

The Surgical Treatment Options for Familial Adenomatous Polyposis: A Clinic Experience

Ailesel Adenomatöz Polipoziste Cerrahi Seçenekler: Klinik Deneyimimiz

Oğuz Tarcan, Sevim Turanlı, Onur Can Güler, Ugur Berberoğlu, Ulvi Murat Yüksel

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:14.12.2015 Dergiye Kabul Tarihi:19.01.2016 Doi:

ÖZET

Amaç: Ailesel adenomatöz polipoziste (AAP) cerrahi tedavi, abdominal kolektomi-ileorektal anastomoz (IRA), restoratif proktokolektomi-ileal J poş anal anastomoz (IPAA) ve total proktokolektomi- kalıcı ileostomiyi içerir. Bu çalışma ile hangi tip cerrahi yöntemin en iyi seçenek olduğu irdelendi.

Gereç ve Yöntemler: Ailesel adenomatöz polipozis tanısıyla 2004-2014 yılları arasında aynı merkezde cerrahi girişim uygulanmış 20 hasta çalışmaya alındı. Hastalar uygulanan ameliyat türüne göre 3 gruba ayrıldı. Demografik özellikler, ameliyat bulguları, patoloji sonuçları ve klinik seyirlerine ilişkin veriler geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Yirmi hastada AAP tanısı kolonoskopi ve patoloji raporuna dayanılarak konuldu. Bunların 15'inde kanser gelişmişken 5 hastada kolonoskopik taramada kanser henüz gelişmeden tanı konuldu. Kanser gelişen ve gelişmeyen hastaların ortanca yaşı sırasıyla 37 ve 20 yaş. Dört hastaya IPAA, 4 hastaya IRA ve geri kalan 12 hastaya total proktokolektomi kalıcı ileostomi uygulandı. Hastaların hepsinde 100 ve üzerinde kolonda polip vardı. Hastalar ortanca 38 aya takip edildi. Bu takip esnasında 8 hastada (%40.0) tekrarlayan veya metastatik hastalık gelişti. Bunlar; 4 hastada uzak metastaz, 3 hastada rektum kanseri (hepsine daha önce IRA yapılmış) ve bir hastada ise desmoid tümör şeklindeydi. Ayrıca IRA yapılmış 1 hastada rektumda adenom gelişti. Ileal poş adenomu ya da ileostomide adenom gelişimi izlenmedi. Dört hasta hastalığa bağlı kaybedildi. Bunlardan 3'ü metastatik hastalık gelişimine bağlıyken kalan 1 hastada dev desmoid tümörün neden olduğu böbrek yetmezliği ölüm sebebiydi.

Sonuç: Ameliyat öncesi kanser tanısı konulmuş klasik AAP hastalarında cerrahi yöntem olarak abdominal kolektomi-IRA seçimi iyi bir seçenek olmayabilir. Ancak çalışmanın az sayıda hastayı kapsadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel adenomatöz polipozis, kolektomi, proktokolektomi, karsinom

ABSTRACT

Objective: Familial adenomatous polyposis (FAP) is treated by abdominal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA), restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis (IPAA), and total proctocolectomy with ileostomy. This study investigated question is what type of surgery is better.

Material and Method: Twenty FAP patients, who underwent surgery in a single hospital between 2004 and 2014, were included. Patients were classified in 3 groups according to the operation procedures. Demographic, surgical, pathological, and outcome data were analyzed from hospital records retrospectively.

Results: Overall 20 patients were included, 15 index patients, and 5 relatives diagnosed by screening. Median age of patients with or without colorectal cancer was 37 and 20 years respectively. Four patients were treated by IPAA, 4 by IRA, and 12 by proctocolectomy. All patients presented with 100 or more colonic polyps. The median follow-up time was 38 months. During the follow-up period, 8 (40.0%) patients developed recurrent or metastatic disease. There were; distant metastasis in 4 patients, rectal cancer in three (who underwent IRA), desmoid tumor in one. Adenoma developed in one rectal remnant, ileal pouch adenoma or adenoma in ileostomy was not seen in any patient. Four patients died 3 of them because of metastatic disease and the other one died because of a huge desmoid that caused renal failure.

Conclusions: Abdominal colectomy with IRA was not a good option for classic FAP patients who presented with colorectal cancer preoperatively, but it should be noticed that this study consists of small number of patients.

Keywords: Familial adenomatous polyposis, colectomy, proctocolectomy, carcinoma



Introduction

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant condition characterized by a germline mutation on APC gene, located on chromosome 5q21 (1). Colorectal surgery in FAP patients, is mostly performed to prevent the patient from the potential risk of developing malignancies through the colonic tract, brings the question of quality of life. All patients develop colorectal cancer by the age of 30-40 except early diagnosis and treatment by removing whole colon and rectum. The options for surgery include abdominal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA), restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis (IPAA), and total proctocolectomy with ileostomy (2). In this study, we examined searched the question of what type of surgery is better.

Patients And Methods

Study population

Twenty FAP patients with or without colorectal cancer, who underwent surgery at our hospital between 2004 and 2014 were studied retrospectively. Four out of 20 patients aged equal or below 20 years presenting to our institution. Diagnosis of FAP was confirmed by clinical presentation with pathology confirmation in all cases. FAP patients were identified by the presence of more than 100 colorectal adenomas. The polyp burden was described in final pathology report. Genetic testing was not performed because of economic reasons. Patients were classified in 3 groups according to the operation procedures (abdominal colectomy with ileorectal anastomosis, restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis, and total proctocolectomy with ileostomy). Patients' backgrounds, presence of extraintestinal manifestations, the number, size, site and histopathology of polyps seen at endoscopy, type of operation, and prognosis were examined from hospital records. Because of the retrospective nature of the study, functional outcomes of the operations and quality of life were not evaluated.

Follow-up

Follow-up evaluation included complete medical history and physical examination,

chest radiography and laboratory tests, which are including complete blood cell count, blood urea nitrogen, creatinine, liver function tests, and tests for tumor markers such as carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9). The patients were reviewed every 3 months for first 2 years, and then every 6 months for following 3 years, and yearly thereafter. Abdominal ultrasonography or computed tomography scan and chest radiography taken for every 6-12 months until 5 years after the operation and yearly thereafter. If patients had colectomy with IRA, then endoscopic evaluation of the rectum was performed every 6-12 months depending on polyp burden. If patients had total proctocolectomy with IPAA or ileostomy, then endoscopic evaluation of the ileal pouch or ileostomy was performed every 1-3 years depending on polyp burden. Endoscopy of the upper digestive tract was performed once annually.

Statistical analysis

The primary end point of the study was disease outcomes according to chosen operative procedure. Patients were followed up until either to death or to the last date the patient was known to be alive. Descriptive statistics were used to calculate frequencies and percentages for all variables involved. Univariate analyses of categorical values were determined using the Fisher's exact test or the Pearson Chi-square test. All analysis was carried out using SPSS software (21.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

Overall 20 patients were studied, 15 (75.0%) index patients, and 5 (25.0%) relatives diagnosed by screening. Median age of patients with or without colorectal cancer was 37 and 20 years respectively at the time of diagnosis. Patients' demographics and patients and tumor characteristics according to type of the operation were given in Table 1 and Table 2. Index patients' symptoms are rectal bleeding, anemia, abdominal pain, colonic obstruction, tenesmus and diarrhea. Thirteen patients had family history of colorectal malignancies and 3 case of FAP through three generations of a single family. Gastroduodenal endoscopy detected a gastric polyp in one



patient, duodenal polyp in one patient and gastric cancer in one patient. None of them had desmoid tumors at the time of diagnosis.

Four patients were treated by IPAA, 4 by IRA, and 12 by proctocolectomy. The distribution of the type of the operation in patients with malign and benign lesion was proctocolectomy in 9 and 3 patients, IPAA in 3 and one patient, and IRA in 3 and one patient respectively. The tumor was located at the rectum in 8, at the right colon in 3, at the transverse colon in 1 and syncrone colon and rectum in 3 patients. One patient had colonic carcinoma and gastric carcinoma synchronously. All patients presented with 100 or more colonic polyps (classic FAP). Stage distribution of patients who had malign disorders were; stage 0, stage I, and stage II were 6.7% each, 46.7% in stage III and 33.2% in stage IV. The median follow-up time was 38 months (range; 5-122 months). During the follow-up period, 8 patients (40.0 %) developed recurrent or metastatic disease. Four of them had distant metastasis and were treated accordingly. Of those patients who underwent

IRA, 3 had recurrent rectal malignancy and then underwent proctectomy with permanent ileostomy. These patients' malignant tumors were located at the rectosigmoid colon in 2 patients and right colon in one patient. Rectal polyp burden was not detected previously in any of these patients. The last patient developed desmoid tumor during to follow-up period who underwent IPAA previously.

On the other hand, one patient who underwent IRA had no malignancy in the surgical specimen but developed adenomas in the rectal remnant and is still being followed-up after polypectomy. Ileal pouch adenoma or adenoma in ileostomy was not seen in any patient with IPAA or permanent ileostomy. Of two patients developed desmoid tumors one of them was male. Both of these patients underwent prophylactic surgery at initial treatment

During the follow-up period 4 out of 20 patients (25.0 %) were died. Three had metastatic disease and one had a huge desmoid tumor that caused renal failure.

Table 1. Patient's demographics

Age at Initial diagnosis (median years)	Familial cases Sporadic cases Unknown family history	27(19-40) 52(52-53) 50(49-53)
Gender	Male Female	12(60%) 8(40%)
Family history	Known FAP in family Sporadic cases Unknown family history	13(65%) 2(10%) 5(25%)

Table 2. Patients and tumor characteristics according to type of the operation

Type of the operation		Total proctocolectomy	IPAA	IRA
Age (median)		38	22	37
Gender	Female Male	5 7	1 3	2 2
Family history	Yes No Unknown	7 2 3	4 0 0	2 0 2
Detected malignancy in pathology report	Yes No	9 3	3 1	3 1
Malign tumor localization	Colon Rectum Synchronous	1 6 2	1 2 1	2 0 0

Discussion

Familial adenomatous polyposis accounts for less than 1% of all colon cancers. The

diagnosis of FAP is made clinically and/or genetically. Its prevalence is approximately 3-10/100,000 which affects both sexes equally.

All patients included in this study were diagnosed clinically and male sex was



dominant (60%). As seen in our patients general symptoms are; rectal bleeding, anemia, abdominal pain, obstruction, tenesmus and diarrhea. Patients who have severe polyposis or colorectal cancer are more symptomatic (3). Age is an important factor for colorectal cancer risk (4). Average age of onset is 16 years, with the symptoms clinically manifesting late teens and early twenties (5). In a review of 1073 patients which published in 2008 by Vasen et al. (6) the risk of developing colorectal carcinoma before age 20 is 1%. In our own series we have 4 patients 20 years old and younger and one of them had colorectal malignancy. Unfortunately this patient had no evaluation before colonic cancer onset of stage 3 at the time of diagnosis, although having previous illness history of two decades.

Management of FAP includes early screening and colectomy or proctocolectomy after onset of polyposis. Main circumstances of decision making to surgical alternatives are; disease severity, patient's age, clinical conditions and patient's preferences. Final decision should be maintained according to surgeon's experience and technical skills (7). There are still controversies in colorectal surgery for FAP. When is surgery recommended? Should the rectum be removed or is it safe to leave it behind? What type of anastomosis is better? Endoscopic evaluation of the rectum can help to predict the cancer risk. Ileorectal anastomosis is recommended for patients with few rectal polyps, with Attenuated FAP and young women who decide to be pregnant in future. Ileorectal anastomosis should not be performed in severe diseases which have adenomas larger than 3 cm in diameter in the rectum, severe dysplasia, colonic or rectal cancer or sphincter dysfunction. It's better to perform IPAA in these cases (8). When polyposis becomes too significant not to be managed by polypectomy (i.e., when polyp ≥ 1 cm in diameter, polyp number >20 at any individual examination or with advanced histology is identified) proctocolectomy is recommended (9). Besides, proctocolectomy with ileostomy must be reserved for patients with low rectal cancer, sphincter dysfunction, and concomitant Crohn's disease, mesenteric desmoid preventing pouch construction or when it is impossible to pull the pouch down to the pelvis (10).

Discussion about timing and type of surgery must be given to the patient known that he or she is belonging to a FAP family. Once FAP is diagnosed, immediate surgery recommended, in patients with family history (11, 12). In our series we have seen that patients usually did not underwent formal follow up even if they belong to a FAP family. This may be the reason of higher incidence of colorectal malignancies and delayed diagnosis.

The surgical decision of most of the patients was proctocolectomy with permanent ileostomy. Although ileorectal anastomosis maintains better bowel function, it has an increase risk of cancer in the remaining rectum. On the other hand, IPAA nearly eliminates colorectal cancer risk, but results in worse function compared to IRA (13). According to Kartheuser et al. (14) every single colorectal epithelial cell carries the APC mutation and potentially can transform to adenocarcinoma and should be removed. Review of 659 patients in the Dutch-Scandinavian collaborative national polyposis registries who underwent colectomy with IRA found a high rate of advanced and fatal rectal cancers even though 88% of the patients underwent a diagnostic proctoscopy within 18 months of presentation. The authors concluded that proctocolectomy is the preferred procedure for most patients with the classical FAP phenotype (15). In our series, three out of four patients who underwent IRA developed recurrent malignancy during median 38 months follow-up period. We detected malignancies in all these patients in the initial diagnostic work-up. In addition these patients had not rectal polyp burden either. Family history was positive in two of them and unknown in the remainder. But it was interesting that previous tumors were located in the rectosigmoid colon in two patients. We think that IRA is not a good option for classic FAP patients presenting with colorectal malignancies. Rectum should be removed completely in these patients.

Neoplasia can occur in the ileal pouch, in the anal canal and in the ileum (16). The age of the pouch is important. The risk of adenomas in the ileal pouch is 7% to 16% after 5 years, 35% to 42% after 10 years, and 75% after 15 years. The diagnosis of pouch carcinoma was made between 3 to 20 years after pouch construction (17, 18).



Adenocarcinomas have also been found in end ileostomies; for this reason annual endoscopic surveillance of reservoir, terminal ileum and anastomosis is important (19, 20). Ileal pouch adenoma or adenoma in the ileostomy was not seen in any patients in our series. One patient who underwent IRA developed adenomas in the rectum and still being followed-up after polypectomy.

Desmoid tumors can cause morbidity and mortality in FAP patients such as bowel obstruction, perforation and urethral compression that can cause renal failure. Intraabdominal desmoid tumors have a prevalence of 3-25%. Some studies shown female gender to be an independent risk factor for desmoid tumors (21-24). Vasen (25) revised the guideline in 2008 that published in 1992 for FAP treatment suggesting that, presence of desmoid tumors should prompt the surgeon to offer proctocolectomy and IPAA because the surgeon may not be able to perform IPAA in the future. Controversially authors from Cleveland Clinic claimed that, IPAA can still be performed after IRA even though patients have desmoids (26). The presence of risk of abdominal desmoids may also be considered in determining the timing of surgery. In this study, two patients (one of them is female) developed desmoid tumors after the initial operation. These tumors were unresectable and one of them caused renal failure. Besides we didn't mention any prophylactic surgical procedure for desmoids tumors.

Many reports have suggested an association between FAP and extra colonic lesions such as neoplasms of the stomach, ampulla of Vater, and small intestine (3, 27). However, few reports have described a correlation between FAP and polyposis or carcinoma in the hepatopancreaticobiliary tract. The cumulative lifetime risk of

developing severe duodenal polyposis has been estimated to be around 35% (28). Fundic gland polyps of the stomach also can occur in the majority of FAP patients that are too numerous to count. However, malignant progression in fundic gland polyps is uncommon and lifetime risk for gastric cancer is reported to be in the range of 0.5% to 1% (29). In this series, one patient had gastric polyp and another patient developed duodenal polyp. Additionally, one patient had colon carcinoma with gastric carcinoma synchronously.

Study Limitations

The current study was limited by a relatively small number of patients from single institution and retrospective nature.

Conclusion

We think that, the decision of performing IRA is very important especially in FAP patients who presented with colorectal cancer preoperatively. It should be noticed that this study consist of small number of patients of only one institute. If one prefers IRA then follow-up should be closer.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Institutional Review Board of our hospital.

Informed Consent: We did not need the patient's consent since this study was retrospective and no personal information and document were shared.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

References

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:22-37.
2. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2006;24:4642-60.
3. Bülow S, Bülow C, Nielsen TF, Karlsen L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:989-93.
4. Bussey HJ. Familial polyposis coli. *Pathol Annu.* 1979;14:61-81.
5. Campos FG. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: Dilemmas and current recommendations. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16620-9.
6. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical



- management of familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg.* 1992;79:1204-6.
7. Smith KD, Rodriguez-Bigas MA. Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18:705-15.
 8. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1175-81.
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Colorectal Cancer Screening Version 1.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 10. Wolthuis AM, Leonard D, Kartheuser A, Bruyninx L, Van De Stadt J, Van Cutsem E, et al. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileorectal anastomosis? *Acta Gastroenterol Belg.* 2011;74:435-7.
 11. Ellis CN. Colonic adenomatous polyposis syndromes: clinical management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21:256-62.
 12. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2002;45:887-9.
 13. Warrier SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:83-9.
 14. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempoux C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer.* 2006;5:241-62.
 15. Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut.* 2001;49:231-5.
 16. Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1708-13.
 17. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:322-9.
 18. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6774-83.
 19. Thompson-Fawcett MW, Marcus VA, Redston M, Cohen Z, Mcleod RS. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:347-53.
 20. Hurlstone DP, Saunders BP, Church JM. Endoscopic surveillance of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Endoscopy.* 2008;40:437-42.
 21. Valanzano R, Ficari F, Curia MC, Aceto G, Veschi S, Cama A, et al. Balance between endoscopic and genetic information in the choice of ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *J Surg Oncol.* 2007;95:28-33.
 22. Sinha A, Tekkis PP, Rashid S, Phillips RK, Clark SK. Risk factors for secondary proctectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2010;97:1710-5.
 23. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumors. *Fam Cancer.* 2006;5:275-88.
 24. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut.* 2001;48:515-21.
 25. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704-13.
 26. Burgess AN, Church J. Does desmoid disease affect patients with a pouch worse than those with an IRA? *Colorectal Dis.* 2011;13:6.
 27. Luz Moreira A, Church JM, Burke CA. The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1481-6.
 28. Bülow S, Christensen IJ, Hojen H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis.* 2012;14:947-52.
 29. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol.* 2000;157:747-54.



Invasive Ductal Breast Cancer; Relationship with Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide

İnvaziv Duktal Meme Karsinomu; Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Nitrik Oksit İlişkisi

Hacı Kahya Özdoğan¹, Fatma Ceyla Eraldemir¹, Mustafa Baki Çekmen¹, Çağrı Tiryaki³, İrem Yavaş¹, Cengiz Erçin², Nihat Zafer Utan⁴

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli

³Kocaeli Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:13.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.79188

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda ölüme yol açan kanserler içinde ikinci sıradadır. Kanser, meme dokusunda genellikle duktus veya lobüllerden gelişir. Bu çalışmadaki amacımız, meme karsinomunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri ile tümör grade'i, lenf nodu durumu ve tümör büyüklüğü işe ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada meme kanserli 50 hastada ve 38 sağlıklı kontrolde serum VEGF ve NO seviyelerini ölçtük.

Bulgular: Meme kanserli hastalarda serum VEGF ve NO seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Tümör çapı açısından, meme kanserli hastalarda serum NO seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Aksiller lenf nodu tutulum durumu açısından, meme kanserli hastalarda serum VEGF ve NO seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Meme kanserli hastalarda, serum NO düzeyleri ile serum VEGF düzeyleri arasında ($r: 0.380$, $p=0.006$) pozitif bir korelasyon vardı.

Sonuç: Serum VEGF ve NO seviyeleri meme kanserli hastalarda prognozu öngören faydalı bir belirteç olabilirler. Bu hipoteze açıklık getirmek için uzun süre takipli daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas adenokarsinomu, gemsitabin, sisplatin

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the second leading cause of cancer deaths in western among woman worldwide. Cancer that forms in tissues of the breast usually the ducts or lobules. The aim of the present study was to investigate the association between serum NO and VEGF levels and lymph node status and tumor size of breast carcinoma.

Methods: In this study we measured serum VEGF and NO levels in 50 patients with breast cancer and 38 healthy controls.

Results: Serum VEGF and NO levels are higher patients with breast cancer than controls ($p<0.001$). In terms of tumoral size, there is no significant difference serum NO levels in the patients with breast cancer. There are positive correlation between serum NO levels and serum VEGF levels ($r: 0.380$, $p=0.006$) in the patients with breast cancer.

Conclusion: Serum VEGF and NO levels may be a useful marker to predict prognosis of patients with breast cancer. To clarify this hypothesis, larger studies with long-term follow -up are needed.

Key words: VEGF, NO, Breast cancer

Giriş:

Türkiye'deki mevcut veriler, kadınlarda görülen tüm kanser olguları içinde meme kanserinin %77,4'lik bir oranla ilk sırada olduğunu göstermektedir. Meme kanserinin dünyada ortalama insidansı yüz binde 38-40

iken, Avrupa'da bu oran yüz binde 66-67, ülkemizde ise ortalama yüz binde 40 civarındadır (1).

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf ganglionlarının metastaz içerip içermediği, eğer metastaz varsa tutulan



metastatic lenf ganglionlarının sayısıdır (2). Ayrıca lenf ganglionları tümörün büyüklüğü ile ilişkilidir. Tümör çapı arttıkça lenf ganglionlarının tutulum riski artmaktadır (3).

Daha önce yürütülmüş olan bazı çalışmalar, primer meme kanserli hastalarda ve erken nökslerde serum vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde bir artış olduğunu rapor etmiş ve VEGF'nin tümör belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (4, 5).

VEGF endotel hücreleri için özgüdür ve önemli etkileri vardır (6). Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar (7).

Nitrik oksit (NO) fizyolojik konsantrasyonlarda organizmanın pek çok farklı normal biyokimyasal süreçlerinde (vasodilatasyon, nörotransmisyon vb.) görev alan bir moleküldür. Fakat fizyolojik konsantrasyonların altındaki ve üstündeki değerleri, pek çok patofizyolojik tabloyla (tümörögenезis, angiogenезis ve apoptozisin indüksiyonu vb.) ilişkilidirler (8, 9). Bu özelliklerinden dolayı serum NO düzeyleri tümör patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir (10,11).

