid organ and hematopoietic stem cell transplantation with serious morbidity and mortality [2, 3]. Routine azole prophylaxis decreases invasive *Candida* infections and mold infections become as a major concern. *Aspergillus* is responsible for approximately 90% of mold infections [4]. Early diagnosis is key to optimizing antifungal treatment success [5]. Diagnosis is challenging in patients with hematological malignancy due to hemorrhagic diathesis and poor performance status. Biomarker assays offer the advantage of ease of performance, safety, avoidance of invasive diagnostic procedures, and earlier diagnosis. Two tests - galactomannan (GM) and beta glucan (BG) - are globally commercialized. Survival rates from Invasive Aspergillosis (IA) in patients with AML and HCT have improved over the past decade due to earlier diagnosis and therapy [6 - 10].

BG is secreted from the pathogen fungi's wall during the infection and serum BG level is thought to be an indicator for fungal infection [11]. BG assay can detect most of the fungal pathogens except mucormycosis and *Cryptococcus*, encountered in patients with AML and undergoing HCT [5, 12]. A meta-analysis of more than 1700 patients with hematological malignancies showed an excellent specificity, but the sensitivity was less promising [13]. In this study we aimed to evaluate the value of BG as a diagnostic tool in patients with hematological malignancy and IFI.

Materials And Methods:

Eighty-one IFI episodes in 46 hematological malignancy patients over 18 years old were prospectively monitored between April 2008 and January 2009. Patients under induction or consolidation chemotherapy that expected to have neutropenia for more than 14 days with no clinical and radiological signs of IFI are included in this study.

Patients; under 18 years old, with neutropenia period lasting less than 14 days, poor performance condition with life expectancy less than one month, received

antifungal medications one month prior to study were excluded from the study.

Patients were followed up closely for the signs and symptoms of sino-pulmonary infection during their hospitalization period. An episode was determined as a fever and/or infection period in post-chemotherapy neutropenia state.

Blood GM and BG levels were measured 2 times in a week during the hospitalization period. Samples collected for GM analysis were studied as manufacturer's (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France) instructions with monostep sandwich Enzyme immunoassay (EIA) method. Samples with index value ≥ 0.5 were considered positive and underwent repeated testing to ensure positive results. Samples for BG were studied through manufacturer's (Fungitell assay; Cape-Cod Inc, USA) instructions. Results $\geq 80\text{pg/ml}$ was considered as positive. Serum samples for BG were collected, stored and studied, in endotoxin and glucan free equipments to avoid false positive results. Positive episode was determined based on 2 consecutive positive results for both GM and BG. Method A and Method B variables were determined to assess the sensitivity, specificity and predictive values. Proven and probable IFI patients were determined as true positive and non-IFI patients were determined as true negative for Method A. Proven, probable and possible IFI patients were determined as true positive and non-IFI patients were determined as true negative for Method B.

All the episodes were determined on the basis of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) and *Mycoses Study Group* (MSG) criteria.

Statistical Analysis: We use SPSS 13 software for statistical analysis. Pearson chi-square test is used to investigate; whether sex, disease state is a risk factor for IFI. Forward logistic regression analysis was performed for variables considered to be a risk factor for IFI.

RESULTS:

Patients mean age was 40.3 ± 13 (18-66 years). Underlying diseases were AML (n=33), ALL (n=8), NHL (n=3), refractory MM (n=2).



Twenty-seven (33.3%) patients were newly diagnosed malignancy, 31 (38.3%) patients had disease in remission, 11 (13.6%) patients had recurrence of primary disease and 12 (14.8%) patients had refractory disease. Totally, 18 of 46 patients died during follow up period. Mean episode duration was 31.3 ± 13.7 days (13-81 days). Seventy-six of the episodes were neutropenia and mean duration of neutropenia was 10 days. Patients' characteristics were depicted on Table 1.

We compared mean age, sex, neutropenia and hospitalization period, neutrophil count, underlying disease in IFI and non-IFI patients in order to determine the risk factors. Mean age was 43.4 ± 12.5 (18-66 years) and male/female ratio was 11/7. No significant differences were observed about sex, age, underlying disease and disease status between the groups ($P > 0.05$). Days with neu $\# < 500$, days with neu $\# < 100$ and hospitalization period were all found to be risk factors for IFI ($p = 0.002$, $p = 0.02$ and $p = 0.01$ respectively). Prolonged neutropenia and hospitalization period increased the risk for IFI.

The subgroup analysis of 81 IFI episodes were as follows: 2 proven sinonasal mucormycosis (2.5%), 2 proven sinonasal

aspergillosis (2.5%), 14 probable invasive pulmonary aspergillosis (IPA) (17.3%), 7 possible IPA (8.6%), 2 possible invasive candidiasis (2.5%) and 54 non-IFI (66.7%).

Throughout the study 719 serum samples were analyzed to determine BG levels. Mean BG test number for each episode was 8.8. The number of samples studied for each episode was 10.7 in proven group, 11.5 probable group, 11.2 possible group, and 7.6 non-IFI groups. Mucormycosis cases ($n = 2$) had negative test results as expected and they were excluded from the study.

In method A (proven + probable groups vs non IFI); BG test's sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) was determined as 68.75%, 84.1%, 52.4%, 91.4% respectively. GM test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 68.75%, 98.4%, 91.7%, and 92.5% respectively (Table 1).

In method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) BG test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 60%, 88.9%, 71.4%, and 82.8% respectively. GM test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 47.8%, 98.2%, 91.7%, and 82.1% respectively (Table 2).

Table-1: Patients' Characteristics

	Proven IFI	Probable IFI	Possible IFI	Non IFI	Total
Episode #	4	14	9	54	81
Neutropenic episode #	4	14	8	50	76
Patients #	4	14	9	34	46
Mean Age	47.5 ± 5.3	42.2 ± 13.8	42.0 ± 11.6	41.3 ± 13.9	40.3 ± 13.1
Range	42-53	18-66	23-59	18-66	18-66
Expired patient #	0	6	3	9	18
Episode duration	35.2 ± 16.4	39.8 ± 18.5	40.6 ± 19.5	27.3 ± 8.7	31.3 ± 13.7
Range	14-54	21-81	18-21	13-46	13-81
Background diseases					
AML	4	9	9	40	62
ALL	0	4	0	7	11
NHL	0	0	0	4	4
MM	0	1	0	3	4
Host factors					
Episodes with steroid	0	3	0	10	13
Neu < 500	24 ± 7.6	19.5 ± 7.4	18.5 ± 6.7	13.3 ± 6.7	15.5 ± 7.5
Range	17-32	11-38	10-31	0-28	0-38
Neu < 100	15 ± 3.8	12.2 ± 7.5	14.8 ± 9.3	7.7 ± 4.7	9.7 ± 6.4
Range	10-18	3-28	0-31	0-21	0-31



#: Number, IFI: Invasive Fungal Infection, AML: Acute Myeloid Leukemia, ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia, NHL: Non-Hodgkin Lymphoma, MM: Multiple Myeloma, Neu: Neutrophil

Table-2: Comparison of BG and GM results for groups

	METHOD A (%)	METHOD B (%)
BG Sensitivity	68.75	60
GM Sensitivity	68.75	47.8
BG Specificity	84.1	88.9
GM Specificity	98.4	98.2
BG NPV	91.4	82.8
GM NPV	92.5	82.1
BG PPV	52.4	71.4
GM PPV	91.7	91.7

BG: Beta Glucan, GM: Galactomannan, NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value

Table-3: Studies about BG

Studies	Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Ostrosk Z L (14)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	69.9	87.1	83.8	75.1
Ostrosk Z L (14)	<i>BG (80 pg/ml)</i>	64.4	92.4	89	73
Kawazu M (16)	<i>GM</i>	100	93	55	100
Kawazu M (16)	<i>PCR DNA</i>	55	93	40	96
Kawazu M (16)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	55	93	40	96
Obayashi T (18)	<i>BG (30 pg/ml)</i>	95.1	85.7	41.1	99.2
Obayashi T (18)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	85.4	95.2	70.4	98
Obayashi T (18)	<i>BG (80 pg/ml)</i>	78	98.4	86.7	97.1
Senn L (19)	<i>BG</i>	63	96	79	91
Pazos C (20)	<i>BG</i>	87.5	89.6	70	96.3
Our present study	<i>BG (80 pg/ml Method A)</i>	68.7	84.1	52.4	91.4
Our present study	<i>BG (80 pg/ml Method B)</i>	60	88.9	71.4	82.8

14: Reference number 14, 16: Reference number 16, 18: Reference number 18, 19: Reference number 19, 20: Reference number 20, BG: Beta Glucan, GM: Galactomannan, NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value

DISCUSSION:

BG antigen is a fungal cell wall structure of all fungus except Zygomycetes and *Cryptococcus neoformans* [11]. This antigen can be detected in serum and other body fluids. It has been shown that BG can be positive before the clinical symptoms and radiological signs [14-20]. Various studies show that this test's sensitivity and specificity varies between 55-95% and 77-96%, respectively [14-20]. The differences among studies are due to

population heterogeneity and 'positive result' description. Different cut-off values for positivity and the number of positive results all affect test results.

In this prospective study we evaluated the reliability of serial serum BG levels assessment for diagnosis of IFI in patients with hematological malignancies.

The cut-off values of non-invasive diagnostic tests affect from statistical parameters dramatically. BG levels increase



during the progression of IFI, so low antigen levels are important in diagnosis of early IFI [19]. Actually, most of the patients with low antigen levels and in possible groups undergo empiric or prophylactic anti-fungal therapy, which is usually curative for most of the conditions among IFI population.

Some technical problems complicate BG test results such as requirement of glass tubes without endotoxin and glucan, false positivity with albumin and immunoglobulin and cross-reaction with some kind of medications. Because all these might affect the results it is crucial to interpret the results in view of clinical, radiological and other

microbiological data. Some of the studies about BG are listed in Table-3

As a result, there are many conflicting results in different studies about sensitivity and specificity of BG as shown above. Test results were affected from many variables like IFI group description and reference values in statistical analysis. It is clear that there is still a need for non-invasive test with 100% sensitivity and specificity. Well-designed studies with large patient population are needed for BG. Depending on our data and present literature; we conclude that BG and GM is a non-invasive contributory test for the diagnosis of IFI.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERENCES

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-1884.
2. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
3. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD et al. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 188-194.
4. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 1791-1800.
5. Wingard JR. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 487-491.
6. Upton A, Kirby KA, Carpenter P et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-540.
7. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95: 644-650.
8. Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Oct;36(5): 650-61.
9. Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jan;13(1): 103-17.
10. Ceasay MM, Desai SR, Berry L, Cleverley J, Kibbler CC, Pomplun S, Nicholson AG, Douiri A, Wade J, Smith M, Mufti GJ, Pagliuca A. A comprehensive diagnostic approach using galactomannan, targeted β -d-glucan, baseline computerized tomography and biopsy yields a significant burden of invasive fungal disease in at risk haematology patients. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(2): 219-29.
11. Buchheidt D, Baust C, Skladny H et al. Detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 428-435.
12. Farina C, Lombardi G, Andreoni S, Manso E, Perin S, Panellis D, Fazii P, Conte M, Sanna S, Pini P, Blasi E. Routine use of a protease zymogen-based colorimetric assay for the detection of Beta-glucan and its role in clinical practice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Oct-Dec;27(4): 661-8.
13. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C et al. beta-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 633-643.
14. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 654-659.
15. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA et al. Evaluation of a (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5957-5962.
16. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2733-2741.
17. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.





18. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections- a study based on autopsy cases from 6 years. Clin Infect Dis 2008; 46: 1864-1870.
19. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. Clin Infect Dis 2008; 46: 878-885.
20. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. J Clin Microbiol 2005; 43: 299-305.



Early Surgical Results of Patients With Pertrochanteric Fractures Treated With Proximal Femoral Locked Plates

Proksimal Femoral Kilitli Kompresyon Plağı ile Tedavi Edilen Femur Pertrokanterik Kırıklı Hastaların Erken Dönem Sonuçları

Sezgin Semis, İsmail Burak Atalay, Selçuk Yılmaz, Murat Arıkan, Emre Özanzağan

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.10.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 02.11.2015 Doi: [10.5505/aot.2015.21939](https://doi.org/10.5505/aot.2015.21939)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda amacımız; proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz, pertrokanterik kırığı olan 48 hastanın, erken dönem radyografik ve klinik sonuçları ile tedavi yönteminin stabil olmayan kırıklarda da avantajlarını ortaya koymaktır.

Yöntem ve Gereçler: Hastaların 28'i kadın, 20'si erkek idi. Hastaların 8 inde subtrokanterik kırık, 40 hastada intertrokanterik kırık mevcuttu. Hastalarımızın hastaneye başvuru anından sonra ameliyat olma süreleri ortalama 2,2 gün olarak belirlendi. Hastaların tamamına proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile stabilizasyon yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 11,8 ay olarak belirlendi. 48 hastanın 1'inde derin ve 2'sinde yüzeysel olmak üzere 3 (%6) hastada enfeksiyon gelişti. 48 hastanın 43'ünde (%89) kaynama sağlandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda, pertrokanterik femur kırıklarının tedavisinde proksimal femoral kilitli kompresyon plağının kullanılması ile post operatif morbiditenin daha düşük, kaynama süresinin ise daha kısa olduğunu bulduk.

Anahtar Kelimeler: Pertrokanterik kırık, Proksimal femur kilitli plak

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to analyze the early radiologic and clinical results of 48 patients with pertrochanteric fractures treated with proximal femoral locked plates and the advantage of this treatment method in non stable fracture patterns

Methods: 28 female and 20 male patients were analyzed. Subtrochanteric fractures in 8 and intertrochanteric fractures in 40 patients were recorded. The mean period for operation after admission to hospital is 2.2 days. Proximal femoral locked plate was used for reconstruction in all patients.

Results: Patients were followed up for a mean period of 11.8 months. 1 deep and 2 superficial infections were recorded. Bony union was examined in 43 of 48 patients (89%).

Discussion and Conclusion: In this study, we analyzed that, proximal femoral locked plate is a good surgical option for pertrochanteric fractures as it provides low morbidity rates and shorter union time.

Key words: Pertrochanteric fracture, Proximal femoral locked plate

Giriş

Pertrokanterik kırıkların %95'i yaşlılarda düşük ve orta enerjili travmalarla diğer %5'i genç nüfusta yüksek enerjili travmalarla meydana gelir (1). Yaşam süresinin artmasına paralel olarak özellikle instabil trokanterik parçalı kırık tiplerinin sıklığı artmaktadır (2,3). Bu hasta grubunda uygulanacak tedavi yöntemleri, en kısa sürede hastanın ayağa kaldırılmasına ve hareketliliğine izin veren, yeterli redüksiyon ve sağlam bir tespit sağlayan, böylece hastanın kırık öncesi duruma dönmesini sağlayarak önemli komplikasyonların önüne geçilmesini hedef almalıdır (4).

Hastaların yatağa bağımlılıktan kurtarılıp daha erken mobilize edilmeleri ve kırık öncesi yaşam standartlarına daha erken dönebilmeleri, cerrahi tedavi metodları ile mümkün olmaktadır. Tedavide kırığa uygun implant seçimi de oldukça önemlidir. (1,5).

Bu çalışmamızda amacımız; proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz, pertrokanterik kırığı olan hastaların, erken dönem radyografik ve klinik sonuçları ile tedavi yönteminin stabil olmayan kırıklarda da avantajlarını ortaya koymaktır.

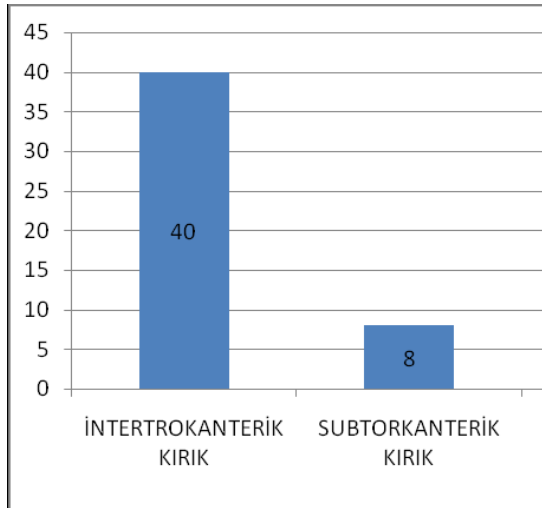


Gereç ve Yöntem

2012-2014 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne başvuran 48 pertrokanterik kırığı olan hastaya açık ve/veya kapalı redüksiyon ve Proksimal Femoral Kilitli Kompresyon Plağı ile fiksasyon ameliyatı yapıldı.

Hastaların 28 i erkek (%58), 20 si kadındı (%42). Hastaların yaş ortalaması 57,2 idi (Yaş aralığı 23-90). Hastaların 8 (%17) inde subtrokanterik kırık, 40 (%83) hastada intertrokanterik kırık mevcuttu (**Tablo 1**). Hastalardan alınan öyküye göre, kırıkların oluş nedenleri 9 olguda yüksekte düşme, 7 olguda trafik kazası, 32 olguda evde düşme sonucudur (**Tablo 2**). Pertrokanterik kırık nedeniyle tedavi edilen hastaların 5 tanesinde eşlik eden başka kırıklar mevcuttu.

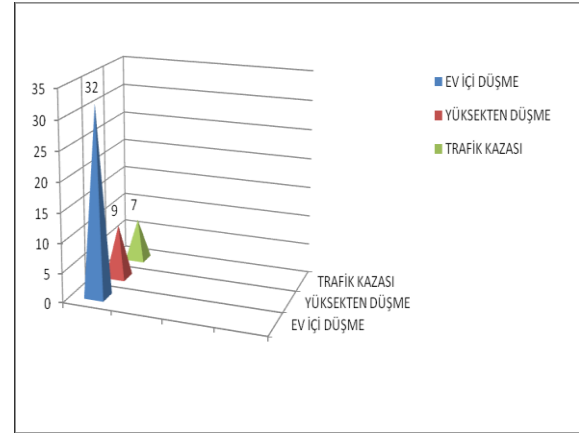
Tablo 1: Hastaların kırık tipine göre dağılımı



Hastalar klinik olarak değerlendirildikten sonra radyolojik tetkiklere geçildi. Tüm hastalara standart pelvis ön-arka grafisi ve etkilenen kalçanın ön-arka ve yan grafileri çekildi. Kalça ön-arka grafisi çekilirken uyluk 15 derece iç rotasyona alınarak anteverسیون düzeltilti ve proksimal femurun gerçek ön-arka

grafisi çekilmiş oldu. Hiçbir hastada bilgisayarlı tomografi çekim ihtiyacı olmadı. Kırık tespit edilen hastalara 2 kg cilt traksiyonu tatbik edildi. Dahili yönden gerekli testler ve anestezi konsültasyonları yapıldı.

Tablo 2: Kırık oluş nedenleri



Subtrokanterik kırığı olan hastalarda Seinsheimer sınıflaması, intertrokanterik kırığı olan hastalarda Boyd-Griffin sınıflaması kullanıldı. İntertrokanterik kırığı olan 40 hastanın 14'ü tip 1 (35), 8'i tip 2 (%20), 13 ü tip 3 (32), 5 i tip 4 (%13) olarak sınıflandırıldı. Subtrokanterik kırığı olan 8 hastanın; 3 ü tip 2 (%37), 3 ü tip 3 (%37), 2 si tip 4 (%25) olarak sınıflandırıldı.

Bütün hastalara operasyondan 30 dk önce 1.kuşak sefalosporin grubundan 1 gr IV antibiyotik uygulandı ve ameliyat sonrası 3 gün devam edildi.

Tüm hastalara hastaneye yattığı andan itibaren antitromboembolik tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı ve ameliyat sonrası 20.güne kadar devam edildi. Hastaların tamamına yüksek uyluk antitromboembolik çorap ameliyat sonrası 6.haftaya kadar uygulandı.

Hastaların hiçbirinde açık kırık saptanmadı ve hiçbir hastada damar sinir yaralanması görülmeydi. Hastaların ortalama hastaneye başvuru süresi 1.3 gündü (1-4 gün). Geç başvuruların sebebi bazı hastaların dış merkezdeki başka bir hastaneden kliniğe sevk edilmeleri ve bazı

hastaların dahili problemlerine yönelik uygun tedavi süreleri tamamlamalarıydı. Hastaların hastaneye başvuru anından ameliyat olma süreleri ortalama 2.2 olarak belirlendi.

Hastalar ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Hiçbir vakada traksiyon masası kullanılmadı. Redüksiyon için sırasıyla abdüksiyon, dış rotasyon, addüksiyon ve iç rotasyon manevraları yapıldı. Trokanter majörün 2 cm proksimalinden başlayan distale doğru uzanan ortalama 12 cm insizyon yapıldı. Minimal invaziv plak osteosentezi (MIPO) yapılan 6 hastada insizyon uzunluğu 5 cm idi. Vastus lateralis proksimal muskulotendinöz bileşkeden L flep olarak kaldırıldı. Kırık redüksiyonu sonrası uygun plak ve proksimale en az 3 adet 6.5 mm kanüllü kilitli vida, distale uygun sayıda 4.5 mm kortikal kilitli vida ile stabilizasyon sağlandı.

MIPO yapılan 6 hastada redüksiyonu takiben trokanter majorun tepesinden başlayan 5 cm insizyon yapıldıktan sonra plak trokanter majör üzerinden distale doğru kaydırıldı. Proksimal vidaların tespitinden sonra eksternal guide yardımıyla distal vidalar yerleştirildi.

Hastalar standart olarak ameliyat sonrası 1. günde fizyoterapist eşliğinde yatak başında oturtulduktan sonra yürüteç veya koltuk değneği yardımıyla yük vermeden mobilize edildi. Diz ve kalça ROM egzersizleri operasyon sonrası 1. günde kademeli olarak başladı

Bütün hastaların rutin olarak operasyon sonrası 6. hafta kontrolünden sonra kontrollü olarak yük vermesine izin verildi. Hastalar klinik ve radyolojik olarak post-op 6. Hafta, 3. Ay, 6. Ay ve 12. Ay'da kontrole çağırılarak takip edildi.

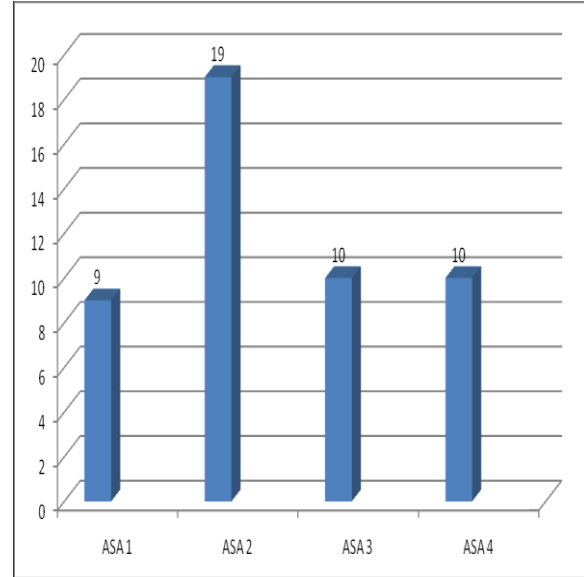
Bulgular

Hastaların ameliyat öncesi risk değerlendirmesi ASA kriterlerine göre Anestezi Kliniği tarafından değerlendirilmiştir. Ameliyat ettiğimiz 48

hastanın 9'u ASA 1 (%18), 19'u ASA 2 (%39), 10'u ASA 3 (%20) ve 10 hasta ASA 4 (%20) olarak bulunmuştur. (Tablo 3)

Pertrokanterik kırık nedeni ile proksimal femoral anatomik plak tespiti yapılan olguların takip süresi ortalama 11,8 ay olarak belirlendi (3-24 ay).

Tablo 3: Hasta ASA skorlamaları



Hastaların operasyon sırasında ve post op dönemde drenajdan gelen kanama miktarlarının ortalaması 260,4 cc olarak bulundu. MIPO uygulanan 6 hastanın kanama miktarlarının ortalaması 175,3 cc olarak hesaplandı. 14 (%29) hastamızda post op kan transfüzyonu ihtiyacı oldu. Ortalama kan transfüzyonu miktarı 1,8 üniteydi.

48 hastanın 1'inde derin ve 2'sinde yüzeysel olmak üzere 3 (%6) hastada enfeksiyon gelişti.

Pertrokanterik kırık nedeniyle ameliyat edilen toplam 48 hastanın 43'ünde (%89) kaynama sağlandı. Bu 43 hastanın 5 inde (%11) varusda kaynama görüldü. Komplikasyonsuz olarak kaynama görülen hasta sayısı 38 di (%79). Pertrokanterik kırık nedeniyle opere ettiğimiz hastaların ortalama kaynama süresi 17,6 hafta olarak belirlendi. MIPO

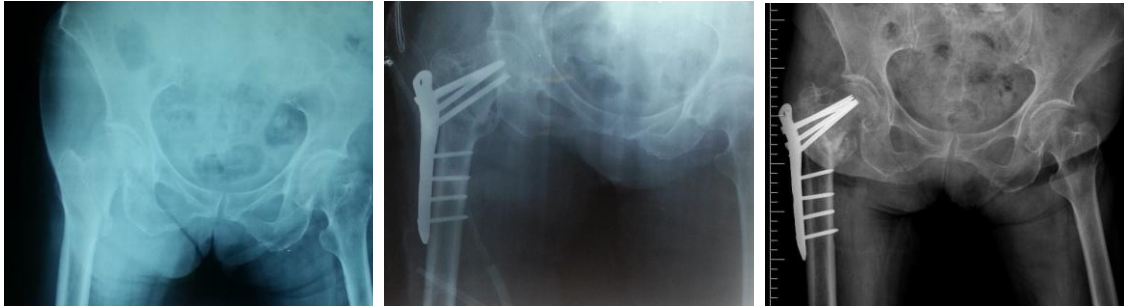
yaptığımız 6 hastanın ortalama kaynama süresi 15,4 haftaydı.

Pertrokanterik kırık nedeniyle opere ettiğimiz 48 hastanın 5'ine psodoartroz nedeniyle reoperasyon uygulandı (%11). Reoperasyon uygulanan hastaların 3'ü subtrokkanterik kırık 2'si de intertrokanterik kırık olan hastalardı.

Subtrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan 3 hastadan 2'sine implant değiştirilmeden psodoartroz cerrahisi ve iliak otojen greft uygulandı bu hastaların takiplerinde operasyon sonrası ortalama 4. ayda komplikasyonsuz tam kaynama görüldü. Subtrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan diğer hastada 6. Ay kontrolünde medial korteks

devamlılığında bozulma görülmesi nedeniyle implant çıkarımı+iliak otojen greftleme+Proksimal femoral çivileme yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldı. Hastanın takiplerinde klinik ve radyolojik olarak sorun görülmedi.

İntertrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan hastalardan 1 hastaya ameliyat sonrası 8. Ayda implant çıkarımı ve total kalça protezi uygulandı. Diğer hastaya ise takiplerinin 7. Ayında derin doku enfeksiyonu görüldüğü üzerinde, implant çıkarımı+debritleme ve eksternal fiksasyon uygulaması yapıldı.



Resim 1. Sağ femur intertrokanterik kırık preoperatif grafi **Resim 2.** Sağ femur intertrokanterik kırık postoperatif 1. gün grafisi **Resim3.** Sağ femur intertrokanterik kırık postoperatif 4. ay grafisi

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmamızda femur pertrokanterik kırığı olan ve proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz 48 hastanın erken dönem sonuçlarını inceledik. İntertrokanterik kalça kırıklarında kadın-erkek oranının değişik düzeylerde olmak ile birlikte kadın predominansının korunduğu gözlenmektedir(6,7,8). Bizim çalışmamızda hastaların kadın-erkek dağılımı litaretürden farklı olarak erkeklerde %48 kadınlarda %42 olarak belirlenmiştir. Bu farkın sebebinin; hasta yaş ortalamasının literatüre göre daha düşük olması ve hastalarımız arasında yüksekten düşme ve trafik kazasına bağlı ameliyat edilen erkek hastaların sayısının

fazla olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ganz ve ark. 1376 olguluk serilerinde hastaların %70'inde ev kazası, %10'ununda trafik kazası, %9'unda iş kazası ya da spor yaralanması, %11'inin ise nedeninin belirlenemediğini bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda 48 hastanın kırık oluş nedenleri; 9 olguda yüksekten düşme, 7 olguda trafik kazası, 32 olguda evde düşme sonucu olduğu belirlenmiştir.

Clawson ve Melcher, femur üst uç kırıklarının nedeni olarak ilk sırayı basit düşmelerin, ikinci sırayı trafik kazalarının aldığını belirtmişlerdir (10).

Kalça kırığı olan hastalarda ameliyat sonrası ölüm oranları ile ilgili birçok farklı sonuç bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere en sık mortalite ilk 3 ay içerisinde olmaktadır (11). Kalça kırığı bulunan 406 hastalık bir çalışmada Kenzora yıllık mortalite oranını %14 olarak vermiştir (12). 1966'da Horowitz ve arkadaşları mortalite oranının konservatif tedavi ile %34,6 cerrahi tedavi ile %17,5 olduğunu bildirmişlerdir. Ege ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada konservatif tedavi ile %34 olan mortalite oranının cerrahi tedavi ile %14'e indiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda takiplerimiz boyunca sadece 1 hasta genel durum bozukluğu ve kardiyak problemlere bağlı kaybedilmiştir. Ölüm oranımızın düşük olmasını çalışmamızdaki hasta yaş ortalamasının literatürdeki hasta yaş ortalamasından daha genç olmasına bağladık.

Trokanterik bölge kırıkları kaynamaması %1-2 oranındadır (6,7,13). Bizim çalışmamızda kaynamama oranı %11 olarak belirlenmiştir. Bu hastaların 2'sinde gelişen enfeksiyon nedeni ile kaynamama gelişmiş olup, diğer iki olguda ileri derecede varus malpozisyonu, bir olguda ise kırık posteromedial bölgesindeki kemik defekti nedeni ile kaynamama ile karşılaşıldı.

Azboy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi edilen hastaların ortalama kaynama süresi 17 hafta, açılı plakla tedavi edilen hastaların ortalama kaynama süresi 18 hafta olarak bulunmuştur (13).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın ortalama kaynama süresi 17,6 hafta olarak olup, literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 5 hastada kaynamama ve 2 hastamızda kısalık tespit edildi. Varus gelişen 5 hastanın grafilerinde proksimal vidaların migre olduğu görüldü. Bu hastaların postoperatif grafileri incelendiğinde, 2 hastada kırığı intraoperatif stabil

redüksiyonun tam olarak gerçekleşmediği saptandı. Diğer 3 hastada ise takiplerinde çekilen grafilerinde proksimal 6,5 mm lik kilitli vidaların plağın tespitinde kilitlenmenin yetersiz olarak yapılması nedeniyle migre olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda minimal invaziv plak osteosentezi (MİPO) yaptığımız 6 hastanın hiçbirinde kaynamama veya başka bir komplikasyon görülmedi. MİPO yapılan 6 hastadaki ortalama kaynama süresi 15,4 hafta ve bu hastalardaki ortalama kanama miktarı ortalama 173,4 cc olarak belirlendi. MİPO yapılan hastalarımızdaki kanama miktarı literatürden daha düşük bulundu. Çalışmamızda 5 hastada varus malpozisyonu görülürken (%11), hiçbir hastamızda vida sıyrılması veya cut out görülmedi.