Çalışmamızda, meme kanseri olan hastalarda serum NO ve VEGF konsantrasyonlarını ölçüldü ve bu parametrelerin tümör boyutu ve aksiller metastazla ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma planlandıktan sonra Kocaeli Üniversitesi insan araştırmaları etik kurulundan izin alınarak çalışmaya başlandı. Araştırma için gerekli olan kan örnekleri Genel Cerrahi Servisinde yatan meme kanseri tanısı almış ve henüz cerrahi ve/veya medikal tedavi uygulanmamış, 36-58 yaş aralığındaki 50 kadından ve yine genel cerrahi polikliniğine başvuran, 33-53 yaş aralığında, kronik ek hastalığı (Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği, Kronik vasküler hastalıklar, Diabetes Mellitus, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Astım vb.) bulunmayan 38 normal sağlıklı kadından alındı. Nüks meme kanseri olguları, uzak metastazı olan olgular, kronik ek hastalığı olan olgular ve çalışmaya katılmak istemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılar onam alınarak çalışmaya dahil edildi.

Meme kanseri olan ve tümör çapı 5 cm den büyük olan 14 hastaya modifiye radikal mastektomi, tümör çapı 5 cm nin altında olan ve multisentrik özellik göstermeyen 36 hastaya lumpektomi ve aksiler diseksiyon yapıldı. Hastalardan preoperatif 8 saat açlık sonrası antekübital medyan venlerinden 2 ml kan alındı. Kan örnekleri için katkısız steril tüpler kullanıldı. Kan pıhtılaşmasını takiben +4°C'de 3500 rpm 'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin süpernatant (üst) kısımları 2 ayrı ependorfa koyularak -80 °C'de saklandı. Analiz öncesi numune ependorfları çıkarılarak oda sıcaklığında çözölmeye bırakıldı ve daha sonra analizler yapıldı. Serum NO düzeyleri total NO₂ düzeylerini ölçecek şekilde griess reaktifi kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. VEGF ölçümü biosource marka hazır kit kullanılarak ELISA yöntemiyle elx 800 cihazında çalışıldı (Belçika).

İstatistiksel analiz yapılırken SPSS 13.00 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, III, USA). Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney-U testiyle karşılaştırıldı. Değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon verileri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır.

Meme kanseri olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin NO ve VEGF düzeyleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Meme kanseri olan hastalarda serum NO ve VEGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir (p<0.001).

Tümörün çapına ve metastatik lenf nodlarına göre serum NO ve VEGF düzeyleri Tablo 3 de gösterilmiştir. Serum VEGF düzeyleri tümör çapı ≥ 5 cm olan meme kanserli hastalarda, tümör çapı 2-5 cm arasında olanlar ve ≤ 2 cm olanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.001, p=0.006).

Yine aynı tabloda lenf nodu metastazı durumuna göre serum NO ve VEGF



Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Meme Kanseri (n =50)	Kontrol (n=38)	p değerleri
Yaş	44.32 (36-58)	43.79 (33-53)	>0.05
Tm çapı ≤2 cm	13 (%26)	-	
Tm çapı 2-5 cm	23 (%46)	-	
Tm çapı ≥5 cm	14 (%28)	-	
Lenf nodu tutulum durumu			
Tutulum yok	16 (%32)	-	
1-3 arası tutulum	14 (%28)	-	
≥ 4 tutulum	20 (%40)	-	

Notlar; Değerler ortalama (minimum- maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir

Tablo 2. Meme Kanseri hastalar ve sağlıklı kontrollerin NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	Meme Kanseri hastaları (n=50)	Sağlıklı Kontrol (n=38)	p değerleri
NO (μmol/L)	134.830 ± 38.362	32.365 ± 16.902	<0.001
VEGF (pg/ml)	225.054 ± 91.004	109.112 ± 58.373	<0.001

Notlar; Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NO:Nitrik oksit, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü

düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Lenf nodu tutulumu olmayanlar, lenf nodu tutulumu sayısı 1-3 arası olanlar ve lenf nodu metastazı sayısı 4 ve daha fazla sayıda olanlar arasında NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Tablo 4, Meme kanserli hastalarda NO ve VEGF arasındaki korelasyon ilişkisini göstermektedir. Serum VEGF seviyesi ile serum NO seviyesi arasında (r:0.380, p=0.006) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tartışma

Bu sonuçlar ışığında, çalışmamıza göre, meme kanserli hastalarda serum NO düzeyi yüksektir fakat bu yükseklik tümör çapı değişiklikleri ve metastatik lenf nodu sayısından istatistiksel olarak etkilenmemektedir diyebiliriz. Bu veriler, meme kanserli hastalardaki serum NO konsantrasyonu artışının primer tümörün oluşumundan itibaren kaynaklandığını düşündürmektedir.

Tümörögenizde yüksek bulunan NO düzeyleri araştırmacılar tarafından farklı yorumlanmıştır. Cui ve arkadaşları NO'nun apoptozisi uyarak tümör büyümesini ve metastazı önleyebildiğini (13), diğer yandan ise Nathan C. ve Leiboviche artmış NO aktivitesinin, DNA hasarına yol açarak, immüspresyonu indükleyerek, vazodilatasyon ve anjiyogenez yaparak tümör büyümesini ve metastazı ilerletebileceğini yayınlamışlardır (14,15).

NO ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışan, fakat sonuçları değişken olan birçok çalışma vardır. Thomsen ve arkadaşları, NO biyosentezi ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin, meme kanseri tümör dokusunda, normal meme dokusuna ve benign meme lezyonlarına göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur (16). Martin ve arkadaşları da meme tümörlü hastalarda endotel kaynaklı NOS aktivitesinin bulunduğunu ve anlamlı derecede NO üretildiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim araştırmamızla uyumludur, fakat bu



araştırmada metastatik aksiller lenf nodu sayısı ile NO konsantrasyonu arasında, bizden farklı olarak, negatif bir korelasyon, östrojen reseptör salınımı ile NO konsantrasyonu arasında

pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (17).

Meme kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalara göre, tümör dokusunda makrofaj

Tablo 3. Tümörün çapına ve Lenf nodu metastazı durumuna göre serum NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	NO (μmol/L)	p değerleri	VEGF (pg/ml)	p değerleri
Tm çapı ≤2 cm (n=13)	128.62± 44.83	0.869	191.86 ± 95.61	0.479
Tm çapı 2-5 cm (n=23)	128.72± 35.18		198.01 ± 63.36	
Tm çapı ≤2 cm (n=13)	128.62± 44.83	0.297	191.86 ± 95.61	0.006*
Tm çapı ≥5 cm (n=14)	150.64± 34.99		300.21 ± 86.54	
Tm çapı 2-5 cm (n=23)	128.72± 35.18	0.1	198.01 ± 63.36	0.001*
Tm çapı ≥5 cm (n=14)	150.64± 34.99		300.21 ± 86.54	
Lenf nodu met yok (n=16)	126.62± 38.04	0.724	217.17 ± 82.97	0.632
Lenf nodu met 1-3 (n=14)	127.00± 36.55		206.45 ± 81.60	
Lenf nodu met yok (n=16)	126.62± 38.04	0.157	217.17 ± 82.97	0.664
Lenf nodu met ≥4 (n=20)	146.87 ± 38.53		244.38 ± 103.27	
Lenf nodu met 1-3 (n=14)	127.00± 36.55	0.178	206.45 ± 81.60	0.462
Lenf nodu met ≥4 (n=20)	146.87 ± 38.53		244.38 ± 103.27	

Notlar; Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NO:Nitrik oksit, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü ; *: p<0.05 düzeyindeki anlamlılığı ifade etmektedir.

Tablo 4. Meme kanserli hastalarda NO ve VEGF arasındaki spearman korelasyon ilişkisi

(n=50)	r	p
NO-VEGF	0.380	0.006

Korelasyon, p<0.01 seviyesinde anlamlıdır.

infiltrasyonu vardır (18).Bize göre bu hastalardaki NO artışının kaynağı ağırlıklı olarak bu makrofaj kaynaklı indüklenebilir NOS aracılığıyla üretilen NO'dur. Çünkü organizmada başta makrofajlarda olmak üzere immün sistem hücrelerinde ağırlıklı olarak bulunan indüklenebilir NOS, özellikle TNF-α aracılığıyla indüklenerek makrofajlarda yüksek düzeyde NO üretme kapasitesine sahiptir (19, 20).

Çalışmamızda, meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk (Tablo 2).

Çalışmamızın bulguları ışığı altında değerlendirdiğimizde, tümör çapı 5 cm'ye

ulaşınca kadar meme kanserli hastaların serum VEGF seviyelerindeki yükseklik belli bir düzeydedir ve tümör çapı 5 cm'ye ulaşınca veya geçince VEGF seviyelerindeki artış anlamlı olarak artmaktadır. Fakat metastatik aksiller lenf ganglionu sayısı, serum VEGF seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememektedir.

Bu verilere göre, meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesinin arttığını; bu artışın metastatik aksiller lenf nodu sayısından bağımsız olduğunu, söyleyebiliriz.

Solid tümörün gelişimi süresince, başlangıçta, büyüyen tümörler, besinlerin tümör hücresi içine alınmasında ve metabolik atıkların hücre dışına atılmasında, difüzyon yolunu kullanabilirler. Ancak difüzyon



mekanizması, lezyonun belirli bir boyutun üzerinde (2 mm ve üzeri) büyümeye devam etmesini desteklemeye yeterli olmamaktadır (21). Bu durumda avasküler tümör dokusunun progresyonu için neovaskülarite gereksinimi ortaya çıkar. Bu nedenle anijogenik aktivitenin artırılması için VEGF ve hipoksi gibi bazı anjiyogenik stimuluslar tümör dokusunun büyümesi için devreye girerler (21).

Bu bulgular çalışmamızdaki meme kanserli hastalarda tümör çapı 0-2 cm aralığında gerçekleşen serum VEGF artışının, tümör çapı 2 mm ve üzeri büyüklükteyken başlayabileceğini ve tümör dokusunun çapı 2 cm oluncaya kadar giderek arttığını ve normalden anlamlı bir yükseklığe ulaştığını düşündürmektedir. Tümör çapı 2-5 cm arasındayken meme kanserli hastalarda serum VEGF düzeyi artışının belli bir yükseklikte kaldığını fakat 5 cm'den sonra ise olasılıkla tümör vaskülaritesinin daha kompleks bir hale gelmesiyle artışın iyice hızlanarak serum VEGF düzeyinin daha da yükseldiğini düşündürmektedir.

Biroccio ve arkadaşları, in vitro olarak yaptıkları çalışmada, hipoksinin VEGF artışını direkt olarak stimüle ettiğini göstermişlerdir ve ayrıca meme karsinomu hücre hattında hipoksinin VEGF salınımını arttırdığını ve in vitro anjiyogenez uyardığını yayınlamışlardır (22). Bu bulgular hipoksi-neovaskülarizasyon ilişkisinin VEGF aracılı olduğunu düşündürmektedir. Bizim araştırmamızın sonuçları, tümör dokusunun hücre sayısı ve kitlesi arttıkça hücrelerin metabolizması açısından difüzyon mekanizmasının yetersizleşeceğini ve VEGF aracılı neovaskülarizasyonun gelişerek tümör hücrelerinin gereksinimlerinin karşılanmaya çalışıldığını kuvvetle desteklemektedir.

Tümör çıkarıldıktan sonra serum VEGF seviyesinde anlamlı bir azalma tespit eden çalışmalar, dolaşımdaki VEGF seviyesinin tümör dokusundan kaynaklanan VEGF sekresyonuna bağlı olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir (5, 23). Bu hipotezler, bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir çünkü biz de meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesinin, aksiller lenf nodu metastazından bağımsız olduğunu ve tümör kitlesinin büyümesiyle paralel olduğunu gözlemledik.

Meme kanserli hastalarda serum NO seviyesi ile serum VEGF seviyesi arasında

pozitif bir korelasyonu tesbit etmemiz bize meme kanserinde anjiyogenez oluşumunda, VEGF ve NO aktivitesi arasında direkt veya indirekt bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Amb ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, kanser hücrelerinde artmış NO üretiminin, VEGF seviyesini direkt arttırarak tümör anjiyogenezine katkıda bulunduğunu ve neovaskülarizasyon için indüklenen VEGF'nin tümör metastaz kabiliyetini arttırdığını bildirmişlerdir (24).

Nakamura ve arkadaşları, in vivo ve in vitro olarak NO'nun VEGF ekspresyonunu indüklediğini ve nitrotirozin seviyelerinin VEGF ekspresyonunu ve lenf nodu metastaz sayısı ile anlamlı derecede pozitif korele olduğunu göstermişlerdir (25).

Yapılan başka bir çalışmada, VEGF'nin anjiyogenez uyarması ve vasküler geçirgenliği arttırması için artmış NOS aktivitesinin gerekli olduğu rapor edilmiştir (26).

Sonuç olarak; Meme kanserli hastalarda serum NO seviyelerinin oluşan tümör hücrelerinin farklılaşması, tümörün büyümesi ve anjiogenez kapasitesi üzerine bir etkisi olmadığını ve prognostik bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Fakat meme kanseri tanısında ve en azından tedavinin takibinde bir belirteç olarak kullanılması düşünülebilir.

Meme kanserli hastalarda artmış olan serum VEGF seviyelerinin meme kanserli hastalarda klinik tanıda bir tümör belirteci olarak ve ayrıca hastalığın kliniği hakkında bilgi veren prognostik bir faktör olarak da kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız genetik basamağı olmaması nedeniyle sağkalıma açısından eksiktir ve bu çalışmamızın zayıf yönüdür. eNOS gen kodu 7q35 kromozomunda lokalizedir ve 168 den fazla polimorfizm içermektedir (27). Yapılan son çalışmalarda eNOS – 786T>C polimorfizminin prostat, mesane ve meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine eNOS894G>T polimorfizminin meme kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir (27). Daha fazla hasta sayılarında eNOS polimorfizminde değerlendirildiği genetik basamağında çalışmaya eklenmesiyle çalışmanın kanıt değerinin artacağını düşünmekteyiz.

Bu önerileri aydınlatmak ve netleştirmek için daha ileri ve geniş kapsamlı



araştırmalara gereksinim vardır. Tam kür sağlanmış meme kanseri hastalarının uzun dönem takipleri ve bu hastaların serum NO ile VEGF düzeylerinin takibinin bir başka çalışmanın konusunu oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk sağlığı Kurumu, Kanser Daire başkanlığı
2. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1970 ; 131 :79-88
3. Mittra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology ? Eur J Cancer 1991;27: 1574-83
4. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, Tominaga T. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer .Jpn J Cancer Res 1994; 85:1045-9
5. Zhao J, Yan F, Ju H, Tang J, Qin J. Correlation between serum vascular endothelial growth factor and endostatin levels in patients with breast cancer. Cancer Lett 2004 ;204:87-95
6. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis : examples from studies on platelet factor -4 and the VEGF/VEGFR system. Biochem Pharmacol 2004; 68:1017-21
7. Mattei MG, Borg JP, Rosnet O, Marme D, Birnbaum D. Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions , respectively . Genomics 1996;32:168-9
8. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors : possible role of nitric oxide in carcinogenesis. Mutat Res 1994;305:253-64
9. Coşkun U, Ozenirler S, Sancak B, Bukan N. Serum and ascitic fluid nitrate levels in patients with cirrhosis. Clin Chim Acta 2001;306:127-32
10. Günel N, Coskun U, Sancak B, et al. Prognostic value of serum IL-18 and nitric oxide activity in breast cancer patients at operable stage. Am J Clin Oncol 2003;26:416-21.
11. Günel N, Coşkun U, Sancak B, Günel U, Hasdemir O, Bozkurt S. Clinical importance of serum interleukin -18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. Cancer 2002;95:663-7
12. Borjes PN and Borjes C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. Clin Chem 1995; 41: 904-7
13. Cui S, Reichner JS, Mateo RB, Albina JE. Activated murine macrophages induce apoptosis in tumor cells through nitric oxide-dependent or - independent mechanisms. Cancer Res 1994 ;54:2462-7
14. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992;6:3051-64
15. Leibovich SJ, Polverini PJ, Fong TW, Harlow LA, Koch AE. Production of angiogenic activity by human monocytes requires an L-arginin/nitric oxide -synthase-dependent effector mechanism . Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:4190-4
16. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer . Br J Cancer 1995;72:41-4
17. Martin JH, Alalami O, Van den Berg HW. Reduced expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in a human breast cancer cell line which has acquired estrogen independence .Cancer Lett 1999;144:65-74
18. Bani D, Masini E, Bello MG, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin activates the L-arginine -nitric oxide pathway in human breast cancer cells. Cancer Res 1995;55:5272-5.
19. Knowles RG, Moncada S. Nitric Oxide synthases in mammals . Biochem J 1994;298 :249-58.
20. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem 1993 ;268:12231-4.
21. Jiang C, Aqarwal R, Lü J. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2000;276: 371-8
22. Biroccio A, Candiloro A, Mottolese M. et al. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. FASEB J 2000;14:652-60
23. Salven P, Perhoniemi V, Tykkä H, Maenpää, Joensuu H. Serum VEGF levels in women with a benign breast tumor or breast cancer . Breast Cancer Res Treat 1999;53:161-6
24. Ambs S, Merriam WG, Ogunfusika MO, et al. p53 and vascular endothelial growth factor regulate tumor growth of NOS2-expressing human carcinoma cells. Nat Med 1998;4:1371-6
25. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Nitric oxide in breast cancer: induction of vascular endothelial growth factor-C and correlation with metastasis and poor prognosis. Clin Cancer Res 2006;12:1201-7
26. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am J Physiol 1993;265: 586-92
27. Gao X, Wang J, Wang W, Wang M and Zhang J, - eNOS Genetic Polymorphisms and Cancer Risk A Meta-Analysis and a Case-Control Study of Breast Cancer Medicine 2015 ; 94 :972



What Is The Accuracy Of Frozen Section For Risk Triage In Endometrial Cancer?

Endometrium Kanserinde Risk Triaji İçin Frozen Kesit İle Parafin Takip Sonuçları Ne Kadar Uyumludur?

Kadir Çetinkaya¹, Fisun Ardıç², Funda Atalay¹, Ahmet Bacınoğlu¹, Haluk Dervişoğlu¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:14.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi:22.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.58672

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri (EK)'nde halen standart cerrahi her ne kadar tam evreleme şeklinde olsa da, erken evrede lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır. O nedenle yüksek riskli hastaların tespiti önem taşımaktadır. Bu çalışmada lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek riskli hastaların operasyon sırasında frozen kesit (FK) ile kurumumuzda hangi doğrulukta tespit edilebileceğini görmek amaçlanmıştır.

Yöntem: EK'li 37 hastada intraoperatif FK ile, histopatolojik tiplendirme, greyd, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametrelerine bakıldı. Bu parametreler parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: FK incelemede histopatolojik tip I tanı alan bir hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde FK incelemede bir hasta derin invazyon açısından yanlış negatif (%2,7) tanı aldı. TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada (%10,8) LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd 5 hastada (%13,5), yapısal yüksek greyd ise 3 hastada (%8,1) FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde EK hastalarda LNM için yüksek riskli olanı yakalama açısından FK incelemenin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı. FK inceleme yüksek riskli EK'ni yakalama açısından (1/37) bir hastada (%2,7) başarılı olmadı.

Sonuç: EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, risk, frozen, doğruluk, lenf nodu diseksiyonu

ABSTRACT

Aim: Although the current standard surgical procedure is still staging comprehensively in endometrial cancer (EC), the therapeutic effect of lymph node dissection (LND) is debatable for early stages. Therefore, it is important to identify high risk patients. In this study, it is intended to see the accuracy rate of frozen section (FS) in our institution by determining high-risk patients for lymph node metastasis (LNM) in EC.

Method: Intraoperative FS were studied in 37 EC patients, histopathological typing, grade, tumor size (TS), myometrial invasion depth (MID) and lymphovascular emboli (LVE) parameters were measured. These parameters were monitored and compared with the final paraffin results (PR).

Results: In FS examination, the histopathological diagnosis of a patient with type I was a type II in PR (2.7%). In MID assessment one patient was (2.7%) misdiagnosed. In TS measurement, FS and PR were consistent in all patients. Referring to LVE, 4 patients (10.8%) were false negative by FS examination. FS received a false negative diagnosis in 5 patients (13.5%) for nuclear high grade and in 3 patients (8.1%) for structural high grade. The accuracy of the test sequence were calculated for histopathological type determination, MID, LVE, nuclear and structural grade as 94%, 97%, 89%, 86% and 91%, respectively. When all parameters were evaluated together, in terms of capturing the high-risk EC patients for LNM by FS examination, the sensitivity, specificity, and accuracy were calculated as 96% 100% and 97%, respectively. FS examination was failed for diagnosing one high-risk (1/37) EC patient (2.7%).

Conclusion: FS examination was successful for histopathological type determination, TS and evaluation of MID but low accuracy rate was observed for LVE, for the determination of nuclear and structural grades.

Key words: endometrial cancer, risk, frozen, accuracy, lymphadenectomy



Giriş

Endometrium kanseri (EK) tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malign hastalıktır. Vajinal kanama nedeniyle hastalar erken başvurmakta, %80'ni evre I'de tanı almakta ve 5 yıllık sağ kalım oranı da %95'in üzerinde seyretmektedir. Ancak lokal yayılım ya da uzak organ tutulumu varlığında 5 yıllık sağ kalım beklentisi de (sırası ile %68 ve %17 seviyesine) düşmektedir (1,2). Erken ve ileri evre EK'nin sağ kalım beklentisi farklı olsa da Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyeti (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FIGO)'nun tedavi yaklaşımı arasında fark bulunmamakta ve standart evreleme cerrahisi önerilmektedir (3). Evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Standart cerrahi önerisini destekleyen (4,5) ve karşıt (6,7) çalışmalar bulunmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin operasyon süresini uzatması, kanama riski, lenfokist oluşumu ve alt ekstremité ödemi gibi yan etkileri vardır (8). Bu nedenle, EK'li hastaları lenf nodu metastazı (LNM) için düşük ve yüksek risk gruplarına ayırmak sureti ile düşük riskli hastaları LND morbiditesinden koruma düşünülse de, düşük riskli grubun net bir tanımı bulunmamaktadır (9). Düşük riskli hastalar için Mayo klinik tarafından bir algoritim önerilmiştir (10). Buna göre, tip I histopatoloji, tümör çapının 2 cm ve altında olması, yüzeysel miyometrial invazyon ($<1/2$) ve greyd 1-2 hastalar için LNM riskinin düşük olduğu kabul edilerek, LND uygulanmamaktadır (10).