Hiçbir hastamızda implant kırığı görülmedi. 48 hastanın 5 'inde kaynamama ve 2 si yüzeysel, 1 'i derin olmak üzere toplam 3 hastamızda enfeksiyon görüldü. Literatürde tekrar operasyon oranları incelendiğinde İMHS (İntramedüller hip screw) yapılan hastalarda %3, kayıcı vida plak uygulamalarında %6, PFN'de ise %4 - 12 oranında olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda reoperasyon oranı %11 olarak belirlenmiştir.

Saarenpaa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intramedüller implant (Gama nail, PFN, PFNA) uygulanan hastalarda %8,2 oranında reoperasyon oranı bildirilmiştir (15). Yine uzun ve arkadaşlarının intramedüller implantlara yaptığı çalışmada non union oranı %5,7, sekonder varus malpozisyonu oranı %25,7 ve reoperasyon oranı %14,7 olarak belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda reoperasyon oranı %11 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak; pertrokanterik femur kırıklarının tedavisinde iyi bir kırık redüksiyonu sonrası kaliteli bir fiksasyonun şart olduğu, bu çalışmada kullanılan proksimal femoral kilitli kompresyon plağının MİPO uygulamasına olanak vermesi özelliği ile hastaların postoperatif morbiditelerinin daha düşük

olacağı ve kaynama süresinin klasik açık yöntemle göre daha kısa sürede olacağı kanılarına varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Lavelle DG. Fractures and dislocations of the Hip. In: Canale ST, Beaty JH Campbell's Operative Orthopaedics. Mosby Year Book, Philadelphia 2008, pp 3237-3285
2. Kyle RF, Campbell SJ. Intertrochanteric Fractures. In: Chapman MW (ed), Operative Orthopaedics (2. Ed) J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, pp 595-604
3. Levy RN, Capozzi JD, Mont MA. Intertrochanteric Hip Fractures. In: Browner DB, Jupiter JB, Levine AM. (eds) Skeletal Trauma V:2; WB Saunders Company, USA 1992, pp 1443-1471
4. DeLee JC. Fractures and Dislocations of the Hip, *Rockwood and Green's Fractures in Adults* Vol.2; Lippincott-Raven, 1996: 1659-1827
5. Green S, Moore T. Bipolar prosthetic replacement for the management of unstable inter trochanteric hip fractures in the elderly. *Clin Orthop*. 1987;224:168-177
6. Browner DB, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG. *Skeletal Trauma* V:2; WB Saunders Company, 1996: 1833-1926
7. DeLee, J.C.: Fractures and dislocations of the hip. *Rockwoods and Green's fractures in adults*:1481-1555, J.B.Lippincott Company, 3rd., Phil., 1996
8. Ege, Rıdvan: Kalça Cerrahisi ve Sorunları; Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara, 1994
9. Ganz R, Thomas RJ, Hammerle CP. Trochanteric fractures of the femur. Treatment and results. *Clin Orthop*. 1979; 138:230
10. Koval K, Zuckerman J. Intertrochanteric Fractures. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Philadelphia 2001; Vol 2: 1635-1663
11. Davidson T.I.; Bodey, W.N. Factors influencing survival following fractures of the upper end of the femur. *Injury* 17:12-14, 1986
12. Kenzora JE, McCarty RE, Lowell RD. Hip fracture mortality: relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery and complications. *Clin Orthop*. 1984;186:45-51
13. I. Azboy MD, A. Demirtaş MD, M. Gem MD a compression of proximal femoral locking plate versus 95 degree angulated blade plate in the treatment of reverse intertrochanteric fractures. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2014;25(1):15-20
14. Loch DA, Kyle RF, Bechtold JE, Kane M, Anderson K, Sherman RE: Forces required to initiate sliding in second generation intramedullary nails. *J Bone Joint Surg B0-A* (11) t 7626 - 31, 1998
15. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The Future of Hip Fractures in United States: Costs and Potential Effects of Postmenopausal Estrogen. *Clin Orthop* 1990; 252:163-166
16. Baumgaertner M, Thomas H. Femoral Neck Fractures, *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Philadelphia 2001; Vol 2:1579-1634

Göz kapağı ve konjoktiva tümörlerinde histopatolojik sonuçlarımız

Our histological results of the eyelids and conjunctiva tumour

Sadık Görkem Çevik¹, Ersin Yücel¹, Mediha Çevik², Nazmi Mutlu³

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Bursa

²Osmaniye Düziçi Devlet Hastanesi, Adana,

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi:10/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi:18/11/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.43265](https://doi.org/10.5505/aot.2015.43265)

ÖZET

Giriş ve Amaç Göz kapağı ve konjoktivadan yapılan kitle eksizyonlarının histopatolojik sonuçlarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2012- Ocak 2015 arası göz kapağı ve konjoktivadan kitle eksizyonu yapılan 81 hastanın yaşı,cinsiyeti, kitle eksizyon yeri, histopatolojik sonuçları gözden geçirildi.

Bulgular: Otuzyedisi (% 46) erkek, 44'ü (% 54) kadın olan 81 hastanın ortalama yaşı $46,3 \pm 18,9$ (3-84) idi. 16 hastadan konjoktival doku eksizyonu, 65 hastadan göz kapağı kitle eksizyonu yapılmıştı. Göz kapağı tümörü olan olguların 11 inde squamöz papillom, 22 hastada intradermal nevus, 2 hastada seboroik keratoz, 2 hastada epidermal inkülüzyon kisti, 6 olguda inflamatuvar lezyon, kapiller hemanjiom 1 olguda, ksentelezm 2 olguda, dermoid kist 3 olguda, verruca vulgaris 2 olguda, 4 olguda sebace kist, 1 hastada bening ektrin tumor, 1 olguda keratoakantoma, 1 hastada pilomatrixoma görüldü. Kötü huylu olan tümörlerde 5 olguda bazal hücreli karsinoma, 1 hastada bazosquamöz, 1 hastada sebace bez karsinom görüldü. Konjoktiva dokularında 4 pterjium, 6 hastada konjoktival melanositik lezyon, 6 hastada ise pyojenik granuloma görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Kitlelerin histopatolojik tanı dağılımını ırk, yaş, cinsiyet, yaşanılan yer, güneş ışığı maruziyeti ve klinik araştırmanın yapıldığı hastanenin kapak ve konjuktival kiitle lezyonlar için referans bir merkez olması etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tümör, göz kapağı, konjoktiva.

ABSTRACT

Introduction: To review the histopathologic outcomes of our tumour excisions from eyelid and conjunctiva.

Methods: Forty-six hematological malignancy patients under induction and consolidation chemotherapy that expected We retrospectively studied the age, gender, tumour excision localization, and histopathologic outcomes of 81 patients who had undergone eyelid or conjunctiva tumour excision surgery between January 2012 and January 2015.

Results Our study analyzed data of 81 patients, 37 (%46) of whom were male and 44 (%54) of whom were female. The mean age was $46,3 \pm 18,9$ (3-84) years. Sixteen patients had undergone conjunctiva tumour excision, 65 patients undergone eyelid tumour excision. From the cases who had eyelid tumour, 11 had squamous papilloma, 22 had intradermal nevus, 2 had seborrheic keratosis, 2 had epidermal inclusion cyst, 6 had inflammatory lesion, 1 had capillary hemangioma, 2 had xanthelasma, 3 had dermoid cyst, 2 had verruca vulgaris, 4 had sebaceous cyst, 1 had benignocrine tumour, 1 had keratoacanthoma, 1 had pilomatrixoma. From the malignant tumours, 5 cases had basal cell carcinoma, 1 case had basosquamous cell carcinoma, 1 case had sebaceous gland carcinoma. From the conjunctiva tissues 4 pterygium, 6 conjunctival melanocytic lesion, and 6 pyogenic granuloma were observed.

Discussion and Conclusion The histopathologic diagnosis of eyelid and conjunctiva tumours might be affected by race, age, gender, residence, sunlight exposure, and the clinical research hospital's being a reference center.

Key words: Tumour, eyelid, conjunctiva.



Giriş

Göz kapağı ve konjoktiva ultraviyole ışınlar gibi dış etkenlere sık maruz kalan dokulardır ve bu bölgeye ait benign ve malign kitleler oftalmoloji pratiğinde sık görülür (1-2). Gerek tedavi gerekse tedavi macıyla eksize edilen dokulardan ameliyat öncesi düşünülen tanıdan farklı histopatolojik sonuçlar çıkmaktadır, özellikler iyi huylu olarak düşünülen dokulardan malignite çıkabilmektedir (3).

Biz çalışmamızda hastanemizde total olarak eksize ettiğimiz konjoktival ve göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçlarını inceledik.

Materyal ve Metod:

Çalışmamıza Ocak 2012- Ocak 2015 yılları arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde göz kapağın dan veya konjoktivadan kitle eksizyonu yapılan ve histopatolojik incelemesi yapılmış 81 hasta dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eksizyonun yapıldığı yer ve histopatolojik tanıları kayıt edildi. 16 yaş altı hastalarda göz kapağı veya konjoktivadaki eksizyonlar genel anestezi ile yapılırken diğer hastalarda lokal anestezi ile total eksizyonlar tamamlandı.

Göz kapağındaki lezyonlar için cerrahi saha temizleme sonrası total eksizyon ve gerekirse defektin 6.0 prolen veya vicryl ile primer kapatma tekniği uygulanırken, konjoktival eksizyonlarda aynı işlemler sonrası defekt 8.0 vicryl veya 10.0 nylon sutur ile kapatıldı. Eksizyonlar 2 mm'lik normal doku ile birlikte güvenli cerrahi sınır ile tamamlandı. Çıkarılan dokular histopatolojiye gönderildi ve gerekiyorsa sütür ile kenar hatlarına işaret konuldu. Hastalar 1 gün, 10. gün ve 1. ay görüldü.

Bulgular:

Çalışmamıza 81 hasta dahil edildi. Otuzyedisi (% 46) erkek, 44'ü (% 54) kadın olan hastaların ortalama yaşı $46,3 \pm 18,9$ (3-84) idi. Hastaların 65' inin (%80) göz kapağından, 16'sının (%20)

konjoktivasından eksizyon yapıldı. Göz kapağında yapılan eksizyonlarda 7 hastada

malign patoloji saptanırken (%8), konjoktival eksizyonlardan malignite düşündürecek histopatolojik sonuca rastlanmadı.

Göz kapağının en sık görülen benign tümörü 22 hastada (% 33) görülen intradermal nevustu. Bunu 11 hasta ile yassı hücreli papillom (%16), 6 hastada inflamatuvar lezyon (%9) , 4 hastada sebace kist (%6) , 3 hastada dermoid kist (% 4) , 2 hastada seboroik keratoz (%3), 2 hastada epidermal inkülüzyon kisti (%3) , 2 hastada ksentelezma (%3), 2 hastada verruca vulgaris (% 3), 1 hastada kapiller hemanjiom (%1), 1 hastada benign ektrin tumor (%1), 1 hastada keratoakantoma (%1), 1 hastada görülen pilomatrixoma (%1) takip etti.

Kötü huylu tümörlerde ise en sık bazal hücreli karsinoma (BHK) görüldü(5 hasta- % 7). Bunu 1 hasta ile (% 1) sebace bez karsinom, 1 hasta ile de bazosquamöz hücreli karsinom (%1) takip etti. İyi ve kötü huylu tümörlerin göz kapağı yerleşimini inceleyecek olursak kötü huylu tümörlerin 5 tanesi (%71) alt kapakta iken , 2 tanesi (%29) üst kapaktaydı. İyi huylu tümörlerin 31 tanesi (% 53) üst kapakta iken, 27 tanesi alt kapaktaydı (% 47). Kötü huylu tümörlerde ortalama yaş $59,7 \pm 14,6$ iken, iyi huylu tümörlerde ortalama yaş $48,5 \pm 18,7$ olarak görüldü. Eksize edilen konjonktiva dokularındaki histopatolojik tanı 4 (%25) hastada pterjium, 6 (% 37,5) hastada konjoktival melanositik lezyon, 6 (% 37,5) hastada ise pyojenik granuloma şeklindeydi.

Tartışma:

İyi ve kötü huylu kapak tümörlerinin toplumlar arasındaki oranları farklılık göstermektedir. İsviçre'de eksize edilen kapak tümörlerinin % 84 iyi huylu iken, Çin popülasyonunda bu oran %84.2olarak bulunmuştur (2-4). Yunanistan'da Kafkas popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada ise iyi huylu tümörler % 59 olarak izlenmiştir (5). Biz kendi çalışmamızda % 90 oranında kapak tümörlerini iyi huylu olarak saptadık. Birçok çalışmada maling tümörlerin



daha geç yaşta olduğu saptanmıştır, bizim bulgularımızda bu bilgi ile uyumludur (2,4-5).

Çalışmamızda en sık görülen iyi huylu kapak tümörü % 33 oranı ile intradermal nevustu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda Erdoğan ve ark % 23,4, Kurt ve ark. % 19,4 oranında intradermal nevus saptamıştır. Bu çalışmalarda en fazla görülen iyi huylu kapak tümörü squamöz papilloma görülürken bizim çalışmamızda squamöz papillom ikinci en sık görülen kapak tümörüdür (6-7). Asproudis ve arkadaşların yaptığı çalışmada en sık görülen iyi huylu kapak tümörü % 20 oran ile kistlerken bizdeki oran % 6 seviyesindeydi (5). Epidermal inkülyasyon kistleri, keratoakantom, lipid metabolizması ile beraber görülen ksantelema, kapiller hemanjioma bizim çalışmamızda ülkemizdeki çalışmalara nazaran daha düşük bulunmuştur (7). Bu farklılık tümör için referans hastanesi olmamamızdan kaynaklanabilir.

İyi huylu kapak tümörlerinin dağılımı ülkeye ve başvuru merkezlerine göre çok değişmektedir. Burada ülkeler ve ülkedeki bölgelerin güneş alma miktarları, ırk, yaş ve başvuru merkezlerinin okuler tümörler için referans klinik olması önemlidir. Kötü huylu kapak tümörlerinden en sık olarak BHK (%71) görülmüştür. Yunanistan'da oran % 86 iken, İsviçre'de oran % 84 seviyesindedir.(2-5). Liu ve arkadaşlarının Hongkong'ta yaptığı çalışmada bazal hücreli karsinom oranı % 43 bulunmuştur, Dai ve ark. Yaptığı çalışmada bu oran % 37 seviyesinde görülmüştür. Oranların Kafkas popülasyonundan daha düşük olması güneş, cilt ve kapak yapısına bağlanmıştır (8-

9). Çalışmamızda bir hastada (% 14) sebace bez karsinomu , bir hastada ise bazosquamöz hücreli karsinom (%14) görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise squamöz hücreli karsinom %18 ile ikinci en sık kötü huylu tümör olarak görülmüştür. Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ikinci en sık malign tumor % 39 oranında sebace gland karsinomudur (SGK). Shito ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çalışmada S.G.K % 33 oranında görülmektedir. (10). Görüldüğü gibi doğuya gittikçe SGK artmaktadır bu da kapak yapısı ile ilişkili olabilir.

Navai ve arkadaşlarının 613 konjoktival lezyon üzerinde yaptığı çalışmada 516'sı (% 81.8) benign en sık görülen lezyon 357(%56.6) ile pterjium idi. İkinci sıklıkla 79 (%12.5) adet ile melanositik lezyonlar görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda en sık konjoktival lezyonlar melanositik lezyon ve pyojenik granuloma olup muhtemel sebebi eksize edilen birçok pterjium dokusunda histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmamasıydı.

Göz kapağı ve konjoktival kitleler günlük klinik uygulamada sık karşılaştığımız lezyonlardır. Kitlelerin histopatolojik tanı dağılımını ırk, yaş, cinsiyet, yaşanan yer, güneş ışığı maruziyeti ve klinik araştırmanın yapıldığı hastanenin kapak ve konjonktival kitle lezyonlar için referans bir merkez olması etkili olabilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Kaynaklar:

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49:3-24
2. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;31:256-62.
3. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 1999 ;128:635-636.
4. Xu XL, Li B, Sun XL, Li LQ, Ren RJ, Gao F, et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39:367-72.
5. Eyelid Tumors at the University Eye Clinic of Ioannina, Greece: A 30-year Retrospective Study. Asproudis I, Sotiropoulos G, Gartzios C, Raggos V, Papoudou-Bai A, Ntountas I, Katsanos A, Tatsioni A. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun;22(2):230-2.
6. Erdoğan H, Demirci Y, Dursun A, ve ark. Göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2013;22:75-80.
7. Ali Kurt ve ark. Primer göz kapağı tümörlerinde histopatoloji sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* /2015; 42 (1): 72-77
8. Mary Ho, David TL Liu, Kelvin KL Chong, HK Ng, Dennis SC Lam. Eyelid tumours and pseudotumours in Hong Kong: a ten-year experience. *Hong Kong Med J* 2013;19:150-5
9. Dai J, Sun X, Li B, et al. Histopathology studies on 8673 cases of ocular adnexal hyperplastic lesions and tumors [in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1999;35:258-61.



**AOT**ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA**Özgün Araştırma**

117

10. Sihota R, Tandon K, Betharia SM, Arora R. Malignant eyelid tumors in an Indian population. Arch Ophthalmol 1996;114:108-9.
11. Aliakbar-Navahi R, Ashraf MJ, Seirfar N, Koohestani S, Abedi E. Conjunctival Lesions; a Histopathologic Review in Fars Province, Iran. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015;10(2):98-101.



The assessment of clinical approaches and properties of benign hindfoot tumors

Arka ayak benign kemik tümörlerinin özellikleri ve klinik yaklaşımların değerlendirilmesi

İsmail Burak Atalay, Volkan Kaya, Şefik Murat Arıkan, Emre Özanel

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:21/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi:22/11/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.77598](https://doi.org/10.5505/aot.2015.77598)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan arka ayak yerleşimli benign kemik tümörlü 24 hastanın retrospektif analizinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastaların 18'i erkek, 6'sı kadın idi. Tümörlerin 16'sı kalkaneus, 8'i talusta idi. Hastaların hepsine açık biyopsi yapıldı ve sonucuna göre cerrahi tedavi planlandı.

Bulgular: Hiçbir hastada ameliyat içi komplikasyon olmadı. En sık karşılaşılan tümör osteokondrom idi. Postoperatif takiplerde 3 hastada enfeksiyon saptandı. Hiçbir hastada nüks saptanmadı.

Sonuç: Arka ayak yerleşimli tümör olgularında en sık başvuru şikayeti ağrı olup tanı için tümöral lezyonlar mutlaka aklı getirilmeli ve tedaviye yanıtız her hasta ileri görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmelidir. Özellikle talus tümörleri anatomik yapısı gereği ve teşhiste ileri radyolojik tetkikler gerektirmesi nedeniyle sıkça gözden kaçabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri sonrasında, kesin tanı için mutlaka biyopsi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benign, arka ayak tümörü, tedavi

ABSTRACT

Objective: In this study we retrospectively aimed to analyze the 24 patients with the diagnosis of benign hindfoot tumor who were surgically treated.

Methods: Eighteen of the patients were male, and six were female. Sixteen of the tumors were in calcaneus and eight were in talus. Open biopsy was performed for all the patients and the surgical planning was decided according to histopathologic results.

Results: The most common tumor was osteochondroma. Local infection was encountered in three of the patients. No intraoperative complication was recorded. No recurrence was detected in any patients.

Conclusions: The most common complaint of patients with hindfoot tumors was pain and a possible bone tumor should be kept in mind and radiological interventions should be ordered for the diagnosis of the patients unresponsive to treatment. Because of its unique anatomic structure and the requirement for detailed imaging studies, talus located bone tumors can easily be skipped. Finally, biopsy should be performed to confirm the diagnosis following radiologic interventions.

Keywords: Benign, hindfoot tumor, treatment

Giriş

Benign kemik tümörleri malign kemik tümörlerine göre daha sık görülür ve tanı yaklaşımı açısından özelleşmiş bilgi birikimi ve deneyim gerektirmesi nedeniyle ayrı bir özellik taşır (1). Tümörlü bir hasta değerlendirmesinde ilk uygulanacak adım ayrıntılı anamnez almak ve bu anamnezde yaş, cinsiyet, semptomların türü ve süresi, kitlenin lokalizasyonu ve öncesinde herhangi bir travma olup olmadığını dikkatlice sorgulamaktır. Kemik tümörlerinde en sık ilk başvuru şikayeti ağrı olup tümörlerin en fazla

yerleştiği bölge diz çevresidir. Radyografi, ilk ve temel yöntem olup bilgisayarlı tomografik inceleme ve manyetik rezonans görüntüleme de tanı ve evrelendirmede sıklıkla kullanılır. Tanı ve evrelemede en son aşama biyopsidir (2). Bütün kemik tümörlerinin içinde ise ayak tümörleri %3 oranında yer tutar (3). Arka ayak kemikleri olarak bilinen kalkaneus ve talusta ise kalkaneus ayak tümörleri arasında metatarslardan sonra 2. sıklıkla kemik tümörü görülen yer olmaktadır. Talus ise tümöre az rastlanılan bir bölgedir (4).



Materyal – Metod:

Bu çalışmada olarak 2003 – 2013 yılları arasında Ankara Onkoloji Hastanesinde takip ve tedavi edilmiş kalkaneus ve talus kaynaklı benign tümörü olan toplam 24 hasta klinik özellikleri yönünden değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 24 hastanın 8'inde talus, 16'sında kalkaneus yerleşimli lezyon bulunmaktadır. Kalkaneus yerleşimli benign tümörü olan 16 hastanın ortalama tanı alma yaşı 25 (4-71 yaş), talus yerleşimli benign tümörü olan 8 hastanın ortalama tanı alma yaşı 27 dir (7-42 yaş). Hastaların ortalama takip süresi 71.3 aydır. (24-120 ay)

Hastalarımızın hepsine fizik muayene, iki yönlü konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme, tüm vücut kemik sintigrafisi ve bazı olgularda akciğer direkt grafisi yapıldı. Hastalar 1,5 aylık aralıklarla kontrole çağrıldı. Kontroller, direkt grafi ve gerekli vakalarda manyetik rezonans görüntülemesi ile yapıldı. Hastalar başvuru şikayetleri, tümör lokalizasyonları, tedavi yaklaşımları açısından değerlendirildi.

Bulgular

Takip ve tedavi edilen 24 arka ayak benign kemik tümürlü olgunun 18'i erkek ve 6'sı kadın olup tedavi sırasında en genç hastamız 4, en yaşlı hastamız 68 ve ortalama yaş 26 idi. Hastaların en kısa takip süresi 24 ay olup ortalama takip süresi 71.3 aydır. Hiç bir benign lezyonda takip sürecinde ve son muayenesinde nüks görülmemiştir.

Hastaların en çok hastaneye başvuru şikayetleri ağrı olmaktadır (**Tablo 1**). Şişlik nedeni başvuru ikinci sıklıkla gözükmemektedir. Basit kemik kisti tanı 1 hasta patolojik kırıkla başvurmuştur.

Talus yerleşimli lezyonu olan hastaların tamamı öncesinde farklı merkezlerde farklı tanımlarla değerlendirilmiş olup, 5 tanesi ayak bileği burkulması nedeniyle diğer 3 tanesi de yumuşak doku travması veya romatolojik hastalık yönünden tedavi görmüştür.

Tablo 1:Hastaların başvuru şikayetleri

	Kalkaneus	Talus
Hasta Sayısı	16	8
Ağrı	14 (%90)	8 (%100)
Şişlik	8 (%50)	3 (%40)
Patolojik Kırık	1 (%6,25)	0 (%0)

Talusta en sık karşılaşılan benign lezyon 3 hastayla osteokondrom olmuştur (**Resim 1 ve 2**). Kalkaneal tümörlerde ise intraosseöz lipom ve osteokondrom en sık görülen benign tümörler olmuştur (**Resim 3-4**).



Resim 1: Talusta Osteokondrom

Hem kalkaneal hem talus yerleşimli benign lezyonların tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Talus osteokondromlarına total eksizyon, dev hücreli tümör ve kondroblastom tanı hastalara ise küretaj ve greftleme uygulanmıştır. Pigmente villonodüler sinoviyal bir hastaya sinoviektomiye takiben küretaj ve sementleme yapılmıştır. Kalkaneus yerleşimli osteokondromlara total eksizyon, diğer kalkaneus benign tümörlerine ise küretaj ve greftleme uygulanmıştır (**Tablo 2 ve Tablo 3**). Talus tümörlerinin takiplerinde dev hücreli tümör tanısıyla tedavisi yapılan 1 hastaya yara yeri enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanmış ve sonrasında debritleme uygulanmıştır (**Resim 5**). Cerrahi tedavi edilen 16 kalkaneus tümürlü hastanın takiplerinde 2 hastada lokal enfeksiyon görülmüş, bu hastaların 1 tanesine yara yeri debritleme uygulanmıştır. Hiçbir hastada nüks rastlanılmamıştır.





Resim 2. Talus ön yüzünden başlayıp laterale uzanan düzgün sınırlı egzofitik lezyon, osteokondrom,



Resim 3. Sağ kalkaneus anteriorda intramedüller radyolüsen alan, kalkaneusta intraosseöz lipom



Resim 4: T1 ağırlıklı sekansda kalkaneus anteriorunda intramedüller hiperintens alan, kalkaneusta intraosseöz lipom

Tablo: 2. Benign Talus Lezyonları

Tanı	Sınıflama	Yaş/ Cinsiyet	Tedavi
1	Osteokondrom	Latent	11/K
2	Osteokondrom	Latent	7/E
3	Osteokondrom	Latent	37/K
4	İntraosseöz Lipom	Latent	42/E
5	PVNS	Aktif	31/E
6	Dev Hücreli Tm.	Agresif	23/E
7	Dev Hücreli Tm.	Agresif	21/E
8	Kondroblastom	Agresif	17/E

PVNS: Pigmente Villonodüler Sinovit; TS: Total Sinoviektomi; Tm: Tümör

E: Erkek; K: Kadın; TE: Total Eksizyon; K+G: Küretaj+Greftleme; S: Sementoplasti



Tablo 3. Benign Kalkaneus Lezyonları

Numara	Tanı	Sınıflama	Yaş/ Cinsiyet	Tedavi
1	Osteokondrom	Latent	4/K	TE
2	Osteokondrom	Latent	49/E	TE
3	Osteokondrom	Latent	37/K	TE
4	Osteokondrom	Latent	17/E	TE
5	İntraosseöz Lipom	Latent	71/E	K+G
6	İntraosseöz Lipom	Latent	42/E	K+G
7	İntraosseöz Ganglion	Latent	48/K	K+G
8	İntraosseöz Lipom	Latent	32/E	K+G
9	İntraosseöz Lipom	Latent	28/E	K+G
10	Basit Kemik Kisti	Aktif	15/K	K+G
11	Basit Kemik Kisti	Aktif	16/E	K+G
12	Basit Kemik Kisti	Aktif	16/E	K+G
13	Enkondrom	Aktif	59/K	K+G
14	Enkondrom	Aktif	68/E	K+G
15	Anevrizmal Kemik Kisti	Agresif	10/E	K+G
16	Kondroblastom	Agresif	14/E	K+G

E: Erkek; K: Kadın; TE: Total Eksizyon; K+G: Küretaj+Greftleme

**Resim 5.** T1 ağırlıklı sekansda talus posteriorunda intramedüller hipointens alan, talusta dev hücreli tümör

Tartışma

Tüm tümörler içinde kemik tümörleri %0.2 oranında görülmekte, ayak tümörleri ise tüm kemik tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Ayak kemik tümörleri nadir görülmekle birlikte işgücü kaybı, tanı ve tedavideki olası yaklaşım problemleri açısından önemlidir.

Arka ayak kemik tümörleri çok az görülen ve üzerine çok sınırlı sayıda çalışma yapılmış tümörlerdir. Aynı zamanda geç ve yanlış tanı konması çok sıklıkla bildirilmiştir. Bunun sebebi az görülmesi ve çoğu hekimin çok bilmediği bir tümör grubu olmasından kaynaklıdır (5,6).

Kemik tümörlü bir hastanın değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı



anamnezdir. Yaş, cinsiyet, semptomların süresi, kitle lokalizasyonu değerlendirilmelidir. Ağrı en sıklıkla rastlanılan semptomdur. Benign tümörler mekanik olarak basıya veya patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısızdır (7,8).

Tümörün mekanik etkisi sonucu eklem hareketlerinde kısıtlanma gözlenebilir. Tümör direkt olarak ayak bilek eklemine etkileyebildiği gibi, reaktif sinovit sonrası eklem hareketlerinde kısıtlanma ve ağrıya da yol açabilir (9).

Kalkaneal tümörlü hastalar genellikle topuk ağrısı, talar tümörlü hastalarda genellikle ayak bileği ağrısı şikayetiyle kliniklere başvururlar. Ağrı genel olarak sürekli olmakla birlikte bazen de ağrıya şişlik eşlik etmektedir. Bu sebeple bu şekilde gelen hastalarda ayak bileği veya topukta yumuşak doku travması düşünülerek yanlış tanı konulabilmektedir (10,11).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri genellikle yetersizdir. Radyoloji, klinik muayenenin tamamlayıcısıdır ve çoğu kez klinik muayeneden elde edilen bilgilerden daha fazlasını verir. Radyolojik muayenenin amacı, tümörü taklit edebilecek diğer patolojilerin ayırt edilmesi, tümörün doğası ve yayılımının belirlenmesi, biyopsi için uygun dokunun saptanması ve tedavinin takibidir (8,11).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesi röntgen ile başlar. Kemik tümörlü hastaya yaklaşımda bir sonraki adımın ne olacağına radyografiden elde edilen bilgilere göre karar verilir. Çoğu benign kemik tümörü ve tümör benzeri lezyonun tanısı radyografi ile konulabilir ve ek radyolojik incelemeye veya biyopsiye gerek kalmaz (8,12,13). Manyetik rezonans görüntüleme kemik tümörlerinin yayılımının belirlenmesinde en değerli yöntem kabul edilir. Tümörün komşu kas grupları, nörovasküler yapılar ve ekleme invazyon yapıp yapmadığı manyetik rezonans inceleme ile saptanabilir (14,15). Sintigrafi kemik lezyonlarını spesifik olmayan şekilde gösterir. Klinik olarak önemi cerrahi operasyon sınırını belirleme ve evrelemedir. Kemik metastazlarını göstermede direkt grafilere göre duyarlılığı daha yüksek olup daha ekonomiktir. Normal bir sintigrafi sonucu bir lezyonun büyük olasılıkla benign olduğunu gösterir, fakat anormal bir sintigrafi sonucu malign

benign ayırımı yapamaz (8,15,16). Biyopsi değerlendirme ve evrelendirme sürecinde en son aşamadır. Biyopsi tüm malign tümörlerin ve çoğu benign lezyonların tedavisinde gerekebilir. Biyopsi olmaksızın radyolojik tanı basit kemik kisti, osteokondrom, fibröz kortikal defekt gibi çeşitli benign lezyonlar için güvenle konabilir. USG eşliğinde iğne biyopsisi açık biyopsiye göre daha az invaziv bir yöntemdir ancak yapılamadığı durumlarda BT eşliğinde veya açık biyopsi yapılmalıdır (15,17). Eksizyonel biyopsi genelde yumuşak doku tümörlerinde tercih edilir, büyük ve malignite şüphesi olan tümörlerde yapılmamalıdır. İnsizyonel biyopsi tüm kemik ve yumuşak doku kitlelerine uygulanabilir (18).

Sonuç olarak arka ayak kemik tümörlü olguya sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Benign tümörler mekanik olarak basıya ya da patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısız olmalarına rağmen yine de en sık başvuru şikayetinin ağrı olduğu gözden kaçırılmamalıdır. En sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu palpabl bir kitle varlığıdır. Kalkaneus talusa göre daha sık etkilenir. Talus lezyonları kalkaneustakilere oranla kemiğin lokalizasyonu ve direkt grafilerle görünürlüğü açısından daha zor tanı alır ve daha kolay atlanabilir. Arka ayak kemik tümörlerinin tanısının konulabilmesi için tümöral lezyonlar mutlaka akla getirilmeli ve tedaviye yanıtız her hasta ileri görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmeli, sonrasında uygun biyopsi yöntemleri ile tanısal yaklaşım sonlandırılmalıdır.

Cıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Enneking WF, Spanner SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 2003;415:4.
2. Karakurt L, Yılmaz E, Varol T, Özdemir H. Dirsekte soliter osteokondroma bağlı gelişen ulnar sinir basısı: Olgu Sunumu. Açıta Orthop Traumatol Turc 2004;38:291-4.
3. Unni KK, Dahlin DC. Dahlin's Bone Tumours: General Aspects and Data on 11087 Cases. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1996.



4. Murrari TM, Callaghan JJ, Berrey BH Jr, Sweet DE. Primary benign and malignant osseous neoplasms of the foot. *Foot Ankle*. 1989;10:68–80.
5. Lawrence W JR. Soft tissue sarcomas in adults and children. A comparison CA. *CancerJ Clin* 1994;44:197-9.
6. Bakotic B, Huvos AG. Tumors of the bones of the feet: the clinicopathologic features of 150 cases. *J Foot Ankle Surg*. 2001; 40:277–286.
7. Biscaglia R, Gasbarrini A, Bohling T, Bacchini P, Bertoni F, Picci P. Osteosarcoma of the bones of the foot—an easily misdiagnosed malignant tumour. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:842–847.
8. Bloem IC, Mulder JD. Chondroblastoma: a clinical and radiological study of 104 cases. *Skeletal Radiol*. 1985;14:1–9.
9. Güngör Ş, Karakoç Y, Arıkan M, Metin E, Gürler D. Çocukluk Çağı Benign Kemik Tümörlerinin Demografik Özellikleri ve Klinik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi . *Acta Oncologica Turcica* 01/2008; 41(1):7-13
10. James O, Johnston; Tumors in ortopedics. *Current Diagnosis and Treatment in Ortopedics*, Harry B. Skinner, 1995:236-314.
11. Herring JA, (editör). Benign musculoskeletal tumors. In: Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002:1897.
12. Kerns LL, Simon MA. Surgical theory, staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1996;27:473.
13. Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. *Klinik Değerlendirme ve Görüntüleme*, 2005:27.
14. DeBenedetti MJ, Waugh TR, Evanski PM, Jordon I, Krijger M. Chondrosarcoma of the talus: a case report. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;136:234–237.
15. Woertler K. Benign bone tumors and tumors like lesions: Value of cross sectional imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1320.
16. Sundaram M. Magnetic resonance imaging for solitary lesions of bone: When, why, how useful? *J Orthop Sci* 1999; 4:383.
17. Magid D. Two-dimensional and three dimensional computed tomographic imaging in musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 1993;31:425.
18. Simon M, Kirschner P. Scintigraphic evaluation of primary bone tumors. *J Bone Joint Surg* 1980;62-A:758.
19. Mankin HJ, Langin TA, Spanier SS: The hazards of the biopsy, *J Bone Joint Surg* 1996;78-A:656-63.



Factors Affecting Survival After Mastectomy in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast

İnvaziv Lobüler Meme Kanserinde Mastektomi Sonrası Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Kaptan Gülben¹, Ali Uğur Berberoğlu¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.10.2015 Dergiye Kabul Tarihi:12.11.2015 Doi: [10.5505/aot.2015.46362](https://doi.org/10.5505/aot.2015.46362)

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnvaziv lobüler karsinoma meme kanserinin ikinci en sık görülen histolojik tipi olmasına rağmen, klinikopatolojik özelliklerinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı invaziv lobüler meme karsinomalı hastalarda mastektomi sonrası hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri tanımlamaktır.

Yöntem ve Gereçler: 2006-2011 yılları arasında modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilen invaziv lobüler karsinomalı 68 hastanın kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş, menopoz durumu, patolojik tümör boyutu, patolojik lenf nodu durumu, grade, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve human epidermal growth faktör reseptör-2 durumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi tek ve çok değişkenli analizlerle incelendi.

Bulgular: Ortanca takip süresi 49 ay (21-83 ay) idi. Beş yıllık genel sağkalım %92, 5-yıllık hastalıksız sağkalım ise %85 olarak bulundu. Bir hastada lokal nüks (%1,5), 9 hastada uzak metastaz (%13,2) geliştiği, 4 hastanın da kaybedildiği (%5,9) belirlendi. Tek değişkenli analizde tümör boyutu, lenf nodu durumu, evre, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü durumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise, bu faktörlerden tümör boyutu (Hazard ratio [HR]= 6,4, %95 güven aralığı [GA]= 1,2-21,2, P=0,001) ve lenf nodu durumunun (HR=4,8, %95 GA= 1,1-15,4, P=0,01) hastalıksız sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Tümör çapı 4 cm.den büyük ve aksiller lenf nodu pozitif olan invaziv lobüler meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım daha kötüdür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, infiltratif lobüler karsinoma, özel tip, mastektomi, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Introduction: Although invasive lobular carcinoma is the second most common histotype of breast cancer, the prognostic implications of its clinicopathologic characteristics remain controversial. The aim of this study was to identify the factors affecting disease-free survival after mastectomy in patients with invasive lobular carcinoma.

Methods: The records of 68 patients with invasive lobular carcinoma treated with modified radical mastectomy between 2006 and 2011 were retrospectively evaluated. The effects of age, menopausal status, pathological tumor size, pathological lymph node status, histological grade, pathological stage, lymphovascular invasion, estrogen receptor status, progesterone receptor status, and human epidermal growth factor receptor-2 status on disease-free survival were examined by univariate and multivariate statistical analyses.

Results: The median follow-up time was 49 months (range 21 to 83). Five-year overall survival and disease-free survival rates were 92% and 85%, respectively. One patient had local recurrence (1.5%) and distant metastasis developed in 9 patients (13.2%). Four patients died during follow-up period (5.9%). In univariate analysis, tumor size, lymph node status, stage, lymphovascular invasion, estrogen receptor status, and progesterone receptor status had significant effect on disease-free survival. Of these, tumor size (hazard ratio [HR]= 6,4; 95% confidence interval [CI]= 1,2-21,2; P=0,001) and nodal status (HR= 4,8; 95% CI= 1,1-15,4; P=0,01) were determined as independent risk factors on disease-free survival in multivariate analysis.

Discussion and Conclusion: Disease-free survival in invasive lobular breast cancer patients who have tumor size greater than 4 cm and positive axillary lymph node is worse.

Key words: Breast cancer, infiltrating lobular carcinoma, special type, mastectomy, prognostic factors.



Giriş

Memenin invaziv lobüler karsinoması (İLK) ilk kez 1941 yılında Foot ve Stewart tarafından tanımlanmış (1), daha sonra 1970'ler ve 1980'lerde alveoler, solid, pleomorfik, taşlı yüzük, histiyositoid ve apokrin olmak üzere farklı alt tipleri bildirilmiştir (2-4). Meme kanserleri içinde invaziv duktal kanserden (İDK) sonra en sık görülen ikinci histolojik tip İLK olup, tüm meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur (5). İLK insidansı özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere giderek artmaktadır ve bu durum kısmen hormon replasman tedavisiyle ilişkilendirilmektedir (6,7). İLK ayrı bir kitleden çok, meme dokusunda güçlükle belirlenebilen bir kalınlaşma şeklinde görüldüğü için klinik muayene ve mamografi ile erken tanınması zorluk arz eder (8).

İLK, İDK ile kıyaslandığında; tanı anında yüksek yaş, büyük tümör boyutu, multisentrisite, multifokalite, bilateralite, hormon reseptör pozitifliği, human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER2) negatifliği, düşük hücre proliferasyon oranı ve düşük kemoterapi cevabı ile daha sık ilişkilidir (9-10). Tüm bunlara rağmen tedavi yöntemleri duktal kökenli meme kanserleriyle benzerdir.

İLK'nin prognozu halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar prognozunu İDK'den daha iyi (11), bazıları ise daha kötü olduğunu belirtmektedir (10). Kısa süreli takipler sonucunda İDK ile eşit veya biraz daha iyi prognozlu olduğu, uzun dönem takipler sonucunda ise geç rekürrenslerin ve daha kötü prognoza eğilimin arttığı bildirilmektedir (8-10). Prognozu etkileyebilecek faktörler arasında yaş, tümör boyutu, aksiller lenf nodu durumu, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu, histolojik grad ve HER2 en fazla irdelenen etkenlerdir.

Bu çalışmanın amacı, İLK tanısı ile mastektomi uygulanarak adjuvan tedavilerini tamamlayan meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalımı etkileyen klinik ve patolojik faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizde Haziran 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında cerrahi olarak tedavi edilen 1120 meme kanserli hastanın kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Toplam 79

hastanın İLK histolojik tipine sahip olduğu görüldü. Bunlardan neoadjuvan tedavi almamış, tanı anında uzak metastazı, bilateral meme kanseri, başka primer kanseri olmayan ve modifiye radikal mastektomi uygulanmış 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için hastane eğitim planlama kurulunun onayı alındı.

Patolojik evreleme 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre yapıldı (12). Buna göre hastaların pT1-3, pN1-3, M0 tümör özelliklerine sahip olduğu saptandı. Cerrahi tedavi sonrası endikasyon dahilinde hastalara adjuvan olarak ortalama 50 Gy eksternal radyoterapi uygulandığı, ağırlıklı olarak antrasiklin ve taksan içeren sistemik tedavi protokollerinin verildiği, HER2+ kabul edilen hastaların da hedefe yönelik tedavi aldığı tespit edildi. Hormon reseptörü pozitif hastaların menopoz durumlarına göre beş yıl veya daha uzun süreli tamoksifen ve/veya aromataz inhibitörü aldığı belirlendi.

Patolojik incelemede hormon reseptörleri belirlenirken, parafin bloklarda tümör hücrelerinde % 1'den fazla immünohistokimyasal boyanma olması durumu reseptör pozitif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal olarak skor 3+ veya FISH/SISH+ hastalar ise HER2+ olarak kabul edildi.

Klinikopatolojik faktörlerden yaş, menopoz, patolojik tümör boyutu (pT), patolojik lenf nodu (pN), histolojik grad, patolojik evre, lenfovasküler invazyon (LVİ), ER, PR ve HER2 durumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Tek ve çok değişkenli analiz için Cox-oransal risk modeli kullanıldı. Hastalıksız ve genel sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik testleri "Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" programıyla yapıldı.

Sonuçlar

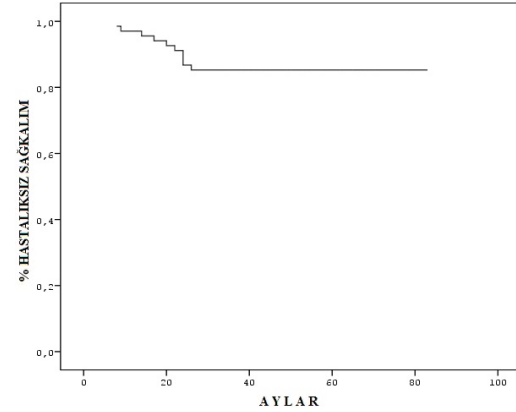
Cerrahi ile tedavi edilen toplam 1120 meme kanserli hastanın %7'sinde İLK olduğu saptandı. Tüm hastalara preoperatif olarak bilateral mamografi çekildiği belirlendi. Karşı memesinde kuşkulu görüntüleme bulgusu olan dokuz hastaya biyopsi yapılarak malignitenin



ekarte edildiği tespit edildi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Ortanca yaş 48 (30-80 yaş), ortanca takip süresi 49 ay (21-83 ay) idi. Bilateral meme kanserli olgular çalışma dışı bırakıldığından Ortanca tümör boyutunun 2,5 cm (0,5-6 cm), 53 hastada 4 cm ve altında (%78), 15 hastada ise 4 cm.den büyük (%22) olduğu saptandı. Aksilladan disseke edilen ortanca lenf nodu sayısının 24 (10-48), ortanca metastatik lenf nodu sayısının ise 4 (1-18) olduğu belirlendi. On beş hastada (%22) multifokal veya multisentrik tümör olduğu tespit edildi.

Hastaların postoperatif %52’sinin RT, %84’ünün KT, % 12’sinin hedefe yönelik tedavi, %72’sinin ise HT aldığı saptandı. Takip süresinde bir hastada lokal nüks (%1,5), beş hastada izole kemik, bir hastada kemik+akciğer, bir hastada kemik+beyin, iki hastada da izole akciğer olmak üzere toplam dokuz hastada uzak metastaz (%13,2) geliştiği saptandı. Dört hastanın takipler sırasında öldüğü (%5,9) belirlendi. Bu hastalardan

üçünün hastalığa bağlı uzak metastaz, birinin ise hastalık dışı nedenle öldüğü belirlendi. Beş-yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %85 olarak bulundu (Şekil-1). Ortanca hastalıksız sağkalım süresi 45 ay (8-78 ay) olarak saptandı.



Şekil-1: Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi.

Tablo-1: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

DEĞİŞKEN		n	%
Yaş	≤40	15	22
	>40	53	78
Menopoz	Pre	32	47
	Post	36	53
pT(cm)	T1 (≤2)	26	38
	T2(2,1-5)	32	47
	T3(>5)	10	15
pN	pN0	33	48
	pN1	12	18
	pN2	10	15
	pN3	13	19
Histopatolojik grad	I	7	10
	II	23	34
	III	38	56
LVİ	Yok	45	66
	Var	23	34
ER	Pozitif	48	71
	Negatif	20	29
PR	Pozitif	40	59
	Negatif	28	41
HER2	Pozitif	8	12
	Negatif	60	88
Patolojik evre	I	17	25
	II	25	37
	III	26	38
Radyoterapi	Yok	33	48
	Var	35	52
Kemoterapi	Yok	11	16
	Var	57	84
Hormonoterapi	Yok	19	28
	Var	49	72

pT: patolojik tümör boyutu, pN: patolojik lenf nodu, LVİ: lenfovasküler invazyon, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: human epidermal growth faktör reseptör-2.



Tablo-2: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.

Değişken	P değeri	HR	%95 GA
Yaş (≤40 vs. >40)	>0,05	-	-
Menopoz (pre vs. post)	>0,05	-	-
pT (≤4cm vs. >4cm)	0,001	6,2	1,4-32,3
pN (negatif vs. pozitif)	0,001	5,3	1,2-22,6
Patolojik evre (I-II vs. III)	0,02	3,8	1,1-14,8
Histolojik grad (I-II vs. III)	>0,05	-	-
LVİ (yok vs. var)	0,03	3,2	1,1-9,8
ER (pozitif vs. negatif)	0,03	3,6	1,4-13,4
PR (pozitif vs. negatif)	0,04	2,8	1,2-11,8
HER2 (negatif vs. pozitif)	>0,05	-	-

HR: hazard ratio, GA: güven aralığı, diğer kısaltmalar Tablo-1'deki gibidir.

Tablo-3: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi.

Değişken	P değeri	HR	%95 GA
pT (≤4cm vs. >4cm)	0,001	6,4	1,2-21,2
pN (negatif vs. pozitif)	0,01	4,8	1,1-15,4
Patolojik evre (I-II vs. III)	>0,05	-	-
LVİ (yok vs. var)	>0,05	-	-
ER (pozitif vs. negatif)	>0,05	-	-
PR (pozitif vs. negatif)	>0,05	-	-

Kısaltmalar Tablo-1 ve 2'deki gibidir.

Tek değişkenli analizde (Tablo-2) yaş, menopoz, histolojik grad ve HER2 durumunun hastalıksız sağkalımı anlamlı etkilemediği ($p>0,05$), ancak pT, pN, evre, LVİ, ER ve PR durumunun hastalıksız sağkalım için anlamlı risk faktörleri olduğu ($p<0,04$) tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise (Tablo-3) pT >4 cm olması (hazard ratio [HR]= 6,4, %95 güven aralığı [GA]= 1,2-21,2, $P=0,001$) ve pN pozitifliği (HR=4,8, %95 GA=1,1-15,4, $P=0,01$) hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Tartışma

İLK, tüm meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur ve İDK'den sonra memenin en sık görülen ikinci kanseridir (5). Bu çalışmada yaklaşık beş yıllık süre aralığında tedavi edilen meme kanserli hastaların %7'sini İLK histolojik tipinin oluşturduğu saptandı ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu.

Memenin İLK'sında prognozun İDK'den farklı olup olmadığı halen bir tartışma konusudur. Bu tartışmalara rağmen her iki histolojik tipte de prognozu etkileyen faktörler ve tedavi protokolleri genellikle benzerdir. Ancak İLK'nın tanı anında yüksek yaş, büyük tümör boyutu, multisentrisite, multifokalite, bilateralite, hormon reseptör pozitifliği, HER2 negatifliği gibi faktörlerle daha sık ilişkili olduğu bildirilmektedir (9-10).

Meme kanserinde yaş, tümör çapı, lenf nodu metastazı, ER, PR, histolojik grad ve HER2 durumu prognoz ve adjuvan tedavi kararının değerlendirilmesinde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (13). Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık olarak %80'i 40 yaş üzerinde olup, yaş hastalıksız sağkalım için bir risk faktörü olarak saptanmadı. Histolojik grad İDK için bir risk faktörü olarak bilinmesine rağmen, İLK için prognostik önemi konusundaki bilgiler daha azdır (14). Bu çalışmada histolojik grad, hastalıksız sağkalım için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı. Aynı şekilde tümörün ER, PR ve LVİ durumu



tek değişkenli analizde birer risk faktörü olmalarına rağmen, çok değişkenli analizde hastalıklı sağkalım üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı belirlendi.

Sunulan çalışmada 5-yıllık hastalıklı sağkalım oranı %85 olarak saptanmış olup bu oran literatürle de uyumlu görünmektedir (15). Yapılan çalışmalarda, İLK için tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazının en güçlü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. (8, 14-16). Sunulan çalışma da, invaziv lobüler meme kanserinde tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazının hastalıklı sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Hastaların %22'sinde patolojik tümör çapının 4cm.den daha büyük ve bu hastalarda hastalıklı sağ kalımın yaklaşık altı kat daha olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Diğer yandan, hastaların %52'sinde aksiller lenf nodlarına metastaz geliştiği ve bu hastalarda da beş kat kadar daha olumsuz hastalıklı sağkalım görüldüğü belirlenmiştir. Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67, 2009 St Gallen kılavuzlarında önemli bir prognostik faktör olarak sunulmuştur (17). Ancak Ki-67'nin İLK için uzun dönem prognostik değeri konusunda yeterince çalışma yoktur. Bazı çalışmalarda Ki-67, histolojik grad ve östrojen reseptörü kombinasyonundan oluşan bir indeks (KiGE indeksi) tüm histolojik alt tipler için güçlü bir prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (18-20).

Sonuç olarak bu çalışma, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazının İLK için bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Bu da hastalığın erken tanı ve tedavisinin önemine işaret eder.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Foote FW Jr, Stewart FW. Lobüler carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol.* 1941;17:491-6
2. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobüler carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology.* 1979;3:467-88
3. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobüler carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 1975;6:373-8.
4. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:627-38
5. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO classification of tumours of the breast.* 4th ed. Geneva:WHO press, 2012
6. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobüler and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003;289:1421-4
7. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobüler breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:549-67
8. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobüler carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:149-56
9. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thurlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobüler carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:3006-14
10. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, Robertson JF, Blamey R, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Ellis IO. Invasive lobüler carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008;44:73-83
11. Toikkanen S, Pylkkänen L, Joensuu H. Invasive lobüler carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76:1234-40
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer, 2010
13. Narbe U, Bendahl P, Grabau D, Rydén L, Ingvar C, Fernö M. Invasive lobüler carcinoma of the breast: long-term prognostic value of Ki67 and histological grade, alone and in combination with estrogen receptor. *Springer Plus* 2014;3:70
14. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobüler carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-7
15. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti I, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. Clinicopathologic characteristics of invasive lobüler carcinoma of the breast, results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008;113:1511-20
16. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobüler vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1862-9
17. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds of therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer *Ann Oncol* 2009;20:1319-29
18. Klintman M, Bendahl PO, Grabau D, Lövgren K, Malmström P, Fernö M. The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23:251-9
19. Strand C, Ahlin C, Bendahl PO, Fjällskog ML, Hedenfalk I, Malmström P, Fernö M. Combination of





- the proliferation marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;131:33-40
20. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck AK, Fjällskog ML, Grabau D, Hedenfalk I, Jirstrom K,

Klintman M, Malmström P, Olsson H, Rydén L, Stål O, Bendahl PO, Fernö M. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. Springerplus 2013 Dec;2(1):111



Over Karsinosarkomunun, sağ hemidiafragma ve akciğere invaze karaciğer metastazının transtorasik transdiafragmatik rezeksiyonu

Transthoracic Transdiaphragmatic Resection for Liver Metastasis of Ovarian Carcinosarcoma with Invasion of Right Hemidiaphragm and Lung.

Hüseyin Çakmak¹, Niyazi Karaman², Bahadır Çetin², Mehmet Altınok²

¹A.Y. Ankara Onkoloji EAH, Göğüs Cerrahisi Bölümü

²A.Y. Ankara Onkoloji EAH, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:18/05/2015 Dergiye Kabul Tarihi:08/08/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.42713](https://doi.org/10.5505/aot.2015.42713)

ÖZET

Kolorektal ve nöroendokrin tümörlerde hepatik metastazektominin klinik faydası çok iyi tanımlanmış olmasına karşın, diğer tümörlerinde bu uygulamanın yeri çok net değildir. Bu yazıda over karsinosarkomuna bağlı sağ hemidiafragma ve sağ akciğer alt lobunu invaze etmiş karaciğer metastazlı bir olgu sunmaktayız. Bu olguya abdominal girişim uygulanmadan transtorasik olarak yaklaşılmış ve sağ hemidiafragma, akciğer ve karaciğer rezeksiyonu uygulanmıştır. Hasta bu cerrahi girişim sonrası ortalama 2,5 yıl (27 ay) yaşamıştır. Primer jinekolojik malignitelere bağlı uzak organ metastazlarında da, düşük morbidite ve mortalite oranları ve sağ kalımı uzaması nedeniyle senkron hepatik ve pulmoner metastazektomi uygulanabilir. Bu alanda kısıtlı tecrübeler olmasına rağmen özellikle subdiafragmatik karaciğer ile sağ akciğere olan metastazlarda, transtorasik senkron pulmoner ve hepatik metastazektomi akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over karsinosarkomu, senkron, karaciğer, akciğer, metastazektomi

ABSTRACT

Although hepatic metastasectomy is well established for colorectal and neuroendocrine tumors, the treatment of hepatic metastases from other sites is not well defined. We present a case of ovarian carcinosarcoma with liver metastasis that invaded the right hemidiaphragm and lower lobe of right lung. En bloc transthoracic lung, right hemidiaphragm and liver resection was performed without using an abdominal incision. The patient survived nearly 2.5 years (27 months) after this surgery. Synchronous hepatic and pulmonary metastasectomies can be recommended for the metastatic tumors from the primary gynecologic malignancies. This procedure can be done with low morbidity, mortality rates and prolongs survival. In spite of the limited experience, the choice of transthoracic synchronous pulmonary and hepatic metastasectomy should be remembered for the patients with subdiaphragmatic liver and right sided lung metastasis.

Key words: Ovarian carcinosarcoma, synchronous, liver, lung, metastasectomy

Introduction

Carcinosarcomas are rare and highly aggressive epithelial malignancies that contain both malignant sarcomatous and carcinomatous elements. The carcinosarcoma, or Mixed Mullerian Malign Tumors, represent 1% of malignant ovarian neoplasms. Up to 90% ovarian carcinosarcomas will have disease that has spread beyond the ovary. Prognosis for localized stage disease is poor with a high risk of recurrences with an overall median survival of less than 2 years. Carcinosarcomas are known to be metaplastic

carcinomas and should be treated as endometrial or ovarian high-risk carcinomas (1).

Liver and lung are the most common sites of distant metastases from primary colorectal carcinoma (2,3). The resection of metachronous, liver and lung metastases prolongs survival despite the aggressive nature of these tumors (4). Although hepatic metastasectomy is well established for colorectal and neuroendocrine tumors, the treatment of hepatic metastases from other primary sites is not well defined (5). In the current literature, some authors believe that



hepatic metastasectomy for non-colorectal and non-neuroendocrine tumors is safe and feasible and prolongs survival (5). There is also some data to suggest a longer survival after lung metastasectomy for gynecologic malignancies (6). We present a case of ovarian carcinosarcoma with liver metastasis that invaded the right hemidiaphragm and lower lobe of right lung. En bloc transthoracic liver metastasectomy with lung and diaphragm resection without abdominal incision was performed. The experience with an exclusive transthoracic, transdiaphragmatic approach is limited. In this paper, this rare case was discussed in the light of current literature.

Case Report

A 50 year-old post-menopausal female patient was admitted to our hospital with the diagnosis of ovarian carcinosarcoma. The first diagnosis was made in March 2008 as Figo Stage IIIC ovarian carcinosarcoma and she had already been operated with debulking surgery. The patient was given cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. The liver metastasis was first detected in November 2009 and second look surgery with splenectomy, omentectomy and pelvic-paraaortic lymphadenectomy was performed. Liver metastasectomy was not performed at that time due to the extrahepatic disease and close relation of metastasis with right hepatic vein. Abdominal computed tomography and ultrasonography revealed a 3x5 cm metastatic liver nodule in segment seven. The patient was given the combination of carboplatin and paclitaxel again. The liver metastasis progressed under systemic treatment and three months after systemic chemotherapy, the liver metastasis was seen to progress and invade the diaphragm. The nodule enlarged to 5x7 cm and invaded the lower lobe of the right lung through the diaphragm (Fig 1).

PET CT reported that there was no other metastatic site. The metastasectomy was suggested by our institutional tumor board. As the metastases located in the dome of the right liver, invaded the diaphragm and lower lobe of right lung and history of previous multiple abdominal surgeries, the transthoracic approach thought to be much easier and safer for the patient.



Figure 1. The liver metastasis was seen to progress and invade the diaphragm. The nodule enlarged to 5x7 cm and invaded the lower lobe of the right lung through the diaphragm

A right posterolateral thoracotomy was made through the 5th intercostal space. The metastatic mass invading the diaphragm in close relation with lower lobe of the right lung was observed. No other metastatic lesion was detected with intraoperative ultrasonography. The wedge resection of lower lobe of the right lung was performed with the use of stapling instrument. The circular resection of the right hemidiaphragm with 2 cm tumor free margins around the tumor was performed by using electrosurgery device (HS Generator 300 (Ultracision®) manufactured by Ethicon Endo Surgery, USA). The tumor located in segment seven was reached. The transection of the liver parenchyma was performed with the use of traditional Kelly clamp-crushing technique at 2 cm tumor free margins. At the end, R0 resection of the specimen including lung, diaphragm and liver was completed successfully. No drain was needed under the diaphragm after meticulous bleeding control. As the defect in the diaphragm was greater than 10 cm, a dual polytetrafluoroethylene (PTFE) mesh was used to reconstruct the defect in diaphragm. A chest tube was inserted into the pleural space. Intraoperative blood loss was minimal and no blood transfusion was needed. Operating time was less than 4 hours. The chest tube was removed on the fifth postoperative day. On the seventh postoperative day patient was discharged. The pathological examination of the resected specimen revealed that it was the metastasis of primary ovarian tumor. As the disease



progressed under cisplatin and paclitaxel combination regimen, the patient was given carboplatin and paclitaxel combination. The patient survived nearly 2.5 years (27 months) after this surgery. No other liver metastasis was developed during follow-up period. But, a paracardiac metastasis with chest wall invasion was developed and the patient was died from peritoneal recurrence, massive ascites, bilateral hydrothorax and multiorgan failure.

Discussion

Surgical resection of colorectal liver metastases is an established form of treatment (4,5). Current literature also supports the hepatic metastasectomies for the primary tumors other than colorectal and neuroendocrine origin like gynecological tumors (5). Anatomic versus non-anatomic metastasectomies are still a matter of debate for colorectal liver metastases. The authors who support anatomic liver resections claim that non-anatomic resections have a higher incidence of positive margins, anatomic resections remove the hepatic functional unit as a whole and may offer a survival and recurrence advantage (7). However, at present, it appears that non-anatomic resections are as safe in oncological terms as anatomic resections (7). Many authors believe that the type of liver resection has no impact on the outcome of patients with colorectal liver metastases; wedge resections with clear margins are not inferior to anatomical resections in terms of tumor clearance, pattern of relaps or survival for colorectal carcinomas (8).

The long term survival of a patient with ovarian carcinosarcoma was attributed to optimal cytoreduction during the primary operation, complete resection of solitary recurrent tumors and sensitivity to chemotherapy (9). The mainstay of treatment remains cytoreductive surgical effort for metastatic disease followed by platinum-based chemotherapy (10). Combined liver and lung metastasis from ovarian carcinosarcoma treated with surgery has not been published in English medical literature. Only three solitary primary ovarian carcinosarcomas metastatic to the spleen have been reported (11). An improved survival was observed in patients treated with optimal cytoreductive surgery with residual tumors less than 2 cm in size

(12). The prognosis of ovarian carcinosarcoma is associated with the residual disease after surgery. The patients with disease recurrence may obtain remission and survival through a secondary surgery and/or chemotherapy (13). The mainstay of treatment for ovarian carcinosarcomas is cytoreductive surgery followed by platinum-based chemotherapy, usually as carboplatin-paclitaxel (14). Paclitaxel and carboplatin chemotherapy was reported to be an effective regimen for ovarian carcinosarcoma, but the duration of response is relatively short (15). Complete response with pegylated liposomal doxorubicin in metastatic ovarian carcinosarcoma was also reported in literature (16).

In the searched literature, we could not find very much data on the issue of liver metastasectomies for gynecological primary tumors. We believe in that, non-anatomic liver resections has the advantage of preserving much more remnant liver tissue which is important for chemotherapy and also for re-metastasectomies in case of recurrences. For our case reported, non-anatomic resection gave us the chance of quick en-block resection with minimal blood loss. The invasion of lung through diaphragm by a liver metastasis of ovarian carcinosarcoma has not been reported in literature before.