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) ise GOG33 isimli çalışmada 3 ayrı risk grubu [Düşük riskli (miyometrial invazyon yok herhangi bir greyd ya da yüzeysel miyometrial invazyon greyd 1), orta riskli (yüzeysel miyometrial invazyon greyd 2-3) ve yüksek riskli (derin miyometrial invazyon herhangi bir greyd)] şeklinde tariflemişlerdir. Sala ve ark. GOG33 ve Mayo klinik risk gruplarını duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırmışlar ve GOG33 için sırası ile %92 ve %94, öte yandan Mayo algoritmini ise sırası ile %98 ve %91 olarak hesaplamışlardır (11).

EK tedavisi için frozen tanının önemi yüksektir ancak hastaneler ya da kurumlar arasında doğruluk oranları açısından belirgin farklar bulunmakta ve yöntemin kullanılabilirliğini doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmada

hastaları yüksek veya düşük riskli olarak tanımlamada histerektomi piyesi frozen kesit (FK) incelemesi ile parafin takip (PT) sonuçlarının hastanemizdeki uyumunu görmek amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu çalışma Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji kliniğinde Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyalarından bilgiler alınarak geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi endometrial biopsi ile EK tanısı olan hastalara orta hat laparotomi, batin yıkama sitolojisi, omentektomi, total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPALND) uygulandığı görüldü. TAH BSO piyesinde frozen kayıtları incelendi. Frozen kesit (FK)'de EK histopatolojik tiplendirme (tip I ve tip II), greydi (greyd 3 ve $<$ greyd 3), tümör boyutu (≤ 2 cm ve >2 cm), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ($<1/2$ ve $\geq 1/2$), lenfovasküler emboli (LVE) (var ve yok) parametrelerine bakıldı.

Endometrioid karsinom, tümörün mikroskopik olarak yapısal ve nükleer özellikleri dikkate alınarak belirlendiğinden, yapısal ve nükleer greyd ayrı ayrı kaydedildi. Tümörde solid komponent oranı %5'in altında, %6-50 arasında ve %50'den fazla ise sırasıyla yapısal greyd 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Nükleer greyd ise, nükleer boyut ve şekil farklılıkları ile kromatin dağılımı ve nükleol boyutu dikkate alınarak belirlendi. Oval, hafif iri ve homojen dağılımlı kromatin paternine sahip nükleuslar greyd 1, belirgin iri pleomorfik irregüler kaba kromatinli, nükleuslu ve belirgin eozinofilik nükleollü hücreler greyd 3 ve greyd 1 ile greyd 3 arasında özellikler gösteren nükleuslar greyd 2 olarak belirlendi.

Bu parametrelerin parafin takiplerindeki (PT) sonuçları ile karşılaştırıldı. Tüm hastalar 2009 FIGO evreleme sistemine göre evrelendi. Hastalığın evresine göre adjuvan tedavi uygulandı.

Tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı.

Sonuçlar:

Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle cerrahi evreleme uygulanan 37 hastaya intraoperatif



frozen çalışıldı. Hastaların yaşı 38 – 79 arasında olup, ortalama $59,9 \pm 9,6$ idi. Tüm hastalar 2009 FİGO evreleme sistemine göre (Tablo 1) evrelendi. Histopatolojik tiplendirmede Tip I EK 33/37 (%89,2), Tip II EK 4/37 (%10,8) olarak izlendi. Frozen kesit (FK) incelemede tip I tanı alan bir (1/37) hasta (%2,7) parafin takipte (PT) tip II olarak değerlendirildi (hasta no 4). Histopatolojik tiplendirmede FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %75, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tablo 1: Hastaların FİGO 2009'a göre evreleri

FİGO EVRE	N	%
1A	29	78,4
1B	3	8,1
II	2	5,4
IIIA	1	2,7
IIIC1	1	2,7
IIIC2	1	2,7
Total	37	100,0

Miyometrial invazyon derinliği (MİD) değerlendirmesinde FK incelemede 5/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlenirken, PT 6/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlendi, bir hastada evre ilerlemesi (1/37) (%2,7) oluştu (hasta no 14). Aynı hastada (hasta no 14) servikal tutulum da FK incelemede negatif iken, PT ise pozitif idi (%2,7). MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Servikal tutulum açısından FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %50, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tümör çapı (TÇ) >2 cm ve ≤ 2 cm olarak değerlendirildiğinde FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi ve 26/37 hastada (%70,2) TÇ >2 cm izlendi.

Lenfovasküler emboli (LVE) açısından, FK incelemede 6/37 (%16,2) LVE bildirilirken, PT incelemede ise 10/37 (%27,0) hastada LVE izlendi. Dört hastada FK ile LVE tespit edilemedi, 4/37 (%10,8). LVE için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %60, %100 ve %89 olarak hesaplandı.

Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd (greyd

3) tanı FK 3/37 hastada izlenirken, PT ise 8/37 izlendi, yapısal yüksek greyd (greyd 3) ise FK 4/37 hastada izlenirken, PT 7/37 izlendi. Nükleer yüksek greyd 5/37 hastada, yapısal yüksek greyd ise 3/37 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Nükleer greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %37, %100 ve %86 olarak hesaplandı. Yapısal greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %57, %100 ve %91 olarak hesaplandı.

Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı.

Tüm parametreler birlikte EK'li hastalarda (LNM için Mayo klinik kriterlerine göre yüksek riskli olanı yakalama ve PT ile uyum açısından) FK incelemenin kurumumuzdaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Veriler değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi (Tablo 2) ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK inceleme bir hastada başarılı olmadı, başka bir ifade ile yüksek riskli 27 hastadan 26'sını (%96,2) tanıyabildi.

Tablo 2: Risk durumuna göre Frozen ve Parafin karşılaştırma

	Frozen	Parafin
Düşük risk	11 (%29,8)	10 (%27,1)
Yüksek risk	26 (%70,2)	27 (%72,9)
Toplam	37	37

Tartışma:

Standart cerrahi için endometrium kanseri (EK)'nde halen tam evreleme uygulansa da, erken evre için lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır (4-7). Lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek risk taşıyan parametreler; tip II histoloji, derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$), büyük tümör çapı (>2 cm),



greyd 3 diferansiasyon olarak önerilmektedir (10). Bu kriterlerin tespitine yönelik olarak ultrasonografi (USG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ameliyat sırasında cerrahi ekip tarafından histerektomi sonrası uterus açılarak tümör çapının ölçülmesi, miyometrial invazyon derinliğinin belirlenmesi ve frozen inceleme gibi yöntemler denenmiştir. Nihai patoloji ile FK sonuçları karşılaştırılan 318 hastanın alındığı Danimarka çalışmasında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından MRG için sırasıyla %87, %57, %92; USG için sırasıyla %71, %72, %72; PET için %93, %49, %61 olarak izlenmiştir (12). Alcazar ve ark. 6387 hasta içeren bir meta-analizde intraoperatif gözlem ve FK için MİD tahmin başarısı karşılaştırılmış, duyarlılık ve özgüllük gözlem için sırası ile %71 ve %91, FK için ise sırası ile %85 ve %97 olarak izlenmişlerdir (13).

FK ile PT arasındaki uyum açısından literatürde görüş birliği olmayıp güvenle kullanılabileceğini önerenler bulunsa da, tam tersini savunanlar da mevcuttur. Hatta bazı kurumlarda ise frozen imkanı hiç bulunmamaktadır.

Kumar S. ve ark. FK ile PT arasındaki uyumu MİD, LVE ve greyd için sırası ile %72, %68 ve %65 olarak bildirmişler ve bu uyumun düşük olması nedeni ile medikal bir kontraendikasyon olmadıkça düşük greyd ve erken evre hastalara da komplet cerrahi evreleme önermektedirler (14). Buna karşın, Stephan ve ark. 116 olguluk serilerinde FK ile PT arasındaki uyumu histoloji, greyd ve MİD için sırası ile %97, %88 ve %98 olarak bildirmişler ve bu sonuçlarla ameliyat esnasında LND kararının verilebileceğini ifade etmişlerdir (15).

Frozen inceleme yeterliliği için bir konsensüs bulunmamakta ve kurumlararası doğruluk farkları izlenmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada EK tanıli olgularda Mayo kriterlerine göre LNM için yüksek risk taşıyan parametrelerin tespitinde kurumumuzdaki frozen yöntemi doğruluğunu görmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, histopatolojik tiplendirme, greyd, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametreleri incelenerek, parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile doğruluğu karşılaştırıldı. Sonuçta, FK incelemede histopatolojik tip I tanı alan bir

hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde ise FK incelemede bir hastada evre ilerlemesi (%2,7) oluştu ve bu hastada servikal tutulum da FK ile yanlış negatif tanı aldı (%2,7).

Bu çalışmada, MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Turan ve ark. endometrioid tip EK'li 756 olguluk serilerinde FK ve PT uyumunu MİD ve greyd için sırası ile %85,4 ve %89 olarak izlemişlerdir (16).

TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd 5 hastada, yapısal yüksek greyd ise 3 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, servikal tutulum, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testin doğruluğu sırası ile %94, %97, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Karabağlı ve ark. ise greyd, MİD, servikal invazyon ve LVE için FK ile PT arasındaki uyumu sırası ile %89, %88, %100 ve %92 olarak bildirmişlerdir (17).

EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK incelemede bir hastada (1/27) %3,8 PT ile uyumsuz sonuç alındı. Kumar ve ark. 784 olguluk serilerinde 30 hastada (%4) patoloji raporunda değişiklik izlemişlerdir. Ancak 10 hastada (%1,3) FK ile PT uyumsuzluğu cerrahi yaklaşımda anlamlı değişikliğe sebep olmuştur (18). Karalok ve ark. FK ile PT uyumuna baktıkları 219 hastalık çalışmada %5,9 greyd ilerlemesi ve %0,9 greyd gerilemesi izlemişler. Histolojik tip, MİD, greyd ve servikal tutulum 10 hastada (%4,5) yanlış negatif tanı almış ve 7 hastaya (%3,2) onkolojik evreleme cerrahisi uygulanamamıştır (19). Açıklan ve ark. 291 olguluk serilerinde FK tanı doğruluğunu histolojik tip, greyd ve MİD için sırası ile %86, %84 ve %91 olarak hesaplamış ve sadece iki



(%0,7) hastada eksik cerrahi uygulandığını bildirmişlerdir (20).

Bu çalışmada FK ile risk gruplama yöntemi yalnızca bir hastayı (%2,7) atlamıştır, o hastada histopatolojik tiplendirme yanlış negatiftir. EK’inde FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Genel anlamda ise belirlenen tanıma göre yüksek riskli

hastaları tespit açısından yüksek tanı değeri ile FK uygulamasının faydalı bir yöntem olduğu görüldü. Fakat bu yöntem Mayo kliniğin tanımına göre sadece 10/37 (%27) hastayı gereksiz LND’dan koruyabilmektedir. Yüksek risk tanısı alan 26/37 (%70,2) hastaya LND önerilmesi ve yalnızca 2/37 (%5,4) hastada LNM izlenmesi, hem LND gerekliliğini (21), hem de risk tanımlamasının yeterliliğinin sorgulanmasını ve başka ek yöntemlerin de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
2. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015;http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional (1 April 2015).
3. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):109.
4. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
5. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Gregg S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
7. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
8. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2010 Oct;119(1):60-4.
9. Creasman WT. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan;7(1):33-5.
10. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, Keeney GL, Cliby WA, Podratz KC. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):485-93.
11. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia A. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jul;24(6):1021-6.
12. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, Fisker R, Andersen ES, Sperling L, Nielsen AL, Asmussen J, Høgdall E, Fagø-Olsen CL, Christensen IJ, Nedergaard L, Jochumsen K, Høgdall C. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):300-8.
13. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016 Feb;26(2):407-15.
14. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, Munkarah A, Ali-Fehmi R. The Role of Frozen Section in Surgical Staging of Low Risk Endometrial Cancer. PLoS One. 2011;6(9):e21912.
15. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, Reyes HD, Button A, Goodheart MJ. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):499-505.
16. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, Tulunay G, Boran N, Demir OF, Kose MF. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Mar;167(1):90-5.
17. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik C. The evaluation of reliability and contribution of frozen



- section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):391-7.
18. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, Cliby WA, Mariani A. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2012 Dec;127(3):525-31.
 19. Karalok A, Ureyen I, Reis Y, Oktay O, Turan T, Boran N, Bülbül D, Tulunay G, Köse MF. Prediction of staging with preoperative parameters and frozen/section in patients with a preoperative diagnosis of grade 1 endometrioid tumor in endometrial cancer. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014 Jan 30;15(1):41-8.
 20. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H, Vardar MA. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. Pathol Oncol Res. 2015 Jan;21(1):119-22.
 21. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub3. Review.



A Retrospective Evaluation of Patients with Operable Gastrointestinal Stromal Tumor

Opere Gastrointestinal Stromal Tümörlü Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi

Efnan Algin¹, Nuriye Özdemir¹, Mutlu Doğan¹, Gökmen Umut Erdem¹, Doğan Uncu¹, Tülay Keklik Temuçin², Öznur Bal¹, Nurullah Zengin¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

² Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 11.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.93064

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada amacımız lokalize gastrointestinal stromal tümörlü (GİST) hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri ile sağkalım oranlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Nisan 2004 - Ekim 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran GİST tanılı 94 hasta arasından opere olmuş ve tanı sırasında metastazı olmayan 65 hastanın dosya bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 65 hastanın ortalama yaşı 53 (22-78) olup; çoğunluğu erkekti (erkek/kadın: 41/24). Tümörlerin yerleşim yeri sıklık sırasına göre mide (%58.5), mide dışı gastrointestinal (%29.2), ve ekstragastrointestinal (%12.3) olarak belirlendi. AFIP'e göre hastaların %24.6'sı düşük, %21.5'i orta ve %53.9'u yüksek risk grubunda yer alırken; sadece %33.8'i adjuvan imatinib tedavisi aldı. Tüm grupta ortalama genel sağkalıma ulaşılamazken; 3 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %81, 2 yıllık DFS ise %84 olarak belirlendi. Cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, CD34, AFIP risk grubu ve adjuvan tedavi alıp almama durumuna göre hem 2 hem de 3 yıllık DFS'de istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı.

Sonuç: Tanı sırasında lokalize olup cerrahi tedavi yapılan GİST olgularında ortalama sağkalıma ulaşılamazken; DFS oranları yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, imatinib, CD117, hastalıksız sağkalım

ABSTRACT

Aim: In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical and histopathological features and survival rates of patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Method: Between April 2004 and October 2014, 94 patients diagnosed with GIST who were referred to the Department of Medical Oncology, Ankara Numune Education and Research Hospital were retrospectively reviewed. A total of 65 nonmetastatic operable GIST patients were included in the study.

Results: The median age was 53 years (22-78) and most patients were male (male/female: 41/24). The most common localization of tumors were stomach (58.5%), non-gastric gastrointestinal (29.2%), and ektragastrointestinal (12.3%). According to the AFIP prognostic criteria, 24.6% of patients was located in low risk group, 21.5% in intermediate risk group, and 53.9% in high risk group. Only 33.8% of patients received adjuvant imatinib treatment. While the median overall survival (OS) was not reached, 3 year and 2 year disease free survival (DFS) was 81% and 84% respectively. There was no statistically significant difference neither in 2 year DFS nor in 3 year DFS according to gender, tumor site, tumor size, mitotic count, CD34, AFIP risk group and adjuvant treatment.

Conclusion: The median OS was not reached in localized GIST patients who underwent surgery, whereas a high DFS rate was found.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, imatinib, CD117, disease free survival

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal (Gİ) sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir (1,2). Geçmişte bu tümörler leyomyom, leyomyosarkom veya leyomyoblastom olarak sınıflandırılırken; elektron mikroskobu ve immünohistokimyasal yöntemlerin keşfi ile birlikte ayrı bir tümör

grubu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (3-4). Sporadik GİST vakalarının yaklaşık %70-80'inde KIT geninde sonradan kazanılmış fonksiyonel mutasyonlar saptanırken; %5-10 vakada PDGFRα aktivasyonuna yol açan mutasyonlar mevcuttur. Vakaların %10-15'inde ise bu mutasyonların hiçbirine rastlanmaz (5-6).

Gastrointestinal stromal tümörler Gİ sistemin her yerinde gelişebilse de, en sık midede



görülmektedir. Nadiren; Gİ sistem dışında mezenter, omentum ve retroperitonda da gelişebilmektedir (7). Lokalize hastalıkta küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi tedavinin primer amacı tümörsüz cerrahi sınır (R0) elde edecek şekilde kitleyi çıkarabilmektir (8). Ancak R0 rezeksiyonun yapılabildiği hastaların bile yaklaşık yarısında 5 yıl içinde nüks veya metastaz gelişmektedir (9). Primer tümörü tamamen çıkarılmış GİST vakalarında nüks riski; tümör çapı, yerleşim yeri ve mitoz sayısını içeren “the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)” prognostik kriterleri doğrultusunda belirlenmektedir (10). Yüksek riskli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan imatinib tedavisi ile nüksüz sağkalım belirgin olarak uzamaktadır (11).

Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde erken evre GİST tanısı almış olan olguların demografik özelliklerini, histopatolojik bulgularını, uygulanan tedavi yöntemleri ile sonuçlarını incelemektir.

Yöntem:

Nisan 2004 - Ekim 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran, 18-90 yaş arası, GİST tanılı 94 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunlar arasından tanı sırasında metastazı olan 29 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tanı konduğu sırada metastazı olmayıp opere edildiği belirlenen 65 hastanın demografik özellikleri, tedavi yöntemleri, postoperatif histopatolojik bulguları ve tedavi sonuçları kaydedildi. Sağkalım ve nüks oranları araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler, bilgisayar ortamında, SPSS 20.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım oranlarını hesaplamak için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Genel sağkalım (OS), histopatolojik olarak tanı konulduğu tarihten itibaren herhangi bir nedene bağlı olarak görülen ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) ise, primer tedavi yöntemi olan cerrahi tarihinden itibaren nükse kadar geçen süre olarak tanımlandı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Tanı konduğu sırada metastazı olmayan GİST tanılı 65 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 53 (22-78) olup; 41'i erkek, 24'ü kadındı. İki hasta, tanı sırasında lokal ileri hastalığı olması nedeniyle, neoadjuvan imatinib tedavisi sonrası opere edildi. Tümörlerin yerleşim yeri sıklık sırasına göre mide (%58.5), mide dışı gastrointestinal (%29.2), ve ektragastrintestinal (%12.3) olarak belirlendi. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri

Cerrahi Yöntem	Hasta sayısı (n=65)	%
Total gastrektomi	4	6,2
Parsiyel gastrektomi	14	21,5
Gastrik kitle rezeksiyonu	20	30,8
Parsiyel ince barsak rezeksiyonu	17	26,1
Parsiyel kolon rezeksiyonu	2	3,1
Retroperitoneal kitle rezeksiyonu	8	12,3

Postoperatif histopatolojik inceleme sonucunda vakaların %50'sinde mitoz sayısı 50 büyük büyütme alanında 5'in altında, %23.4'ünde 5-10 arasında, %26.6'sında ise 10'un üzerinde bulundu. Tümör çapı 2 cm ve altında olan hastaların oranı %1.5, 2.1-5 cm arasında olanlar %21.5, 5.1-10 cm arasındakiler %47.7, 10 cm'nin üzerinde olanlar ise %29.3 olarak hesaplandı. CD117 negatif olan sadece 3 hasta olmakla birlikte; hastaların %34'ünde CD34 negatif olarak saptandı. Üç hastada cerrahi sırasında rüptür gelişti. Vakaların %86.2'sinde R0, %7.7'sinde R1, % 7.1'inde ise R2 rezeksiyon yapılmış olduğu görüldü. AFIP kriterlerine göre hastaların 16'sının düşük (%24.6), 14'ünün orta (%21.5) ve 35'inin (%53.9) yüksek risk grubunda yer aldığı belirlendi.

Adjuvan tedavi durumları incelendiğinde; tüm grupta sadece 22 hastanın (%33.8) adjuvan imatinib tedavisi aldığı görüldü. Bu hastaların 19'u yüksek risk grubunda yer alırken, 3 hasta orta risk grubundaydı. Yüksek risk grubundaki hastalar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde ise sadece %54.3'ünün adjuvan tedavi aldığı saptandı.

Adjuvan tedavi alan 22 hastanın 3'ünde (%13.6) lokal veya uzak nüks gelişirken, adjuvan tedavi almayan 43 hastanın 13'ünde (%30) nüks olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.14).



Tüm grupta ortalanca sağkalıma ulaşamamakla birlikte; 3 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %81, 2 yıllık DFS ise %84 olarak belirlendi. Cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, CD34, AFIP risk grubu ve adjuvan tedavi alıp almama durumuna göre hem 2 hem de 3 yıllık DFS'de istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Opere GIST hastalarında klinik ve

	2 Yıllık DFS (%)	3 Yıllık DFS (%)	p değeri
Cinsiyet			0.11
Erkek	75	75	
Kadın	90	90	
Tümör çapı			0.13
≤2 cm	100	100	
2.1-5 cm	92	92	
5.1-10 cm	87	87	
>10 cm	70	63	
Mitoz sayısı			0.07
<5/50 BBA	93	89	
5-10/50 BBA	87	87	
>10/50 BBA	63	63	
Lokalizasyon			0.14
Gastrik	85	85	
Ekstragastrik	88	82	
Ekstragastrointestinal	66	66	
AFIP risk grubu			0.32
Düşük risk	79	70	
Orta risk	92	92	
Yüksek risk	92	92	
CD34			0.27
Negatif	79	73	
Pozitif	91	87	
Adjuvan imatinib			0.36
Evet	95	87	
Hayır	82	79	

histopatolojik özelliklere göre 2 ve 3 yıllık DFS oranları

Tartışma:

Gastrointestinal stromal tümörler her yaşta görülebilmekle birlikte; tanı sırasında hastaların çoğu 40 ile 80 yaş arasındadır. Farklı seriler incelendiğinde; bildirilen ortalanca yaşın 55 ile 65 arasında değiştiği görülmektedir. Bazı serilerde cinsiyet dağılımının eşit olduğu rapor edilirken, bazılarında ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (12-15). Bizim çalışmamızda ortalanca yaş 53 olarak

belirlenmiş olup; hastalarımızın çoğu erkekti (E/K : 41/24).

Gastrointestinal stromal tümörler en sık midede (%60-70), daha sonra sırasıyla ince barsak (%20-30), duodenum (%4-5), rektum (%4-5), kolon (%2) ve özefagusta (<%1) görülmektedir. Nadiren; Gİ sistem dışında mezenter, omentum ve retroperitonda da gelişebilmektedir (10,17). Bizim çalışmamızda da en sık yerleşim yeri literatür ile benzer şekilde mide (%58.5) olarak tespit edildi. %29.2 oranındaki ekstragastrik GİST vakalarımız ince barsak (%26.1) ve kolondan (%3.1) kaynaklanıyordu.

Rezeke edilebilir GİST vakalarında primer tedavi yöntemi cerrahidir. Bu vakalarda R0 rezeksiyon oranı literatürde %85 olarak belirtilmiştir (9). Bizim hastalarımızda da R0 rezeksiyon oranı %86.2 olup literatür ile uyumludur. Operasyonun morbiditesini azaltmak ve R0 rezeksiyona olanak sağlamak adına; tirozin kinaz inhibitörleri ile neoadjuvan tedaviler gündemdedir (18). Bazı yazarlar tarafından, neoadjuvan imatinib tedavisi ile primer tümörde median %34'lük küçülme olduğu bildirilmekle birlikte tedavinin süresi henüz netlik kazanmamıştır (19). Eisenberg ve arkadaşları, yanıt değerlendirmesinin erken ve düzenli olarak yapılması gerektiğini ve olumlu yanıt alınması halinde 3-6 ay içinde opere edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (20). Bizim hastalarımız arasından da iki tanesine 3 ve 12 ay süreyle neoadjuvan imatinib tedavisi uygulanmış ve sonuçta R0 rezeksiyon yapılabilmektedir.

R0 rezeksiyon yapılan GİST vakalarının bile yaklaşık yarısında 5 yıl içinde nüks veya metastaz geliştiği bilinmektedir (9). GİST, kemoterapi ve radyoterapiye karşı duyarlı değildir. Metastatik GİST vakalarının imatinib ile başarılı biçimde tedavi edilmesi; araştırmacıları, adjuvan imatinib tedavisinin faydalı olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir. 2008'de yayınlanan, faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma sonucunda; yüksek riskli hastalarda 1 yıl süreyle uygulanan adjuvan imatinib tedavisi ile nüksüz sağkalımın belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir (10). 2012'de ise Joensuu ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize açık etiketli çalışmanın sonuçları yayınlanmış ve yüksek riskli hastalarda 1 yıla karşın 3 yıl süreyle uygulanan adjuvan imatinib tedavisinin, hem nüksüz sağkalımı hem de



genel sağkalımı uzattığı saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda yüksek risk grubundaki hastalar incelendiğinde, sadece %54.3'ünün adjuvan tedavi aldığı saptandı. Yüksek riskli grupta yer almasına rağmen her hastaya adjuvan tedavi verilmeme nedenini araştırdığımızda; adjuvan tedavi alan hastalarımızın 2009 yılı ve sonrasında tanı aldığını gördük. Buradan yola çıkarak düşük tedavi oranımızın; hastalarımıza tanı konduğu tarihte, henüz adjuvan tedavinin gündemde olmamasından kaynaklandığı kanısına vardık. Lokalize hastalıkta küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte; R0 rezeksiyonun yapılabildiği hastaların bile %50'sinde 5 yıl içinde nüks veya metastaz gelişmekte ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %50 civarında olduğu bildirilmektedir (9). Yüksek riskli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan imatinib tedavisi ile DFS belirgin olarak uzamaktadır (11). DeMatteo ve arkadaşları, adjuvan imatinib tedavisi alan yüksek riskli hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık DFS

oranlarını sırasıyla %96, %60 ve %40 olarak bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ortanca sağkalıma ulaşamazken; 2 ve 3 yıllık DFS oranları sırasıyla %81 ve %84 olarak bulundu. Sağkalım oranlarımızın literatüre göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte; bu farkın nedeni, hasta popülasyonumuzun risk grubu açısından homojen olmaması olabilir (%24.6 düşük riskli, %21.5 orta riskli, %53.9 yüksek riskli).

Sonuç olarak; GİST gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenterik tümörü olup, en sık mideden kaynaklanmaktadır. Lokalize hastalıkta önerilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olsa da, her zaman tek başına kür sağlayamamaktadır. Primer tümörün tam olarak rezeke edilebildiği vakalarda bile nüks oranı yüksektir. Yüksek riskli hastalarda adjuvan imatinib tedavisi ile sağkalım belirgin olarak uzamıştır. Adjuvan tedaviden fayda görecektir. Yüksek riskli hastaların tespit edilmesinde histopatolojik incelemenin önemi büyüktür.

Kaynaklar:

1. Goettsch WG, Bos SD, Brekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2868-72.
2. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, healthrelated quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:557-65.
3. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110(4):309-16.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7(6):507-19.
5. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:865-78.
6. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 (suppl 2):1-41.
7. Appelman HD. Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *Monogr Pathol*. 1990;31:220-46.
8. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*. 2001;136:383-9.
9. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-8.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:70-83.
11. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1097-104.
12. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*. 2000;13:1134-42.
13. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30:1213-20.
14. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 1992;69:947-55.
15. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch*. 1994;424:19-24.
16. Machado-Aranda D, Malamet M, Chang YJ, et al. Prevalence and management of gastrointestinal stromal tumors. *Am Surg*. 2009;75:55-60.





17. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer*. 2010;97:16-22.
18. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*. 2010;14:42-50.
19. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35:739-45.
20. Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67 (Suppl 1):3-8.
21. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.
22. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*. 2013;258:422-9.



Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients

Pankreas Adenokarsinomlu Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirmesi

Kaan Helvacı¹, Ümmügül Üyetürk², Özlem Sönmez³, İbrahim Türker¹, Ülkü Yalçıntaş Arslan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:13.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.74946

ÖZET

AMAC: Pankreas kanserleri hastalarının tanı anında sadece %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamada olup %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise % 6'dır (2). Bu çalışmanın amacı Türkiye'de merkezi bir bölgede bulunan ve referans merkez olarak kabul edilen Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran pankreas adenokanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokanseri hastası retrospektif olarak tarandı.

BULGULAR: Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Tüm grup için (n=193) ortalanca sağ kalım süresi 6 ay olarak bulundu. Yaşın, ortalanca yaş olan 61 den büyük olması, ECOG performans durumunun 3 ve üzerinde değer olması, başlangıçta kilo kaybı olması, başlangıçta karın ağrısı olması, tümör gradının yüksek olması, tümörün lokal ileri veya metastatik olması, başlangıçta metastaz bölgesinin periton veya karaciğer dışı olması, başlangıçta çoklu metastaza sahip olunması sağ kalıma anlamlı olumsuz yönde etkilemekteydi. Küratif opere edilen hastalar dışlanarak çıkarılamaz ve metastatik hastalar için bakılan CA19-9 değerinin ortalanca değer olan 616'nın üzerinde olması kötü sağ kalım ile ilişkili idi (p=0,021). Metastatik aşamada kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca sağ kalım kemoterapi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001). Lokal ileri çıkarılamaz grupta ise bu fark gösterilemedi.

SONUÇ: Hastaların klinik ve demografik incelenmesi neticesinde daha önceden yapılmış çalışmalarla genellikle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Hastalardaki ortalanca yaşın dünya ortancasına göre düşük olması, Türkiye'de sigaraya başlama yaşının daha erken olması ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Tedavi kararı verirken yaş durumundan çok performans durumuna ve evresine göre karar vermek akıllıca olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Pankreas adenokarsinomu, gemsitabin, sisplatin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In patients with pancreatic cancer twenty-six percent are locally advanced, 52% are metastatic and only 20-15% are surgically removable at the time of diagnosis (1). One-year overall survival rate of pancreatic cancer is 26% while 5 year overall survival rate is only 6% (2) The aim of this study is to analyze the clinicopathological features of the pancreatic adenocarcinoma patients who admitted to the Ankara Oncology Training and Research hospital.

METHODS: Total 193 pancreatic adenocarcinoma patients, including 72 women and 121 men, who were followed in Ankara Oncology Training and Research Hospital between dates 2007-2011, were evaluated retrospectively.

RESULTS: Twenty-six of the patients (13,5%) had undergone curative resection, 54 patients (28%) with locally advanced disease were unresectable, while 113 patients (58,5%) had metastatic disease. For the entire group (n=193), median survival time was 6 months. Older age (more than median "61"), low performance status (ECOG≥3), weight loss or abdominal pain on admission, high grade tumor, locally advanced or metastatic disease, metastasis other than peritonea or liver, multiple metastases at the time of diagnosis were the parameters which significantly affect survival negatively. After excluding the curatively operated patients, high levels of Ca 19-9 (higher than median value:616) were associated with poor survival in patients with locally advanced or metastatic disease (p=0,021). Chemotherapy was significantly superior to best supportive care in the metastatic disease. Median overall survival in patients treated with chemotherapy versus best supportive care was 7 months (4,7 to 9,3) and 1 month (0,2 to 1,7) respectively (p<0,0001). There was no significant difference in overall survival with chemotherapy versus best supportive care in locally advanced unresectable group.

CONCLUSION: As a result of demographic and clinical examination of patients, we generally reached similar conclusions with previous studies. Low median age of the disease may be associated with an earlier age of onset of smoking in Turkey. It would be wise to consider performance status and stage of the disease rather than the age of the patient while making treatment decisions.

KEY WORDS: pancreas adenocarcinoma, gemcitabine, cisplatin,



Giriş:

Pankreas kaynaklı malignitelerin %95'i ekzokrin pankreas kaynaklı olup %85'i de adenokanserlerden oluşur (3). Bu sebeple pankreas kanseri denince akla öncelikle adenokanserler gelir. Pankreas adenokarsinomları erken evrelerden itibaren kötü prognozlu ve yoğun tedavilere rağmen sonuç genellikle küratif olmaz. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde insidans olarak 11. sırada olmasına karşın kansere bağlı ölümlerde pankreas kanseri erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal kanserlerden sonra, kadınlarda ise akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer alır (2). Türkiye'de yıllık insidans (2013 verilerine göre, 100.000 de) erkeklerde 6,3 kadınlarda ise 3,6 olarak saptanmıştır (4). Tanı anında hastaların %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur ve hastaların ancak %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamadır (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise %6'dır (2). Yüzde 73 hasta 55-84 yaş arasındadır. Erkek / kadın oranı: 1,3/1 civarında, siyah ırkta ise daha sık görülmektedir (5).

Hastalığın risk faktörleri ile ilgili bilinenler azdır. Sigara bırakıldığında pankreas kanseri gelişme riski %25 azalmaktadır (6). İlişkisi bilinen ancak tam ispatlanamayan faktörler ise diyabet, kronik pankreatit ve yüksek vücut kitle indeksi (7). Hastaların %10'unda aile öyküsü mevcuttur (8). Ailesel pankreatitlerde (9), MEN-1 (10), ve VonHippel-Lindau sendromu olan kişilerde (11) pankreas kanseri riski artar. Tümör yerleşimi (n=33,752) %56 hastada pankreas başında, %18 hastada gövde ve kuyruktadır, %26'sı ise SEER verilerinde "bilinmeyen", "pankreatik kanal" gibi kodlanmıştır (12).

Karın ağrısı pankreas kanserli hastalarda en sık başvuru belirtisidir, ağrısız sarılıkla da gelebilirler. Laboratuvar bulguları özellik arz etmez. Pankreas kanseri hastalarının %75-85'inde CA19-9 seviyeleri yükselir. Safra yolu tıkanıklığı, intrensek karaciğer hastalığı veya iyi huylu pankreatik hastalık olmadığı biliniyorsa 100U/mL nin üzerindeki değerler özellikle pankreatik kanser açısından oldukça spesifiktir ve rezeke edilemez durum ile

ilişkilidir (13,14). CA19-9 değerlerinin postoperatif düşüş hızında nüks açısından bazal değerden daha anlamlıdır (14). CEA hastaların sadece %40-45 kadarında yükselir.

Tanıda ERCP (özellikle sarılık durumunda, fırçalama biopsiye yapılabildiğinden) veya EUS ile biopsi tercih edilir. Transkütanöz biopsiler peritoneal ekim riskinden dolayı irrezektable durumda tercih edilmelidir (15). Görüntülemeye klavuzlar trifazik multidedektör BT ile ince kesitli görüntüleme yapılmasını önermektedir (16). TNM evrelemesi prognostik olsa da tedavi kararı rezektabiliteye göre verilmektedir.

Pankreas kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Baş kısmındakilerde pankreatikoduodenektomi, kuyruk kısmındakilerde distal pankreatektomi uygulanabilirken gövde kısmındakiler genellikle çıkarılamaz olarak kabul edilir. Günümüzde superior mezenterik veya portal venin invazyonu da rezeksiyon için mutlak bir kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır (17). Laparoskopik periton yıkaması/biyopsisi ile %20 aktif metastaz saptanabilmektedir (18).

Pankreas kanserinde henüz bir neoadjuvan tedavi yaklaşımı standart tedavi olarak kabul görmemiş olsa da NCCN tarafından sınırda çıkarılabilir hastalarda kategori 2B olarak önerilmektedir (16). Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi ve kemoterapi ile ilgili pozitif çalışmalar bulunsa da kemoradyoterapi daha çok sistemik tedavi sonrasında halen çıkarılamaz durumda olan ve halen sistemik yayılım yapmamış hastalarda tercih edilmektedir (19). GITSG, ESPAC, CONKO çalışmaları da dahil olmak üzere bazı çalışmalarda, opere edilebilir hastalığın cerrahi rezeksiyonundan sonra kemoterapinin, tek başına veya radyoterapi ile birlikte, ortanca sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlayabileceğini ileri sürülmüştür (20-25). Bu sebeple adjuvan tedavide kemoterapi ve kemoradyoterapinin her ikisi de öneriler arasındadır.

Gereç ve yöntem:

Çalışmaya Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokarsinom hastası alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet,



yaşadığı yer, sigara öyküsü, geçirilmiş operasyon, eşlik eden hastalık öyküsü gibi sosyo-demografik özellikleri ve pankreas karsinomu ile ilgili aldığı tedavi özellikleri geriye dönük olarak incelendi. 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı olması kilo kaybı var olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde değerlendirme için bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanıldı. Sayısal değerler çoğunlukla ortanca olarak verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde uygun olan yerlerde Cross Tabulation, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oransal verilerin karşılaştırılmasında Pearson-Chi-Square testleri kullanıldı. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişki incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Genel özellikleri Tablo-01 de belirtilen toplam 193 pankreas adenokarsinomlu hastanın ortanca yaşı 61 (20–83) idi. Hastaların 72 si kadın, 121'i (%63) erkekti. Hastalar en çok (%69) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşayan bireylerdi.

Başlangıçta kilo kaybı hastaların %58,5'inde (n=103), karın ağrısı %85'inde (n=149), kolestaz %38'inde (n=73) mevcuttu ve cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Pankreas baş bölgesi yerleşimli tümörlerde kolestaz anlamlı derecede daha fazla görülmekteydi (p<0,0001). Tanı anında %79 hastanın performans durumu (PS) 0-2, %21 hastanın ise PS 3-4 idi. Cinsiyet, yaş, CA19,9 düzeyleri ve primer tümör lokalizasyonu ile PS arasında ilişki gözlenmedi (p=0,9, p=0,48, p=0,67 ve PS=0,34, sırası ile). Tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde baş bölgesi tümörleri anlamlı miktarda daha fazlaydı (p=0,002).

Ortanca CA19-9 düzeyi 616 (min-mak:1-1,298,361) olarak bulundu. Cinsiyet, PS, Diyabetes Mellitus (DM), kolestaz, sigara, kilo kaybı, tümör lokalizasyonu ve grad ile CA19-9 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki

gösterilemedi. Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Hastaların çoğunda tanı iğne biyopsisi ile elde edildiğinden gradı bilinen az sayıda hasta vardı (n=33). Bu hastaların %70'i iyi-orta %30'u kötü gradlı adenokarsinom idi. Metastatik evrede tanı alan hastaların %80'inde (n=90) başlangıçta sadece karaciğer metastazı vardı. Geriye kalan metastatik hastaların periton metastazlılar %7, akciğer metastazlılar %2, lenf nodu metastazlılar %1, çoklu metastazı olanlarda %10'luk bir grubunu oluşturmaktaydı.

Uygulanan Tedavi Modaliteleri

Yirmi altı hastaya küratif rezeksiyon yapılmıştı (%13,5). Hastaların %23'ünde cerrahi sınır (CS) pozitif iken %57'sinde lenf nodu pozitifliği vardı. Bu hastaların 18'i takip süresinde nüks etti. Nüks gözlenen hastalardan sadece 4'ü palyatif kemoterapi aldı.

Lokal ileri evre rezeke edilemeyen 54 (%18) hastanın 13'ü hiç tedavi almamıştı.

Lokal ileri rezeke edilemeyen 20 hasta, tanı anında metastatik 65 hasta ve küratif opere edilmiş ama nüks gözlenmiş 4 hasta 1. basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamak palyatif tedavi alan hastalarda ortanca kür sayısı 5 (1-9) idi.

Tablo-02'da hastalarda evrelere göre uygulanan tedaviler, tablo-03 de ise birinci basamakta sadece kemoterapi (KT) alan hastalarda uygulanan rejimler belirtilmiştir.

Lokal ileri ve metastatik hastalık için

uygulanan tedavi ile elde edilen yanıt oranları

Yanıtlar lokal ileri ve metastatik grup birlikte ele alınarak incelendi (tablo-04). Birinci basamakta tek başına gemesitabin alan hastalarda kısmi yanıt oranı %3,4 (n=3), gemesitabin-sisplatin kombinasyonu alan kolda ise %25,8 (n=23) olmuştu. Sadece bir hasta kapesitabin-oksaliplatin (XELOX) kombinasyon kemoterapisi almıştı bu hastada kısmi yanıt sağlanmıştı.



Tablo-01: Pankreas Adenokanserli Hastaların Klinik ve Tümör Karakteristikleri

	Rezektabl Hastalar	Lokal ileri Hastalar	Metastatik Hastalar	Tüm Hastalar	p(tüm hastalar için)
Hasta Sayısı (n)	n=26	n=54	n=113	n=193	
Ortanca Yaş	56	64	60	61	
Cinsiyet					
Kadın	13 (%50)	22 (%40)	37 (%33)	72 (%37)	0,221
Erkek	13 (%50)	32 (%60)	76 (%67)	121 (%63)	
Tümör Lokalizasyonu					
Baş	21 (%81)	38 (%70)	56 (%54)	115 (%63)	0,002
Gövde	4 (%16)	15 (%28)	24 (24)	43 (%23)	
Kuyruk	1 (%4)	1 (%2)	23 (%22)	25 (%14)	
Grade					
İyi	2 (%17)	5 (%56)	4 (%33)	11 (%33)	<0,0001
Orta	9 (%75)	1 (%11)	2 (%17)	12 (%36)	
Kötü	1 (%8)	3 (%33)	6 (%50)	10 (%31)	
Sigara					
Var	3 (%50)	9 (%32)	24 (%43)	36 (%40)	0,891
Bırakmış	1 (%17)	6 (%21)	11 (%20)	18 (%20)	
Yok	2 (%33)	13 (%46)	21 (%37)	36 (%40)	
Performans Durumu					0,001
0-2	25 (%96)	48 (%89)	79 (%70)	152 (%79)	
3-4	1 (%4)	6 (%11)	34 (%30)	41 (%21)	
DM					
Var	12 (%46)	33 (%61)	49 (%43)	94 (%49)	0,095
Yok	14 (%54)	21 (%39)	64 (%57)	99 (%51)	
Hipertansiyon					
Var	1 (%4)	16 (%30)	26 (%23)	43 (%22)	0,033
Yok	25 (%96)	38 (%70)	87 (%77)	150 (%78)	
Kolestaz					
Var	11 (%42)	24 (%44)	38 (%34)	73 (%38)	0,374
Yok	15 (%58)	30 (%56)	75 (%66)	120 (%62)	
CA19-9 (Ortanca)	38	886	700	616	0,056

Tablo-02: Pankreas Adenokanserli Hastalarda Evrelere Göre Uygulanan Tedavi Modaliteleri

	KRT	KT	KRT+KT	RT	RT+KT	Tedavi yok
Adjuvan (n=26)	8 (%31)	6 (%23)	6 (%23)	1 (%4)	2 (%8)	3 (%11)
Çıkarılamaz (n=54)	6 (%11)	20 (%37)	12 (%22)	3 (%6)		13 (%24)
Metastatik (n=113)		65+4** (%59)		3 (%2)*		45 (%39)

* Pankreatik bölgeye ağrı palyasyonu amaçlı uygulanmış. **Metastatik olarak nüks eden hastalar. KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, RT: Radyoterapi



Tablo-03: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda Uygulanan Rejimler

	Gemsitabin	*G-P	Diğer KT
Adjuvan (n=26)		12 (%86)	2 (%14)
Nükste (n=18)		3 (%75)	1 (%25)
Çıkarılamaz (n=20)	6(%30)	14 (%70)	
Metastatik (n=65)	12(%18,5)	53 (%81,5)	

*G-P: **Gemsitabin + Sisplatin**, (Nüks ve Adjuvanda burada gösterilmeyen kalan hastalar diğer tedavi modaliteleri ile tedavi edilmişlerdir o sebeple oranları burada verilmemiştir)

Tablo-04: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda(lokal ileri ve metastatik hastalar) Radyolojik Yanıt

	Gemsitabin	*G-P	**Xelox	Toplam
Kısmi Yanıt	3 (%3,4)	23 (%25,8)	1 (%1,1)	27 (%30,3)
Stabil Yanıt	7 (%7,9)	21 (%23,6)	0	28 (%31,5)
Progresyon	8 (%9)	26 (%29,2)	0	34 (%38,2)
Toplam	18 (%20,2)	70 (%78,7)	1 (%1,1)	89 (%100)

*G-P: **Gemsitabin + Sisplatin** **Xelox: **Kapesitabin + Oksaliplatin**

Sağ kalım Sonuçları:

Hasta ve Tümör Karakteristikleri ile Sağ kalım İlişkisi

Tanı esnasındaki ECOG performans durumu sağ kalımı güçlü bir şekilde etkiliyordu. Performans durumu 0-2 olan 152 hastanın %21,1 halen hayatta iken PS 3-4 ile başvuran hastaların neredeyse tamamı ölmüştü ($p<0,0001$). PS:0-2 olanlarda ortalama genel sağ kalım (oGSK) 9 ay, PS:3-4 olanlarda ise 2 ay olarak bulundu ($p<0,0001$) (Şekil-1). Operasyon ile tümörün küratif amaçla çıkarıldığı hastalarda ortalama sağ kalım süresi rezeke edilemeyen lokal ileri hastalık ile başvuran hastalardan 2 kat, metastatik hastalık ile başvuran hastalardan ise 4,5 kat daha uzundu (ortalama 18 aya karşın 9 ve 4 ay, $p<0,0001$).