Like liver metastasectomies, lung metastasectomies are also recommended for the gynecologic malignancies (6,17). Lung metastasectomies are usually recommended after liver metastasectomies in a sequential manner for colorectal carcinomas. Marudanayagam et al (4) reported that the median interval between liver and lung metastasectomy was 25 months (range 2-88 months). There is also an alternative method for the lung and liver metastases located in lower lobe of the right lung and subdiaphragmatic liver segments. This transthoracic approach for subdiaphragmatic liver metastases was also described (3). But for our case; instead of a right anterolateral thoracotomy through 7th or 8th intercostal space we used a classical right posterolateral thoracotomy. Besides, the defect in diaphragm was reconstructed with a PTFE dual mesh and also a non-anatomic liver resection was preferred. Transthoracic approach also simplified the liver metastasectomy. This type of surgery would be more difficult through an abdominal incision because of the localisation



of metastasis and the possible adhesions. There was no complication in the postoperative period and patient survived more than 2 years (27 months) after this procedure.

Conclusion

Liver and lung metastasectomies can be recommended for the tumors with gynecologic primary. These procedures can be done with low morbidity, mortality rates and they may prolong survival as in our case reported. The choice of transthoracic synchronous lung and liver metastasectomy should be remembered for the patients with subdiaphragmatic liver and right sided lung metastasis.

Conflict of interest statement

None declared.

References:

1. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:55-60.
2. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:468-475.
3. Delis SG, Bakoyiannis A, Madariaga J, Tassopoulos N, Derveniz Ch. Transthoracic approach (TTA) for subdiaphragmatic liver metastasectomy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(1):39-42.
4. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, et al. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11(8):671-6.
5. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012;214:769-77.
6. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2004-7.
7. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009;16:379-84.
8. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2011;27:183-96.
9. Asano M, Hasegawa K, Tsukada K, et al. A case and literature review of ovarian carcinosarcoma with long-term survival after repeated recurrences. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014;41:1031-6.
10. Del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-7.
11. Olsen AB, Pargman S, Gillespie T. Solitary splenic metastasis from ovarian carcinosarcoma: a case report. *J Med Case Rep* 2011;10:55-6.
12. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 2011;80:102-6.
13. Zhu AN, Li JD, Feng YL, Xu MM, Zhuang Y. Clinical analysis of 12 cases of ovarian carcinosarcoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;3:518-21.
14. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:55-60.
15. Otsuka I, Takaya H, Takagi K, et al. Carcinosarcoma of the ovary treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy - a report of 4 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013;40:1249-53.
16. Gómez-Raposo C, López-Gómez M, Sereno M, Zambrana F, Casado E. Complete response with pegylated liposomal doxorubicin as a second-line therapy in metastatic ovarian carcinosarcoma: Significance of assessment of the response by FDG-PET. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012;2:67-8.
17. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1107-12.



Flagellate Hyperpigmentation Following Treatment with Low-Dose Bleomycine: Report of two cases

Düşük Doz Bleomisin ile Tedaviyi Takiben Flajella Benzeri Hiperpigmentasyon: İki Vaka Raporu

Suna Çokmert¹, Lütfiye Demir², Murat Akyol³

¹Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

²Aydın Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Aydın, Türkiye

³Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:20/01/2015 Dergiye Kabul Tarihi:28/05/2015 Doi: 10.5505/AOT.2015.05706

ÖZET

Bleomisin'in mukokutanöz yan etkileri, 100 U'den daha yüksek kümülatif dozları alan hastalarda yaygındır. Flagella benzeri hiperpigmentasyon bleomisin kullanımının neden olduğu, vakaların yaklaşık % 8-20'sinde görülen ilginç bir cilt reaksiyonudur. Mekanizması bilinmemektedir. Tanı karakteristik klinik görünümüne dayanmaktadır. Hiperpigmente cilt lezyonlarının histolojik incelemesi, bazal keratinositlerde artmış melanin içeriğini ortaya koymaktadır. Hafif vakalar antihistaminiklere ve/veya sistemik steroide yanıt verir fakat birçok vakada ilacın kesilmesi gerekebilir. Biz rölatif olarak daha düşük (kümülatif dozlar 30 ve 38 U) dozlarla bleomisin kaynaklı flagella benzeri hiperpigmentasyonu olan 2 vaka sunuyoruz. Bleomisin kullanan hastalarda hiç de nadir olmayan bu komplikasyonu klinisyenler akılda bulundurmalarıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiperpigmentasyon, Bileomisin, Cilt

ABSTRACT

Mucocutaneous side effects of bleomycin therapy are common in patients receiving cumulative doses greater than 100 U (100 mg). Flagellate hyperpigmentation is an interesting cutaneous reaction caused by bleomycin use, and is seen in about 8-20% of cases. The mechanism is unknown. Diagnosis is based on its characteristic clinical appearance. Histological examination of hyperpigmented skin lesions has demonstrated increased melanin content in basal keratinocytes. It has been suggested that mild cases may respond to antihistamines and / or systemic steroids, but in many cases discontinuation of the drug may be necessary. We present two patients (cumulative doses of 30 and 38 U) that developed bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation with relatively low doses. Because the condition is not uncommon in patients who are using this drug, the clinician should be mindful of this complication.

Key words: Hyperpigmentation, Bleomycin, Skin

Case I

Introduction

Flagellate hyperpigmentation (FH) is reported as a rare cutaneous complication following bleomycin therapy (1). It occurs in 8-20% of the patients undergone bleomycin treatment, and its mechanism of causing the complication stands unknown (2). Mostly, the complication is considered to happen dose-dependent and generally occurs when the cumulative dose is between 100 and 300 U (3). We, here, present two patients who developed FH after receiving low dose (30 and 38 U) of bleomycin treatment.

A 78-year-old man, diagnosed with stage III lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma, was started on chemotherapy with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD). Ten days after the second cycle of chemotherapy (cumulative dose of bleomycin at 38 U), some pruritic, linear and erythematous lesions developed on his knees, shoulders, and upper chest (Figure 1). The patient was treated with an intravenous antihistamine and methylprednisolone (16 mg for 2 days), which temporarily reduced the erythema and relieved the itching problem. However, the streaky erythematous lesions progressed over the course of several days as



his pruritus relapsed (Figure 2). Furthermore, increased pigmentation developed in the lesions (Figure 3). Skin biopsy specimens obtained from erythematous lesions and pigmented areas showed nonspecific eosinophilia and increased pigmentation in the basal layer. Thus, the final diagnosis was flagellate pigmentation caused by bleomycin use. A dermatologic consultation resulted in a course of prednisone (60 mg for 5 days, 40 mg for 5 days, and 20 mg for 5 days), which improved the pruritic erythematous lesions. Although bleomycin was omitted, the eruptions recurred after the third chemotherapy cycle. The remaining treatments were performed without bleomycin. Areas showed hyperpigmentation in the patient persisted for about 6 months from the beginning of the treatment, and mild pruritus and erythema recurred intermittently. In a follow-up visit at 12 months, the hyperpigmented lesions had disappeared.

Case II

A 22-year-old male with testicular embryonal carcinoma was started on a 3-week course of a combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP). Seven days after his first course of bleomycin therapy (cumulative dose of bleomycin at 30 U), he developed a mildly itchy, linear, and flagellate hyperpigmentation over the neck, shoulders, and upper trunk (Figure 4), without showing any erythema or scaling. Antihistamines were given to reduce pruritus. Histological examination was not performed. Bleomycin use was omitted, but the combination chemotherapy including etoposide and cisplatin was continued. While the pruritus slowly resolved after the discontinuation of bleomycin, FH remained for ten months.

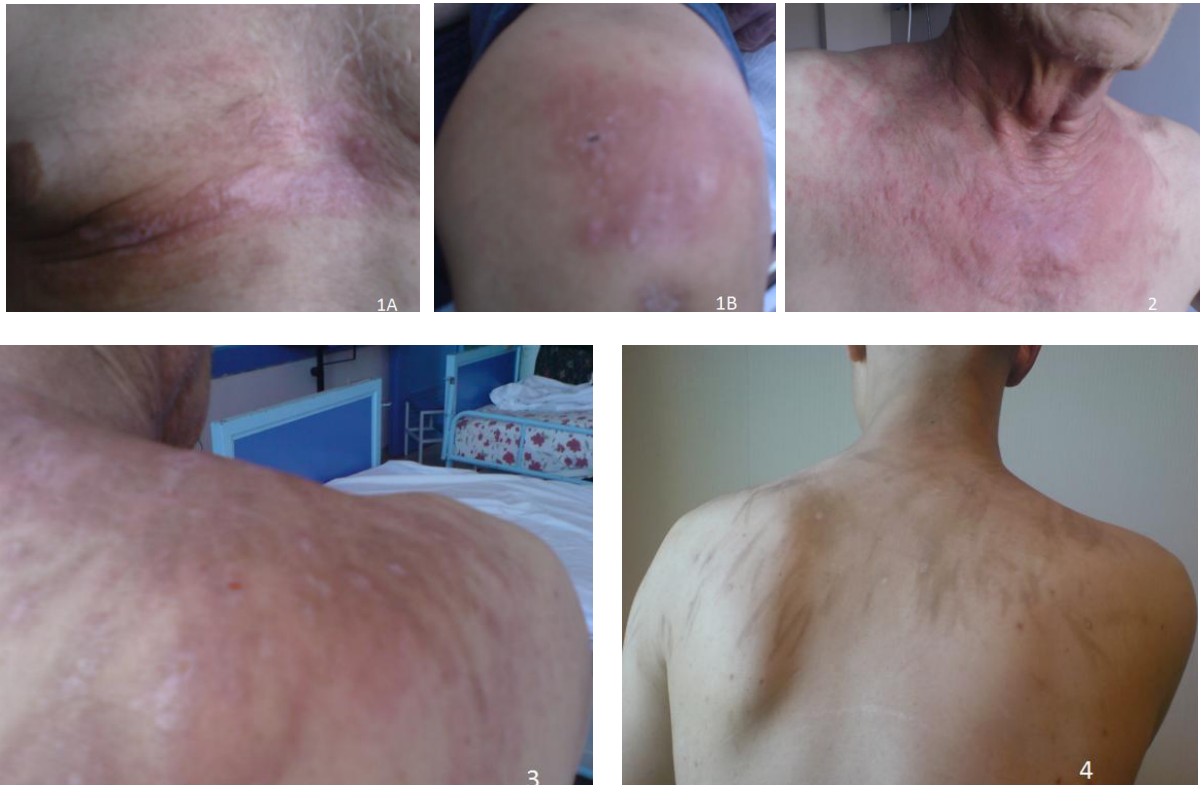


Figure 1: Flagellate erythema on the upper back, chest and knee in Case 1

Figure 2: Rash on upper chest showing characteristic flagellate urticated erythema in Case 1.

Figure 3: Linear, streaked hyperpigmentation over shoulder and neck in Case 1.

Figure 4: Linear, flagellate hyperpigmentation over his trunk in Case 2



Discussion

Bleomycin is an antineoplastic antibiotic, isolated from *Streptomyces verticillus* (1,2,3). It is widely used in the treatment of malignancies such as lymphomas, germ cell tumors, and squamous cell carcinoma (4). At low doses, it inhibits mitosis; however at higher concentrations, it exhibits strong cytostatic activity by blocking the DNA uptake of thymidine in the S-phase of the cell cycle (4,5). Fifty percent of bleomycin is inactivated by an aminohydrolase. Bleomycin-induced toxicity predominantly affects the lungs and skin due to the low levels of hydrolase in these tissues (2-5).

Mucocutaneous side effects of bleomycin are common, and include stomatitis, ulcers, erythematous and bullous lesions, sclerosis, nail changes, digital gangrene, Raynaud's phenomenon, and hyperkeratosis (5,6). FH is one of the most interesting side effects, and it may occur in 8-20% of patients who receive bleomycin treatment (4,6). Diagnosis is based on the characteristic clinical appearance of skin lesions. Lesions are usually seen on the upper trunk and limbs and may be associated with pruritus (2,4,6). It can be said that hyperpigmented streaks are generally localized on areas of pressure in linear, or streaked (7). Occasionally, there are erythematous macules or rash with linear configurations on the skin. The exact mechanism of this skin's reaction is not clearly understood. Proposed mechanisms include localized increases in melanogenesis, pigmentary incontinence secondary to inflammation, alterations in normal pigmentation patterns, and induction of neutrophilic eccrine hidradenitis (8-11).

Flagellate erythema and subsequent hyperpigmentation are not associated with the other medications (adriamycin, vinblastine, dacarbazine, etoposide, and cisplatin) administered in our cases. Because, FH has not been described with the other drugs used in the ABVD or BEP regimens. However, case reports describing the development of FH after the use of other medication including bendamustine and docetaxel are available in the literature (12, 13).

FH may occur within 9 weeks after administration of bleomycin (14). Lesions in Case I emerged within about 3 weeks after administration of bleomycin, while in Case II,

they appeared within one week. The time of occurrence (early or late) may be accepted as a result of age-related drug metabolism velocity and rate.

It is reported that FH can manifest after bleomycin dosages ranging from 5 U up to 465 U (15). Yaris et al. reported a child patient undergone treatment with such a low dose as 5 U, with the parental consent (16). The linear or streaked pigmentation usually develops after a cumulative dose between 100-300 U of bleomycin (6,17), whereas considering our cases the cumulative doses were 38 U and 30 U. There are only 17 adult cases of FH following treatment with low-dose bleomycin (Table 1) (2,4,6,8,9,14,15,17-22,25-27). It is observed that the majority of patients developing FH within 7 days of administration of bleomycin were young adults, even the dose of bleomycin was between 5-30 U. In our patient, who received a relatively higher dose (Case I, 38 U), FH manifested 21 days after the administration of bleomycin, besides, the patient was of advanced age. The literature also describes FH after the administration of bleomycin in terms of intralesional (14 U bleomycin) (23) and intrapleural (30 U bleomycin) (24). In the case reported by Abess et al., the patient developed generalized pruritus and urticaria within 1 hour of the bleomycin (14 U) injection, developing erythematous streaks on the trunk, which became hyper-pigmented (23). Also, considering the reported case of Fernandez-Obregon et al., pigmented flagellate streaks developed on the arms and chest one month after bleomycin (30 U) administration (24). The skin reactions due to bleomycin were independent of the route of administration and dosage, and there were a preponderance of Hodgkin lymphoma. Furthermore, according to our evaluation, the complication occurs in a shorter time at lower doses vice versa (Table 1).

A specific treatment for FH is not available. This skin reaction is reversible after discontinuation of bleomycin, and re-introduction of the drug may cause recurrence of the reaction (3,25,26). But, in patient who received ABVD therapy (Case I), without bleomycin in the third chemotherapy cycle, the eruptions recurred. In the literature, a similar case was explained by the recall phenomenon (27). In Case II, the hyperpigmentation



persisted for an extended period of time (about 10 months). It is reported in the literature that the lesions typically resolve within 6-8 months after the withdrawal of bleomycin (3,26,27). The treatment of FH is generally symptomatic, primarily managing the pruritus. Minor trauma to the skin from scratching is thought to increase blood flow and cause local accumulation of bleomycin, resulting in hyperpigmentation. Therefore, the treatment of FH includes topical or systemic corticosteroids and antihistamines (27).

In summary, it can be said that FH is an interesting cutaneous complication after bleomycin therapy, occurring even at lower doses. This cutaneous reaction is not observed in all cases that receive bleomycin and, as stated in the literature, it can be observed even after very low doses. It can be suggested that this skin reaction isn't dose-dependent and that individual characteristics (e.g. age, drug metabolism rate in the liver, level of hydrolase, etc.) may play a role in the etiology of FH. Additional studies are required.

Table 1: The reported cases of low-dose bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation

Literature and Ref. no	Time to development of FH after start of bleomycin	Total cumulative dose of bleomycin	Age	Diagnosis
Chen et al., 2007 (2)	7 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	25	Hodgkin's disease
Biswas et al., 2013 (4)	4 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	22	Hodgkin's disease
Lindae et al., 1987 (6)	30 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	43	Hodgkin's disease
Polla et al., 1986 (8)	1 d	15 mg	51	For diagnosis
Cortina et al.,1990 (9)	1 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	22	Hodgkin's disease
Rademaker et al.,1987 (14)	7 d	30 mg	55	Nasopharynx ca
Rademaker et al.,1987 (14)	7 d	30 mg	67	Tongue squamous cell ca
Ziemer et al., 2011 (15)	4 d	30 mg	47	Testicular seminoma
Khaliq et al., 2011 (17)	2 d	30 mg	31	Testicular seminoma
Mikhail et al., 2005 (18)	2 d	15 mg	29	Kaposi's sarcoma
Arseculeratne et al.,2007 (19)	3 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	45	Hodgkin's disease
Miori et al.,1990 (20)	After a few hours	15 mg	25	Hodgkin's disease
Schuler et al., 1984 (21)	1 d	5 mg	NA	Hodgkin's disease
Vignini et al.,1989 (22)	1 d	15 mg	25	Hodgkin's disease
Vicente et al., 1990 (25)	NA	15 mg	NA	Hodgkin's disease
Mowad et al., 1994 (26)	4 d	15 mg	36	Hodgkin's disease
Todkill D et al., 2008 (27)	7 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	48	Hodgkin's disease
Present Case 1	21 d	38 mg	78	Hodgkin's disease
Present Case 2	7 d	30 mg	22	Testis embrional ca

NR=Not reported, NA=Not available, FH=Flagellate hyperpigmentation, D=day

Disclosures: Conflict of interest: none. Written consents were obtained from patients.



References:

1. Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs. The art of consultation. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):77-81.
2. Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, et al. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol.* 2007;25:898-900.
3. Grynszpan R, Niemeyer-Corbellini JP, Lopes MS et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *BMJ Case Rep.* 2013;27:2013
4. Biswas A, Chaudhari PB, Sharma P et al. Bleomycin induced flagellate erythema: Revisiting a unique complication. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(3):500-3
5. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *British Journal of Dermatology.* 2006;155(5):869-75
6. Lindae ML, Hu CH, Nickoloff BJ. Pruritic erythematous linear plaques on the neck and back. "Flagellate" erythema secondary to bleomycin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123(3): 395-8
7. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Case 2. Bleomycin induced flagellate dermatosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28 (1):105-6
8. Polla BS, Merot Y, Saurat JH, et al. Flagellate pigmentation from bleomycin [letter]. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14 (4):690
9. Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, Unamuno P, Armijo M. Flagellate erythema from bleomycin with histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatologica.* 1990; 180 (2):106-9
10. Tsuji T, Motokazu S. Hyperpigmentation in striae distensae after bleomycin treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28 (3):503-5
11. Al-khenaizan S, Al-berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *EJD.* 2011; 21(1):146
12. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):29-34
13. Mahmoud BH, Eide MJ. Bendamustine-Induced "Flagellate Dermatitis" *Dermatology Online Journal.* 2012;15;18(11):12
14. Rademaker M, Thomas RH, Meyrick Lowe DG, et al. Linear streaking due to bleomycin. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12 (6):457-9
15. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, et al. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:68-76
16. Yaris N, Cakir M, Kalyoncu M, Okten A. Bleomycin Induced hyperpigmentation with yolk sac tumor. *Indian J Pediatr.* 2007;74:505-6
17. Khaliq W, Antonarakis ES. Flagellate erythema secondary to bleomycin. *QJM.* 2012;105(9):901
18. Mikhail M, Eichenbaum M, Gerstenfeld E, et al. Simultaneous acral nodular eruption and flagellate erythema caused by bleomycin. *J Drugs Dermatol.* 2005;4 (1):81-4
19. Arseculeratne G, Berroeta L, Meiklejohn D, et al. Bleomycin-induced "flagellate dermatitis". *Arch Dermatol.* 2007;143 (11):1461-2
20. Miori L, Vignini M, Rabbiosi G. Flagellate dermatitis after bleomycin: a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1990;12 (6):598-602
21. Schuler G, Aubock J, Huber H. Bleomycin-induced linear hyperpigmentation [in German]. *Hautarzt* 1984;35 (7):383-6
22. Vignini M, Miori L, Brusamolino E, et al. Linear streaking after bleomycin administration [letter]. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14 (3):261
23. Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate Hyperpigmentation Following Intraleisional Bleomycin Treatment of Verruca Plantaris. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):337-9.
24. Fernandez-Obregon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):464-8.
25. Vicente MA, Iranzo P, Azon A, Mascaro JM, Grau J. Flagellated pigmentation caused by bleomycin: presentation of 2 cases. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1990;18(2):148-150.
26. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol.* 1994;131:700-2.
27. Todkill D, Taibjee S, Borg A et al. Flagellate erythema due to bleomycin. *British Journal of Haematology.* 2008;142(6):857



Extremity localized intramuscular hemangiomas, follow up or surgery?

Ekstremitelerde yerleşimli intramusküler hemanjiyomlarda takip mi? cerrahi mi?

İsmail Burak Atalay¹, Yaman Karakoç¹, Selçuk Yılmaz¹, Murat Arıkan¹, Emre Özanzağan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:29/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:13/10/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.84755](https://doi.org/10.5505/aot.2015.84755)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ekstremitelerde yerleşimli kas içi hemanjiyom tanılı, takip ve tedavisi yapılmış 44 hastanın geriye dönük analizi incelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler: Hastaların 25'i kadın, 19'u erkek idi. Hemanjiyomların 22'si uylukta, 8'i bacadaki, 6'sı önkolda, 4'ü dirsekte, 2'si üst kolda, biri omuzda ve biri popliteal bölgede idi. Malignite şüphesi olan 10 hastaya tru-cut biyopsi yapıldı. Diğer hastalara klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Hastaların 32'si izleme alınırken, 12'sine cerrahi eksizyon uygulandı.

Bulgular: Hiçbir hastada ameliyat içi istenmeyen durum olmadı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon uygulandı. Postoperatif takiplerde 1 hastada enfeksiyon, 2 hastada nüks saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Semptomatik ekstremitelerde yerleşimli kas içi hemanjiyomlarda kitlede progresyon olması, ekstremitelerde fonksiyon bozukluğu olması, malignite şüphesi ve giderilemeyen ağrı durumları dışında, izlemin güncel tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İntramusküler (kas içi) hemanjiyom, cerrahi.

ABSTRACT

Introduction: In this study, we evaluated the retrospective analysis of 44 patients with the diagnosis of extremity located intramuscular hemangiomas.

Methods: Twenty five of the patients were female, and nineteen male. Twenty two of the hemangiomas were in thigh, 8 were in cruris, 6 were in forearm, 4 in elbow, 2 in arm, one in shoulder, one in popliteal area. Tru-cut biopsies were performed to ten of them who had malignancy potential. The other patients were diagnosed with clinical and radiological signs. Thirty two patients were followed up. Twelve were treated with total excision.

Results: No intra operative complications were recorded. Three patients were treated with embolization, one patient was recorded with local infection, two were recorded with recurrence.

Discussion and Conclusion: The current treatment of the symptomatic extremity located intramuscular hemangiomas is conservative follow up, if the patient has not progressive mass, extremity dysfunction, malignancy suspicion or intractable pain.

Key words: intramuscular hemangioma, surgery.

Giriş

Hemanjiyomlar hayatın ilk 10 yılının en sık rastlanılan tümörlerinden olup genellikle cilt ve mukozal yüzeylerde izlenirler. İskelet kasından köken alan hemanjiyomlar ise nadir görülüp tüm hemanjiyomların %1 inden azını oluştururlar. Hemanjiyomların etiyolojisi belli olmayıp Godanich ve Capanacci gibi bazı yazarlar lezyonu hamartom, Mulliken gibi bazı yazarlar ise lezyonu vasküler tümör olarak kabul etmektedir (1,2).

İntramusküler (kas içi) hemanjiyom tanımı ilk kez 1843'te Liston tarafından yapılmıştır. 1867'de Virchow ilk vertebral

hemanjiyom vakasını yayınlamıştır (3). Lezyon genellikle genç yaş grubunda görülmekte olup, hastaların %80-90'ı 30 yaş altındadır. Kadın-erkek cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla alt ekstremitelerde ve özellikle de uylukta ele gelen kitle olarak görülür. Kitle üzerindeki ciltte renk değişikliği bulunmaz. Oldukça nadir görülen intramusküler hemanjiyomlar tüm benign vasküler tümörlerin %0.8'ini oluşturur.

Hastalar sıklıkla yumuşak dokuda kitle, aktiviteyle artan ağrı ve şişlik şikayetiyle başvurur (2,4,6). Tanıda manyetik rezonans incelemiden yararlanılmaktadır. Tedavi lezyonun yerleşim yerine, sınırlarına, hastanın yaşına göre farklılık göstermekte olup,



tedavide izlem, kortikosteroidler, kriyoterapi uygulaması, sklerozan ajan enjeksiyonu, arter ligasyonu, embolizasyon ve cerrahi eksizyon seçenekler arasındadır (5,7).

Bu çalışmada kliniğimizde tanısı konulan 44 intramüsküler hemanjiomlu olguyu retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2003-2013 tarihleri arasında takip ve tedavisi yapılan 44 ekstremitte yerleşimli intramüsküler hemanjiom olgusu klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları yönünden değerlendirilmiştir.

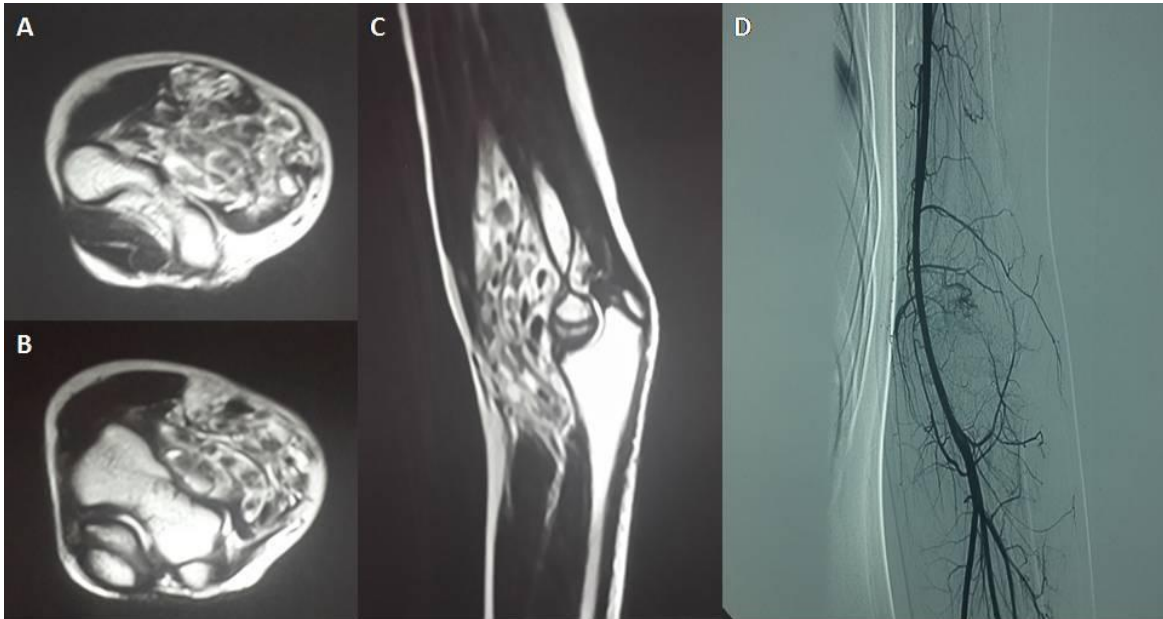
Hastalarımızın 25'i kadın, 19'u erkek olup ortalama yaş 27.3 (3-56) olarak bulundu. Lezyonların yerleşimi 13 olguda üst ekstremitte (%29.5) , 31 olguda alt ekstremitte (%70.5) idi. Üst ekstremitte yerleşimli olanların 6'sı önkol, 4'ü dirsek, 1'i omuz, 2'si ise üst kol yerleşimli idi. Alt ekstremitte hemanjiomlarının ise 22'si uyluk, 8'i kruris ve 1'i de popliteal bölge yerleşimli idi. Uyluk yerleşimi %50 görülme sıklığı ile en sık görülen bölge idi (Resim 1). Hastaların tamamı ilgili ekstremitede özellikle egzersizle artan ağrı ve şişlik şikâyetiyle geldi. 5 cm'den, büyük derin yerleşimli olan olgulara malignite şüphesi ile

tru-cut biyopsi yapıldı. Diğer hastalara klinik ve radyolojik yöntemlerle tanı konuldu. Direkt grafilerde patolojik bulgu saptanmadı. Manyetik rezonans incelemelerde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lobüle yapıli heterojen kitle lezyonu saptandı.

Bulgular

İzleme alınan 32 olgu aktivite kısıtlama ve non steroidal anti-inflamatuvar tedaviye alınarak 6 aylık periyodlarla kontrole çağrıldı. 12 tanesine geniş cerrahi eksizyon uygulandı. İzleme alınanlardan dirsek yerleşimli olan bir hastaya (Resim 2) dirsek eklem hareketlerinde kısıtlılık olması; omuz ve popliteal yerleşimli olan 2 hastaya ise kitlede progresyon olması nedeniyle cerrahi uygulandı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon sonrası geniş cerrahi eksizyon yapıldı. Hastaların ortalama takip süresi 52 ay (12-120) idi. Ameliyat sonrası takiplerde yara yeri enfeksiyonu görülen 1 hastaya debridman ve parenteral antibiyotik tedavisi uygulandı.

Cerrahi uygulanan hastaların tamamında ağrı şikâyetinde gerileme saptandı. Postoperatif dönemde damar-sinir yaralanmasına ait komplikasyon olmadı. Takiplerde uyluk yerleşimli 2 hastaya nüks nedeniyle re-eksizyon uygulandı.



Resim 1: A-B.Aksiyel MR görüntüsünde yüksek sinyalli kıvrımlı alanlar, vasküler kanallardaki yavaş kan akımının göstergesi. C. Sagittal mr görüntüsünde kubital bölgedeki sinyal artışı gösteren lezyon D. Ekstremitte anjiyografide vaskülarizasyon artışı görünümü





Resim 2: A-B. Uyluk distalde intramusküler hemanjiom tanısı olan hastanın aksiyel ve sagittal mr görüntüleri. C-D. Hastanın 5 yıllık takip sonrası kontrol aksiyel ve sagittal mr görüntüleri E-F. Hastanın 10 yıllık takip sonrası kontrol aksiyel ve sagittal mr görüntüleri

Tartışma

Hemanjiomlar en sık görülen yumuşak doku tümörleridir. Sıklıkla cilt, cilt altı doku, dalak ve karaciğerde görülürken, kas içinde, ekstremitelerde ve göğüs duvarında nadiren görülür (1,8).

Intramusküler hemanjiom ilk kez 1843'te Liston tarafından tanımlanmış, Virchow ise 1867'de ilk vertebral hemanjiom vakasını yayınlamıştır (6,8). Lezyon genellikle genç yaş grubunda görülmekte olup, hastaların %80-90'ı 30 yaş altındadır. Kadın-erkek cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla alt ekstremitelerde ve özellikle de uylukta ele gelen kitle olarak görülür. Kitle üzerindeki ciltte renk değişikliği bulunmaz. Oldukça nadir görülen intramusküler hemanjiomlar tüm benign vasküler tümörlerin %0.8'ini oluşturur (5,9,10). Malignleşme potansiyelleri yoktur. Ekstremitte ağrısında nadiren akla gelirler. Klinik olarak genelde asemptomatik olabilecekleri gibi yumuşak dokuda ele gelen kitle ve ağrı ile kendini belli ederler. Kitle

üzerinde izole pulsasyon alınabilir. Ekstremitte sarkıtıldığında şişlikte artış ve kaldırıldığında ise kitle büyüklüğünde azalma görülebilir. İlgili bölgede kas kontraktürü ve kas güçsüzlüğü gelişebilir (11). Aktivite sonrası artış gösteren kronik ekstremitte ağrısı ile yeni ele gelen kitle varlığı intramusküler hemanjiomlar için tipiktir. Egzersiz sonrası vasküler genişlemeye bağlı hemanjioma doğru kan akımındaki çoğalma ağrıda artışa neden olur (6,12,13).