Kilo kaybı sorgulanmış olan hastaların 103'ünde kilo kaybı vardı ve bu hastalar kilo kaybı olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha kısa yaşam süresine sahipti (ortalama 4 aya karşın 9 ay, $p<0,0001$) (Şekil-2).

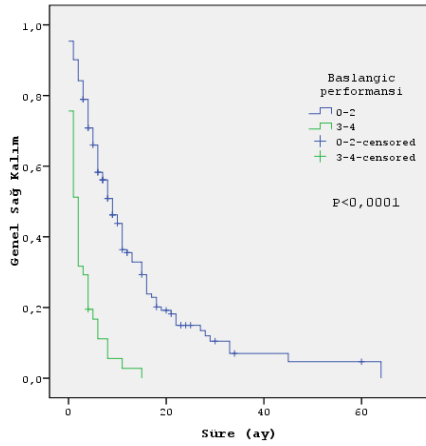
Benzer şekilde tanı anında karın ağrısı öyküsü bilinen 149 hastanın sağ kalım sonuçları semptomatik olmayan hastaya kıyasla anlamlı olarak kötü idi (ortalama 6 aya karşın 9 ay, $p=0,019$) (Şekil-3).

DM, hipertansiyon varlığı ve kolestatik sarılık ile başvurma sıklığı, primer tümör bölgesi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,77$, $p=0,31$ ve $p=0,87$, 0.78 sırası ile). Tanı esnasında lökositoz varlığının sağ kalımı kötü etkileme eğilimi olsa da ($p=0,26$), anemi ve trombositoz varlığının genel sağ kalım üzerine bir etkisi saptanmadı ($p=0,88$, $p=0,67$).

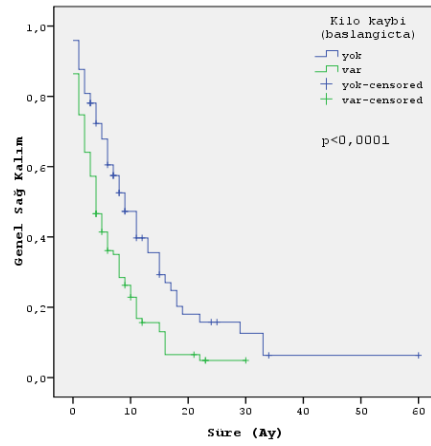
CA19-9 değeri ortalama değer olan 616'nın üzerinde ve altında olan hastaların sağ kalım sonuçları değerlendirildiğinde lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalar($n=167$) için yüksek CA19-9 değeri kötü sağ kalım ile ilişkili idi (oGSK: 5 ay vs 8 ay), ($p=0,021$), (Şekil-4).

Sigara içme/içmeme durumu bilinen 90 hasta vardı ancak anlamlı sağkalım ilişkisi gösterilemedi.

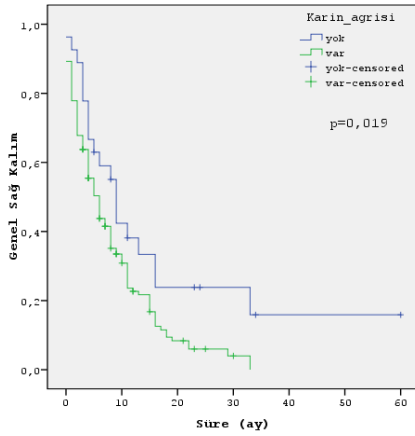




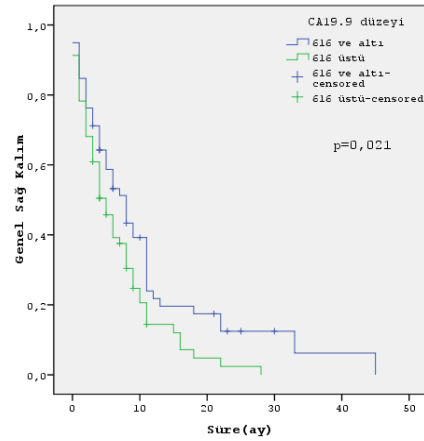
Şekil-1: Pankreas adenokanserli hastalarda başlangıç performans durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-2: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında kilo kaybı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil 3: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında karın ağrısı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-4: Lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda tedavi öncesi ortanca serum ca19-9 düzeyine göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi

Tedavi İle İlişkili Sağ kalım Sonuçları:

Opere edilmiş hastalar

Küratif cerrahi yapılan 26 hasta için ortanca genel sağ kalım süresi 18 (minimum 11,5 - maksimum 24,5) ay ve ortanca hastalıksız sağ kalım süresi 13 (minimum 10,3 -maksimum 15,6) ay olarak bulunur. Analiz yapıldığında küratif opere olmuş 26 hastanın sadece 10'u (%38,5) hayattaydı. Operasyon sonrası adjuvan kemoterapi verilmiş olan hastalarda ortanca sağ kalım 21(minimum 15,4-maksimum 26,6) ay idi. Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT) alanlar ve almayanlar arasında sağ kalım açısından (15 ay vs 11 ay) anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,67$). Pozitif CS olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı OS veya PFS farkı gösterilemedi ($p=0,92$). Lenf nodu pozitif olanlar negatif olanlara göre kötü

sağ kalıma sahiptiler (o GSK: 16 ay vs 29 ay) ancak bu durum anlamlılığı ulaşmadı ($p=0,28$).

Lokal ileri rezeke edilemeyen hastalar

Lokal ileri rezeke edilemeyen 54 hastanın ortanca sağ kalımı 6 (minimum 0-maksimum.19) ay olmuştu ve herhangi bir tedavi alanlar ile almayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,231$) KRT ve KT'yi beraber alan 12 lokal ileri çıkarılamaz durumda olan hastanın %50'den fazlasının ($n=7$) önce KRT aldığı görüldü. Önce KT alanlarda ortanca GSK 15 ay iken önce KRT sonra KT alanlarda ortanca GSK 9 ay olarak bulunsa da olasılıkla hasta sayısının azlığına bağlı olarak aralarında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,5$).



Metastatik hastalar

Metastatik hastalık ile başvuran ve küratif opere olup sonra nüks eden toplam 131 hastanın 62'si destek tedavisi ile izlenmişti. Destek tedavi grubunun çoğunluğu analiz esnasında yaşamıyordu (%91,1). Altmış dokuz hasta ise kemoterapi almıştı ve bu hastaların %12,3'ü hayatta idi. Altı aylık yaşam kemoterapi almayan kolda sadece %0,9 iken alan koldaki hastaların yarısı hayatta idi. (şekil-5).

On sekiz hasta metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık için 1. basamak gemsitabin, 70 hasta ise gemsitabin ve sisplatin tedavisi almıştı. Sadece bir hasta adjuvan gemsitabin aldığı için metastatik 1. sıra oksaliplatin - kapesitabin almıştı, bu hasta kemoterapi gruplarının etkinlik karşılaştırmalarından dışlandı. Gemsitabin alanların halen 4'ü (%22,2) ve kombine tedavi alanların 11'ü (%15,7) hayatta idi. Her iki grup arasında ortalama sağ kalım süresi açısından sayısal bir farklılık var olsa da (5 aya karşın 8 ay) olasılıkla lokal ileri hastalık için yalnızca gemsitabin alan hasta sayısının sadece 6 olması nedeni ile optimal bir karşılaştırma yapılamadığı düşünüldü. (p=0,545).

Benzer şekilde, lokal ileri çıkarılamaz durumda ve metastatik olan gruplar ortak değerlendirildiğinde (n=89) kemoterapi ile radyolojik kısmi yanıt veya stabil hastalık sağlanan hastaların sağ kalım sürelerinin birbirine yakın (ortalama 13'e (10,2-15,7) karşın 11 (9,7-12,3) ay) ancak tedavi altında progresyon gelişen hastalarla karşılaştırıldığında (ortalama 4 (3,1-4,8) ay) her ikisinin de belirgin şekilde uzun olduğu görüldü (p<0,0001) (Şekil-6)

Birinci basamakta verilen tüm tedaviler göz önüne alınarak klinik yanıt değerlendirilmiş olan lokal ileri ve metastatik 113 hastanın 67'si (%59,3) tedaviden klinik yarar sağlamıştı ve bu hastaların 18'i halen hayatta iken sağlanamamış olan hastaların sadece 2'si yaşıyordu (p<0,0001). (Şekil-7)

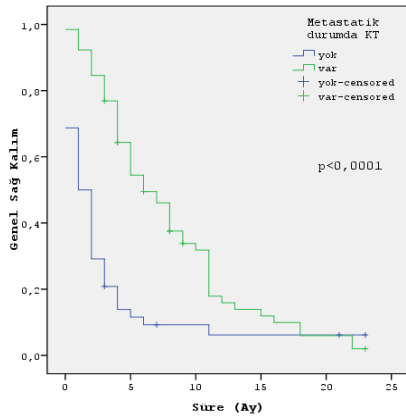
Metastatik hastalık nedeni ile kemoterapi almış hastalar (XELOX almış bir hasta dışarıda bırakılarak) analiz edildiğinde kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca genel sağ kalım tedavi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001).

Metastatik hastalar için ortalama PFS 23 hafta (19-27) idi. Gemsitabin tek başına verildiğinde (n=12) ortalama PFS 9 hafta (0,3-17,6) iken sisplatin tedaviye eklendiğinde (n=56) 25 (18,0-31,9) haftaya uzamıştı (p=0,001). (Şekil-8) Tek başına gemsitabin almış hastalarda medyan genel sağ kalım 4 ay, sisplatin gemsitabin kolunda ise medyan 8 ay olarak bulundu (p=0,004) (Şekil-9)

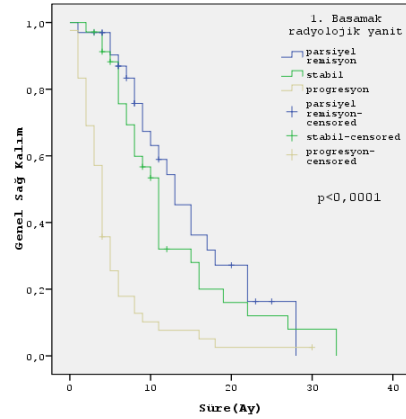
Progresif hastalık esnasında halen PS 0-2 olan 24 hasta 2. sıra tedavi almıştı. İkinci basamak tedavi almış ve almamış hastalar arasında da sağ kalım açısından anlamlı bir fark vardı (p=0,048). İkinci basamak tedavi alan hastalar oksaliplatin temelli olanlar (n=17) ve olmayanlar (n=7) olarak gruplandırıldı ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,675)

Metastatik pankreas adenokanserli hasta alt grubunda yapılan çoklu değişkenli analizde sadece evre, kilo kaybı, karın ağrısı ve başlangıç performans durumunun, başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması, metastatik aşamada kemoterapi almak veya almamak ve ikinci sıra kemoterapi alma durumunun sağ kalımla anlamlı ilişkisi devam etmekteydi. Kilo kaybı için p=0,008 (HR:0,62, %95 CI: 0,43-0,88), karın ağrısı için p=0,046 (HR:1,64, %95 CI: 1,00-2,68), başlangıç PS için p<0,001 (HR:3,46, %95 CI: 2,29-5,22), evre için p<0,001 (HR:1,95, %95 CI: 1,47-2,60), başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması için p<0,032 (HR:5,11, %95 CI: 1,14-22,85), metastatik aşamada kemoterapi almak veya almama durumu için p<0,011 (HR:0,35, %95 CI: 0,16-0,78), ikinci sıra kemoterapi alma durumu için p<0,014 (HR:0,41, %95 CI: 0,20-0,83) olarak bulunmuştur.

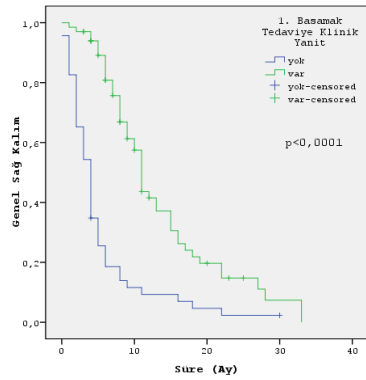




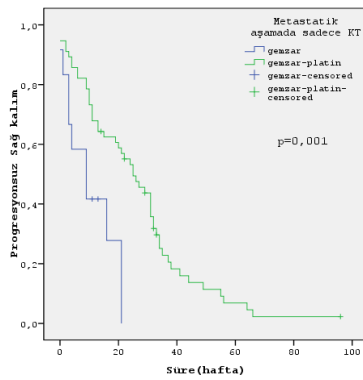
Şekil-5: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda kemoterapi alma durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



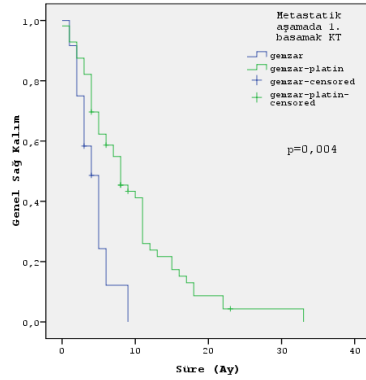
Şekil-6: Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak kemoterapi ile sağlanan radyolojik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-7: Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak tedavi ve klinik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-8: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda verilen kemoterapi rejimine göre kaplan-meier progresyonsuz sağ kalım eğrisi



Şekil-9: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda uygulanan kemoterapi rejimine göre kaplan-meier genel sağ kalım eğrisi

Tartışma:

Bizim serimizde ortalanca yaş Batı kaynaklarında bildirilen yaş ortalamasının yaklaşık bir dekat altındadır (26). Hasta grubumuzda kadınlarda 1. basamak tedaviye erkeklere göre daha fazla kısmi yanıt ve stabil yanıt gösterdiklerini gördük (%54 vs %75). Bu durum belki genel olarak erkeklerde sigara içiminin daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Xenograft fare modellerinde nikotin maruziyeti ile pankreas kanseri hücrelerinde gempitabin direnci gelişebileceği gösterilmiştir ayrıca yine sigara ile ilişkisi bilinen mesane tümörü hücre serilerinde, yapılan bir çalışmada, sigara dumanının sisplatin direnci geliştirdiği gösterilmiştir (27,28). Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalıkla ilgili uygulanmış kemoterapilerin

büyük bir çoğunluğunu sisplatin ile gempitabin kombinasyonu oluşturuyordu.

Kilo kaybı, sarılık, ağrı, sigara kullanımına göre skorlama yapılan klinik bir çalışmada, yüksek klinik skora sahip olan hastalarda ortalanca sağ kalım 6,3 ay iken düşük skorlu hastalarda 14,6 ay bulunmuştu (29). Çalışmamızda bu faktörlere ayrı ayrı bakıldığında başlangıçta kolestaz varlığı ve aktif sigara kullanımı açısından anlamlı bir sonuç elde edemedik ama kilo kaybı açısından bakıldığında ise kilo kaybı olan grupta sağ kalımın anlamlı derecede daha kısa olduğunu saptadık. Aynı şekilde karın ağrısı semptomu olanlarda sağ kalım, olmayanlardan anlamlı olarak daha kısaydı.

Serimizde sadece 26 hasta küratif rezeke edilebilmişti ve çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle homojen bir tedavi grubu oluşmamıştı, bu nedenle sadece cerrahi



eksizyon yapılabilmiş hastalarda sağ kalım sonuçlarının lokal ileri ve metastatik hastalardan daha iyi olduğunu ortaya koymak dışında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edemedik. Sadece 3 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almamıştı ki bu durum gözlem kolu olarak hakkında karar vermek için de yeterli bir sayı değildi.

Adjuvan KRT sonrası KT almış olan grup ortalama 21 ay ile en uzun yaşayan hastaların olduğu gruptu ve literatürde elde edilen sağ kalım sonuçları ile uyumlu idi. KRT uygulamalarında çoğunlukla 5-FU tercih edilmişti. RT verilmiş şekli ve dozu açısından modern uygulama teknikleri esas alınmıştı (BT ile planlama, konformal teknik, tek fazlı uygulama, ortalama 50,4 cGy). En fazla uygulanan adjuvan tedavi rejimi ise büyük faz 3 çalışmaların aksine tek ajan gempitabin yerine gempitabin sisplatini(30). Hangi tedavi modalitesinin hangi hastalarda önce uygulanması gerektiği henüz yanıtlanmamış bir sorudur.

Destek tedavi ile KRT karşılaştırılan küçük bir Japon çalışmasında (n=31) sağ kalımın KRT kolunda yaklaşık 2 kat yüksek olduğu (ortalama 13,2 karşı 6,4 ay, sırası ile), 1 yıllık sağ kalımın ise tedavi kolunda %53 iken destek tedavi kolunda bir yıl yaşayan hasta olmadığı bulundu (31). Bizim çalışmamızda lokal ileri çıkarılamaz olup herhangi bir tedavi uygulanan hastalar ile destek tedavi ile izlenenler arasında sağ kalım eğrileri izlendiğinde tedavi lehine bir görünüm var ise de olasılıkla hasta sayılarının azlığı ve tedavi modalitelerinin çeşitliliği nedeni ile istatistiksel fark yakalanamadı. Ayrıca tedavi alan ve almayan gruptaki hastaların tümörlerinin grad, ilaç direnci gibi biyolojik özelliklerinin bilinmemesi nedeni ile de daha ileri yorum getiremiyoruz. Bu çalışmada lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık hakkında açıklıkla söylenebilecek şey metastatik hastalara göre beklendiği üzere daha uzun süre yaşadıklarıdır.

Chauffert ve ark çalışmasında sisplatin ve 5-FU ile eş zamanlı KRT sonrasında gempitabin haftalık uygulaması ile sadece gempitabin kolu karşılaştırılmıştı. Sadece kemoterapi kolunda ortalama GSK 13 ay ile KRT/KT koluna üstündü (ortalama 8,6 ay) (32). Bu sonuçlar KRT kolundakilerde tedavi daha toksik gitmesiyle erken araların verilmesiyle veya daha olasılıklı olarak yukarıda belirtildiği üzere

farklı tümör biyolojisine sahip hastaların aynı çalışma tedavisini almaları ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen hastalarda uygulandığı görülen KRT doz ve şeması bolus 5-FU ve konformal 50,4 cGy di. Hiç bir hastada gempitabin radyo duyarlılaştırıcı olarak kullanılmamıştı, bu nedenle ne etkinlik ne de toksisitesi hakkında yorum yapamıyoruz. Daha da önemlisi KRT alan hasta grubunun 6 gibi çok kısıtlı bir örneklem sunuyor olması tek başına KRT'nin bizim popülasyonumuzdaki etkinliği hakkında ileri bir yorum yapamamamızın en önemli nedenidir.

Tek ajan KT metastatik pankreas kanserinin standart yaklaşımıdır. Ancak aktif tek ajanların hiçbirisi ile elde edilen objektif cevap oranı %10'nun üstünde değildir (33). En çok çalışılmış olan tek ajan ilaç 5-Fluorourasil (FU). Gempitabinin tek ajan kullanıldığı öncü faz 2 çalışmasında 1000mg/m² haftada bir 7 hafta ilaç, bir hafta ara sonrasında 1.8.15. günlerde ilaç, bir hafta ara verilerek kullanılmış, objektif cevap oranı %11 olmasına karşın klinik fayda %27 olarak bulunmuştu (ağızda düzelme, PS stabil kalması ve kilo kaybının durması gibi). Sonraki çalışmalarda, klinik fayda ve sağ kalım primer sonlanım noktası olarak kullanıldı. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta bu şema 5-FU 600mg/m² haftalık uygulaması ile karşılaştırıldı her iki grupta da objektif yanıt olmasa da gempitabin kolunda klinik fayda (%24 vs %5) ve 1 yıllık sağ kalım (%18 vs %2) daha fazlaydı (34).

Bizim çalışmamızda metastatik hastaların neredeyse yarısına KT verilememişti Tek başına gempitabin ise sadece 12 metastatik hastaya verilmişti. Sonuçta KT almanın, ne almış olursa olsun, sağ kalımı anlamlı olarak etkilediğini gördük. Gempitabin tek ajan ile karşılaştırıldığında kombine tedavi almış olmanın sağ kalım üzerine anlamlı bir katkısı vardı.

Bu sonuç kombinasyonun standart tek başına gempitabin ile karşılaştırıldığında sağ kalım farkının gösterilemediği faz 3 çalışma verileri ile çelişmektedir, Heinemann ve arkadaşlarının çalışmasında 195 metastatik hasta gempitabin ile gempitabin-sisplatin olarak karşılaştırılmış her ne kadar gempitabin-sisplatin ile progresyonsuz sağ kalım artmışsa da (5,3 ay vs 3,1 ay HR=0,75; P=0,053) kombinasyon tedavisi kolunda sağ kalım farkı anlamlı değildi (7,5 ay vs 6 ay P=0,15). Yine de



araştırmacılar 2 haftada bir uygulanan sisplatin ve gemsitabin tedavisinin etkin ve güvenli olduğunu öne sürmüşlerdi (35).

Colucci ve ark. çalışmasında lokal ileri ve metastatik 400 hastada gemsitabin ile gemsitabin ile kombine sisplatinin etkinliği karşılaştırıldı (%84'ü metastatik hasta). Ortanca sağ kalım 8,3 vs 7,2 ay idi (HR:1,10; %95CI, 0,89-1,35; P=0,38). Ortanca PSK her iki kol için de aynıydı. Klinik fayda açısından karşılaştırıldığında tek başına gemsitabin %23 ile sisplatin + gemsitabin koluna (%15,1) göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark gösteriyordu: Yazarların yorumlarına göre haftalık gemsitabine sisplatin eklemek prognoz açısından herhangi bir düzelme sağlamamıştı (36).

Tek ajan tedavi daha çok hastaların kötü performansı göz önünde tutularak verilmişti. Performans durumu 0-2 olan hastalar genelde platin + gemsitabin beraber almıştı bu nedenle bu çalışmada metastatik hastalık için gemsitabin + platin tedavisinin gemsitabine karşı gösterdiği sağ kalım üstünlüğünün yukarıda bahsedilen prospektif çalışmalarla çelişmesinin nedeni her iki kol arasında hasta sayısı ve PS açısından bir dengenin olmaması ile açıklanabilir. Ancak kliniğimizdeki gemsitabin/sisplatin uygulaması ve gemsitabin uygulaması, gemsitabin için 1. ve 8. gün verilmek üzere 1000-1200mg/m² doz ile 21 günde bir, sisplatin 75mg/m² 1. gün, 21 günde bir uygulama şeklindeydi. Literatürde bu şemanın pankreas kanserinde yapılmış diğer randomize çalışmalarla birebir karşılaştırmasına rastlayamadık. Bundan dolayı sağ kalım sonuçlarını diğer çalışmalardakine benzer oranlarda olmasına karşın her iki grup arasında oluşan sağ kalım farkına bir açıklama getirmesi açısından dikkatle yaklaşmak gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca, bu çalışmada gemsitabin tek başına verilen hastalara göre gemsitabin kombinasyonu ile elde edilen hem klinik fayda hem radyolojik cevap oranları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sayısal olarak daha üstündü.

Gemsitabin ilk sıra tedavide kullanıldığında 2. sıra için bilinen bir standart tedavi seçeneği olmaması nedeni ile yayınlanmış çalışmalar ışığında 2. sıra tedavide sıklıkla oksaliplatin içeren ve içermeyen floropirimidin kullanılmıştı. Bu çalışmaya alınan hastaların önemli bir kısmını oluşturan metastatik pankreas kanserinde hem 1. hem de 2. sıra

sitotoksik tedavi destek tedavisine göre sağ kalım sonuçlarını iyileştirse de sonuçlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Referanslar:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. Jan;59(4):225-49
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. Jan;60(5):277-300
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. 2011. 537-539 p
4. Gultekin Murat, Boztas Guledal, Utku Simsek Ezgi ve ark. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2016
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics. National Cancer Institute. Bethesda, MD
6. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. Arch Intern Med. 1996 Oct 28;156(19):2255-60
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol. 2015 Feb;44(1):186-98
8. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1067-76
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol. 2004 May;34(5):238-44
10. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg. 2006 May;30(5):643-53
11. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery. 2007 Dec;142(6):814-8; discussion 818.e1-2
12. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. HPB (Oxford). 2008 Jan;10(5):371-6
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006 Nov 20;24(33):5313-27
14. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. Indian J Surg Oncol. 2011



- Jun;2(2):88–100
15. Rashleigh-Belcher HJ, Russell RC, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Br J Radiol.* 1986 Feb;59(698):182–3
 16. Margeret A, Tempero, Mokenge P, Malafa, Horacio Asbun, Stephen W. Behrman, Al B. Benson CC. *Pancreatic Adenocarcinoma.* 2. 2015
 17. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, Woodward T, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg.* 2007 Sep;11(9):1168–74
 18. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):325–37
 19. Malik NK, May KS, Chandrasekhar R, Wee W, Flaherty L, Iyer R, et al. Treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer: a 10-year experience. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Dec;3(4):326–34
 20. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899–903
 21. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200–10
 22. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg.* 2010 Jan;145(1):49–56
 23. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267–77
 24. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3695–701
 25. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5513–8
 26. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008 Jan;10(1):58–62
 27. Banerjee J, Al-Wadei HAN, Schuller HM. Chronic nicotine inhibits the therapeutic effects of gemcitabine on pancreatic cancer in vitro and in mouse xenografts. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(5):1152–8
 28. Chang X, Ravi R, Pham V, Bedi A, Chatterjee A, Sidransky D. Adenylate kinase 3 sensitizes cells to cigarette smoke condensate vapor induced cisplatin resistance. *PLoS One.* 2011 Jan;6(6):e20806
 29. Jamal MH, Doi SA, Simoneau E, Abou Khalil J, Hassanain M, Chaudhury P, et al. Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives? *HPB (Oxford).* 2010 Oct;12(8):561–6
 30. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *ASCO Meet Abstr.* 2008 May 20 ;26(15_suppl):LBA4504
 31. Shinci H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):146–50
 32. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(9):1592–9
 33. Ying J-E, Zhu L-M, Liu B-X. Developments in metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the standard? *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 28;18(8):736–45
 34. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun;15(6):2403–13
 35. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3946–52
 36. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1645–51



Evaluation of Central Venous Catheter Ports Placed by Medical Oncologists: A Single Center Experience.

Tıbbi Onkologlar Tarafından Yerleştirilen Santral Venöz Port Kateterlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Tarık Salman¹, Doğuş Türkyılmaz², Tuğba Yavuzşen³, Işıl Somalı³, Ahmet Alacacioğlu¹, Doğan Koca⁴,
Tuğba Unek³, Tülay Akman⁵, Olçun Ümit Ünal⁶, Utku Oflazoğlu¹, Uğur Yılmaz⁷

¹Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Van İstanbul Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Van, Türkiye

⁵İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

⁷İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 07.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.29290

ÖZET

Amaç: Santral Venöz port kateter (SVPK) kanser hastalarının kemoterapi ve palyatif bakımında önemli yer almaktadır. SVPK cerrahi klinikler tarafından yerleştirilmekte ve onkoloji ile cerrahi klinikleri arasında işlem için geçen süre genelde tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Biz çalışmamızda literatürde ilk kez bir tıbbi onkoloji kliniği tarafından yerleştirilen SVPK'lere bağlı komplikasyonlarının incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi onkoloji hekimleri tarafından SVPK takılan 2179 kanser hastası çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 2179 hastaya perkütan yöntemle SVPK takılma işlemi uygulandı. 2055 (%94,3) hastada juguler vene, 90 (%4,1) hastaya femoral ve 34 (%1,6) hastaya subklavyen vene SVPK takıldı. Hastalarımızın 2167 (%99,4) hastada akut komplikasyon görülmezken 12 hastada akut komplikasyon gerçekleşti. 9 (%0,04) hastada pnömotoraks, 2 (%0,009) hastada hematom ve 1 (%0,0046) hastada girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon atağı komplikasyonları saptandı. Kronik komplikasyonlara bakıldığında 19 (%0,87) lokal port enfeksiyonu, 19 (%0,87) hastada port tıkanması, 15 (%0,68) hastada derin ven trombozu, 11 (%0,50) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%0,45) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,09) hastada cilt nekrozu, 1 (%0,045) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu) ve 1 (%0,045) hastada rezervuar girişi yarası olduğu saptandı.

Sonuç: Literatürdeki medikal onkologların yerleştirdiği en fazla hasta sayısına sahip olan çalışmamıza ait veriler incelendiğinde komplikasyon oranının literatürdeki cerrahi kliniklere ait sonuçlardan kötü olmadığını hatta sonuçların pek çok çalışmadan daha iyi olduğunu saptadık. Çalışmamız SVPK yerleştirilmesi yönünde medikal onkologları cesaretlendirici sonuçlara ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Santral venöz port kateter, kanser hastaları, tıbbi onkoloji

ABSTRACT

Objective: The central venous catheter port (CVCP) is a key component of the chemotherapy and palliative care for patients with cancer. The CVCP is placed by surgical clinics, and the period of time it takes to complete the procedure between oncology and surgery clinics usually causes delays in the treatment. The present study aims to investigate the results associated with CVCPs placed by a medical oncology clinic for the first time in the literature.

Material and Method We included 2,179 patients with cancer who underwent a CVCP placement performed by medical oncology physicians within Dokuz Eylül University Medical Oncology Department. The patients' medical records were examined retrospectively.

Results: 2,179 patients underwent a percutaneous CVCP placement procedure. 2,055 (94.3%) patients had CVCP in their jugular vein, 9 (4.1%) in the femoral vein, and 34 (1.6%) in the subclavian vein. 12 (0.6%) patients exhibited acute complications while 2,167 patients (99.4%) had none. We detected pneumothorax in 9 patients (0.04%), hematoma in 2 patients (0.009%), and 1 patient (0.0046%) presented with complications of acute atrial fibrillation associated with the procedure. Chronic complications included 19 (0.87%) local port infections, 19 (0.87%) blocked ports, 15 (0.68%) deep vein thrombosis, 11 (0.50%) displaced ports, 10 (0.45%) catheter-associated blood vessel infections, 2 (0.09%) skin necrosis, 1 (0.045%) compressed port (pinch-off syndrome), and 1 (0.045%) wound in the reservoir access.

Conclusion: For the first time in the relevant literature, we found that the complication rates for the CVCPs placed by medical oncologists in a medical oncology clinic were no worse than those reported for the surgery clinics. Our findings encourage medical oncologists to place CVCPs themselves.

Keywords: Central venous catheter, cancer patients, medical oncology



Giriş

Onkoloji hastalarının tedavilerinde, damardan erişim araçları, laboratuvar incelemeleri için kan örnekleme yapılmasında, ameliyat veya kemoterapide ve palyatif tedavilerin verilmesinde kullanılmaktadır. Venöz erişim araçları santral (kateterin ucu vena cava superiorun üzerinde, atriyumda ya da vena cava inferiorun üst kısmında olan) veya periferik damar yolu erişim araçları (diğer bütün örnekler) olarak da sınıflandırılabilir. Uzun süreli venöz erişim araçları tünelli santral kateterler ve intravenöz portları içermektedir. Tünelli kateterler genellikle silikon ya da lastikten üretilmektedir ve kapaklı ve kapaksız tipleri mevcuttur. İntravenöz portlar, genellikle titanyum ve/ veya plastik polimerden oluşan bir rezervuar ve buna bağlı silikondan yapılmış kateterden oluşmaktadır. Venöz erişim araçlarının seçiminde hasta ve hastalık özellikleri, kullanım amaçları ve süresi, tedavilerin uygulanış şekli(sürekli infüzyon, günlük intermittan uygulama), cihazın özellikleri, takılması ve çıkarılmasının hangi şartlarda yapılacağı(hasta başı, ameliyathane), cihazın bakım özellikleri, maliyeti ve komplikasyon oranları gibi faktörler hesaplanır.

Onkoloji hastalarında uzun süreli ve aralıklı kemoterapiler için en uygun araç olması, hastanın daha kolay yıkanması, deri altında gizlenmiş olması dolayısıyla psikolojik bozulma yaratmaması, tromboz ve enfeksiyon oranının daha düşük olması, dışarıdan bir pansuman bir müdahale gerektirmemesi, hastanın (kişisel hijyen, yüzme ve cinsel yaşam gibi) faaliyetlerini kesintiye uğratmaması, sadece ayda bir bakım gerektirmesi gibi nedenlerle santral venöz port kateterler (SVPK) kalıcı santral kateterlere tercih edilmektedir.

İntravenöz portlar, 1980 lerden bu yana üretilen ve port gövdesi, septum, tek veya çift lümenli rezervuar ve kateterden oluş-

maktadır. Portlar, 19-22 gauge iğne ile 1000 ila 2000 arasında ponksiyona izin verecek şekilde tasarlanmışlardır. Port tipleri, Mediport™, Infuse-a-Port™ and Port-a-Cath™' ları içermektedir. Sistem, özelleşmiş eşiksiz (non-coring) bir iğne (Huber iğnesi) kullanarak perkutan ponksiyonla bolus enjeksiyonlara,

infüzyonlara ve kan ürünlerinin verilmesine izin verir. Huber iğnesi, ucunda daha büyük bir alana sahiptir ve düz veya açılı olabilir, iğnenin profili septumun ayrılmasına izin verir. Port gerekli olmadığında iğne çıkarılır. Port iğneleri 72 saate kadar süreli kullanılabilir fakat kan ürünü veya lipit solüsyonları verildiyse 24 saatte değiştirilmelidir. Bu tip iğneler 'rebound' iğne giriş hasarını önlemek için tavsiye edilir (1,2)

Santral venöz port takılma tekniği

Santral venöz port kateter takarken sırasıyla sterilizasyon, lokal anestezi, santral ven ponksiyonu ve kılavuz telin yerleştirilmesi, rezervuar cebinin hazırlanması, rezervuar-santral kateter bağlantısını sağlayacak tünelin oluşturulması, rezervuarın cebe yerleştirilmesi, kateterin damar içine yerleştirilmesi ve kapatma işlemleri uygulanır. Ardından port kontrol edilir ve pansumanı yapılır. İntravenöz portlarda sıklıkla sağ iç juguler ven kullanılmakla beraber sağ subklavyen ven, sol subklavyen, femoral ven, aksiller vene ve direk sağ atriuma da takılabilir. Öncelikle cerrahi el yıkama ve sterilizasyon şartları sağlanır. Kardiyak monitorizasyon yararlı olabilir. Gerekli malzeme önceden hazırlanır. Aşırı tüylü yüzeyler, işlemiden kısa süre önce tıraş edilir. Uygun antiseptikle alan temizliği yapılır. Dezenfekte edilen alan ve etrafında örtülerle oluşturulan steril alan, kılavuz telinin ve henüz kısaltılmamış kateterin ya da işlem yapanları ellerinin değebileceği alanlar da dikkate alınarak geniş tutulmalıdır. Juguler çentik ve sağındaki üçgen palpe edilir. Damar girişi için ponksiyon, juguler çentiğin sağında sternokleidomastoid kasın iki kolunun klavikula ile oluşturduğu üçgenin içinden, lateral kenarın klavikula ile yaptığı köşeden yapılacaktır. İlk olarak ponksiyon yapılacak alana lokal anestezi uygulanır, daha sonra kesi ve dilatör ile dilatasyon yapılacağından yeterli ölçüde anestezi sağlanmalıdır. Sağ internal juguler yaklaşımda juguler çentik palpe edilir. Sağ sternokleidomastoid kasın iki kolu ve klavikulanın yaptığı üçgende klavikula üzerinde lateral köşeden klavikula altına kadar dik girilir. Negatif basınçla sağ meme yönünde horizontal düzlemde 30-45derece açıda ilerlenir. Vene girildiğinde ilerleme durdurularak iğne ucunun ven içinde olduğu doğrulanır. Şırınga iğneden ayrılarak arter



içinde olmadığı doğrulanır. Kılavuz teli ponksiyon iğnesi içinden gönderilir. Ardından rezervuarın yerleştirileceği alan olan cebin lokal anestezisi yapılır. Lokal anestezinin ardından rezervuarın geçeceği büyüklükte cilt insizyonu yapılır. Eğri pens ve parmak yardımıyla rezervuar için cep açılır. Cep oluşturulduktan sonra rezervuar ile prova yapılır. Cep tabanının iki köşesine daha sonra rezervuarı fikse etmek için kullanmak üzere birer sütür ipi yerleştirilir. Daha sonra tünelin açılmasına geçilir. Kılavuz telinin olduğu bölge derisine 1 cm'den küçük bir insizyonla delik açılır. Bu delikten tünel açmak için kullanılan çubuk ve daha sonra dilatatör geçecektir. Silikon kateter, metal çubuğa iliştilir. Metal çubuk cep insizyonundan girilerek cilt altında ilerletilir kılavuz teli girişindeki insizyon deliğinden çıkarılır. Çubuk çekilerek kateterin tünel içine yerleşimi sağlanır. Kateter ucu kesilerek serbestleştirilir. Louis açısından itibaren 6-8 cm ve cep içine uzanacak 2-3 cm' lik pay bırakılarak kateterin fazla kısmı kesilerek atılır. Bağlantı bileziği, kateterin distal ucuna geçirilir. Rezervuar, katetere, bağlantı bileziğinin yardımı ile fikse edilir. Cep tabanına bağlı ipliklerin birer ucu, rezervuarın yanındaki saptama deliklerinden geçirilir. Rezervuar, cebe yerleştirilir. Hafif traksiyonla rezervuar çekilerek kateter hafifçe gerilir. Kılavuz teli üzerinden üzerinde kılıf bulunan dilatatör damar içine gönderilir. Dilatatör kılavuz tel üzerinden gönderilmeden, kılavuz tel dilatatörün diğer ucunda tutulabilecek şekilde bir miktar geri çekilmelidir. Dilatatör ilerletildikten sonra kılavuz teli çekilir. Kılıf içinden dilatatör çekilerek dışarı alınır. Bu işlem sırasında kılıf parmakla sıkıştırılarak hava ya da kan kaçağı engellenir. Kılıf içinden kateter damar içine ilerletilir. Kateter ilerletildikten sonra kılıfın iki kulağı birbirinde ayrılarak kılıf kateter içeride kalacak şekilde ikiye yırtılır. Bu yırtma sırasında bir yardımcı, kateterin yerinde kalması için kateter üzerine parmağıyla bastırır. Port cep içine itilerek fiksasyon için

takılan ipliklerin düğümleri atılır ve fazlalıkları kesilir. Cep insizyonu sıkı bir dikişle kapatılır (matriks tipi) Damar giriş insizyonu basit dikişle kapatılır. Rezervuar palpe edilir. Port iğnesi ile girilir, aspirasyon yapılır. 10 ml fizyolojik serum ile kateter yıkanır. 100 IU/ml heparin içeren 5 ml fizyolojik serum ile kateter flaşlanır. Flaşlamanın bitimine doğru pozitif basınç uygulanır iken iğne şırınga ile birlikte geri çekilir (Şekil 1).

Portun merkezi, kolayca palpe edilebilen ve hasta mahremiyetinin korunduğu yer olan göğüs duvarına, sıklıkla deltopektoral oluğun inferior ve medialine yerleştirilir. Portun kırılmasının ve yer değiştirmesinin önüne geçmek için portun altta bulunan pektoralis fasyasına fiksasyonu önemlidir. Subkutan port cebinin yaratılması, seroma oluşumunu ve dolayısıyla port alanı enfeksiyonu riskini azaltmak için minimum diseksiyonla yapılmalıdır.

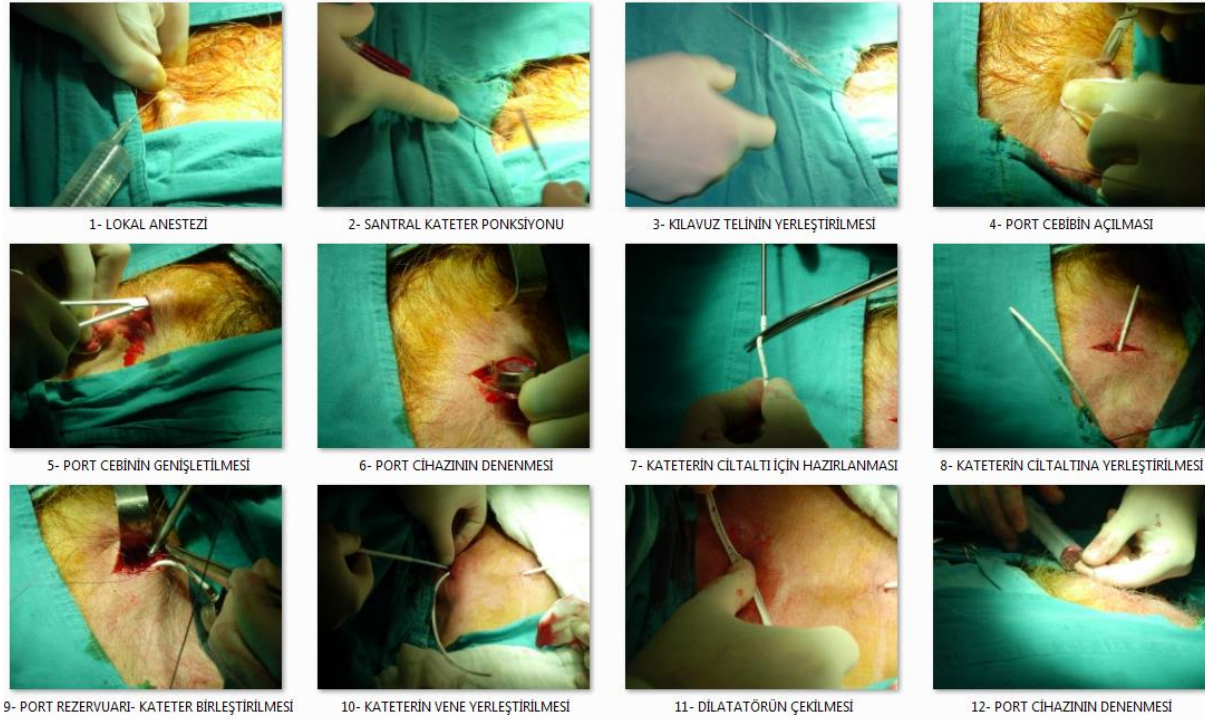
Santral venöz port kateter takılmasının kontrendikasyonları

Port takılması için kontrendikasyonlar koagulasyon bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları ya da trombositopeni, vena cava süperior dallarındaki tromboz varlığı, cilt sorunlarıdır.