Tanıda manyetik rezonans incelemeden yararlanılmaktadır. Manyetik rezonans incelemede T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal tutulumlu lobüle alanlar görülür. T2A görüntülerde fibröz dokuyu, hızlı kan akımı olan vasküler yapıları veya fokal kalsifikasyonları temsil eden noktasal veya retiküler tarzda düşük sinyalli alanlar bulunabilir. Direk grafilerde % 25 oranında kalsifiye flebolitler görülebilir. Bazı kompleks lezyonlarda cerrahi eksizyon veya embolizasyon kararı vermek için anjiyografi faydalı olabilir (13,14). Tedavide izlem,



sistemik kortikosteroid kullanımı, kriyoterapi uygulaması, sklerozan ajan enjeksiyonu, arter ligasyonu, embolizasyon ve cerrahi eksizyon seçenekler arasındadır (7,8).

Bütün izole intramüsküler hemanjiomlarda konservatif tedavi ve izlem ilk seçenektir. Tümör boyutlarında hızlı artış, tedaviye yanıtızsız inatçı ağrı, kozmetik ya da fonksiyonel bozukluk, ani gelişen trombositopeni, ciltte lokal nekroz riski, kitelde malignite şüphesi olması durumunda cerrahi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulabilir.(13,15). Hemanjiomların kompleks ve infiltratif yapısından dolayı cerrahi eksizyon uygulanacak hastalarda çevre normal kas dokusu da cerrahi eksizyon sınırlarına dahil edilmelidir. Yetersiz cerrahi uygulanan olgularda nüks ihtimali yüksek olup, iyi sınırlı, tek kas grubunda yerleşmiş, çevre dokulara minimal invazyon gösteren olgular cerrahi eksizyon açısından uygun olan hastalardır (15). Cerrahi sonrası rekürrens oranı % 18 ile % 61 arasında değişmektedir.

Cerrahi eksizyonun en sık görülen komplikasyonu ise kanamadır (13,16).

Cerrahi dışı tedavi yöntemleri ise yan etkileri ve uzun dönem başarısız sonuçları nedeniyle nadiren tercih edilmektedir. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda skleroterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve embolizasyondan yararlanılabilir (6,13). Özellikle çıkarılamayan lezyonlarda embolizasyon ağrı kontrolü yapması, cerrahi esnasında kan kaybını azaltıcı ve postoperatif rekkürrens riskini azaltıcı etkisiyle tercih edilmektedir. Bazı seçilmiş vakalarda çoklu lezyon içi skleroterapi uygulamasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kortikosteroid kullanımı ve radyoterapi ise primer olarak sistemik hastalıklarda tercih edilmekte olup intramüsküler hemanjiomlarda nadiren kullanılmaktadır(11,16).

Sonuç olarak ekstremiteler yerleşimli intramüsküler hemanjiomlar nadir görülen tümörler olması ve genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle sık akla gelmeyen lezyonlardır. Tedavilerinde eğer kitle küçük ve asemptomatik ise, kozmetik bozukluğa neden olmuyorsa, medikal tedaviyle hastanın ağrıları giderilebiliyorsa ilk tedavi yöntemi izlemdir. Konservatif tedaviye rağmen kitle boyutlarında artış, inatçı ağrı, ilgili ekstremitelerde fonksiyonel bozukluk ya da malignite şüphesi varlığı cerrahi tedavi uygulamayı düşündürmelidir.

Manyetik rezonans inceleme yüksek oranda tanı koydurucu olsa da kesin tanı için şüpheli lezyonlarda tru-cut biyopsi uygulaması gerekir. Çıkartılamayacak kadar büyük lezyonlarda hem cerrahi sırasında kanamayı azaltmak hem de kitle boyutlarını küçültmek amacıyla embolizasyondan faydalanılabilir. Eğer yapılacaksa cerrahi eksizyon yüksek nüks oranları nedeniyle geniş olarak ve çevre normal dokuları da içerecek şekilde uygulanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Tang P, Hornicek FJ, MD, Gebhardt MC, Surgical treatment of hemangiomas of soft tissue. Clin.Orthop. 2002; 399:205-10
2. Klemme WR, James P, Skinner SR. Latent onset unilateral toe-walking secondary to hemangioma of the gastrocnemius. J Pediatr Orthop 1994; 14:773-75
3. Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. Plastic Surgery: Tumors of the Head & Neck and Skin. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990:3191-223
4. Watson WL, McCarthy WD. Blood and lymph vessel tumors. A report of 1056 cases. Surg Gynecol Obstet. 1940;71:569-88
5. Domb BG, Khanna AJ, Mitchell SE, Frassica FJ. Toe-walking attributable to venous malformation of the calf muscle. Clin Orthop 2004;420:225-29
6. Brown RA, Crichton K, Malouf GM. Intramuscular haemangioma of the thigh in a basketball player. Br.J. Sports Med. 2004;38:346-48
7. Sutherland AD. Equinus deformity due to haemangioma of calf muscle. J Bone Joint Surg. 1975 ;57B:104-05
8. Murat G, Sami S, Yavuz K, Fevziye K, Ufuk Ö. Ekinizmin sık rastlanmayan etyolojisi: Intramüsküler hemanjiom Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(1):30-34
9. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors and tumor-like lesions of blood vessels ed. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4th ed. St Louis: CV Mosby, 2001; 837-90
10. Campanacci M. Angiomas and angiodysplasias. In bone and Soft Tissue Tumors, 2nd ed. Springer Verlag, Wien New York, 1999;1051-77
11. Wild AT, Raab P, Krauspe R. Hemangioma of skeletal muscle. Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120(3-4):139-43
12. Olsen KI, Stacy GS, Montag A. Soft-tissue cavernous hemangioma. Radiographics. 2004 May-Jun;24(3):849-54
13. Joseph M, Jeffrey H, Mark T, MD, Charles H, John D, James R, Intramuscular Hemangiomas Sports Health. 2013;Sep 5(5): 448-54
14. Buetow PC, Kransdorf MJ, Moser RP, Jelinek JS, Berrey BH. Radiologic appearance of intramuscular hemangioma with emphasis on MR imaging. AJR. 1990;154:563-67





15. Bella G, Manivel J, Thompson R, Clohisy D, Cheng E. Intramuscular hemangioma: recurrence risk related to surgical margins. Clin Orthop Relat Res. 2007;459:186-91
16. Tang P, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Cates J, Mankin HJ. Surgical treatment of hemangiomas of soft tissue. Clin Orthop Relat Res. 2002;399:205-10



Hematolojik kanserli hastalarda Invaziv fungal enfeksiyonun erken tanısında beta glukan testi ne kadar etkilidir?

How effective is beta glucan test in early diagnosis of invasive fungal infection in patient with hematologic malignancy?

Mehmet Kürşat Keskin¹, Fahir Özkalemkaş², Nizameddin Koca³, Vildan Özkocaman², Beyza Ener⁴,
Rıdvan Ali², Tülay Özçelik², Hakan Yorulmaz¹, Ahmet Tunalı²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi:18/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:09/10/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.49091](https://doi.org/10.5505/aot.2015.49091)

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFE) sıklıkla immün süpresif hastalarda görülmektedir. Antifungal tedavi başarısı için erken tanı anahtar öneme sahiptir. Betaglucan (BG) testi mucormikoz ve kriptokoklar dışında birçok mantar patojeni tespit edebilir. Bu çalışmada betaglucan düzeyinin hematolojik kanserli ve IFE'li hastalarda tanısal bir araç olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi alan, klinik ve radyolojik IFE bulguları olmayan 14 günden uzun süreli nötropeni beklentisi olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanede yattıkları süre içerisinde haftada 2 defa kan galaktmannan (GM) ve BG düzeyleri ölçüldü. Sensitivite, spesifite ve öngörülen değerlerin yorumlanması için Metod A (kanıtlanmış + muhtemel grup vs non-IFE) ve Metod B (kanıtlanmış + muhtemel +olası grup vs non-IFE) değişkenleri tanımlandı.

Bulgular: Metod A'da; BG testinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif öngörülen değer (PÖD), Negatif öngörülen değer (NÖD) sırasıyla %68.75, %84.1, %52.4, %91.4 olarak tespit edildi. Metod B'de; BG testinin sensitivitesi, spesifitesi, PÖD, NÖD sırasıyla %60, %88.9, %71.4, %82.8 olarak tespit edildi.

Hiçbir hastada ameliyat içi istenmeyen durum olmadı. Cerrahi gruptaki 3 hastaya embolizasyon uygulandı. Postoperatif takiplerde 1 hastada enfeksiyon, 2 hastada nöks saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bizim verilerimiz ve mevcut literature dayanarak BG ve GM'nin IFE tanısına katkı sağlayan non-invaziv test olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyonlar, beta glukan, galaktomannan, sensitivite, spesifite

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infections (IFI) are commonly seen in immunosuppressive patients. Early diagnosis is key to optimizing antifungal treatment success. Betaglucan (BG) assay can detect most of the fungal pathogens except mucormycosis and Cryptococcus. In this study we aimed to evaluate the value of BG as a diagnostic tool in patients with hematological malignancy and IFI.

Methods: Forty-six hematological malignancy patients under induction and consolidation chemotherapy that expected to have neutropenia for more than 14 days with no clinical and radiological signs of IFI are included in this study. Blood Galactomannan (GM) and BG levels were measured 2 times in a week during the hospitalization period. Method A (proven + probable groups vs non IFI) and Method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) variables were determined to assess the sensitivity, specificity and predictive values.

Results: In method A; BG test's sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) was determined as 68.75%, 84.1%, 52.4%, 91.4% respectively. In method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) BG test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 60%, 88.9%, 71.4%, and 82.8% respectively.

Discussion and Conclusion: Depending on our data and present literature; we conclude that BG and GM is a non-invasive contributory test for the diagnosis of IFI. The current treatment of the symptomatic extremity

Key words: Invasive Fungal Infections, Beta glucan, galactomannan, sensitivity, specificity



Introduction

Invasive fungal infections (IFI) are commonly seen in immunosuppressive patients with hematological malignancy [1], solid organ and hematopoietic stem cell transplantation with serious morbidity and mortality [2, 3]. Routine azole prophylaxis decreases invasive *Candida* infections and mold infections become as a major concern. *Aspergillus* is responsible for approximately 90% of mold infections [4]. Early diagnosis is key to optimizing antifungal treatment success [5]. Diagnosis is challenging in patients with hematological malignancy due to hemorrhagic diathesis and poor performance status. Biomarker assays offer the advantage of ease of performance, safety, avoidance of invasive diagnostic procedures, and earlier diagnosis. Two tests - galactomannan (GM) and beta glucan (BG) - are globally commercialized. Survival rates from Invasive Aspergillosis (IA) in patients with AML and HCT have improved over the past decade due to earlier diagnosis and therapy [6 - 10].

BG is secreted from the pathogen fungi's wall during the infection and serum BG level is thought to be an indicator for fungal infection [11]. BG assay can detect most of the fungal pathogens except mucormycosis and *Cryptococcus*, encountered in patients with AML and undergoing HCT [5, 12]. A meta-analysis of more than 1700 patients with hematological malignancies showed an excellent specificity, but the sensitivity was less promising [13]. In this study we aimed to evaluate the value of BG as a diagnostic tool in patients with hematological malignancy and IFI.

Materials And Methods:

Eighty-one IFI episodes in 46 hematological malignancy patients over 18 years old were prospectively monitored between April 2008 and January 2009. Patients under induction or consolidation chemotherapy that expected to have neutropenia for more than 14 days with no clinical and radiological signs of IFI are included in this study.

Patients; under 18 years old, with neutropenia period lasting less than 14 days, poor performance condition with life expectancy less than one month, received

antifungal medications one month prior to study were excluded from the study.

Patients were followed up closely for the signs and symptoms of sino-pulmonary infection during their hospitalization period. An episode was determined as a fever and/or infection period in post-chemotherapy neutropenia state.

Blood GM and BG levels were measured 2 times in a week during the hospitalization period. Samples collected for GM analysis were studied as manufacturer's (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France) instructions with monostep sandwich Enzyme immunoassay (EIA) method. Samples with index value ≥ 0.5 were considered positive and underwent repeated testing to ensure positive results. Samples for BG were studied through manufacturer's (Fungitell assay; Cape-Cod Inc, USA) instructions. Results $\geq 80\text{pg/ml}$ was considered as positive. Serum samples for BG were collected, stored and studied, in endotoxin and glucan free equipments to avoid false positive results. Positive episode was determined based on 2 consecutive positive results for both GM and BG. Method A and Method B variables were determined to assess the sensitivity, specificity and predictive values. Proven and probable IFI patients were determined as true positive and non-IFI patients were determined as true negative for Method A. Proven, probable and possible IFI patients were determined as true positive and non-IFI patients were determined as true negative for Method B.

All the episodes were determined on the basis of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) and *Mycoses Study Group* (MSG) criteria.

Statistical Analysis: We use SPSS 13 software for statistical analysis. Pearson chi-square test is used to investigate; whether sex, disease state is a risk factor for IFI. Forward logistic regression analysis was performed for variables considered to be a risk factor for IFI.

RESULTS:

Patients mean age was 40.3 ± 13 (18-66 years). Underlying diseases were AML (n=33), ALL (n=8), NHL (n=3), refractory MM (n=2).



Twenty-seven (33.3%) patients were newly diagnosed malignancy, 31 (38.3%) patients had disease in remission, 11 (13.6%) patients had recurrence of primary disease and 12 (14.8%) patients had refractory disease. Totally, 18 of 46 patients died during follow up period. Mean episode duration was 31.3 ± 13.7 days (13-81 days). Seventy-six of the episodes were neutropenia and mean duration of neutropenia was 10 days. Patients' characteristics were depicted on Table 1.

We compared mean age, sex, neutropenia and hospitalization period, neutrophil count, underlying disease in IFI and non-IFI patients in order to determine the risk factors. Mean age was 43.4 ± 12.5 (18-66 years) and male/female ratio was 11/7. No significant differences were observed about sex, age, underlying disease and disease status between the groups ($P > 0.05$). Days with neu $\# < 500$, days with neu $\# < 100$ and hospitalization period were all found to be risk factors for IFI ($p = 0.002$, $p = 0.02$ and $p = 0.01$ respectively). Prolonged neutropenia and hospitalization period increased the risk for IFI.

The subgroup analysis of 81 IFI episodes were as follows: 2 proven sinonasal mucormycosis (2.5%), 2 proven sinonasal

aspergillosis (2.5%), 14 probable invasive pulmonary aspergillosis (IPA) (17.3%), 7 possible IPA (8.6%), 2 possible invasive candidiasis (2.5%) and 54 non-IFI (66.7%).

Throughout the study 719 serum samples were analyzed to determine BG levels. Mean BG test number for each episode was 8.8. The number of samples studied for each episode was 10.7 in proven group, 11.5 probable group, 11.2 possible group, and 7.6 non-IFI groups. Mucormycosis cases ($n = 2$) had negative test results as expected and they were excluded from the study.

In method A (proven + probable groups vs non IFI); BG test's sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) was determined as 68.75%, 84.1%, 52.4%, 91.4% respectively. GM test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 68.75%, 98.4%, 91.7%, and 92.5% respectively (Table 1).

In method B (proven + probable + possible groups vs. non IFI) BG test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 60%, 88.9%, 71.4%, and 82.8% respectively. GM test sensitivity, specificity, PPV, NPV was determined as 47.8%, 98.2%, 91.7%, and 82.1% respectively (Table 2).

Table-1: Patients' Characteristics

	Proven IFI	Probable IFI	Possible IFI	Non IFI	Total
Episode #	4	14	9	54	81
Neutropenic episode #	4	14	8	50	76
Patients #	4	14	9	34	46
Mean Age	47.5 ± 5.3	42.2 ± 13.8	42.0 ± 11.6	41.3 ± 13.9	40.3 ± 13.1
Range	42-53	18-66	23-59	18-66	18-66
Expired patient #	0	6	3	9	18
Episode duration	35.2 ± 16.4	39.8 ± 18.5	40.6 ± 19.5	27.3 ± 8.7	31.3 ± 13.7
Range	14-54	21-81	18-21	13-46	13-81
Background diseases					
AML	4	9	9	40	62
ALL	0	4	0	7	11
NHL	0	0	0	4	4
MM	0	1	0	3	4
Host factors					
Episodes with steroid	0	3	0	10	13
Neu < 500	24 ± 7.6	19.5 ± 7.4	18.5 ± 6.7	13.3 ± 6.7	15.5 ± 7.5
Range	17-32	11-38	10-31	0-28	0-38
Neu < 100	15 ± 3.8	12.2 ± 7.5	14.8 ± 9.3	7.7 ± 4.7	9.7 ± 6.4
Range	10-18	3-28	0-31	0-21	0-31



#: Number, IFI: Invasive Fungal Infection, AML: Acute Myeloid Leukemia, ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia, NHL: Non-Hodgkin Lymphoma, MM: Multiple Myeloma, Neu: Neutrophil

Table-2: Comparison of BG and GM results for groups

	METHOD A (%)	METHOD B (%)
BG Sensitivity	68.75	60
GM Sensitivity	68.75	47.8
BG Specificity	84.1	88.9
GM Specificity	98.4	98.2
BG NPV	91.4	82.8
GM NPV	92.5	82.1
BG PPV	52.4	71.4
GM PPV	91.7	91.7

BG: Beta Glucan, GM: Galactomannan, NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value

Table-3: Studies about BG

Studies	Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Ostrosk Z L (14)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	69.9	87.1	83.8	75.1
Ostrosk Z L (14)	<i>BG (80 pg/ml)</i>	64.4	92.4	89	73
Kawazu M (16)	<i>GM</i>	100	93	55	100
Kawazu M (16)	<i>PCR DNA</i>	55	93	40	96
Kawazu M (16)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	55	93	40	96
Obayashi T (18)	<i>BG (30 pg/ml)</i>	95.1	85.7	41.1	99.2
Obayashi T (18)	<i>BG (60 pg/ml)</i>	85.4	95.2	70.4	98
Obayashi T (18)	<i>BG (80 pg/ml)</i>	78	98.4	86.7	97.1
Senn L (19)	<i>BG</i>	63	96	79	91
Pazos C (20)	<i>BG</i>	87.5	89.6	70	96.3
Our present study	<i>BG (80 pg/ml Method A)</i>	68.7	84.1	52.4	91.4
Our present study	<i>BG (80 pg/ml Method B)</i>	60	88.9	71.4	82.8

14: Reference number 14, 16: Reference number 16, 18: Reference number 18, 19: Reference number 19, 20: Reference number 20, BG: Beta Glucan, GM: Galactomannan, NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value

DISCUSSION:

BG antigen is a fungal cell wall structure of all fungus except Zygomycetes and *Cryptococcus neoformans* [11]. This antigen can be detected in serum and other body fluids. It has been shown that BG can be positive before the clinical symptoms and radiological signs [14-20]. Various studies show that this test's sensitivity and specificity varies between 55-95% and 77-96%, respectively [14-20]. The differences among studies are due to

population heterogeneity and 'positive result' description. Different cut-off values for positivity and the number of positive results all affect test results.

In this prospective study we evaluated the reliability of serial serum BG levels assessment for diagnosis of IFI in patients with hematological malignancies.

The cut-off values of non-invasive diagnostic tests affect from statistical parameters dramatically. BG levels increase



during the progression of IFI, so low antigen levels are important in diagnosis of early IFI [19]. Actually, most of the patients with low antigen levels and in possible groups undergo empiric or prophylactic anti-fungal therapy, which is usually curative for most of the conditions among IFI population.

Some technical problems complicate BG test results such as requirement of glass tubes without endotoxin and glucan, false positivity with albumin and immunoglobulin and cross-reaction with some kind of medications. Because all these might affect the results it is crucial to interpret the results in view of clinical, radiological and other

microbiological data. Some of the studies about BG are listed in Table-3

As a result, there are many conflicting results in different studies about sensitivity and specificity of BG as shown above. Test results were affected from many variables like IFI group description and reference values in statistical analysis. It is clear that there is still a need for non-invasive test with 100% sensitivity and specificity. Well-designed studies with large patient population are needed for BG. Depending on our data and present literature; we conclude that BG and GM is a non-invasive contributory test for the diagnosis of IFI.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERENCES

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-1884.
2. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
3. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD et al. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 188-194.
4. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 1791-1800.
5. Wingard JR. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 487-491.
6. Upton A, Kirby KA, Carpenter P et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-540.
7. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95: 644-650.
8. Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Oct;36(5): 650-61.
9. Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jan;13(1): 103-17.
10. Ceasay MM, Desai SR, Berry L, Cleverley J, Kibbler CC, Pomplun S, Nicholson AG, Douiri A, Wade J, Smith M, Mufti GJ, Pagliuca A. A comprehensive diagnostic approach using galactomannan, targeted β -d-glucan, baseline computerized tomography and biopsy yields a significant burden of invasive fungal disease in at risk haematology patients. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(2): 219-29.
11. Buchheidt D, Baust C, Skladny H et al. Detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 428-435.
12. Farina C, Lombardi G, Andreoni S, Manso E, Perin S, Panellis D, Fazii P, Conte M, Sanna S, Pini P, Blasi E. Routine use of a protease zymogen-based colorimetric assay for the detection of Beta-glucan and its role in clinical practice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Oct-Dec;27(4): 661-8.
13. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C et al. beta-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 633-643.
14. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 654-659.
15. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA et al. Evaluation of a (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5957-5962.
16. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2733-2741.
17. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.





18. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections- a study based on autopsy cases from 6 years. Clin Infect Dis 2008; 46: 1864-1870.
19. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. Clin Infect Dis 2008; 46: 878-885.
20. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. J Clin Microbiol 2005; 43: 299-305.



Early Surgical Results of Patients With Pertrochanteric Fractures Treated With Proximal Femoral Locked Plates

Proksimal Femoral Kilitli Kompresyon Plağı ile Tedavi Edilen Femur Pertrokanterik Kırıklı Hastaların Erken Dönem Sonuçları

Sezgin Semis, İsmail Burak Atalay, Selçuk Yılmaz, Murat Arıkan, Emre Özanzağan
Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.10.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 02.11.2015 Doi: [10.5505/aot.2015.21939](https://doi.org/10.5505/aot.2015.21939)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda amacımız; proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz, pertrokanterik kırığı olan 48 hastanın, erken dönem radyografik ve klinik sonuçları ile tedavi yönteminin stabil olmayan kırıklarda da avantajlarını ortaya koymaktır.

Yöntem ve Gereçler: Hastaların 28'i kadın, 20'si erkek idi. Hastaların 8 inde subtorkanterik kırık, 40 hastada intertrokanterik kırık mevcuttu. Hastalarımızın hastaneye başvuru anından sonra ameliyat olma süreleri ortalama 2,2 gün olarak belirlendi. Hastaların tamamına proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile stabilizasyon yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 11,8 ay olarak belirlendi. 48 hastanın 1'inde derin ve 2'sinde yüzeysel olmak üzere 3 (%6) hastada enfeksiyon gelişti. 48 hastanın 43'ünde (%89) kaynama sağlandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda, pertrokanterik femur kırıklarının tedavisinde proksimal femoral kilitli kompresyon plağının kullanılması ile post operatif morbiditenin daha düşük, kaynama süresinin ise daha kısa olduğunu bulduk.

Anahtar Kelimeler: Pertrokanterik kırık, Proksimal femur kilitli plak

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to analyze the early radiologic and clinical results of 48 patients with pertrochanteric fractures treated with proximal femoral locked plates and the advantage of this treatment method in non stable fracture patterns

Methods: 28 female and 20 male patients were analyzed. Subtrochanteric fractures in 8 and intertrochanteric fractures in 40 patients were recorded. The mean period for operation after admission to hospital is 2.2 days. Proximal femoral locked plate was used for reconstruction in all patients.

Results: Patients were followed up for a mean period of 11.8 months. 1 deep and 2 superficial infections were recorded. Bony union was examined in 43 of 48 patients (89%).

Discussion and Conclusion: In this study, we analyzed that, proximal femoral locked plate is a good surgical option for pertrochanteric fractures as it provides low morbidity rates and shorter union time.

Key words: Pertrochanteric fracture, Proximal femoral locked plate

Giriş

Pertrokanterik kırıkların %95'i yaşlılarda düşük ve orta enerjili travmalarla diğer %5'i genç nüfusta yüksek enerjili travmalarla meydana gelir (1). Yaşam süresinin artmasına paralel olarak özellikle instabil trokanterik parçalı kırık tiplerinin sıklığı artmaktadır (2,3). Bu hasta grubunda uygulanacak tedavi yöntemleri, en kısa sürede hastanın ayağa kaldırılmasına ve hareketliliğine izin veren, yeterli redüksiyon ve sağlam bir tespit sağlayan, böylece hastanın kırık öncesi duruma dönmesini sağlayarak önemli komplikasyonların önüne geçilmesini hedef almalıdır (4).

Hastaların yatağa bağımlılıktan kurtarılıp daha erken mobilize edilmeleri ve kırık öncesi yaşam standartlarına daha erken dönebilmeleri, cerrahi tedavi metodları ile mümkün olmaktadır. Tedavide kırığa uygun implant seçimi de oldukça önemlidir. (1,5).

Bu çalışmamızda amacımız; proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz, pertrokanterik kırığı olan hastaların, erken dönem radyografik ve klinik sonuçları ile tedavi yönteminin stabil olmayan kırıklarda da avantajlarını ortaya koymaktır.

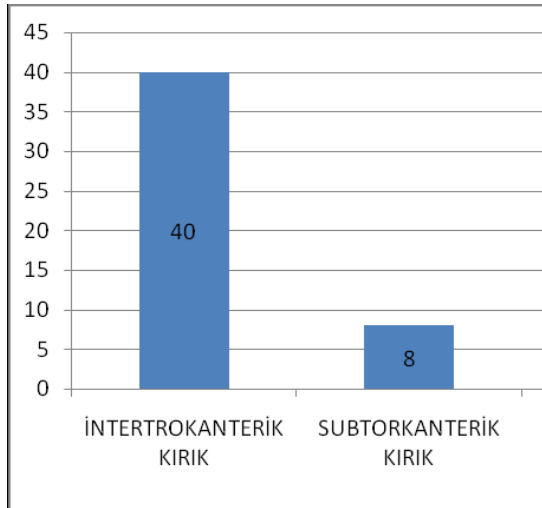


Gereç ve Yöntem

2012-2014 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne başvuran 48 pertrokanterik kırığı olan hastaya açık ve/veya kapalı redüksiyon ve Proksimal Femoral Kilitli Kompresyon Plağı ile fiksasyon ameliyatı yapıldı.

Hastaların 28 i erkek (%58), 20 si kadındı (%42). Hastaların yaş ortalaması 57,2 idi (Yaş aralığı 23-90). Hastaların 8 (%17) inde subtrokanterik kırık, 40 (%83) hastada intertrokanterik kırık mevcuttu (**Tablo 1**). Hastalardan alınan öyküye göre, kırıkların oluş nedenleri 9 olguda yüksekte düşme, 7 olguda trafik kazası, 32 olguda evde düşme sonucudur (**Tablo 2**). Pertrokanterik kırık nedeniyle tedavi edilen hastaların 5 tanesinde eşlik eden başka kırıklar mevcuttu.

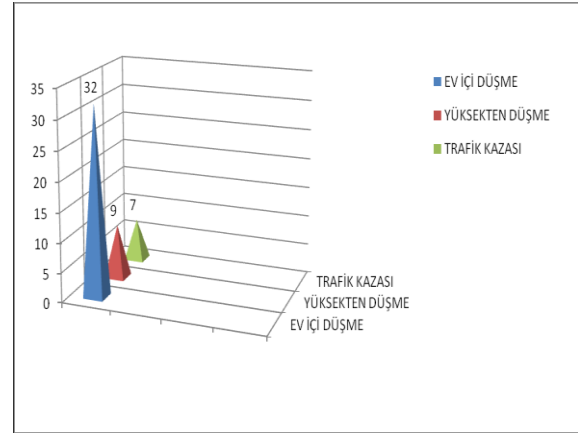
Tablo 1: Hastaların kırık tipine göre dağılımı



Hastalar klinik olarak değerlendirildikten sonra radyolojik tetkiklere geçildi. Tüm hastalara standart pelvis ön-arka grafisi ve etkilenen kalçanın ön-arka ve yan grafileri çekildi. Kalça ön-arka grafisi çekilirken uyluk 15 derece iç rotasyona alınarak anteverسیون düzeltilti ve proksimal femurun gerçek ön-arka

grafisi çekilmiş oldu. Hiçbir hastada bilgisayarlı tomografi çekim ihtiyacı olmadı. Kırık tespit edilen hastalara 2 kg cilt traksiyonu tatbik edildi. Dahili yönden gerekli testler ve anestezi konsültasyonları yapıldı.

Tablo 2: Kırık oluş nedenleri



Subtrokanterik kırığı olan hastalarda Seinsheimer sınıflaması, intertrokanterik kırığı olan hastalarda Boyd-Griffin sınıflaması kullanıldı. İntertrokanterik kırığı olan 40 hastanın 14'ü tip 1 (35), 8'i tip 2 (%20), 13 ü tip 3 (32), 5 i tip 4 (%13) olarak sınıflandırıldı. Subtrokanterik kırığı olan 8 hastanın; 3 ü tip 2 (%37), 3 ü tip 3 (%37), 2 si tip 4 (%25) olarak sınıflandırıldı.

Bütün hastalara operasyondan 30 dk önce 1.kuşak sefalosporin grubundan 1 gr IV antibiyotik uygulandı ve ameliyat sonrası 3 gün devam edildi.

Tüm hastalara hastaneye yattığı andan itibaren antitromboembolik tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı ve ameliyat sonrası 20.güne kadar devam edildi. Hastaların tamamına yüksek uyluk antitromboembolik çorap ameliyat sonrası 6.haftaya kadar uygulandı.

Hastaların hiçbirinde açık kırık saptanmadı ve hiçbir hastada damar sinir yaralanması görülmeydi. Hastaların ortalama hastaneye başvuru süresi 1.3 gündü (1-4 gün). Geç başvuruların sebebi bazı hastaların dış merkezdeki başka bir hastaneden kliniğe sevk edilmeleri ve bazı

hastaların dahili problemlerine yönelik uygun tedavi süreleri tamamlamalarıydı. Hastaların hastaneye başvuru anından ameliyat olma süreleri ortalama 2.2 olarak belirlendi.

Hastalar ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Hiçbir vakada traksiyon masası kullanılmadı. Redüksiyon için sırasıyla abdüksiyon, dış rotasyon, addüksiyon ve iç rotasyon manevraları yapıldı. Trokanter majörün 2 cm proksimalinden başlayan distale doğru uzanan ortalama 12 cm insizyon yapıldı. Minimal invaziv plak osteosentezi (MIPO) yapılan 6 hastada insizyon uzunluğu 5 cm idi. Vastus lateralis proksimal muskulotendinöz bileşkeden L flep olarak kaldırıldı. Kırık redüksiyonu sonrası uygun plak ve proksimale en az 3 adet 6.5 mm kanüllü kilitli vida, distale uygun sayıda 4.5 mm kortikal kilitli vida ile stabilizasyon sağlandı.

MIPO yapılan 6 hastada redüksiyonu takiben trokanter majorun tepesinden başlayan 5 cm insizyon yapıldıktan sonra plak trokanter majör üzerinden distale doğru kaydırıldı. Proksimal vidaların tespitinden sonra eksternal guide yardımıyla distal vidalar yerleştirildi.

Hastalar standart olarak ameliyat sonrası 1. günde fizyoterapist eşliğinde yatak başında oturtulduktan sonra yürüteç veya koltuk değneği yardımıyla yük vermeden mobilize edildi. Diz ve kalça ROM egzersizleri operasyon sonrası 1. günde kademeli olarak başladı

Bütün hastaların rutin olarak operasyon sonrası 6. hafta kontrolünden sonra kontrollü olarak yük vermesine izin verildi. Hastalar klinik ve radyolojik olarak post-op 6. Hafta, 3. Ay, 6. Ay ve 12. Ay'da kontrole çağırılarak takip edildi.

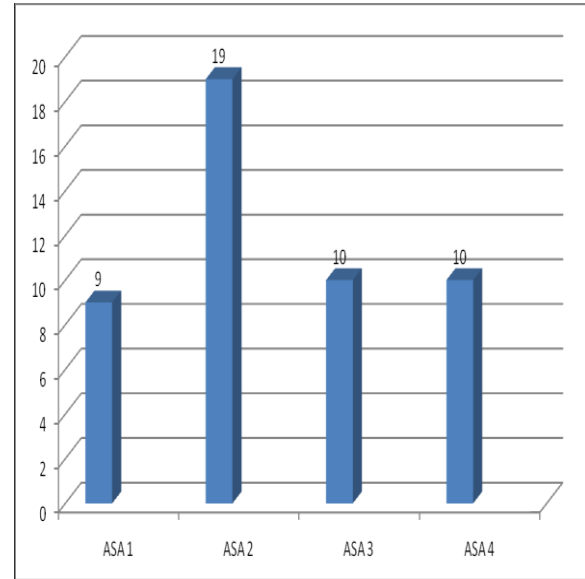
Bulgular

Hastaların ameliyat öncesi risk değerlendirmesi ASA kriterlerine göre Anestezi Kliniği tarafından değerlendirilmiştir. Ameliyat ettiğimiz 48

hastanın 9'u ASA 1 (%18), 19'u ASA 2 (%39), 10'u ASA 3 (%20) ve 10 hasta ASA 4 (%20) olarak bulunmuştur. (Tablo 3)

Pertrokanterik kırık nedeni ile proksimal femoral anatomik plak tespiti yapılan olguların takip süresi ortalama 11,8 ay olarak belirlendi (3-24 ay).

Tablo 3: Hasta ASA skorlamaları



Hastaların operasyon sırasında ve post op dönemde drenajdan gelen kanama miktarlarının ortalaması 260,4 cc olarak bulundu. MIPO uygulanan 6 hastanın kanama miktarlarının ortalaması 175,3 cc olarak hesaplandı. 14 (%29) hastamızda post op kan transfüzyonu ihtiyacı oldu. Ortalama kan transfüzyonu miktarı 1,8 üniteydi.

48 hastanın 1'inde derin ve 2'sinde yüzeysel olmak üzere 3 (%6) hastada enfeksiyon gelişti.

Pertrokanterik kırık nedeniyle ameliyat edilen toplam 48 hastanın 43'ünde (%89) kaynama sağlandı. Bu 43 hastanın 5 inde (%11) varusda kaynama görüldü. Komplikasyonsuz olarak kaynama görülen hasta sayısı 38 di (%79). Pertrokanterik kırık nedeniyle opere ettiğimiz hastaların ortalama kaynama süresi 17,6 hafta olarak belirlendi. MIPO

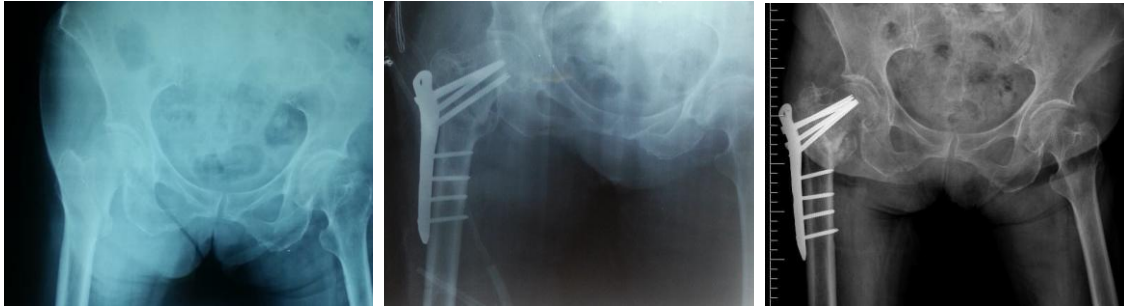
yaptığımız 6 hastanın ortalama kaynama süresi 15,4 haftaydı.

Pertrokanterik kırık nedeniyle opere ettiğimiz 48 hastanın 5'ine psodoartroz nedeniyle reoperasyon uygulandı (%11). Reoperasyon uygulanan hastaların 3'ü subtrokkanterik kırık 2'si de intertrokanterik kırık olan hastalardı.

Subtrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan 3 hastadan 2'sine implant değiştirilmeden psodoartroz cerrahisi ve iliak otojen greft uygulandı bu hastaların takiplerinde operasyon sonrası ortalama 4. ayda komplikasyonsuz tam kaynama görüldü. Subtrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan diğer hastada 6. Ay kontrolünde medial korteks

devamlılığında bozulma görülmesi nedeniyle implant çıkarımı+iliak otojen greftleme+Proksimal femoral çivileme yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldı. Hastanın takiplerinde klinik ve radyolojik olarak sorun görülmedi.

İntertrokanterik kırık olup psodoartroz tanısı alan hastalardan 1 hastaya ameliyat sonrası 8. Ayda implant çıkarımı ve total kalça protezi uygulandı. Diğer hastaya ise takiplerinin 7. Ayında derin doku enfeksiyonu görüldüğü üzerinde, implant çıkarımı+debritleme ve eksternal fiksasyon uygulaması yapıldı.



Resim 1. Sağ femur intertrokanterik kırık preoperatif grafi **Resim 2.** Sağ femur intertrokanterik kırık postoperatif 1. gün grafisi **Resim3.** Sağ femur intertrokanterik kırık postoperatif 4. ay grafisi

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmamızda femur pertrokanterik kırığı olan ve proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi ettiğimiz 48 hastanın erken dönem sonuçlarını inceledik. İntertrokanterik kalça kırıklarında kadın-erkek oranının değişik düzeylerde olmak ile birlikte kadın predominansının korunduğu gözlenmektedir(6,7,8). Bizim çalışmamızda hastaların kadın-erkek dağılımı litaretürden farklı olarak erkeklerde %48 kadınlarda %42 olarak belirlenmiştir. Bu farkın sebebinin; hasta yaş ortalamasının literatüre göre daha düşük olması ve hastalarımız arasında yüksekten düşme ve trafik kazasına bağlı ameliyat edilen erkek hastaların sayısının

fazla olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ganz ve ark. 1376 olguluk serilerinde hastaların %70'inde ev kazası, %10'ununda trafik kazası, %9'unda iş kazası ya da spor yaralanması, %11'inin ise nedeninin belirlenemediğini bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda 48 hastanın kırık oluş nedenleri; 9 olguda yüksekten düşme, 7 olguda trafik kazası, 32 olguda evde düşme sonucu olduğu belirlenmiştir.

Clawson ve Melcher, femur üst uç kırıklarının nedeni olarak ilk sırayı basit düşmelerin, ikinci sırayı trafik kazalarının aldığını belirtmişlerdir (10).

Kalça kırığı olan hastalarda ameliyat sonrası ölüm oranları ile ilgili birçok farklı sonuç bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere en sık mortalite ilk 3 ay içerisinde olmaktadır (11). Kalça kırığı bulunan 406 hastalık bir çalışmada Kenzora yıllık mortalite oranını %14 olarak vermiştir (12). 1966'da Horowitz ve arkadaşları mortalite oranının konservatif tedavi ile %34,6 cerrahi tedavi ile %17,5 olduğunu bildirmişlerdir. Ege ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada konservatif tedavi ile %34 olan mortalite oranının cerrahi tedavi ile %14'e indiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda takiplerimiz boyunca sadece 1 hasta genel durum bozukluğu ve kardiyak problemlere bağlı kaybedilmiştir. Ölüm oranımızın düşük olmasını çalışmamızdaki hasta yaş ortalamasının literatürdeki hasta yaş ortalamasından daha genç olmasına bağladık.

Trokanterik bölge kırıkları kaynamaması %1-2 oranındadır (6,7,13). Bizim çalışmamızda kaynamama oranı %11 olarak belirlenmiştir. Bu hastaların 2'sinde gelişen enfeksiyon nedeni ile kaynamama gelişmiş olup, diğer iki olguda ileri derecede varus malpozisyonu, bir olguda ise kırık posteromedial bölgesindeki kemik defekti nedeni ile kaynamama ile karşılaşıldı.

Azboy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal femoral kilitli kompresyon plağı ile tedavi edilen hastaların ortalama kaynama süresi 17 hafta, açılı plakla tedavi edilen hastaların ortalama kaynama süresi 18 hafta olarak bulunmuştur (13).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın ortalama kaynama süresi 17,6 hafta olarak olup, literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 5 hastada kaynamama ve 2 hastamızda kısalık tespit edildi. Varus gelişen 5 hastanın grafilerinde proksimal vidaların migre olduğu görüldü. Bu hastaların postoperatif grafileri incelendiğinde, 2 hastada kırığı intraoperatif stabil

redüksiyonun tam olarak gerçekleşmediği saptandı. Diğer 3 hastada ise takiplerinde çekilen grafilerinde proksimal 6,5 mm lik kilitli vidaların plağın tespitinde kilitlenmenin yetersiz olarak yapılması nedeniyle migre olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda minimal invaziv plak osteosentezi (MİPO) yaptığımız 6 hastanın hiçbirinde kaynamama veya başka bir komplikasyon görülmedi. MİPO yapılan 6 hastadaki ortalama kaynama süresi 15,4 hafta ve bu hastalardaki ortalama kanama miktarı ortalama 173,4 cc olarak belirlendi. MİPO yapılan hastalarımızdaki kanama miktarı literatürden daha düşük bulundu. Çalışmamızda 5 hastada varus malpozisyonu görülürken (%11), hiçbir hastamızda vida sıyrılması veya cut out görülmedi.

Hiçbir hastamızda implant kırığı görülmedi. 48 hastanın 5 'inde kaynamama ve 2 si yüzeysel, 1 'i derin olmak üzere toplam 3 hastamızda enfeksiyon görüldü. Literatürde tekrar operasyon oranları incelendiğinde İMHS (İntramedüller hip screw) yapılan hastalarda %3, kayıcı vida plak uygulamalarında %6, PFN'de ise %4 - 12 oranında olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda reoperasyon oranı %11 olarak belirlenmiştir.

Saarenpaa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intramedüller implant (Gama nail, PFN, PFNA) uygulanan hastalarda %8,2 oranında reoperasyon oranı bildirilmiştir (15). Yine uzun ve arkadaşlarının intramedüller implantlara yaptığı çalışmada non union oranı %5,7, sekonder varus malpozisyonu oranı %25,7 ve reoperasyon oranı %14,7 olarak belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda reoperasyon oranı %11 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak; pertrokanterik femur kırıklarının tedavisinde iyi bir kırık redüksiyonu sonrası kaliteli bir fiksasyonun şart olduğu, bu çalışmada kullanılan proksimal femoral kilitli kompresyon plağının MİPO uygulamasına olanak vermesi özelliği ile hastaların postoperatif morbiditelerinin daha düşük

olacağı ve kaynama süresinin klasik açık yöntemeye göre daha kısa sürede olacağı kanılarına varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Lavelle DG. Fractures and dislocations of the Hip. In: Canale ST, Beaty JH Campbell's Operative Orthopaedics. Mosby Year Book, Philadelphia 2008, pp 3237-3285
2. Kyle RF, Campbell SJ. Intertrochanteric Fractures. In: Chapman MW (ed), Operative Orthopaedics (2. Ed) J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, pp 595-604
3. Levy RN, Capozzi JD, Mont MA. Intertrochanteric Hip Fractures. In: Browner DB, Jupiter JB, Levine AM. (eds) Skeletal Trauma V:2; WB Saunders Company, USA 1992, pp 1443-1471
4. DeLee JC. Fractures and Dislocations of the Hip, *Rockwood and Green's Fractures in Adults* Vol.2; Lippincott-Raven, 1996: 1659-1827
5. Green S, Moore T. Bipolar prosthetic replacement for the management of unstable inter trochanteric hip fractures in the elderly. *Clin Orthop*. 1987;224:168-177
6. Browner DB, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG. *Skeletal Trauma* V:2; WB Saunders Company, 1996: 1833-1926
7. DeLee, J.C.: Fractures and dislocations of the hip. *Rockwoods and Green's fractures in adults*:1481-1555, J.B.Lippincott Company, 3rd., Phil., 1996
8. Ege, Rıdvan: Kalça Cerrahisi ve Sorunları; Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara, 1994
9. Ganz R, Thomas RJ, Hammerle CP. Trochanteric fractures of the femur. Treatment and results. *Clin Orthop*. 1979; 138:230
10. Koval K, Zuckerman J. Intertrochanteric Fractures. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Philadelphia 2001; Vol 2: 1635-1663
11. Davidson T.I.; Bodey, W.N. Factors influencing survival following fractures of the upper end of the femur. *Injury* 17:12-14, 1986
12. Kenzora JE, McCarty RE, Lowell RD. Hip fracture mortality: relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery and complications. *Clin Orthop*. 1984;186:45-51
13. I. Azboy MD, A. Demirtaş MD, M. Gem MD a compression of proximal femoral locking plate versus 95 degree angled blade plate in the treatment of reverse intertrochanteric fractures. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2014;25(1):15-20
14. Loch DA, Kyle RF, Bechtold JE, Kane M, Anderson K, Sherman RE: Forces required to initiate sliding in second generation intramedullary nails. *J Bone Joint Surg B0-A* (11) t 7626 - 31, 1998
15. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The Future of Hip Fractures in United States: Costs and Potential Effects of Postmenopausal Estrogen. *Clin Orthop* 1990; 252:163-166
16. Baumgaertner M, Thomas H. Femoral Neck Fractures, *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Philadelphia 2001; Vol 2:1579-1634

Göz kapağı ve konjoktiva tümörlerinde histopatolojik sonuçlarımız

Our histological results of the eyelids and conjunctiva tumour

Sadık Görkem Çevik¹, Ersin Yücel¹, Mediha Çevik², Nazmi Mutlu³

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Bursa

²Osmaniye Düziçi Devlet Hastanesi, Adana,

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi:10/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi:18/11/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.43265](https://doi.org/10.5505/aot.2015.43265)

ÖZET

Giriş ve Amaç Göz kapağı ve konjoktivadan yapılan kitle eksizyonlarının histopatolojik sonuçlarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2012- Ocak 2015 arası göz kapağı ve konjoktivadan kitle eksizyonu yapılan 81 hastanın yaşı,cinsiyeti, kitle eksizyon yeri, histopatolojik sonuçları gözden geçirildi.

Bulgular: Otuzyedisi (% 46) erkek, 44'ü (% 54) kadın olan 81 hastanın ortalama yaşı $46,3 \pm 18,9$ (3-84) idi. 16 hastadan konjoktival doku eksizyonu, 65 hastadan göz kapağı kitle eksizyonu yapılmıştı. Göz kapağı tümörü olan olguların 11 inde squamöz papillom, 22 hastada intradermal nevus, 2 hastada seboroik keratoz, 2 hastada epidermal inkülüzyon kisti, 6 olguda inflamatuvar lezyon, kapiller hemanjiom 1 olguda, ksentelezm 2 olguda, dermoid kist 3 olguda, verruca vulgaris 2 olguda, 4 olguda sebace kist, 1 hastada bening ekrin tumor, 1 olguda keratoakantoma, 1 hastada pilomatrixoma görüldü. Kötü huylu olan tümörlerde 5 olguda bazal hücreli karsinoma, 1 hastada bazosquamöz, 1 hastada sebace bez karsinom görüldü. Konjoktiva dokularında 4 pterjium, 6 hastada konjoktival melanositik lezyon, 6 hastada ise pyojenik granuloma görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Kitlelerin histopatolojik tanı dağılımını ırk, yaş, cinsiyet, yaşanılan yer, güneş ışığı maruziyeti ve klinik araştırmanın yapıldığı hastanenin kapak ve konjoktival kitle lezyonlar için referans bir merkez olması etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tümör, göz kapağı, konjoktiva.

ABSTRACT

Introduction: To review the histopathologic outcomes of our tumour excisions from eyelid and conjunctiva.

Methods: Forty-six hematological malignancy patients under induction and consolidation chemotherapy that expected We retrospectively studied the age, gender, tumour excision localization, and histopathologic outcomes of 81 patients who had undergone eyelid or conjunctiva tumour excision surgery between January 2012 and January 2015.

Results Our study analyzed data of 81 patients, 37 (%46) of whom were male and 44 (%54) of whom were female. The mean age was $46,3 \pm 18,9$ (3-84) years. Sixteen patients had undergone conjunctiva tumour excision, 65 patients undergone eyelid tumour excision. From the cases who had eyelid tumour, 11 had squamous papilloma, 22 had intradermal nevus, 2 had seborrheic keratosis, 2 had epidermal inclusion cyst, 6 had inflammatory lesion, 1 had capillary hemangioma, 2 had xanthelasma, 3 had dermoid cyst, 2 had verruca vulgaris, 4 had sebaceous cyst, 1 had benignocrine tumour, 1 had keratoacanthoma, 1 had pilomatrixoma. From the malignant tumours, 5 cases had basal cell carcinoma, 1 case had basosquamous cell carcinoma, 1 case had sebaceous gland carcinoma. From the conjunctiva tissues 4 pterygium, 6 conjunctival melanocytic lesion, and 6 pyogenic granuloma were observed.

Discussion and Conclusion The histopathologic diagnosis of eyelid and conjunctiva tumours might be affected by race, age, gender, residence, sunlight exposure, and the clinical research hospital's being a reference center.

Key words: Tumour, eyelid, conjunctiva.



Giriş

Göz kapağı ve konjktiva ultraviyole ışınlar gibi dış etkenlere sık maruz kalan dokulardır ve bu bölgeye ait benign ve malign kitleler oftalmoloji pratiğinde sık görülür (1-2). Gerek tedavi gerekse tedavi macıyla eksize edilen dokulardan ameliyat öncesi düşünülen tanıdan farklı histopatolojik sonuçlar çıkmaktadır, özellikler iyi huylu olarak düşünülen dokulardan malignite çıkabilmektedir (3).

Biz çalışmamızda hastanemizde total olarak eksize ettiğimiz konjktival ve göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçlarını inceledik.

Materyal ve Metod:

Çalışmamıza Ocak 2012- Ocak 2015 yılları arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde göz kapağın dan veya konjktivadan kitle eksizyonu yapılan ve histopatolojik incelemesi yapılmış 81 hasta dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eksizyonun yapıldığı yer ve histopatolojik tanıları kayıt edildi. 16 yaş altı hastalarda göz kapağı veya konjktivadaki eksizyonlar genel anestezi ile yapılırken diğer hastalarda lokal anestezi ile total eksizyonlar tamamlandı.

Göz kapağındaki lezyonlar için cerrahi saha temizleme sonrası total eksizyon ve gerekirse defektin 6.0 prolen veya vicryl ile primer kapatma tekniği uygulanırken, konjktival eksizyonlarda aynı işlemler sonrası defekt 8.0 vicryl veya 10.0 nylon sutur ile kapatıldı. Eksizyonlar 2 mm'lik normal doku ile birlikte güvenli cerrahi sınır ile tamamlandı. Çıkarılan dokular histopatolojiye gönderildi ve gerekiyorsa sütür ile kenar hatlarına işaret konuldu. Hastalar 1 gün, 10. gün ve 1. ay görüldü.

Bulgular:

Çalışmamıza 81 hasta dahil edildi. Otuzyedisi (% 46) erkek, 44'ü (% 54) kadın olan hastaların ortalama yaşı $46,3 \pm 18,9$ (3-84) idi. Hastaların 65' inin (%80) göz kapağından, 16'sının (%20)

konjktivastan eksizyon yapıldı. Göz kapağında yapılan eksizyonlarda 7 hastada

malign patoloji saptanırken (%8), konjktival eksizyonlardan malignite düşündürecek histopatolojik sonuca rastlanmadı.

Göz kapağının en sık görülen benign tümörü 22 hastada (% 33) görülen intradermal nevustu. Bunu 11 hasta ile yassı hücreli papillom (%16), 6 hastada inflamatuvar lezyon (%9) , 4 hastada sebace kist (%6) , 3 hastada dermoid kist (% 4) , 2 hastada seboroik keratoz (%3), 2 hastada epidermal inkülüzyon kisti (%3) , 2 hastada ksentelezma (%3), 2 hastada verruca vulgaris (% 3), 1 hastada kapiller hemanjiom (%1), 1 hastada benign ektrin tumor (%1), 1 hastada keratoakantoma (%1), 1 hastada görülen pilomatrixoma (%1) takip etti.

Kötü huylu tümörlerde ise en sık bazal hücreli karsinoma (BHK) görüldü(5 hasta- % 7). Bunu 1 hasta ile (% 1) sebace bez karsinom, 1 hasta ile de bazosquamöz hücreli karsinom (%1) takip etti. İyi ve kötü huylu tümörlerin göz kapağı yerleşimini inceleyecek olursak kötü huylu tümörlerin 5 tanesi (%71) alt kapakta iken , 2 tanesi (%29) üst kapaktaydı. İyi huylu tümörlerin 31 tanesi (% 53) üst kapakta iken, 27 tanesi alt kapaktaydı (% 47). Kötü huylu tümörlerde ortalama yaş $59,7 \pm 14,6$ iken, iyi huylu tümörlerde ortalama yaş $48,5 \pm 18,7$ olarak görüldü. Eksize edilen konjktiva dokularındaki histopatolojik tanı 4 (%25) hastada pterjium, 6 (% 37,5) hastada konjktival melanositik lezyon, 6 (% 37,5) hastada ise pyojenik granuloma şeklindeydi.

Tartışma:

İyi ve kötü huylu kapak tümörlerinin toplumlar arasındaki oranları farklılık göstermektedir. İsviçre'de eksize edilen kapak tümörlerinin % 84 iyi huylu iken, Çin popülasyonunda bu oran %84.2olarak bulunmuştur (2-4). Yunanistan'da Kafkas popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada ise iyi huylu tümörler % 59 olarak izlenmiştir (5). Biz kendi çalışmamızda % 90 oranında kapak tümörlerini iyi huylu olarak saptadık. Birçok çalışmada maling tümörlerin



daha geç yaşta olduğu saptanmıştır, bizim bulgularımızda bu bilgi ile uyumludur (2,4-5).

Çalışmamızda en sık görülen iyi huylu kapak tümörü % 33 oranı ile intradermal nevustu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda Erdoğan ve ark % 23,4, Kurt ve ark. % 19,4 oranında intradermal nevus saptamıştır. Bu çalışmalarda en fazla görülen iyi huylu kapak tümörü squamöz papilloma görülürken bizim çalışmamızda squamöz papillom ikinci en sık görülen kapak tümörüdür (6-7). Asproudis ve arkadaşların yaptığı çalışmada en sık görülen iyi huylu kapak tümörü % 20 oran ile kistlerken bizdeki oran % 6 seviyesindeydi (5). Epidermal inkülyon kistleri, keratoakantom, lipid metabolizması ile beraber görülen ksantelema, kapiller hemanjioma bizim çalışmamızda ülkemizdeki çalışmalara nazaran daha düşük bulunmuştur (7). Bu farklılık tümör için referans hastanesi olmamamızdan kaynaklanabilir.

İyi huylu kapak tümörlerinin dağılımı ülkeye ve başvuru merkezlerine göre çok değişmektedir. Burada ülkeler ve ülkedeki bölgelerin güneş alma miktarları, ırk, yaş ve başvuru merkezlerinin okuler tümörler için referans klinik olması önemlidir. Kötü huylu kapak tümörlerinden en sık olarak BHK (%71) görülmüştür. Yunanistan'da oran % 86 iken, İsviçre'de oran % 84 seviyesindedir.(2-5). Liu ve arkadaşlarının Hongkong'ta yaptığı çalışmada bazal hücreli karsinom oranı % 43 bulunmuştur, Dai ve ark. Yaptığı çalışmada bu oran % 37 seviyesinde görülmüştür. Oranların Kafkas popülasyonundan daha düşük olması güneş, cilt ve kapak yapısına bağlanmıştır (8-

9). Çalışmamızda bir hastada (% 14) sebace bez karsinomu , bir hastada ise bazosquamöz hücreli karsinom (%14) görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise squamöz hücreli karsinom %18 ile ikinci en sık kötü huylu tümör olarak görülmüştür. Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ikinci en sık malign tumor % 39 oranında sebace gland karsinomudur (SGK). Shito ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çalışmada S.G.K % 33 oranında görülmektedir. (10). Görüldüğü gibi doğruya gittikçe SGK artmaktadır bu da kapak yapısı ile ilişkili olabilir.

Navai ve arkadaşlarının 613 konjoktival lezyon üzerinde yaptığı çalışmada 516'sı (% 81.8) benign en sık görülen lezyon 357(%56.6) ile pterijum idi. İkinci sıklıkla 79 (%12.5) adet ile melanositik lezyonlar görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda en sık konjoktival lezyonlar melanositik lezyon ve pyojenik granuloma olup muhtemel sebebi eksize edilen birçok pterijum dokusunda histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmamasıydı.

Göz kapağı ve konjoktival kitleler günlük klinik uygulamada sık karşılaştığımız lezyonlardır. Kitlelerin histopatolojik tanı dağılımını ırk, yaş, cinsiyet, yaşanan yer, güneş ışığı maruziyeti ve klinik araştırmanın yapıldığı hastanenin kapak ve konjonktival kitle lezyonlar için referans bir merkez olması etkili olabilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Kaynaklar:

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49:3-24
2. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;31:256-62.
3. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 1999 ;128:635-636.
4. Xu XL, Li B, Sun XL, Li LQ, Ren RJ, Gao F, et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39:367-72.
5. Eyelid Tumors at the University Eye Clinic of Ioannina, Greece: A 30-year Retrospective Study. Asproudis I, Sotiropoulos G, Gartzios C, Raggos V, Papoudou-Bai A, Ntountas I, Katsanos A, Tatsioni A. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun;22(2):230-2.
6. Erdoğan H, Demirci Y, Dursun A, ve ark. Göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2013;22:75-80.
7. Ali Kurt ve ark. Primer göz kapağı tümörlerinde histopatoloji sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* /2015; 42 (1): 72-77
8. Mary Ho, David TL Liu, Kelvin KL Chong, HK Ng, Dennis SC Lam. Eyelid tumours and pseudotumours in Hong Kong: a ten-year experience. *Hong Kong Med J* 2013;19:150-5
9. Dai J, Sun X, Li B, et al. Histopathology studies on 8673 cases of ocular adnexal hyperplastic lesions and tumors [in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1999;35:258-61.



**AOT**ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA**Özgün Araştırma**

117

10. Sihota R, Tandon K, Betharia SM, Arora R. Malignant eyelid tumors in an Indian population. Arch Ophthalmol 1996;114:108-9.
11. Aliakbar-Navahi R, Ashraf MJ, Seirfar N, Koohestani S, Abedi E. Conjunctival Lesions; a Histopathologic Review in Fars Province, Iran. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015;10(2):98-101.



The assessment of clinical approaches and properties of benign hindfoot tumors

Arka ayak benign kemik tümörlerinin özellikleri ve klinik yaklaşımların değerlendirilmesi

İsmail Burak Atalay, Volkan Kaya, Şefik Murat Arıkan, Emre Özanel

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:21/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi:22/11/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.77598](https://doi.org/10.5505/aot.2015.77598)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan arka ayak yerleşimli benign kemik tümörlü 24 hastanın retrospektif analizinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastaların 18'i erkek, 6'sı kadın idi. Tümörlerin 16'sı kalkaneus, 8'i talusta idi. Hastaların hepsine açık biyopsi yapıldı ve sonucuna göre cerrahi tedavi planlandı.

Bulgular: Hiçbir hastada ameliyat içi komplikasyon olmadı. En sık karşılaşılan tümör osteokondrom idi. Postoperatif takiplerde 3 hastada enfeksiyon saptandı. Hiçbir hastada nüks saptanmadı.

Sonuç: Arka ayak yerleşimli tümör olgularında en sık başvuru şikayeti ağrı olup tanı için tümöral lezyonlar mutlaka aklı getirilmeli ve tedaviye yanıtız her hasta ileri görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmelidir. Özellikle talus tümörleri anatomik yapısı gereği ve teşhiste ileri radyolojik tetkikler gerektirmesi nedeniyle sıkça gözden kaçabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri sonrasında, kesin tanı için mutlaka biyopsi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benign, arka ayak tümörü, tedavi

ABSTRACT

Objective: In this study we retrospectively aimed to analyze the 24 patients with the diagnosis of benign hindfoot tumor who were surgically treated.

Methods: Eighteen of the patients were male, and six were female. Sixteen of the tumors were in calcaneus and eight were in talus. Open biopsy was performed for all the patients and the surgical planning was decided according to histopathologic results.

Results: The most common tumor was osteochondroma. Local infection was encountered in three of the patients. No intraoperative complication was recorded. No recurrence was detected in any patients.

Conclusions: The most common complaint of patients with hindfoot tumors was pain and a possible bone tumor should be kept in mind and radiological interventions should be ordered for the diagnosis of the patients unresponsive to treatment. Because of its unique anatomic structure and the requirement for detailed imaging studies, talus located bone tumors can easily be skipped. Finally, biopsy should be performed to confirm the diagnosis following radiologic interventions.

Keywords: Benign, hindfoot tumor, treatment

Giriş

Benign kemik tümörleri malign kemik tümörlerine göre daha sık görülür ve tanı yaklaşımı açısından özelleşmiş bilgi birikimi ve deneyim gerektirmesi nedeniyle ayrı bir özellik taşır (1). Tümörlü bir hasta değerlendirmesinde ilk uygulanacak adım ayrıntılı anamnez almak ve bu anamnezde yaş, cinsiyet, semptomların türü ve süresi, kitlenin lokalizasyonu ve öncesinde herhangi bir travma olup olmadığını dikkatlice sorgulamaktır. Kemik tümörlerinde en sık ilk başvuru şikayeti ağrı olup tümörlerin en fazla

yerleştiği bölge diz çevresidir. Radyografi, ilk ve temel yöntem olup bilgisayarlı tomografik inceleme ve manyetik rezonans görüntüleme de tanı ve evrelendirmede sıklıkla kullanılır. Tanı ve evrelemede en son aşama biyopsidir (2). Bütün kemik tümörlerinin içinde ise ayak tümörleri %3 oranında yer tutar (3). Arka ayak kemikleri olarak bilinen kalkaneus ve talusta ise kalkaneus ayak tümörleri arasında metatarslardan sonra 2. sıklıkla kemik tümörü görülen yer olmaktadır. Talus ise tümöre az rastlanılan bir bölgedir (4).