Santral venöz port kateter komplikasyonları

Port komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Perop ve akut komplikasyonlar arteriyel ponksiyon, hematoma, hava embolisi, pnömotoraks ve damar perforasyonu iken kronik komplikasyonlar kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar, Pinch off sendromu, kateter kopması, yırtılması ve yer değiştirmesi, retraksiyonu, port çember defekti, ilaç ekstrasvazasyonudur (3-6)





Şekil 1: Santral venöz port kateter takılmasının aşamaları

Materyal ve Metod

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi onkoloji hekimleri tarafından SVPK takılan 2179 kanser hastası çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Yaş, cinsiyet, primer hastalık tanısı, bir hastaya uygulanan toplam port kateter sayısı, port kateterin uygulandığı venler, port takılma ve çıkartılma tarihleri, komplikasyon türleri (tromboz, enfeksiyon ve mekanik olmak üzere), enfeksiyona ait alt komplikasyon grupları (akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere), akut komplikasyonlar (arteryel ponksiyon, hematoma, hava embolisi, pnömotoraks ve damar perforasyonu olmak üzere), kronik komplikasyonlar (kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar, mekanik komplikasyonlar olmak üzere), (cep, lokal port enfeksiyonu, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olmak üzere), mekanik alt komplikasyon grupları (tıkanma-tromboz, yer değiştirme, çıkma-kopma, port üzeri cilt defekti (yara-nekroz), parsiyel tıkanıklık, ekstrasvazasyon, lokal şişlik ve kanama olmak üzere) kaydedildi ve tüm bu veriler Excel programına aktarıldı.

Yukarıda listesi verilen hasta verileri SPSS programı aracılığıyla analiz edildi. Hastalarla ilgili tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı, port takılma tarih aralıklarına göre port sayılarının dağılımı, tanılara göre hastaların dağılımı, takılan bölgeye göre hastaların dağılımı, akut ve kronik komplikasyonların sayısı, yüzde ve yıllara göre dağılımları, port çıkarılma nedenlerinin komplikasyonlara göre dağılımları hesaplandı.

Bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen SVPK gereksinimi olan 2179 hastaya tıbbi onkologlar tarafından SVPK takılma işlemi yapıldı. Hastaların 1182 (%54,2)'ü erkek, 997 (45,8)'i kadındı. Yaş dağılımı 17-89 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 58 olarak saptandı. Yaş grupları tablo 1'de ve tanılara göre dağılım tablo 2'de gösterilmektedir.

2179 hastaya SVPK işlemi uygulandı. Bunlardan 2017 hastaya bir kez port takılırken 145'ine 2 kez, 14'üne 3 kez ve 3 hastaya 4 kez port takıldı. 145 hastaya 1 kez, 14 hastaya 2 kez ve 3 hastaya 4 kez olmak üzere toplam 286



port çıkarma işlemi uygulandı. SVPK 'lerin tamamı perkutan yöntemle takıldı. Takılma yerlerine göre dağılımda ise 2055 (%94,3)'i juguler, 90 (%4,1) femoral ve 34 (%1,6)'i subklavyen vene takıldı.

Tablo 1: Santral venöz port kateter takılan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Kişi sayısı	Yüzde
17-24	34	1,6
25-64	1505	69,0
65 ve üzeri	640	29,4
toplam	2179	100

Tablo 2: Santral venöz port kateter takılan hastaların tanıları

Hastalık	Görülme Sıklığı	Yüzde
akciğer kanseri	92	4,2
baş boyun kanserleri	82	3,8
böbrek-mesane kanseri	13	0,6
hematolojik kanser	51	2,3
karaciğer kanseri	57	2,6
kolon kanseri	608	27,9
meme kanseri	276	12,7
mide kanseri	308	14,1
over kanseri	50	2,3
özefagus kanseri	34	1,6
pankreas kanseri	184	8,4
rektum kanseri	270	12,4
safra kesesi kanseri	54	2,5
serviks-uterus kanseri	16	0,7
testis-prostat kanseri	14	0,6
diğer	39	1,8
toplam	2179	100,0

Toplam 2179 SVPK'in 2167 (%99,4)'sında akut komplikasyon görülmezken 12 hastada akut komplikasyon

gerçekleşti: 9 (%0,04) hastada pnömotoraks; 2 (%0,009) hastada hematoma ve 1 (%0,0046)'inde girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon atağı komplikasyonları oldu. Akut komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmektedir.

Kronik komplikasyonlara bakıldığında 19 (%0,87) hastada lokal port enfeksiyonu; 19 (%0,87) hastada port tıkanması, 15 (%0,68) hastada derin ven trombozu, 11 (%0,50) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%0,45) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,09) hastada cilt nekrozu, 1 (%0,045) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu), 1 (%0,045) hastada rezervuar giriş yarası olduğu saptandı. Kronik komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımları Tablo 4'da gösterilmektedir.

Santral venöz port kateter çıkarılan hastalara baktığımızda 286 port çıkarma işleminin 213 (%74,4) hastada tedavi bitimi, 19 (%6,6) hastada port tıkanması, 15 (%5,2) hastada derin ven trombozu, 14 (%4,8) hastada lokal port enfeksiyonu, 11 (%3,8) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%3,4) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,6) hastada cilt nekrozu, 1 (%0,3) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu) ve 1 (%0,3) hastada rezervuar giriş yarası nedeniyle yapıldığı görüldü. SVPK çıkarılma nedenleri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tartışma

Uzun süreli venöz erişim araçları olan SVPK kullanımı 1982'de başlanmış olup o günden bu yana kullanımları ve komplikasyonları rapor edilmeye devam etmektedir. Kemoterapi, kan ürünleri, total parenteral besleme, antibiyotikler ve diğer intravenöz tedavilerin ve kan örneklemelerinin yapılması konusunda oldukça yaygınlaşmış ve çoğu merkezde uygulamanın önemli bir parçası haline gelmiştir.

İntravenöz port cihazları ilk kez 1982'de MD Anderson Kanser Merkezinde, John Niederhuber tarafından açık cerrahi (*cut-down*) yöntemiyle sefalik ven kullanılarak takılmıştır. (7) Daha sonra, cerrahi uzmanlık gerektirmemesi, daha kolay ve güvenli yol olması nedeniyle perkutan yöntem daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde daha sık olarak juguler ven ve subklavyen ven



Tablo 3: Akut komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı

yıllar/ komplikasyon	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	toplam	yüzde
pnomotoraks	-	1	2	1	3	2	-	9	(%0.04)
kanama	1	-	-	1	-	-	-	2	(%0.009)
atriyal fibrilasyon	-	-	1	-	-	-	-	1	(%0.004)
toplam	2	1	3	2	3	2	-	12	(%0.06)

Tablo 4: Kronik komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı

yıllar/ komplikasyon	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	toplam	yüzde
port tıkanması	2	4	5	1	4	2	1	19	0,87
DVT	2	1	6	3	2	1		15	0,68
lokal port enfeksiyonu	3	3	2	3	4	3	1	19	0,87
kikde		1	3	3	1	1	1	10	0,45
port çıkması- kopması		1	3	2	2	3		11	0,5
port sıkışması			1					1	0,04
cilt nekrozu			1	1				2	0,09
rezervuar giriş yarası		1						1	0,04
toplam	7	11	21	13	13	10	3	78	3,55

Kısaltmalar:DVT (derin ven trombozu), kikde (kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu)

Tablo 5: Santral venöz port kateter çıkarılma nedenleri

SVPK çıkarılma nedenleri	sayı	yüzde
tedavi bitimi	213	%59,2
lokal port enfeksiyonu	14	%12,9
port tıkanması	19	%11,7
derin ven trombozu	15	%7,4
port çıkması- kopması	11	%4,9
kikde	10	%1,2
cilt nekrozu	2	%1,2
port sıkışması	1	%0,6
rezervuar giriş yarası	1	%0,6
toplam	286	100

kullanılmıştır. Böylece açık cerrahi yöntemle %70-94 civarında olan başarı oranı perkutan yöntemle %100' e dayanmıştır. (8-10). Radyoloji kılavuzluğunda intravenöz port ci-

hazı takılması ise 1992'den bu yana uygulanmaktadır.

Girişim süresinin daha kısa olması ve pnömotoraks riskinin daha az olması nedeniyle juguler ven subklavyen vene göre daha fazla tercih edilmektedir. (11). Biz, hastalarımıza daha çok juguler ven aracılığıyla perkutan yöntemi kullanarak intravenöz port yerleştirme işlemini gerçekleştirdik. Yirmiyedi yıldır açık cerrahi ve perkutan yöntemle intravenöz port takılan hastaları değerlendiren Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede, açık cerrahi yöntemde daha çok sefalik venin tercih edildiği görülürken, perkutan yöntemde subklavyen venin daha sık tercih edildiği saptanmıştır. Akut komplikasyon oranı perkutan yolla yapılanlarda cerrahi yolla yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %4,5 e karşılık %0,9) (8). Bizim vaka serimizde akut komplikasyonların oranı %0,55 olarak daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede perkutan yöntem olarak daha sık subklavyen ven tercih edilirken bizim vakalarımızda juguler venin



tercih edilmesi nedeniyle olabilir. Biffi ve ark. Vemöz port kateter yerleştirilmesi için en uygun yerin vena kava yoluyla sağ atriyauma yerleştirilmesi olduğunu belirtmişlerdir (12)

Akut komplikasyonlardan, ciddi klinik, ekonomik ve psikolojik sonuçlara neden olmasından dolayı en korkulan komplikasyon pnömotorakstır. Literatürde pnömotoraks görülme oranı %0,5-6 arasındadır. (13). Bizim vaka grubumuzda pnömotoraks oranı %0,41 olarak literatüre göre daha az idi.

Hematom görülmesi yanlış teknikten ya da hemostaz bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Bu komplikasyona katkıda bulunan risk faktörleri ise obezite, ilgili alana önceden yapılan girişimler ve radyoterapi, çoklu enjeksiyonlar ve operatörün deneyimsizliğidir. Literatürde hematoma görülme sıklığı %1,8-8 arasında değişmektedir. (11) Hematom sıklığı Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede perkutan teknik için %0,06 iken açık cerrahi teknikte %0,04 olarak bulunmuştur (8). Bizim toplam 2179 vakamızın sadece 2 tanesinde hematoma görülmüştür ve sıklığı %0,09 olarak saptanmıştır.

Girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon (AF) kateter ucunun sağ atriyauma geçmesi nedeniyle olur. Literatürde girişime bağlı akut AF oranı %0,1-0,9 arasında bulunmuştur. Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede AF cut-down grubunda %0,02 iken perkutan grupta %0,03 olarak gözlenmiştir. (14). Vakalarımızın sadece 1 tanesinde AF görülmüştür ve sıklığı %0,0046 olarak saptanmıştır.

Diğer akut komplikasyonlardan arteriyel ponksiyon, hava embolisi ve damar perforasyonu hiçbir vakamızda görülmemiştir.

Literatüre göre SVPK ilişkili enfeksiyon riski %0,6-27'dir (15). Enfeksiyon riski, kateter tipi, lokalizasyonu ve hastanın durumuna bağlıdır. SVPK'i olan immünsüprese hastalarda enfeksiyon riski ortalama 0,2 enfeksiyon/1000 kateter günü olarak saptanmıştır (16). 2003'de Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği enfeksiyon hastalıkları kılavuzunda enfeksiyon—tanımları düzenlenmiştir. Buna göre *kateter kolonizasyonu*, bakteriemi veya enflamasyonun klinik bulguları olmaksızın kateter yüzeyinde bakteri olmasıdır. Gerçek kateter enfeksiyonları ise sistemik enfeksiyon bulguları olmaksızın kateter alanında

enfeksiyonla seyreden *lokal port enfeksiyonları*, aynı mikroorganizmanın hem kateter alanından alınan kan kültüründe hem de periferik kan kültüründe ürettiği *bakteriemi/fungemi* ve enfeksiyonun yerleştirilen port sisteminin cilt altı kısmına yayıldığı *cep enfeksiyonlarını* içerir (17). Zerati ve ark. SVPK için en önemli enfeksiyon riskini hospitalizasyon ve femoral girişim olarak belirtmişlerdir (18).

Onkoloji hastaları venöz tromboz için artmış riske sahiptirler. Kateter yerleştirilmesi bu riski daha da artırır. Kateterle ilişkili tromboz, kateterin yerleştiği alanda tromboz olmasını ve kateter lümeninin tıkanmasını içerir. Venöz tromboz asemptomatiktir ya da ipsilateral kol, boyun veya bacakta ağrı ve şişlikle kendisini gösterir. Trombotik kateter oklüzyonu kısmi veya tam olabilir, enfeksiyona neden olabilir (19). Onkoloji hastalarında kateterle ilişkili tromboz riski çeşitli çalışmalara göre %12-64 arasında değişmektedir. (19-22) Solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarla yapılmış 4 prospektif kateterle ilişkili tromboz çalışmasında tromboz oranı %37,5- 66 arasında bulunmuştur. (23-26). Bizim vakalarımız arasında 19 (%0,85) hastada port tıkanması, 12 (%0,55) hastada derin ven trombozu olmak üzere toplam 31(%1,4) hastada kateterle ilişkili tromboz görülmüştür. Kateterle ilişkili tromboz üzerine eklenmiş enfeksiyon hiçbir vakamızda görülmemiştir. Kliniğimizde kateterle ilişkili tromboz oranının düşük görülmesinin sebepleri açısından kateter lokalizasyonu olarak daha çok juguler venin seçiliyor olması ve kateter bakımlarının düzenli sıklıkta yapılıyor olması düşünülebilir. Enfeksiyon eklenmiş vakanın olmamasının sebepleri ise hekim, hemşire, hasta eğitimlerinin iyi olması ve takipte dikkatli olunmasına bağlı olarak trombozların erken fark edilerek tedavisinin kısa süre içinde başlanması olabilir. Asherani ve ark. kanser hastalarında tromboz riskinde SVPK uygulamasını bağımsız risk faktörü olarak belirtmişlerdir (27). Hemşirelerin eğitimi ve dikkati tromboz riskini özellikle evde bakım hastalarında azaltmaktadır (28)

Literatürde port çıkması, kopması %0,1-2 arasında görülmektedir (29-31). Bu durumda port cihazından ilaç gönderilmeye başladığında port çemberi üzerinde yoğun bir ağrı hissedilir. Hasta hareketleri de rol



oynamasına karşın intravenöz port takılırken çok dikkatli olunması gerektiği oldukça açıktır. Kateter takarken kateter-rezervuar bağlantısının kontrol edilmesi gereklidir. Bu, sistemin güvenliği açısından son derece önemli ve yeterlidir. Vakalarımız arasında port çıkması kopmasının 8 (%0,036) hastada gerçekleştiği görülmüştür. Az görülmesinin nedenleri arasında kateter lokalizasyonu olarak daha çok juguler venin seçilmesi, port takılırken kullanılan malzemelerin ve port cihazını yerleştiren hekimin kateter rezervuar bağlantısı kontrolünü dikkatle yapıyor olması sayılabilir.

Port sıkışması (*pinch-off sendromu*), kateterin klavikula ile birinci kosta arasına sıkışması durumuna verilen isimdir. Tipik olarak infraklavikuler yol üzerinden kateterin subklavyen vene perkutan olarak yerleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Kateterin sıkışması, akımın geçici süreyle bozulmasına, kateterin tam tıkanmasına ve hatta kopmasına neden olabilmektedir. Klinikte kan almada ya da infüzyonların verilmesinde dirençle karşılaşılır. Literatürde port sıkışması (*pinch-off sendromu*) sıklığı %5'e kadar görülmektedir (32, 33). Hastalarımızın sadece 1 tanesinde port sıkışması (*pinch-off sendromu*) görülmüştür.

SVPK uygulamasının kanser hastalarında yaygınlaşması ve komplikasyonların geniş hasta serilerinde gösterilmesi sonrası SVPK uygulamalarına yönelik rehberler yayınlanmaya başlanmıştır. ESMO bu konuda bir rehber yayınlamıştır (34). Bu rehberde öne çıkan öneriler olmuştur. SVPK yerleştirilmesinin ultrasonografi eşliğinde yapılmasının komplikasyon oranını düşürdüğü belirtilmiştir (35). Elektrokardiyografi (EKG) kullanımı ile SVPK için ideal olan sağ atriyauma yerleşimin anlaşılması ile aritmi kontrolünün daha iyi olacağı konusunda görüş bildirilmiştir (36).

Sonuç olarak kanser hastalarının tedavisinin her aşamasında hastalar için önemli avantajlar sağlayan SVPK özellikle kalp-damar cerrahisi ve genel cerrahi klinikleri tarafından takılmaktadır. Hastanın tıbbi onkoloji kliniği tarafından yönlendirilmesi ile işlemin tamamlanması arasındaki süre sevk edilen kliniklerin yoğunluğu nedeniyle uzamakta ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Uygun eğitim ve deneyim sonrası tıbbi onkoloji klinikleri kendi hastalarına SVPK

yerleştirilmesi yönünde, çalışmamızdaki hasta sayısının çokluğu ve komplikasyon oranlarının literatürdeki cerrahi kliniklerine benzer hatta az görülmesi nedeniyle cesaretlendirilebilir. Bu sayede tedavi gecikmesinin önüne geçilmesi veya palyatif bakımın daha kaliteli verilmesi sağlanabilir. Sosyal güvenlik kurumu ve sağlık hukukunda bu konuda sorun oluşturabilecek durumlara güncel mevzuata göre girişim öncesinde dikkat edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG: Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. *Cancer* 1997;79: 1635–1640.
2. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008;19:9–15.
3. Lokich JJ, Bothe A, Jr., Benotti P, Moore C: Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol* 1985;3:710–717.
4. Ballarini C, Intra M, Pisani Ceretti A et al. Complications of subcutaneous infusion port in the general oncology population. *Oncology* 1999;56:97–102.
5. Kurul S, Saip P, Aydın T: Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol* 2002;3:684–692.
6. Yildizeli B, Lacin T, Batirel HF, Yuksel M: Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. *J Vasc Access* 2004; 5:174–178.
7. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery*. 1982;92:706–12.
8. Di Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Lombardo R, Cordio S. External jugular vein cutdown approach, as a useful alternative, supports the choice of the cephalic vein for totally implantable access device placement. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:570–3.
9. Sarzo G, Finco C, Parise P et al. Immediate and long-term complication of prolonged Venous access device (PVAD): a comparison between surgical cut-down and percutaneous techniques. *Int J Angiol*. 2004;13:203–9.
10. Chang HM, Hsieh CB, Hsieh HF, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yet al. An alternative technique for totally implantable central venous access devices. A retrospective study of 1311 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:90–3.
11. Cil BE, Canyigıt M, Peynircioglu B et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagn Interv Radiol*. 2006;12:93–8.



12. Biffi R, Pozzi S, Bonomo G et Al. Cost effectiveness of different central venous approaches for port placement and use in adult oncology patients: evidence from a randomized three-arm trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3725-31
13. Grannan KJ, Taylor PH. Early and late complications of totally implantable venous access devices. *J Surg Oncol*. 1990;44:52.
14. Biffi R, de Braud F, Orsi F et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol* 1998;9:767-773.
15. Ballarini C, Intra M, Pisani Ceretti A et al. Le complicanze precoci e tardive dei sistemi venosi impiantabili per chemioterapia a lungo termine nei pazienti oncologici. *Osp Ital Chir*. 1997;6:517-23.
16. D'Angelo FA, Ramacciato G, Aurello P et al. Alternative insertion sites for permanent central venous access devices. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:547-9.
17. Bothe A Jr, Piccione W, Ambrosino JJ et al. Implantable central venous access system. *Am J Surg*. 1984;147:565-9.
18. Zerati AE, Figueredo TR, de Moraes RD, da Cruz AM et al. Risk factors for infectious and noninfectious complications of totally implantable venous catheters in cancer patients *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016 Apr;4(2):200-5
19. Champault G. (1985) Completely implantable catheters for anticancer chemotherapy. A French experience of 325 cases. *J Chir (Paris)*. 122:269-72.
20. Stanislav GV, Fitzgibbons RJ Jr, Bailey RT Jr, Mailliard JA, Johnson PS, Feole JB. Reliability of implantable central Venous access devices in patients with cancer. *Arch Surg*. 1987;122:1280-3.
21. Starkhammar H, Bengtsson M. Totally implanted device for venous access. Experience in tumour patients. *Acta Radiol Oncol*. 1985;24:173-6.
22. Morris SL, Jaques PF, Mauro MA. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term Venous access. *Radiology*. 1992;184:149-51.
23. Koonings PP, Given FT Jr. Long-term experience with a totally implanted catheter system in gynecologic oncologic patients. *J Am Coll Surg*. 1994;178:164-6.
24. Bruni R, Bartolucci R, Chirco L. I sistemi d'accesso venoso totalmente impiantabili. *Chir*. 1996;9:146-9.
25. Bertoglio S, Meszsaros P, Disomma C, Moresco L, Cafiero F, Gipponi M, et al. Long-term central venous access in oncology. Review of a caseload of 750 cases. *Minerva Chir*. 1996;51:427-31.
26. Laurenzi L, Fimiani C, Faglieri N, Natoli S, Milasi G, Tirelli W, et al. Complications with fully implantable venous access systems in oncologic patients. *Tumori*. 1996;82:232-6.
27. Ashrani AA, Gullerud RE, Petterson TM, Marks RS, Bailey KR, Heit JA Risk factors for incident venous thromboembolism in active cancer patients: A population based case-control study. *Thromb Res*. 2016 Mar;139:29-37
28. Milani A, Mazzocco K, Gandini S, Pravettoni G et al Incidence and Determinants of Port Occlusions in Cancer Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Cancer Nurs*. 2016 Feb 26
29. Aldrighetti L, Paganelli M, Caterini R, Catena M, Ronzoni M, Ferla G. Safety and efficiency of totally implantable devices for prolonged venous access. A prospective study. *J Chemother*. 1996;8:393-6.
30. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg*. 1998;22:12-16.
31. Domingo P, Fontanet A, Sa'nchez F, Allende L, Vazquez G. Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999;29:346-51.
32. Boussen H, Mtaallah M, Dhiab T, Khalfallah S, Jerbi G, Hechiche M, et al. Evaluation of implantable sites in medical oncology in Tunisia. Prospective study of 205 cases. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001;20:509-13.
33. Milani A, Mazzocco K, Gandini S, Pravettoni G et al Incidence and Determinants of Port Occlusions in Cancer Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Cancer Nurs*. 2016 Feb 26
34. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M et Al . Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v152-68
35. Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M et Al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med*. 2012 Jul;38(7):1105-17.
36. Pittiruti M, Bertollo D, Briglia E et Al. The intracavitary ECG method for positioning the tip of central venous catheters: results of an Italian multicenter study. *J Vasc Access*. 2012 Jul-Sep;13(3):357-65.