Materyal – Metod:

Bu çalışmada olarak 2003 – 2013 yılları arasında Ankara Onkoloji Hastanesinde takip ve tedavi edilmiş kalkaneus ve talus kaynaklı benign tümörü olan toplam 24 hasta klinik özellikleri yönünden değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 24 hastanın 8'inde talus, 16'sında kalkaneus yerleşimli lezyon bulunmaktadır. Kalkaneus yerleşimli benign tümörü olan 16 hastanın ortalama tanı alma yaşı 25 (4-71 yaş), talus yerleşimli benign tümörü olan 8 hastanın ortalama tanı alma yaşı 27 dir (7-42 yaş). Hastaların ortalama takip süresi 71.3 aydır. (24-120 ay)

Hastalarımızın hepsine fizik muayene, iki yönlü konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme, tüm vücut kemik sintigrafisi ve bazı olgularda akciğer direkt grafisi yapıldı. Hastalar 1,5 aylık aralıklarla kontrole çağrıldı. Kontroller, direkt grafi ve gerekli vakalarda manyetik rezonans görüntülemesi ile yapıldı. Hastalar başvuru şikayetleri, tümör lokalizasyonları, tedavi yaklaşımları açısından değerlendirildi.

Bulgular

Takip ve tedavi edilen 24 arka ayak benign kemik tümürlü olgunun 18'i erkek ve 6'sı kadın olup tedavi sırasında en genç hastamız 4, en yaşlı hastamız 68 ve ortalama yaş 26 idi. Hastaların en kısa takip süresi 24 ay olup ortalama takip süresi 71.3 aydır. Hiç bir benign lezyonda takip sürecinde ve son muayenesinde nüks görülmemiştir.

Hastaların en çok hastaneye başvuru şikayetleri ağrı olmaktadır (**Tablo 1**). Şişlik nedeni başvuru ikinci sıklıkla gözükmemektedir. Basit kemik kisti tanı 1 hasta patolojik kırıkla başvurmuştur.

Talus yerleşimli lezyonu olan hastaların tamamı öncesinde farklı merkezlerde farklı tanımlarla değerlendirilmiş olup, 5 tanesi ayak bileği burkulması nedeniyle diğer 3 tanesi de yumuşak doku travması veya romatolojik hastalık yönünden tedavi görmüştür.

Tablo 1:Hastaların başvuru şikayetleri

	Kalkaneus	Talus
Hasta Sayısı	16	8
Ağrı	14 (%90)	8 (%100)
Şişlik	8 (%50)	3 (%40)
Patolojik Kırık	1 (%6,25)	0 (%0)

Talusta en sık karşılaşılan benign lezyon 3 hastayla osteokondrom olmuştur (**Resim 1 ve 2**). Kalkaneal tümörlerde ise intraosseöz lipom ve osteokondrom en sık görülen benign tümörler olmuştur (**Resim 3-4**).



Resim 1: Talusta Osteokondrom

Hem kalkaneal hem talus yerleşimli benign lezyonların tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Talus osteokondromlarına total eksizyon, dev hücreli tümör ve kondroblastom tanı hastalara ise küretaj ve greftleme uygulanmıştır. Pigmente villonodüler sinoviyal bir hastaya sinoviektomiye takiben küretaj ve sementleme yapılmıştır. Kalkaneus yerleşimli osteokondromlara total eksizyon, diğer kalkaneus benign tümörlerine ise küretaj ve greftleme uygulanmıştır (**Tablo 2 ve Tablo 3**). Talus tümörlerinin takiplerinde dev hücreli tümör tanısıyla tedavisi yapılan 1 hastaya yara yeri enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanmış ve sonrasında debritleme uygulanmıştır (**Resim 5**). Cerrahi tedavi edilen 16 kalkaneus tümürlü hastanın takiplerinde 2 hastada lokal enfeksiyon görülmüş, bu hastaların 1 tanesine yara yeri debritleme uygulanmıştır. Hiçbir hastada nüks rastlanılmamıştır.





Resim 2. Talus ön yüzünden başlayıp laterale uzanan düzgün sınırlı egzoftitik lezyon, osteokondrom,



Resim 3. Sağ kalkaneus anteriorda intramedüller radyolüsen alan, kalkaneusta intraosseöz lipom



Resim 4: T1 ağırlıklı sekansda kalkaneus anteriorunda intramedüller hiperintens alan, kalkaneusta intraosseöz lipom

Tablo: 2. Benign Talus Lezyonları

Tanı	Sınıflama	Yaş/ Cinsiyet	Tedavi
1	Osteokondrom	Latent	11/K
2	Osteokondrom	Latent	7/E
3	Osteokondrom	Latent	37/K
4	İntraosseöz Lipom	Latent	42/E
5	PVNS	Aktif	31/E
6	Dev Hücreli Tm.	Agresif	23/E
7	Dev Hücreli Tm.	Agresif	21/E
8	Kondroblastom	Agresif	17/E

PVNS: Pigmente Villonodüler Sinovit; TS: Total Sinoviktomi; Tm: Tümör

E: Erkek; K: Kadın; TE: Total Eksizyon; K+G: Küretaj+Greftleme; S: Sementoplasti



Tablo 3. Benign Kalkaneus Lezyonları

Numara	Tanı	Sınıflama	Yaş/ Cinsiyet	Tedavi
1	Osteokondrom	Latent	4/K	TE
2	Osteokondrom	Latent	49/E	TE
3	Osteokondrom	Latent	37/K	TE
4	Osteokondrom	Latent	17/E	TE
5	İntraosseöz Lipom	Latent	71/E	K+G
6	İntraosseöz Lipom	Latent	42/E	K+G
7	İntraosseöz Ganglion	Latent	48/K	K+G
8	İntraosseöz Lipom	Latent	32/E	K+G
9	İntraosseöz Lipom	Latent	28/E	K+G
10	Basit Kemik Kisti	Aktif	15/K	K+G
11	Basit Kemik Kisti	Aktif	16/E	K+G
12	Basit Kemik Kisti	Aktif	16/E	K+G
13	Enkondrom	Aktif	59/K	K+G
14	Enkondrom	Aktif	68/E	K+G
15	Anevrizmal Kemik Kisti	Agresif	10/E	K+G
16	Kondroblastom	Agresif	14/E	K+G

E: Erkek; K: Kadın; TE: Total Eksizyon; K+G: Küretaj+Greftleme

**Resim 5.** T1 ağırlıklı sekansda talus posteriorunda intramedüller hipointens alan, talusta dev hücreli tümör

Tartışma

Tüm tümörler içinde kemik tümörleri %0.2 oranında görülmekte, ayak tümörleri ise tüm kemik tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Ayak kemik tümörleri nadir görülmekle birlikte işgücü kaybı, tanı ve tedavideki olası yaklaşım problemleri açısından önemlidir.

Arka ayak kemik tümörleri çok az görülen ve üzerine çok sınırlı sayıda çalışma yapılmış tümörlerdir. Aynı zamanda geç ve yanlış tanı konması çok sıklıkla bildirilmiştir. Bunun sebebi az görülmesi ve çoğu hekimin çok bilmediği bir tümör grubu olmasından kaynaklıdır (5,6).

Kemik tümörlü bir hastanın değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı



anamnezdir. Yaş, cinsiyet, semptomların süresi, kitle lokalizasyonu değerlendirilmelidir. Ağrı en sıklıkla rastlanılan semptomdur. Benign tümörler mekanik olarak basıya veya patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısızdır (7,8).

Tümörün mekanik etkisi sonucu eklem hareketlerinde kısıtlanma gözlenebilir. Tümör direkt olarak ayak bilek eklemine etkileyebildiği gibi, reaktif sinovit sonrası eklem hareketlerinde kısıtlanma ve ağrıya da yol açabilir (9).

Kalkaneal tümörlü hastalar genellikle topuk ağrısı, talar tümörlü hastalarda genellikle ayak bileği ağrısı şikayetiyle kliniklere başvururlar. Ağrı genel olarak sürekli olmakla birlikte bazen de ağrıya şişlik eşlik etmektedir. Bu sebeple bu şekilde gelen hastalarda ayak bileği veya topukta yumuşak doku travması düşünülerek yanlış tanı konulabilmektedir (10,11).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri genellikle yetersizdir. Radyoloji, klinik muayenenin tamamlayıcısıdır ve çoğu kez klinik muayeneden elde edilen bilgilerden daha fazlasını verir. Radyolojik muayenenin amacı, tümörü taklit edebilecek diğer patolojilerin ayırt edilmesi, tümörün doğası ve yayılımının belirlenmesi, biyopsi için uygun dokunun saptanması ve tedavinin takibidir (8,11).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesi röntgen ile başlar. Kemik tümörlü hastaya yaklaşımda bir sonraki adımın ne olacağına radyografiden elde edilen bilgilere göre karar verilir. Çoğu benign kemik tümörü ve tümör benzeri lezyonun tanısı radyografi ile konulabilir ve ek radyolojik incelemeye veya biyopsiye gerek kalmaz (8,12,13). Manyetik rezonans görüntüleme kemik tümörlerinin yayılımının belirlenmesinde en değerli yöntem kabul edilir. Tümörün komşu kas grupları, nörovasküler yapılar ve ekleme invazyon yapıp yapmadığı manyetik rezonans inceleme ile saptanabilir (14,15). Sintigrafi kemik lezyonlarını spesifik olmayan şekilde gösterir. Klinik olarak önemi cerrahi operasyon sınırını belirleme ve evrelemedir. Kemik metastazlarını göstermede direkt grafilere göre duyarlılığı daha yüksek olup daha ekonomiktir. Normal bir sintigrafi sonucu bir lezyonun büyük olasılıkla benign olduğunu gösterir, fakat anormal bir sintigrafi sonucu malign

benign ayırımı yapamaz (8,15,16). Biyopsi değerlendirme ve evrelendirme sürecinde en son aşamadır. Biyopsi tüm malign tümörlerin ve çoğu benign lezyonların tedavisinde gerekebilir. Biyopsi olmaksızın radyolojik tanı basit kemik kisti, osteokondrom, fibröz kortikal defekt gibi çeşitli benign lezyonlar için güvenle konabilir. USG eşliğinde iğne biyopsisi açık biyopsiye göre daha az invaziv bir yöntemdir ancak yapılamadığı durumlarda BT eşliğinde veya açık biyopsi yapılmalıdır (15,17). Eksizyonel biyopsi genelde yumuşak doku tümörlerinde tercih edilir, büyük ve malignite şüphesi olan tümörlerde yapılmamalıdır. İnsizyonel biyopsi tüm kemik ve yumuşak doku kitlelerine uygulanabilir (18).

Sonuç olarak arka ayak kemik tümörlü olguya sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Benign tümörler mekanik olarak basıya ya da patolojik kırığa neden olmadıkça genellikle ağrısız olmalarına rağmen yine de en sık başvuru şikayetinin ağrı olduğu gözden kaçırılmamalıdır. En sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu palpabl bir kitle varlığıdır. Kalkaneus talusa göre daha sık etkilenir. Talus lezyonları kalkaneustakilere oranla kemiğin lokalizasyonu ve direkt grafilerle görünürlüğü açısından daha zor tanı alır ve daha kolay atlanabilir. Arka ayak kemik tümörlerinin tanısının konulabilmesi için tümöral lezyonlar mutlaka akla getirilmeli ve tedaviye yanıtız her hasta ileri görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmeli, sonrasında uygun biyopsi yöntemleri ile tanısal yaklaşım sonlandırılmalıdır.

Cıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Enneking WF, Spanner SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 2003;415:4.
2. Karakurt L, Yılmaz E, Varol T, Özdemir H. Dirsekte soliter osteokondroma bağlı gelişen ulnar sinir basısı: Olgu Sunumu. Açıta Orthop Traumatol Turc 2004;38:291-4.
3. Unni KK, Dahlin DC. Dahlin's Bone Tumours: General Aspects and Data on 11087 Cases. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1996.



4. Murrari TM, Callaghan JJ, Berrey BH Jr, Sweet DE. Primary benign and malignant osseous neoplasms of the foot. *Foot Ankle*. 1989;10:68–80.
5. Lawrence W JR. Soft tissue sarcomas in adults and children. A comparison CA. *CancerJ Clin* 1994;44:197-9.
6. Bakotic B, Huvos AG. Tumors of the bones of the feet: the clinicopathologic features of 150 cases. *J Foot Ankle Surg*. 2001; 40:277–286.
7. Biscaglia R, Gasbarrini A, Bohling T, Bacchini P, Bertoni F, Picci P. Osteosarcoma of the bones of the foot—an easily misdiagnosed malignant tumour. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:842–847.
8. Bloem IC, Mulder JD. Chondroblastoma: a clinical and radiological study of 104 cases. *Skeletal Radiol*. 1985;14:1–9.
9. Güngör Ş, Karakoç Y, Arıkan M, Metin E, Gürler D. Çocukluk Çağı Benign Kemik Tümörlerinin Demografik Özellikleri ve Klinik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi . *Acta Oncologica Turcica* 01/2008; 41(1):7-13
10. James O, Johnston; Tumors in ortopedics. *Current Diagnosis and Treatment in Ortopedics*, Harry B. Skinner, 1995:236-314.
11. Herring JA, (editör). Benign musculoskeletal tumors. In: Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002:1897.
12. Kerns LL, Simon MA. Surgical theory, staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1996;27:473.
13. Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. *Klinik Değerlendirme ve Görüntüleme*, 2005:27.
14. DeBenedetti MJ, Waugh TR, Evanski PM, Jordon I, Krijger M. Chondrosarcoma of the talus: a case report. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;136:234–237.
15. Woertler K. Benign bone tumors and tumors like lesions: Value of cross sectional imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1320.
16. Sundaram M. Magnetic resonance imaging for solitary lesions of bone: When, why, how useful? *J Orthop Sci* 1999; 4:383.
17. Magid D. Two-dimensional and three dimensional computed tomographic imaging in musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 1993;31:425.
18. Simon M, Kirschner P. Scintigraphic evaluation of primary bone tumors. *J Bone Joint Surg* 1980;62-A:758.
19. Mankin HJ, Langin TA, Spanier SS: The hazards of the biopsy, *J Bone Joint Surg* 1996;78-A:656-63.



Factors Affecting Survival After Mastectomy in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast

İnvaziv Lobüler Meme Kanserinde Mastektomi Sonrası Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Kaptan Gülben¹, Ali Uğur Berberoğlu¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.10.2015 Dergiye Kabul Tarihi:12.11.2015 Doi: [10.5505/aot.2015.46362](https://doi.org/10.5505/aot.2015.46362)

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnvaziv lobüler karsinoma meme kanserinin ikinci en sık görülen histolojik tipi olmasına rağmen, klinikopatolojik özelliklerinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı invaziv lobüler meme karsinomalı hastalarda mastektomi sonrası hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri tanımlamaktır.

Yöntem ve Gereçler: 2006-2011 yılları arasında modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilen invaziv lobüler karsinomalı 68 hastanın kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş, menopoz durumu, patolojik tümör boyutu, patolojik lenf nodu durumu, grade, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve human epidermal growth faktör reseptör-2 durumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi tek ve çok değişkenli analizlerle incelendi.

Bulgular: Ortanca takip süresi 49 ay (21-83 ay) idi. Beş yıllık genel sağkalım %92, 5-yıllık hastalıksız sağkalım ise %85 olarak bulundu. Bir hastada lokal nüks (%1,5), 9 hastada uzak metastaz (%13,2) geliştiği, 4 hastanın da kaybedildiği (%5,9) belirlendi. Tek değişkenli analizde tümör boyutu, lenf nodu durumu, evre, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü durumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise, bu faktörlerden tümör boyutu (Hazard ratio [HR]= 6,4, %95 güven aralığı [GA]= 1,2-21,2, P=0,001) ve lenf nodu durumunun (HR=4,8, %95 GA= 1,1-15,4, P=0,01) hastalıksız sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Tümör çapı 4 cm.den büyük ve aksiller lenf nodu pozitif olan invaziv lobüler meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım daha kötüdür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, infiltratif lobüler karsinoma, özel tip, mastektomi, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Introduction: Although invasive lobular carcinoma is the second most common histotype of breast cancer, the prognostic implications of its clinicopathologic characteristics remain controversial. The aim of this study was to identify the factors affecting disease-free survival after mastectomy in patients with invasive lobular carcinoma.

Methods: The records of 68 patients with invasive lobular carcinoma treated with modified radical mastectomy between 2006 and 2011 were retrospectively evaluated. The effects of age, menopausal status, pathological tumor size, pathological lymph node status, histological grade, pathological stage, lymphovascular invasion, estrogen receptor status, progesterone receptor status, and human epidermal growth factor receptor-2 status on disease-free survival were examined by univariate and multivariate statistical analyses.

Results: The median follow-up time was 49 months (range 21 to 83). Five-year overall survival and disease-free survival rates were 92% and 85%, respectively. One patient had local recurrence (1.5%) and distant metastasis developed in 9 patients (13.2%). Four patients died during follow-up period (5.9%). In univariate analysis, tumor size, lymph node status, stage, lymphovascular invasion, estrogen receptor status, and progesterone receptor status had significant effect on disease-free survival. Of these, tumor size (hazard ratio [HR]= 6,4; 95% confidence interval [CI]= 1,2-21,2; P=0,001) and nodal status (HR= 4,8; 95% CI= 1,1-15,4; P=0,01) were determined as independent risk factors on disease-free survival in multivariate analysis.

Discussion and Conclusion: Disease-free survival in invasive lobular breast cancer patients who have tumor size greater than 4 cm and positive axillary lymph node is worse.

Key words: Breast cancer, infiltrating lobular carcinoma, special type, mastectomy, prognostic factors.



Giriş

Memenin invaziv lobüler karsinoması (İLK) ilk kez 1941 yılında Foot ve Stewart tarafından tanımlanmış (1), daha sonra 1970'ler ve 1980'lerde alveoler, solid, pleomorfik, taşlı yüzük, histiyositoid ve apokrin olmak üzere farklı alt tipleri bildirilmiştir (2-4). Meme kanserleri içinde invaziv duktal kanserden (İDK) sonra en sık görülen ikinci histolojik tip İLK olup, tüm meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur (5). İLK insidansı özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere giderek artmaktadır ve bu durum kısmen hormon replasman tedavisiyle ilişkilendirilmektedir (6,7). İLK ayrı bir kitleden çok, meme dokusunda güçlükle belirlenebilen bir kalınlaşma şeklinde görüldüğü için klinik muayene ve mamografi ile erken tanınması zorluk arz eder (8).

İLK, İDK ile kıyaslandığında; tanı anında yüksek yaş, büyük tümör boyutu, multisentrisite, multifokalite, bilateralite, hormon reseptör pozitifliği, human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER2) negatifliği, düşük hücre proliferasyon oranı ve düşük kemoterapi cevabı ile daha sık ilişkilidir (9-10). Tüm bunlara rağmen tedavi yöntemleri duktal kökenli meme kanserleriyle benzerdir.

İLK'nin prognozu halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar prognozunu İDK'den daha iyi (11), bazıları ise daha kötü olduğunu belirtmektedir (10). Kısa süreli takipler sonucunda İDK ile eşit veya biraz daha iyi prognozlu olduğu, uzun dönem takipler sonucunda ise geç rekürrenslerin ve daha kötü prognoza eğilimin arttığı bildirilmektedir (8-10). Prognozu etkileyebilecek faktörler arasında yaş, tümör boyutu, aksiller lenf nodu durumu, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu, histolojik grad ve HER2 en fazla irdelenen etkenlerdir.

Bu çalışmanın amacı, İLK tanısı ile mastektomi uygulanarak adjuvan tedavilerini tamamlayan meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalımı etkileyen klinik ve patolojik faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizde Haziran 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında cerrahi olarak tedavi edilen 1120 meme kanserli hastanın kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Toplam 79

hastanın İLK histolojik tipine sahip olduğu görüldü. Bunlardan neoadjuvan tedavi almamış, tanı anında uzak metastazı, bilateral meme kanseri, başka primer kanseri olmayan ve modifiye radikal mastektomi uygulanmış 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için hastane eğitim planlama kurulunun onayı alındı.

Patolojik evreleme 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre yapıldı (12). Buna göre hastaların pT1-3, pN1-3, M0 tümör özelliklerine sahip olduğu saptandı. Cerrahi tedavi sonrası endikasyon dahilinde hastalara adjuvan olarak ortalama 50 Gy eksternal radyoterapi uygulandığı, ağırlıklı olarak antrasiklin ve taksan içeren sistemik tedavi protokollerinin verildiği, HER2+ kabul edilen hastaların da hedefe yönelik tedavi aldığı tespit edildi. Hormon reseptörü pozitif hastaların menopoz durumlarına göre beş yıl veya daha uzun süreli tamoksifen ve/veya aromataz inhibitörü aldığı belirlendi.

Patolojik incelemede hormon reseptörleri belirlenirken, parafin bloklarda tümör hücrelerinde % 1'den fazla immünohistokimyasal boyanma olması durumu reseptör pozitif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal olarak skor 3+ veya FISH/SISH+ hastalar ise HER2+ olarak kabul edildi.

Klinikopatolojik faktörlerden yaş, menopoz, patolojik tümör boyutu (pT), patolojik lenf nodu (pN), histolojik grad, patolojik evre, lenfovasküler invazyon (LVİ), ER, PR ve HER2 durumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Tek ve çok değişkenli analiz için Cox-oransal risk modeli kullanıldı. Hastalıksız ve genel sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik testleri "Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" programıyla yapıldı.

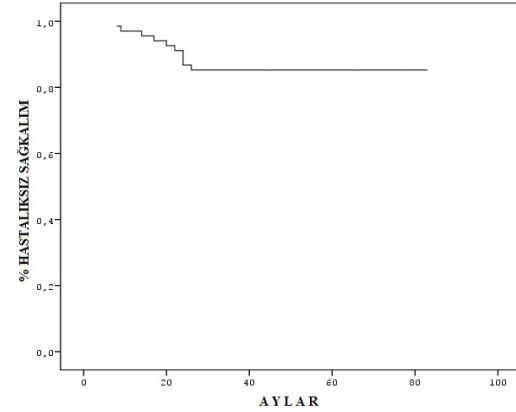
Sonuçlar

Cerrahi ile tedavi edilen toplam 1120 meme kanserli hastanın %7'sinde İLK olduğu saptandı. Tüm hastalara preoperatif olarak bilateral mamografi çekildiği belirlendi. Karşı memesinde kuşkulu görüntüleme bulgusu olan dokuz hastaya biyopsi yapılarak malignitenin



ekarte edildiği tespit edildi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Ortanca yaş 48 (30-80 yaş), ortanca takip süresi 49 ay (21-83 ay) idi. Bilateral meme kanserli olgular çalışma dışı bırakıldığından Ortanca tümör boyutunun 2,5 cm (0,5-6 cm), 53 hastada 4 cm ve altında (%78), 15 hastada ise 4 cm.den büyük (%22) olduğu saptandı. Aksilladan disseke edilen ortanca lenf nodu sayısının 24 (10-48), ortanca metastatik lenf nodu sayısının ise 4 (1-18) olduğu belirlendi. On beş hastada (%22) multifokal veya multisentrik tümör olduğu tespit edildi. Hastaların postoperatif %52’sinin RT, %84’ünün KT, % 12’sinin hedefe yönelik tedavi, %72’sinin ise HT aldığı saptandı. Takip süresinde bir hastada lokal nüks (%1,5), beş hastada izole kemik, bir hastada kemik+akciğer, bir hastada kemik+beyin, iki hastada da izole akciğer olmak üzere toplam dokuz hastada uzak metastaz (%13,2) geliştiği saptandı. Dört hastanın takipler sırasında öldüğü (%5,9) belirlendi. Bu hastalardan

üçünün hastalığa bağlı uzak metastaz, birinin ise hastalık dışı nedenle öldüğü belirlendi. Beş-yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %85 olarak bulundu (Şekil-1). Ortanca hastalıksız sağkalım süresi 45 ay (8-78 ay) olarak saptandı.



Şekil-1: Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi.

Tablo-1: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

DEĞİŞKEN		n	%
Yaş	≤40	15	22
	>40	53	78
Menopoz	Pre	32	47
	Post	36	53
pT(cm)	T1 (≤2)	26	38
	T2(2,1-5)	32	47
	T3(>5)	10	15
pN	pN0	33	48
	pN1	12	18
	pN2	10	15
	pN3	13	19
Histopatolojik grad	I	7	10
	II	23	34
	III	38	56
LVİ	Yok	45	66
	Var	23	34
ER	Pozitif	48	71
	Negatif	20	29
PR	Pozitif	40	59
	Negatif	28	41
HER2	Pozitif	8	12
	Negatif	60	88
Patolojik evre	I	17	25
	II	25	37
	III	26	38
Radyoterapi	Yok	33	48
	Var	35	52
Kemoterapi	Yok	11	16
	Var	57	84
Hormonoterapi	Yok	19	28
	Var	49	72

pT: patolojik tümör boyutu, pN: patolojik lenf nodu, LVİ: lenfovasküler invazyon, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: human epidermal growth faktör reseptör-2.



Tablo-2: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.

Değişken	P değeri	HR	%95 GA
Yaş (≤40 vs. >40)	>0,05	-	-
Menopoz (pre vs. post)	>0,05	-	-
pT (≤4cm vs. >4cm)	0,001	6,2	1,4-32,3
pN (negatif vs. pozitif)	0,001	5,3	1,2-22,6
Patolojik evre (I-II vs. III)	0,02	3,8	1,1-14,8
Histolojik grad (I-II vs. III)	>0,05	-	-
LVİ (yok vs. var)	0,03	3,2	1,1-9,8
ER (pozitif vs. negatif)	0,03	3,6	1,4-13,4
PR (pozitif vs. negatif)	0,04	2,8	1,2-11,8
HER2 (negatif vs. pozitif)	>0,05	-	-

HR: hazard ratio, GA: güven aralığı, diğer kısaltmalar Tablo-1'deki gibidir.

Tablo-3: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi.

Değişken	P değeri	HR	%95 GA
pT (≤4cm vs. >4cm)	0,001	6,4	1,2-21,2
pN (negatif vs. pozitif)	0,01	4,8	1,1-15,4
Patolojik evre (I-II vs. III)	>0,05	-	-
LVİ (yok vs. var)	>0,05	-	-
ER (pozitif vs. negatif)	>0,05	-	-
PR (pozitif vs. negatif)	>0,05	-	-

Kısaltmalar Tablo-1 ve 2'deki gibidir.

Tek değişkenli analizde (Tablo-2) yaş, menopoz, histolojik grad ve HER2 durumunun hastalıksız sağkalımı anlamlı etkilemediği ($p>0,05$), ancak pT, pN, evre, LVİ, ER ve PR durumunun hastalıksız sağkalım için anlamlı risk faktörleri olduğu ($p<0,04$) tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise (Tablo-3) pT >4 cm olması (hazard ratio [HR]= 6,4, %95 güven aralığı [GA]= 1,2-21,2, $P=0,001$) ve pN pozitifliği (HR=4,8, %95 GA=1,1-15,4, $P=0,01$) hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Tartışma

İLK, tüm meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur ve İDK'den sonra memenin en sık görülen ikinci kanseridir (5). Bu çalışmada yaklaşık beş yıllık süre aralığında tedavi edilen meme kanserli hastaların %7'sini İLK histolojik tipinin oluşturduğu saptandı ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu.

Memenin İLK'sında prognozun İDK'den farklı olup olmadığı halen bir tartışma konusudur. Bu tartışmalara rağmen her iki histolojik tipte de prognozu etkileyen faktörler ve tedavi protokolleri genellikle benzerdir. Ancak İLK'nın tanı anında yüksek yaş, büyük tümör boyutu, multisentrisite, multifokalite, bilateralite, hormon reseptör pozitifliği, HER2 negatifliği gibi faktörlerle daha sık ilişkili olduğu bildirilmektedir (9-10).

Meme kanserinde yaş, tümör çapı, lenf nodu metastazı, ER, PR, histolojik grad ve HER2 durumu prognoz ve adjuvan tedavi kararının değerlendirilmesinde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (13). Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık olarak %80'i 40 yaş üzerinde olup, yaş hastalıksız sağkalım için bir risk faktörü olarak saptanmadı. Histolojik grad İDK için bir risk faktörü olarak bilinmesine rağmen, İLK için prognostik önemi konusundaki bilgiler daha azdır (14). Bu çalışmada histolojik grad, hastalıksız sağkalım için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı. Aynı şekilde tümörün ER, PR ve LVİ durumu



tek değişkenli analizde birer risk faktörü olmalarına rağmen, çok değişkenli analizde hastalıklı sağkalım üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı belirlendi.

Sunulan çalışmada 5-yıllık hastalıklı sağkalım oranı %85 olarak saptanmış olup bu oran literatürle de uyumlu görünmektedir (15). Yapılan çalışmalarda, İLK için tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazının en güçlü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. (8, 14-16). Sunulan çalışma da, invaziv lobüler meme kanserinde tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazının hastalıklı sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Hastaların %22'sinde patolojik tümör çapının 4cm.den daha büyük ve bu hastalarda hastalıklı sağ kalımın yaklaşık altı kat daha olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Diğer yandan, hastaların %52'sinde aksiller lenf nodlarına metastaz geliştiği ve bu hastalarda da beş kat kadar daha olumsuz hastalıklı sağkalım görüldüğü belirlenmiştir. Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67, 2009 St Gallen kılavuzlarında önemli bir prognostik faktör olarak sunulmuştur (17). Ancak Ki-67'nin İLK için uzun dönem prognostik değeri konusunda yeterince çalışma yoktur. Bazı çalışmalarda Ki-67, histolojik grad ve östrojen reseptörü kombinasyonundan oluşan bir indeks (KiGE indeksi) tüm histolojik alt tipler için güçlü bir prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (18-20).

Sonuç olarak bu çalışma, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazının İLK için bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Bu da hastalığın erken tanı ve tedavisinin önemine işaret eder.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Foote FW Jr, Stewart FW. Lobüler carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol.* 1941;17:491-6
2. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobüler carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology.* 1979;3:467-88
3. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobüler carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 1975;6:373-8.
4. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:627-38
5. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO classification of tumours of the breast.* 4th ed. Geneva:WHO press, 2012
6. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobüler and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003;289:1421-4
7. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobüler breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:549-67
8. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobüler carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:149-56
9. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thurlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobüler carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:3006-14
10. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, Robertson JF, Blamey R, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Ellis IO. Invasive lobüler carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008;44:73-83
11. Toikkanen S, Pylkannen L, Joensuu H. Invasive lobüler carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76:1234-40
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer, 2010
13. Narbe U, Bendahl P, Grabau D, Rydén L, Ingvar C, Fernö M. Invasive lobüler carcinoma of the breast: long-term prognostic value of Ki67 and histological grade, alone and in combination with estrogen receptor. *Springer Plus* 2014;3:70
14. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobüler carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-7
15. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti I, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. Clinicopathologic characteristics of invasive lobüler carcinoma of the breast, results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008;113:1511-20
16. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobüler vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1862-9
17. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds of therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer *Ann Oncol* 2009;20:1319-29
18. Klintman M, Bendahl PO, Grabau D, Lövgren K, Malmström P, Fernö M. The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23:251-9
19. Strand C, Ahlin C, Bendahl PO, Fjällskog ML, Hedenfalk I, Malmström P, Fernö M. Combination of





- the proliferation marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;131:33-40
20. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck AK, Fjällskog ML, Grabau D, Hedenfalk I, Jirstrom K,

Klintman M, Malmström P, Olsson H, Rydén L, Stål O, Bendahl PO, Fernö M. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. Springerplus 2013 Dec;2(1):111



Over Karsinosarkomunun, sağ hemidiafragma ve akciğere invaze karaciğer metastazının transtorasik transdiafragmatik rezeksiyonu

Transthoracic Transdiaphragmatic Resection for Liver Metastasis of Ovarian Carcinosarcoma with Invasion of Right Hemidiaphragm and Lung.

Hüseyin Çakmak¹, Niyazi Karaman², Bahadır Çetin², Mehmet Altınok²

¹A.Y. Ankara Onkoloji EAH, Göğüs Cerrahisi Bölümü

²A.Y. Ankara Onkoloji EAH, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:18/05/2015 Dergiye Kabul Tarihi:08/08/2015 Doi: [10.5505/aot.2015.42713](https://doi.org/10.5505/aot.2015.42713)

ÖZET

Kolorektal ve nöroendokrin tümörlerde hepatik metastazektominin klinik faydası çok iyi tanımlanmış olmasına karşın, diğer tümörlerinde bu uygulamanın yeri çok net değildir. Bu yazıda over karsinosarkomuna bağlı sağ hemidiafragma ve sağ akciğer alt lobunu invaze etmiş karaciğer metastazlı bir olgu sunmaktayız. Bu olguya abdominal girişim uygulanmadan transtorasik olarak yaklaşılmış ve sağ hemidiafragma, akciğer ve karaciğer rezeksiyonu uygulanmıştır. Hasta bu cerrahi girişim sonrası ortalama 2,5 yıl (27 ay) yaşamıştır. Primer jinekolojik malignitelere bağlı uzak organ metastazlarında da, düşük morbidite ve mortalite oranları ve sağ kalımı uzaması nedeniyle senkron hepatik ve pulmoner metastazektomi uygulanabilir. Bu alanda kısıtlı tecrübeler olmasına rağmen özellikle subdiafragmatik karaciğer ile sağ akciğere olan metastazlarda, transtorasik senkron pulmoner ve hepatik metastazektomi akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over karsinosarkomu, senkron, karaciğer, akciğer, metastazektomi

ABSTRACT

Although hepatic metastasectomy is well established for colorectal and neuroendocrine tumors, the treatment of hepatic metastases from other sites is not well defined. We present a case of ovarian carcinosarcoma with liver metastasis that invaded the right hemidiaphragm and lower lobe of right lung. En bloc transthoracic lung, right hemidiaphragm and liver resection was performed without using an abdominal incision. The patient survived nearly 2.5 years (27 months) after this surgery. Synchronous hepatic and pulmonary metastasectomies can be recommended for the metastatic tumors from the primary gynecologic malignancies. This procedure can be done with low morbidity, mortality rates and prolongs survival. In spite of the limited experience, the choice of transthoracic synchronous pulmonary and hepatic metastasectomy should be remembered for the patients with subdiaphragmatic liver and right sided lung metastasis.

Key words: Ovarian carcinosarcoma, synchronous, liver, lung, metastasectomy

Introduction

Carcinosarcomas are rare and highly aggressive epithelial malignancies that contain both malignant sarcomatous and carcinomatous elements. The carcinosarcoma, or Mixed Mullerian Malign Tumors, represent 1% of malignant ovarian neoplasms. Up to 90% ovarian carcinosarcomas will have disease that has spread beyond the ovary. Prognosis for localized stage disease is poor with a high risk of recurrences with an overall median survival of less than 2 years. Carcinosarcomas are known to be metaplastic

carcinomas and should be treated as endometrial or ovarian high-risk carcinomas (1).

Liver and lung are the most common sites of distant metastases from primary colorectal carcinoma (2,3). The resection of metachronous, liver and lung metastases prolongs survival despite the aggressive nature of these tumors (4). Although hepatic metastasectomy is well established for colorectal and neuroendocrine tumors, the treatment of hepatic metastases from other primary sites is not well defined (5). In the current literature, some authors believe that



hepatic metastasectomy for non-colorectal and non-neuroendocrine tumors is safe and feasible and prolongs survival (5). There is also some data to suggest a longer survival after lung metastasectomy for gynecologic malignancies (6). We present a case of ovarian carcinosarcoma with liver metastasis that invaded the right hemidiaphragm and lower lobe of right lung. En bloc transthoracic liver metastasectomy with lung and diaphragm resection without abdominal incision was performed. The experience with an exclusive transthoracic, transdiaphragmatic approach is limited. In this paper, this rare case was discussed in the light of current literature.

Case Report

A 50 year-old post-menopausal female patient was admitted to our hospital with the diagnosis of ovarian carcinosarcoma. The first diagnosis was made in March 2008 as Figo Stage IIIC ovarian carcinosarcoma and she had already been operated with debulking surgery. The patient was given cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. The liver metastasis was first detected in November 2009 and second look surgery with splenectomy, omentectomy and pelvic-paraaortic lymphadenectomy was performed. Liver metastasectomy was not performed at that time due to the extrahepatic disease and close relation of metastasis with right hepatic vein. Abdominal computed tomography and ultrasonography revealed a 3x5 cm metastatic liver nodule in segment seven. The patient was given the combination of carboplatin and paclitaxel again. The liver metastasis progressed under systemic treatment and three months after systemic chemotherapy, the liver metastasis was seen to progress and invade the diaphragm. The nodule enlarged to 5x7 cm and invaded the lower lobe of the right lung through the diaphragm (Fig 1).

PET CT reported that there was no other metastatic site. The metastasectomy was suggested by our institutional tumor board. As the metastases located in the dome of the right liver, invaded the diaphragm and lower lobe of right lung and history of previous multiple abdominal surgeries, the transthoracic approach thought to be much easier and safer for the patient.



Figure 1. The liver metastasis was seen to progress and invade the diaphragm. The nodule enlarged to 5x7 cm and invaded the lower lobe of the right lung through the diaphragm

A right posterolateral thoracotomy was made through the 5th intercostal space. The metastatic mass invading the diaphragm in close relation with lower lobe of the right lung was observed. No other metastatic lesion was detected with intraoperative ultrasonography. The wedge resection of lower lobe of the right lung was performed with the use of stapling instrument. The circular resection of the right hemidiaphragm with 2 cm tumor free margins around the tumor was performed by using electrosurgery device (HS Generator 300 (Ultracision®) manufactured by Ethicon Endo Surgery, USA). The tumor located in segment seven was reached. The transection of the liver parenchyma was performed with the use of traditional Kelly clamp-crushing technique at 2 cm tumor free margins. At the end, R0 resection of the specimen including lung, diaphragm and liver was completed successfully. No drain was needed under the diaphragm after meticulous bleeding control. As the defect in the diaphragm was greater than 10 cm, a dual polytetrafluoroethylene (PTFE) mesh was used to reconstruct the defect in diaphragm. A chest tube was inserted into the pleural space. Intraoperative blood loss was minimal and no blood transfusion was needed. Operating time was less than 4 hours. The chest tube was removed on the fifth postoperative day. On the seventh postoperative day patient was discharged. The pathological examination of the resected specimen revealed that it was the metastasis of primary ovarian tumor. As the disease



progressed under cisplatin and paclitaxel combination regimen, the patient was given carboplatin and paclitaxel combination. The patient survived nearly 2.5 years (27 months) after this surgery. No other liver metastasis was developed during follow-up period. But, a paracardiac metastasis with chest wall invasion was developed and the patient was died from peritoneal recurrence, massive ascites, bilateral hydrothorax and multiorgan failure.

Discussion

Surgical resection of colorectal liver metastases is an established form of treatment (4,5). Current literature also supports the hepatic metastasectomies for the primary tumors other than colorectal and neuroendocrine origin like gynecological tumors (5). Anatomic versus non-anatomic metastasectomies are still a matter of debate for colorectal liver metastases. The authors who support anatomic liver resections claim that non-anatomic resections have a higher incidence of positive margins, anatomic resections remove the hepatic functional unit as a whole and may offer a survival and recurrence advantage (7). However, at present, it appears that non-anatomic resections are as safe in oncological terms as anatomic resections (7). Many authors believe that the type of liver resection has no impact on the outcome of patients with colorectal liver metastases; wedge resections with clear margins are not inferior to anatomical resections in terms of tumor clearance, pattern of relaps or survival for colorectal carcinomas (8).

The long term survival of a patient with ovarian carcinosarcoma was attributed to optimal cytoreduction during the primary operation, complete resection of solitary recurrent tumors and sensitivity to chemotherapy (9). The mainstay of treatment remains cytoreductive surgical effort for metastatic disease followed by platinum-based chemotherapy (10). Combined liver and lung metastasis from ovarian carcinosarcoma treated with surgery has not been published in English medical literature. Only three solitary primary ovarian carcinosarcomas metastatic to the spleen have been reported (11). An improved survival was observed in patients treated with optimal cytoreductive surgery with residual tumors less than 2 cm in size

(12). The prognosis of ovarian carcinosarcoma is associated with the residual disease after surgery. The patients with disease recurrence may obtain remission and survival through a secondary surgery and/or chemotherapy (13). The mainstay of treatment for ovarian carcinosarcomas is cytoreductive surgery followed by platinum-based chemotherapy, usually as carboplatin-paclitaxel (14). Paclitaxel and carboplatin chemotherapy was reported to be an effective regimen for ovarian carcinosarcoma, but the duration of response is relatively short (15). Complete response with pegylated liposomal doxorubicin in metastatic ovarian carcinosarcoma was also reported in literature (16).

In the searched literature, we could not find very much data on the issue of liver metastasectomies for gynecological primary tumors. We believe in that, non-anatomic liver resections has the advantage of preserving much more remnant liver tissue which is important for chemotherapy and also for re-metastasectomies in case of recurrences. For our case reported, non-anatomic resection gave us the chance of quick en-block resection with minimal blood loss. The invasion of lung through diaphragm by a liver metastasis of ovarian carcinosarcoma has not been reported in literature before.

Like liver metastasectomies, lung metastasectomies are also recommended for the gynecologic malignancies (6,17). Lung metastasectomies are usually recommended after liver metastasectomies in a sequential manner for colorectal carcinomas. Marudanayagam et al (4) reported that the median interval between liver and lung metastasectomy was 25 months (range 2-88 months). There is also an alternative method for the lung and liver metastases located in lower lobe of the right lung and subdiaphragmatic liver segments. This transthoracic approach for subdiaphragmatic liver metastases was also described (3). But for our case; instead of a right anterolateral thoracotomy through 7th or 8th intercostal space we used a classical right posterolateral thoracotomy. Besides, the defect in diaphragm was reconstructed with a PTFE dual mesh and also a non-anatomic liver resection was preferred. Transthoracic approach also simplified the liver metastasectomy. This type of surgery would be more difficult through an abdominal incision because of the localisation



of metastasis and the possible adhesions. There was no complication in the postoperative period and patient survived more than 2 years (27 months) after this procedure.

Conclusion

Liver and lung metastasectomies can be recommended for the tumors with gynecologic primary. These procedures can be done with low morbidity, mortality rates and they may prolong survival as in our case reported. The choice of transthoracic synchronous lung and liver metastasectomy should be remembered for the patients with subdiaphragmatic liver and right sided lung metastasis.

Conflict of interest statement

None declared.

References:

1. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:55-60.
2. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:468-475.
3. Delis SG, Bakoyiannis A, Madariaga J, Tassopoulos N, Derveniz Ch. Transthoracic approach (TTA) for subdiaphragmatic liver metastasectomy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(1):39-42.
4. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, et al. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11(8):671-6.
5. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012;214:769-77.
6. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2006;8:2004-7.
7. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009;16:379-84.
8. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2011;27:183-96.
9. Asano M, Hasegawa K, Tsukada K, et al. A case and literature review of ovarian carcinosarcoma with long-term survival after repeated recurrences. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014;41:1031-6.
10. Del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-7.
11. Olsen AB, Pargman S, Gillespie T. Solitary splenic metastasis from ovarian carcinosarcoma: a case report. *J Med Case Rep* 2011;10:55-6.
12. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 2011;80:102-6.
13. Zhu AN, Li JD, Feng YL, Xu MM, Zhuang Y. Clinical analysis of 12 cases of ovarian carcinosarcoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;3:518-21.
14. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:55-60.
15. Otsuka I, Takaya H, Takagi K, et al. Carcinosarcoma of the ovary treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy - a report of 4 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013;40:1249-53.
16. Gómez-Raposo C, López-Gómez M, Sereno M, Zambrana F, Casado E. Complete response with pegylated liposomal doxorubicin as a second-line therapy in metastatic ovarian carcinosarcoma: Significance of assessment of the response by FDG-PET. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012;2:67-8.
17. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1107-12.



Flagellate Hyperpigmentation Following Treatment with Low-Dose Bleomycine: Report of two cases

Düşük Doz Bleomisin ile Tedaviyi Takiben Flajella Benzeri Hiperpigmentasyon: İki Vaka Raporu

Suna Çokmert¹, Lütfiye Demir², Murat Akyol³

¹Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

²Aydın Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Aydın, Türkiye

³Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:20/01/2015 Dergiye Kabul Tarihi:28/05/2015 Doi: 10.5505/AOT.2015.05706

ÖZET

Bleomisin'in mukokutanöz yan etkileri, 100 U'den daha yüksek kümülatif dozları alan hastalarda yaygındır. Flagella benzeri hiperpigmentasyon bleomisin kullanımının neden olduğu, vakaların yaklaşık % 8-20'sinde görülen ilginç bir cilt reaksiyonudur. Mekanizması bilinmemektedir. Tanı karakteristik klinik görünümüne dayanmaktadır. Hiperpigmente cilt lezyonlarının histolojik incelemesi, bazal keratinositlerde artmış melanin içeriğini ortaya koymaktadır. Hafif vakalar antihistaminiklere ve/veya sistemik steroide yanıt verir fakat birçok vakada ilacın kesilmesi gerekebilir. Biz rölatif olarak daha düşük (kümülatif dozlar 30 ve 38 U) dozlarla bleomisin kaynaklı flagella benzeri hiperpigmentasyonu olan 2 vaka sunuyoruz. Bleomisin kullanan hastalarda hiç de nadir olmayan bu komplikasyonu klinisyenler akılda bulundurmalarıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiperpigmentasyon, Bileomisin, Cilt

ABSTRACT

Mucocutaneous side effects of bleomycin therapy are common in patients receiving cumulative doses greater than 100 U (100 mg). Flagellate hyperpigmentation is an interesting cutaneous reaction caused by bleomycin use, and is seen in about 8-20% of cases. The mechanism is unknown. Diagnosis is based on its characteristic clinical appearance. Histological examination of hyperpigmented skin lesions has demonstrated increased melanin content in basal keratinocytes. It has been suggested that mild cases may respond to antihistamines and / or systemic steroids, but in many cases discontinuation of the drug may be necessary. We present two patients (cumulative doses of 30 and 38 U) that developed bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation with relatively low doses. Because the condition is not uncommon in patients who are using this drug, the clinician should be mindful of this complication.

Key words: Hyperpigmentation, Bleomycin, Skin

Case I

Introduction

Flagellate hyperpigmentation (FH) is reported as a rare cutaneous complication following bleomycin therapy (1). It occurs in 8-20% of the patients undergone bleomycin treatment, and its mechanism of causing the complication stands unknown (2). Mostly, the complication is considered to happen dose-dependent and generally occurs when the cumulative dose is between 100 and 300 U (3). We, here, present two patients who developed FH after receiving low dose (30 and 38 U) of bleomycin treatment.

A 78-year-old man, diagnosed with stage III lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma, was started on chemotherapy with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD). Ten days after the second cycle of chemotherapy (cumulative dose of bleomycin at 38 U), some pruritic, linear and erythematous lesions developed on his knees, shoulders, and upper chest (Figure 1). The patient was treated with an intravenous antihistamine and methylprednisolone (16 mg for 2 days), which temporarily reduced the erythema and relieved the itching problem. However, the streaky erythematous lesions progressed over the course of several days as



his pruritus relapsed (Figure 2). Furthermore, increased pigmentation developed in the lesions (Figure 3). Skin biopsy specimens obtained from erythematous lesions and pigmented areas showed nonspecific eosinophilia and increased pigmentation in the basal layer. Thus, the final diagnosis was flagellate pigmentation caused by bleomycin use. A dermatologic consultation resulted in a course of prednisone (60 mg for 5 days, 40 mg for 5 days, and 20 mg for 5 days), which improved the pruritic erythematous lesions. Although bleomycin was omitted, the eruptions recurred after the third chemotherapy cycle. The remaining treatments were performed without bleomycin. Areas showed hyperpigmentation in the patient persisted for about 6 months from the beginning of the treatment, and mild pruritus and erythema recurred intermittently. In a follow-up visit at 12 months, the hyperpigmented lesions had disappeared.

Case II

A 22-year-old male with testicular embryonal carcinoma was started on a 3-week course of a combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP). Seven days after his first course of bleomycin therapy (cumulative dose of bleomycin at 30 U), he developed a mildly itchy, linear, and flagellate hyperpigmentation over the neck, shoulders, and upper trunk (Figure 4), without showing any erythema or scaling. Antihistamines were given to reduce pruritus. Histological examination was not performed. Bleomycin use was omitted, but the combination chemotherapy including etoposide and cisplatin was continued. While the pruritus slowly resolved after the discontinuation of bleomycin, FH remained for ten months.

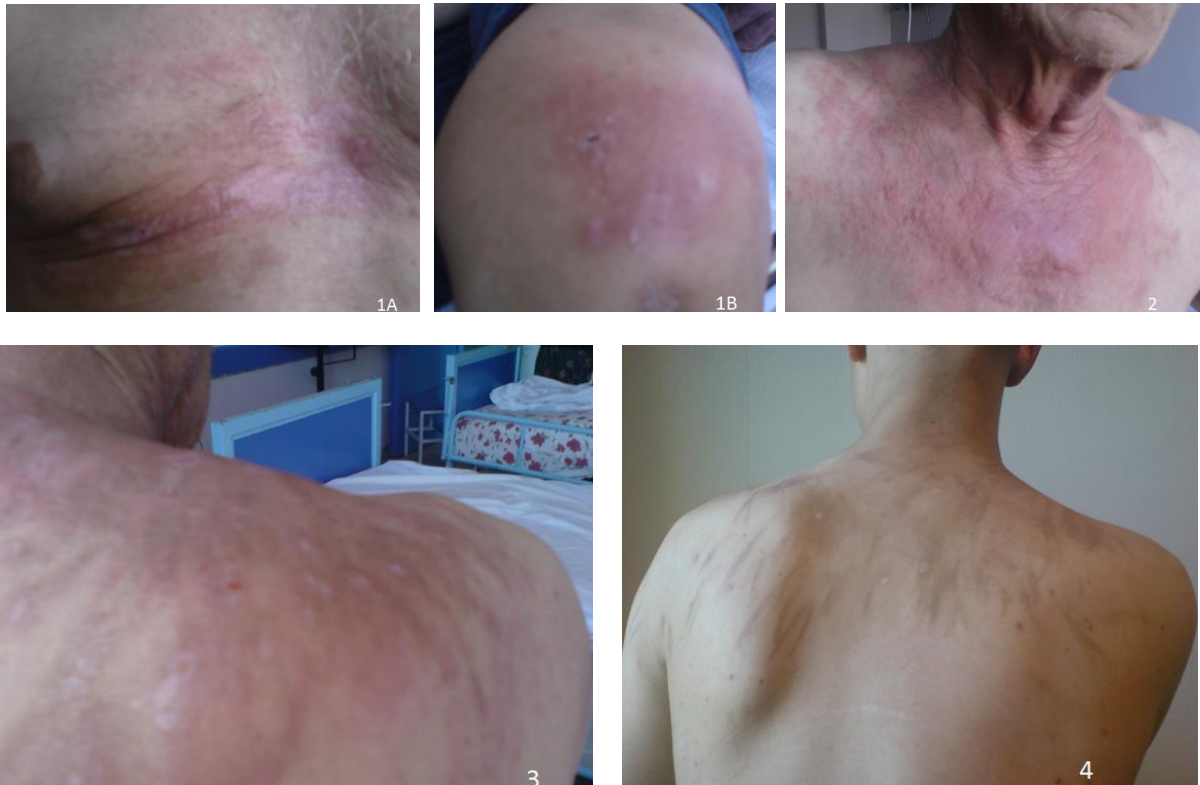


Figure 1: Flagellate erythema on the upper back, chest and knee in Case 1

Figure 2: Rash on upper chest showing characteristic flagellate urticated erythema in Case 1.

Figure 3: Linear, streaked hyperpigmentation over shoulder and neck in Case 1.

Figure 4: Linear, flagellate hyperpigmentation over his trunk in Case 2



Discussion

Bleomycin is an antineoplastic antibiotic, isolated from *Streptomyces verticillus* (1,2,3). It is widely used in the treatment of malignancies such as lymphomas, germ cell tumors, and squamous cell carcinoma (4). At low doses, it inhibits mitosis; however at higher concentrations, it exhibits strong cytostatic activity by blocking the DNA uptake of thymidine in the S-phase of the cell cycle (4,5). Fifty percent of bleomycin is inactivated by an aminohydrolase. Bleomycin-induced toxicity predominantly affects the lungs and skin due to the low levels of hydrolase in these tissues (2-5).

Mucocutaneous side effects of bleomycin are common, and include stomatitis, ulcers, erythematous and bullous lesions, sclerosis, nail changes, digital gangrene, Raynaud's phenomenon, and hyperkeratosis (5,6). FH is one of the most interesting side effects, and it may occur in 8-20% of patients who receive bleomycin treatment (4,6). Diagnosis is based on the characteristic clinical appearance of skin lesions. Lesions are usually seen on the upper trunk and limbs and may be associated with pruritus (2,4,6). It can be said that hyperpigmented streaks are generally localized on areas of pressure in linear, or streaked (7). Occasionally, there are erythematous macules or rash with linear configurations on the skin. The exact mechanism of this skin's reaction is not clearly understood. Proposed mechanisms include localized increases in melanogenesis, pigmentary incontinence secondary to inflammation, alterations in normal pigmentation patterns, and induction of neutrophilic eccrine hidradenitis (8-11).

Flagellate erythema and subsequent hyperpigmentation are not associated with the other medications (adriamycin, vinblastine, dacarbazine, etoposide, and cisplatin) administered in our cases. Because, FH has not been described with the other drugs used in the ABVD or BEP regimens. However, case reports describing the development of FH after the use of other medication including bendamustine and docetaxel are available in the literature (12, 13).

FH may occur within 9 weeks after administration of bleomycin (14). Lesions in Case I emerged within about 3 weeks after administration of bleomycin, while in Case II,

they appeared within one week. The time of occurrence (early or late) may be accepted as a result of age-related drug metabolism velocity and rate.

It is reported that FH can manifest after bleomycin dosages ranging from 5 U up to 465 U (15). Yaris et al. reported a child patient undergone treatment with such a low dose as 5 U, with the parental consent (16). The linear or streaked pigmentation usually develops after a cumulative dose between 100-300 U of bleomycin (6,17), whereas considering our cases the cumulative doses were 38 U and 30 U. There are only 17 adult cases of FH following treatment with low-dose bleomycin (Table 1) (2,4,6,8,9,14,15,17-22,25-27). It is observed that the majority of patients developing FH within 7 days of administration of bleomycin were young adults, even the dose of bleomycin was between 5-30 U. In our patient, who received a relatively higher dose (Case I, 38 U), FH manifested 21 days after the administration of bleomycin, besides, the patient was of advanced age. The literature also describes FH after the administration of bleomycin in terms of intralesional (14 U bleomycin) (23) and intrapleural (30 U bleomycin) (24). In the case reported by Abess et al., the patient developed generalized pruritus and urticaria within 1 hour of the bleomycin (14 U) injection, developing erythematous streaks on the trunk, which became hyper-pigmented (23). Also, considering the reported case of Fernandez-Obregon et al., pigmented flagellate streaks developed on the arms and chest one month after bleomycin (30 U) administration (24). The skin reactions due to bleomycin were independent of the route of administration and dosage, and there were a preponderance of Hodgkin lymphoma. Furthermore, according to our evaluation, the complication occurs in a shorter time at lower doses vice versa (Table 1).

A specific treatment for FH is not available. This skin reaction is reversible after discontinuation of bleomycin, and re-introduction of the drug may cause recurrence of the reaction (3,25,26). But, in patient who received ABVD therapy (Case I), without bleomycin in the third chemotherapy cycle, the eruptions recurred. In the literature, a similar case was explained by the recall phenomenon (27). In Case II, the hyperpigmentation



persisted for an extended period of time (about 10 months). It is reported in the literature that the lesions typically resolve within 6-8 months after the withdrawal of bleomycin (3,26,27). The treatment of FH is generally symptomatic, primarily managing the pruritus. Minor trauma to the skin from scratching is thought to increase blood flow and cause local accumulation of bleomycin, resulting in hyperpigmentation. Therefore, the treatment of FH includes topical or systemic corticosteroids and antihistamines (27).

In summary, it can be said that FH is an interesting cutaneous complication after bleomycin therapy, occurring even at lower doses. This cutaneous reaction is not observed in all cases that receive bleomycin and, as stated in the literature, it can be observed even after very low doses. It can be suggested that this skin reaction isn't dose-dependent and that individual characteristics (e.g. age, drug metabolism rate in the liver, level of hydrolase, etc.) may play a role in the etiology of FH. Additional studies are required.

Table 1: The reported cases of low-dose bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation

Literature and Ref. no	Time to development of FH after start of bleomycin	Total cumulative dose of bleomycin	Age	Diagnosis
Chen et al., 2007 (2)	7 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	25	Hodgkin's disease
Biswas et al., 2013 (4)	4 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	22	Hodgkin's disease
Lindae et al., 1987 (6)	30 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	43	Hodgkin's disease
Polla et al., 1986 (8)	1 d	15 mg	51	For diagnosis
Cortina et al.,1990 (9)	1 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	22	Hodgkin's disease
Rademaker et al.,1987 (14)	7 d	30 mg	55	Nasopharynx ca
Rademaker et al.,1987 (14)	7 d	30 mg	67	Tongue squamous cell ca
Ziemer et al., 2011 (15)	4 d	30 mg	47	Testicular seminoma
Khaliq et al., 2011 (17)	2 d	30 mg	31	Testicular seminoma
Mikhail et al., 2005 (18)	2 d	15 mg	29	Kaposi's sarcoma
Arseculeratne et al.,2007 (19)	3 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	45	Hodgkin's disease
Miori et al.,1990 (20)	After a few hours	15 mg	25	Hodgkin's disease
Schuler et al., 1984 (21)	1 d	5 mg	NA	Hodgkin's disease
Vignini et al.,1989 (22)	1 d	15 mg	25	Hodgkin's disease
Vicente et al., 1990 (25)	NA	15 mg	NA	Hodgkin's disease
Mowad et al., 1994 (26)	4 d	15 mg	36	Hodgkin's disease
Todkill D et al., 2008 (27)	7 d	10 mg/m ² (NR, max 20 mg)	48	Hodgkin's disease
Present Case 1	21 d	38 mg	78	Hodgkin's disease
Present Case 2	7 d	30 mg	22	Testis embrional ca

NR=Not reported, NA=Not available, FH=Flagellate hyperpigmentation, D=day

Disclosures: Conflict of interest: none. Written consents were obtained from patients.



References:

1. Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs. The art of consultation. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):77-81.
2. Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, et al. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol.* 2007;25:898-900.
3. Grynszpan R, Niemeyer-Corbellini JP, Lopes MS et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *BMJ Case Rep.* 2013;27:2013
4. Biswas A, Chaudhari PB, Sharma P et al. Bleomycin induced flagellate erythema: Revisiting a unique complication. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(3):500-3
5. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *British Journal of Dermatology.* 2006;155(5):869-75
6. Lindae ML, Hu CH, Nickoloff BJ. Pruritic erythematous linear plaques on the neck and back. "Flagellate" erythema secondary to bleomycin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123(3): 395-8
7. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Case 2. Bleomycin induced flagellate dermatosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28 (1):105-6
8. Polla BS, Merot Y, Saurat JH, et al. Flagellate pigmentation from bleomycin [letter]. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14 (4):690
9. Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, Unamuno P, Armijo M. Flagellate erythema from bleomycin with histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatologica.* 1990; 180 (2):106-9
10. Tsuji T, Motokazu S. Hyperpigmentation in striae distensae after bleomycin treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28 (3):503-5
11. Al-khenaizan S, Al-berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *EJD.* 2011; 21(1):146
12. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):29-34
13. Mahmoud BH, Eide MJ. Bendamustine-Induced "Flagellate Dermatitis" *Dermatology Online Journal.* 2012;15;18(11):12
14. Rademaker M, Thomas RH, Meyrick Lowe DG, et al. Linear streaking due to bleomycin. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12 (6):457-9
15. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, et al. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:68-76
16. Yaris N, Cakir M, Kalyoncu M, Okten A. Bleomycin Induced hyperpigmentation with yolk sac tumor. *Indian J Pediatr.* 2007;74:505-6
17. Khaliq W, Antonarakis ES. Flagellate erythema secondary to bleomycin. *QJM.* 2012;105(9):901
18. Mikhail M, Eichenbaum M, Gerstenfeld E, et al. Simultaneous acral nodular eruption and flagellate erythema caused by bleomycin. *J Drugs Dermatol.* 2005;4 (1):81-4
19. Arseculeratne G, Berroeta L, Meiklejohn D, et al. Bleomycin-induced "flagellate dermatitis". *Arch Dermatol.* 2007;143 (11):1461-2
20. Miori L, Vignini M, Rabbiosi G. Flagellate dermatitis after bleomycin: a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1990;12 (6):598-602
21. Schuler G, Aubock J, Huber H. Bleomycin-induced linear hyperpigmentation [in German]. *Hautarzt* 1984;35 (7):383-6
22. Vignini M, Miori L, Brusamolino E, et al. Linear streaking after bleomycin administration [letter]. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14 (3):261
23. Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate Hyperpigmentation Following Intraleisional Bleomycin Treatment of Verruca Plantaris. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):337-9.
24. Fernandez-Obregon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):464-8.
25. Vicente MA, Iranzo P, Azon A, Mascaro JM, Grau J. Flagellated pigmentation caused by bleomycin: presentation of 2 cases. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1990;18(2):148-150.
26. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol.* 1994;131:700-2.
27. Todkill D, Taibjee S, Borg A et al. Flagellate erythema due to bleomycin. *British Journal of Haematology.* 2008;142(6):857