Surgical Management of Malignant Melanoma

Malign Melanomun Cerrahi Yönetimi

Kemal Beksac¹, Burcu Beksac²

¹Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi:08.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:18.01.2016 Doi 10.5505/aot.2016.73644

ÖZET

Günümüzde insidansı gittikçe artan malign melanom biyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde son zamanlarda meydana gelen gelişmelere rağmen, melanom tedavisinde cerrahi yaklaşım önemini korumaktadır. Melanomun cerrahi tedavisinin planlanmasında tümörün histopatolojik özellikleri, anatomik lokalizasyonu, hastanın tercihleri gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmalı ve tedavi her hasta için kişiselleştirilmelidir. Onkolojik tedavi prensiplerini korurken tedavi sonucunu iyileştirmek melanom tedavisindeki asıl amaçtır. Bu makalede malign melanoma cerrahi yaklaşım tartışılmıştır. Tanısal biyopsi, primer ve rekürren tümör eksizyonu, nodal evreleme, ve metastazektomi konularının yanında literatürde fikir birliğine varılamamış alanlar üzerinde durulmuştur. Anahtar Kelimeler: Malign melanom, sentinel lenf nodu örnekleme, lenf nodu diseksiyonu, metastazektomi

Anahtar Kelimeler: Malign Melanom, sentinel lenf nodu biyopsisi, lenf nodu diseksiyonu, metastazektomi

ABSTRACT

In spite of new developments in the knowledge of the biology of melanoma and its treatment modalities, surgery remains the key treatment modality for malignant melanoma of which the incidence is rising all over the world. Numerous factors such as the histopathologic features of the tumor, its anatomic localization and patient preferences must be considered in the planning of the surgery, and the treatment should be personalized for each patient. Improving the outcome while preserving oncologic treatment principles is the main goal in melanoma treatment. In this article, the authors discuss the surgical approach to malignant melanoma. Topics such as diagnostic biopsy, excision of the primary and recurrent tumors, nodal staging and metastasectomy as well as areas of controversy have been highlighted.

Keywords: Malignant melanoma, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, metastasectomy

Malign melanom, deri kanseri olgularının %2'sinden azını oluşturmalarına rağmen deri kanseri nedeni ölümünün büyük çoğunluğundan sorumludur. Melanom insidansı hızla artmaktadır. Tüm dünyada yılda 160000 yeni olgu tanı almaktadır (1). Son yıllarda bu hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavisi konusunda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen günümüzde malign melanom tanısı, tedavisi ve palyasyonunda en önemli bileşen halen cerrahi yaklaşımdır. Melanomun cerrahi yönetimi, tanısal biyopsiden geniş lokal eksizyon ve nodal evrelemeye kadar titizlikle planlanmalı ve melanom biyolojisi, primer tümörün patolojik özellikleri, tümörün anatomik lokalizasyonu, hastanın tercihleri ve

komorbiditeleri, fonksiyonel ve estetik sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır (2). Cerrahi tedavinin temel prensibi ve amacı; primer lezyonun temiz cerrahi sınırlarla eradike edilmesi, tümörün bölgesel yayılımının doğru değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi ile hastalıksız sağ kalımı sağlamaktır. Bundan 40 yıl öncesine kadar 3-5 cm cerrahi sınırla eksizyon ve rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmekte iken güncel yaklaşımda daha sınırlı rezeksiyon ve sentinel lenf nodu biyopsisi sayesinde hastaların yaklaşık %80-85'inde lenf nodu diseksiyonu gerekmemektedir (3).

Malign melanomun evrelemesindeki en önemli parametre lezyonun invazyon derinliğidir. İnvazyon derinliğini tanımlamada en çok Breslow kalınlığı ve



Clark seviyesi kullanılmaktadır. Günümüzde daha çok Breslow kalınlığı kullanılmaktadır. İki sınıflandırma arasındaki fark Tablo 1’de verilmiştir.

Evre	Clark seviyesi	Breslow kalınlığı
I	İntra-epitelyel	<0,76 mm
II	Papiller dermis içine uzanım	0,76-1,5 mm
III	Dermal papillayı dolduran	1,51-2,25 mm
IV	Retiküler dermis içine uzanan	2,26-3 mm
V	Ciltaltı yağ dokusuna uzanım	>3 mm

Tablo1. Clark seviyesi ve Breslow kalınlığı sınıflandırmalarının karşılaştırılması

1. Tanısal Biyopsi Teknikleri

Tanısal amaçla kullanılmakta olan 4 farklı biyopsi biçimi vardır: Eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi, punch biyopsi ve shave biyopsi.

Şüpheli pigment lezyonların değerlendirilmesinde öncelikle tercih edilen yaklaşım eksizyonel biyopsidir (4,5). Eksizyonel biyopsi ile tümörün invazyon derinliğinin ve hücrelerin mitotik aktivitesi gibi histolojik kriterlerin daha iyi değerlendirilebileceği düşünülmektedir (5). Eksizyonun 1-3 mm sınır ile yapılması tanı ve tedavi planlaması için yeterli kabul edilmektedir.

Günlük pratik uygulamada insizyonel biyopsi, punch biyopsi ve shave biyopsi halen kullanılmaktadır (6). İnsizyonel biyopsi daha çok mukoza, akral bölge ve yüz gibi duyarlı bölgelerde ve lezyonun geniş olması durumunda tercih edilmektedir (7). Biyopsi yönteminin seçimi ile ilgili tartışmaların temelinde

sadece tanının konulması değil, tümörün bütünlüğünün bozulması durumunda prognozun olumsuz etkilenebileceği kaygısı da yer almaktadır.

Eksizyonel ve insizyonel biyopsiyi karşılaştıran çok sayıda çalışma olmakla beraber bunların birçoğunda iki biyopsi şekli arasında prognostik açıdan önemli bir fark görülmemiştir (7-9). İnsizyonel biyopsinin etkisini araştıran en büyük seri, İskoçya Melanom Grubunun çalışmasıdır (8). İnsizyonel biyopsi uygulanan 265 hasta, eksizyonel biyopsi uygulanan 496 hasta ile karşılaştırılmış ve biyopsi yönteminin lokal rekürrens ve sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Martin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (9) ise her dört biyopsi tipi lokal rekürrens, sağkalım ve sentinel lenf nodu mikrometastazları açısından değerlendirilmiş ve arada anlamlı fark saptanmamıştır. Shave biyopsinin de tümör invazyon derinliğini değerlendirmede yeterli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10).

Sonuç olarak; biyopsi için tercih edilmesi gereken teknik cerrahın tercihine, lezyonun boyutu ve yerleşim yerine bağlıdır.

2. Optimal Cerrahi Sınırın Belirlenmesi

Melanom tanısı için uygulanan eksizyonel biyopsi sınırını belirlemek için bugüne kadar yapılmış 5 adet randomize kontrollü çalışma vardır:

Dünya Sağlık Örgütü Melanom Programının 8 yılı ve 612 hastayı kapsayan prospektif randomize çalışmada; invazyon derinliği 2 mm’yi geçmeyen lezyonlarda 1 cm eksizyon sınırı ile 3 cm ve üzeri eksizyon sınırı sağlanan hastalar karşılaştırılmış, ortalama takip süresi 90 ay olan çalışmada hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım arasında fark görülmemiştir (11).

Intergrup Melanom Çalışmasında; 486 melanom hastası ortalama 6 yıllık süre boyunca takip edilmiş; sadece gövde ve proksimal ekstremitelerde lezyon derinliği 1-4 mm arası olan hastalar çalışmaya



alınmış ve 2 cm veya 4 cm cerrahi sınır ile eksize edilmiştir. İki grup arasında lokal rekürrens, in-transit metastaz ve 5 yıllık sağkalım oranları açısından fark saptanmamış; 4 cm cerrahi sınır sağlanan grupta greft kullanım oranı ve hastanede kalış süresinde artış görülmüştür (12).

İsveç Melanom Grubunun çalışmasında; gövde ve üst ekstremitelerde 0.8-2 mm lezyonları olan 989 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama 11 yıl süreyle izlenmiştir. 2 cm ve 5 cm cerrahi sınırlar karşılaştırılmış, iki grup arasında lokal rekürrens ve sağkalım açısından fark görülmemiştir (13).

Avrupa'da yer alan dokuz merkezi içeren Fransız Malign Melanom çalışma grubunun çalışmasında da İsveç grubuna benzer şekilde 2 ve 5 cm cerrahi sınırlar karşılaştırılmış, 5 yıllık süre içinde tedavi gören 226 hasta ortalama 16 yıl süreyle takip edilmiştir. Hastaların 10 yıllık sağkalım ve lokal rekürrens oranlarında bu çalışmada da fark saptanmamıştır (14).

İngiliz çalışma grubu tarafından yayınlanan, 2 mm ve üstü invazyon derinliği olan 900 hastanın dahil edildiği çalışmada 1 cm ve 3 cm cerrahi sınırla eksizyon karşılaştırılmış; 1 cm cerrahi sınır sağlanan grupta lokal rekürrensin daha yüksek olduğu ancak sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (15).

Optimal cerrahi sınırın genişliği konusunda yapılan meta-analiz sonuçları, 2 cm'den fazla cerrahi sınırlarla eksizyonun lokal rekürrens ve sağkalım üzerine faydası olmadığını ve cerrahi sınırın 1 cm'den az olmaması gerektiğini desteklemektedir (16). İnvazyon derinliği 1 mm'den daha az olan melanomlarda 1 cm cerrahi sınırın yeterli olduğu konusunda fikir birliği olsa da 1-4 mm arası lezyonlarda ve 4 mm'den derin lezyonlarda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. Genel olarak, in situ melanomlarda 0,5 -1cm, 1 mm'den ince tümörlerde (T1) 1 cm, 1-2 mm derinlikteki tümörlerde (T2) 1-2 cm, 2mm'den kalın tümörlerde (T3 ve T4) 2 cm cerrahi sınır

ile eksizyon yapılması tavsiye edilmektedir (4).

3. Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

Malign melanomun en sık metastaz yaptığı yer bölgesel lenf nodlarıdır ve sentinel lenf nodu tutulumu hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktördür (17). Sentinel lenf nodu biyopsisi metastatik hastalığı belirlemede başarısı yüksek bir yöntem olup orta kalınlıktaki (1-4 mm) melanomlarda yapılması önerilmektedir (17). Desmoplastik melanomlarda, 1 mm'den ince melanomlarda ve 4 mm'den kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin gerekliliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. 1 mm'den ince melanomlarda lenf nodu metastazı riski düşük olduğu için sentinel lenf nodu biyopsisi gerekli değildir. 4 mm'den kalın melanomlarda ise evreleme amacıyla ve bölgesel kontrolü sağlamak için yapılabilir (17).

Melanom tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisini değerlendiren prospektif randomize kontrollü çalışmalardan en önemlisi, Çok Merkezli Selektif Lenfadenektomi Çalışması-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I-MSLT-I)'dir (18, 19). Bu çalışmanın birincil amacı sentinel lenf nodu biyopsisi ile nodal evrelemenin yararını belirlemek, ikinci amacı ise tümör-pozitif sentinel lenf nodu saptandığında erken dönemde yapılacak tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma etkisini saptamaktır. 1994-2002 yılları arası tedavi gören 2001 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar iki gruba randomize edilerek %60'ına geniş eksizyon ve rutin sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi tümör-pozitif olan hastalara erken dönemde tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Hastaların %40'ını oluşturan ikinci grup ise geniş lokal eksizyon yapıldıktan sonra takibe alınmıştır. Bu olgularda klinik olarak lenf nodu saptandığında tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Çalışmaya yalnızca orta



kalınlıktaki (1,2-3,5mm) melanomlar dâhil edilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grubun %16'sında tümör pozitif lenf nodu saptanmış, bu grupta 10 yıllık takip süresince %4 olguda daha nodal rekürrens saptanmıştır. Sadece takip uygulanan grupta 5 yıllık takip sürecinde hastaların %16'sında, 10 yıllık takip sürecinde toplam %20'sinde nodal rekürrens görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre gruplar arasında 10 yıllık melanoma özgül sağ kalım açısından fark görülmemiş, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grupta 10 yıllık hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu belirlenmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olan hastaların sağkalım oranlarının, negatif olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olup tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarla, takip grubunda yer alıp klinik lenf nodu bulunması durumunda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalar karşılaştırıldığında; sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grupta hastaliksız sağkalım ve melanoma özgül sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre orta kalınlıktaki melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi hastaliksız sağkalımı, nodal rekürrensi ve uzak metastazı azaltmaktadır. Tecrübeli bir ekip tarafından gerçekleştirildiğinde sentinel lenf nodu biyopsisinin nodal mikrometastazları yakalama başarısının %95-98 arası olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise sentinel lenf nodu pozitif olan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapıldığında hastaların %88'inde ikinci bir lenf nodu metastazı saptanmadığıdır. Bu bulgu, sentinel lenf nodu pozitif olan hastalarda yüksek morbiditeli bir işlem olan lenf nodu diseksiyonundan kaçınabilme olasılığını gündeme getirmiş olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bu bulgular ışığında MSLT-II çalışması dizayn edilmiş ve 2005 yılında başlatılmıştır. Bu çalışma ile sentinel lenf nodu pozitif olan hastalara erken dönemde tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu

yapılması ile sadece takip edilmesinin karşılaştırılması hedeflenmiştir (20).

3.1. İnce Melanomlarda (<1 mm) Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

İnce melanomlarda sentinel lenf nodu örnekleme konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu/Cerrahi Onkoloji Topluluğu (American Society of Clinical Oncology/Society of Surgical Oncology-ASCO/SSO) tarafından 1 mm'den ince melanomlarda sentinel lenf nodu örnekleme rutin olarak önerilmemektedir. Bunun yanında ülser varlığı, milimetrekarede birden fazla mitotik aktivite, lezyon kalınlığının 0,75-0,99 mm arasında olması gibi yüksek risk faktörleri varlığında sentinel lenf nodu biyopsisinin uygun olacağı belirtilmektedir (17). 0,75 mm'den ince melanomlarda lenf nodu metastaz riski %5 civarında olduğu için genel olarak sentinel lenf nodu örnekleme gerekli görülmemektedir (21). Han ve arkadaşlarının çalışmasında 0.75 mm – 1 mm arası melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı hastaların %8,4'ünde saptanmıştır. T1a hastalarda bu oran %5 iken T1b hastalarda %13 olarak bildirilmiş, milimetrekarede birden fazla mitotik aktivite ve ülserasyon varlığında nodal metastaz riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada 0.75 mm'den kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmiştir (22). Kesmodel ve arkadaşları tarafından da mitotik aktivite varlığında lenf nodu metastaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Kalınlığı 0,75 mm'den fazla olan melanomlarda mitotik aktivite bulunduğu zaman lenf nodu metastazı hastaların %12,3'ünde görülmüştür (21). Bu çalışmalar 0.75mm'den daha kalın lezyonlar için bilgi vermekle birlikte 0,75 mm'den daha ince olup ülserasyon ya da mitotik aktivite göstermeyen tümörler için literatürde henüz yeterli kanıt yoktur.

3.2. Kalın Melanomlarda (>4 mm) Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi



4 mm'den daha kalın lezyonlara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması tartışmalı bir konudur. Kalın melanomlu hastalarda lokal lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Daha önce söz edilen MSLT-I çalışmasında, 3,5 mm'den kalın lezyonu olan 290 hasta değerlendirilmiştir (18). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan grupta hastaların %39,9'unda lenf nodu tutulumu görülmüş, takip grubunda 5 ve 10 yıllık lenf nodu metastazı görülme oranları sırasıyla %41 ve %42 olarak saptanmış, 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları biyopsi grubunda %50,7, izlem grubunda %40,5 olarak bulunmuştur (HR, 0,7; p=0.03). Bu konuyla ilgili olan diğer çalışmalarda da, MSLT-I çalışmasının bulgularına benzer şekilde kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsilerinin yaklaşık %40'ı tümör pozitif olarak saptanmış, sentinel lenf nodu pozitifliğinin prognozu belirlemede en önemli faktör olduğu bildirilmiştir. Sağkalım üzerine net bir fayda gösterilememesine rağmen, prognozu belirlemede önemli katkısı olduğu için kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir (23).

3.3. Desmoplastik Melanomların Tedavisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Desmoplastik melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi, melanom cerrahisi konusunda fikir birliğine varılamamış bir diğer konudur. Desmoplastik melanom kollajen/miksoid stroma içinde malign iğsi melanositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Daha çok yaşlı hastalarda görülür ve lokal rekürrens oranları yüksektir. Bu tümörler genellikle kalın tümörler olmakla birlikte lenf nodu metastazı oranları diğer kalın melanomlardan daha düşüktür (24). Desmoplastik melanomların saf ve mikst olmak üzere iki varyantı vardır. Bu iki varyant arasındaki sentinel lenf nodu pozitifliği oranları arasında çalışmalar arasında fark bulunmaktadır. Han ve arkadaşları, 205 hastayı değerlendirdikleri

çalışmada saf varyantta %9, mikst varyantta %24,6 oranında, toplamda %13,7 sentinel lenf nodu tutulumu saptamışlardır (25). Aynı grubun 2 yıl sonra yayınladığı 316 hastayı kapsayan seride sentinel lenf nodu pozitifliği, saf varyantta %14,6, mikst varyantta %26,7 olarak raporlanmıştır (24). Bu çalışmada hastaların %27,5'inde lokal rekürrens görülmüş ve ölen hastaların %59,5'i melanoma bağlı sebeplerden ölmüştür. Yüksek sentinel lenf nodu metastaz oranları nedeniyle biyopsi önerilebilecek olsa da, bu gruptaki hastaların ileride yaşta oldukları düşünüldüğünde komorbiditelerin de göz önünde bulundurulması gerekir. ASCO/SSO desmoplastik melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisini önermektedir (17).

4. Lokal Rekürrenste Tedavi Yaklaşımı

Tıp literatüründe lokal melanom rekürrensi net olarak tanımlanamamış bir kavramdır. Genel olarak lokal rekürrens, uygun cerrahi sınırlar ile gerçekleştirilen definitif cerrahi sonrası insizyon hattı yakınında yeniden lezyon oluşması olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu tanım; lokal olarak sebat eden lezyonların yanında lokal metastatik lezyonları da içermektedir. Bu iki lezyonun patolojik görünümü benzer olmakla birlikte, klinik anlamları farklı olduğundan kavram karmaşasını önlemek için "sebat eden melanom" ve "lokal metastaz" terimleri de önerilmiştir (26). Lokal rekürrens sıklığı yaklaşık %4'tür (15, 27). İnvasyon derinliği ve ülserasyon rekürrens için kabul edilen risk faktörleridir (12, 27). Cerrahi sonrası ilk 5 yıl içinde rekürrens riski daha yüksektir. Distal ekstremitelerde ve yüzde rekürrens görülme olasılığı, proksimal ekstremiteler ve gövdede yerleşen lezyonlara göre daha yüksektir (27).

Cerrahi sınırın 2 cm'den fazla olmasının lokal rekürrens sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (12-15). 1cm cerrahi sınırın yeterli lokal kontrol sağlayabileceği halen tartışmalıdır. Lokal rekürrens kötü



prognoza işaret etmektedir; lokal rekürrens saptanan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %10 ve %5 olarak bildirilmiştir (12).

Lokal rekürrens ile başvuran bir hasta detaylı bir fizik incelemeden geçirildikten sonra patolojik tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır. Bu hastalarda bölgesel ve uzak metastazlar da olabileceğinden radyolojik inceleme de gereklidir. Tanı doğrulandıktan sonra cerrahiye uygunsa ilk tercih cerrahi olmalıdır. Cerrahi uygulanabilecek hastalarda sentinel lenf nodu örneklemesinin uygun olduğu gösterilmiştir (28). Cerrahinin uygun olmadığı hastalarda intratümöral tedavi seçenekleri, izole ekstremité infüzyonu, radyoterapi veya kemoterapi gündeme gelebilir.

4.1. Lokal Rekürrenste İkinci Kez Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Başlangıçta, primer cerrahi sonrası lenfatik akımın değişmiş olabileceği düşüncesiyle lokal rekürrens sonrası sentinel lenf nodu biyopsinin güvenilir olmayabileceği düşüncesi ön planda iken, daha sonraki çalışmalarda durumun böyle olmadığı ortaya çıkmıştır. Beasley ve arkadaşları, lokal rekürrens ve in-transit hastalığı olan 33 hastalık serilerinde lenfosintigrafinin 31 hastada (%94) başarılı olduğunu göstermişlerdir (29). Aynı çalışmada, 32 hastada (%97) en az bir sentinel lenf nodu bulunmuş, toplam 10 hastada (%33) sentinel lenf nodu pozitif olarak saptanmıştır. Bu bulgular, bu hasta grubunda sentinel lenf nodu biyopsisinin teknik olarak uygun olduğunu göstermede yardımcıdır. Yao ve arkadaşları tarafından yayınlanan 30 vakalık seride ise 14 hastada (%47) sentinel lenf nodu pozitif bulunmuş, sentinel lenf nodu pozitif hastaların ortalama sağkalım süreleri (16 ay) ise negatiflere (36 ay) oranla daha belirgin olarak daha kısa olduğu bildirilmiştir (28). Coventry ve arkadaşları ise 12 hastalık serilerinde bütün hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisini başarılı bir

şekilde uygulamışlardır (30). Bütün bu çalışmalar bize rekürrens ve in-transit hastalık durumunda sentinel lenf nodu örneklemesinin kullanılabileceğini ve sentinel lenf nodu tutulumunun prognostik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

5. Lenf Nodu Diseksiyonu

Malign melanom tedavisindeki en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur. Lenf nodu pozitif hastaların (evre III) tedavisinin en önemli aşaması etkilenmiş lenf nodu bölgesinin tam diseksiyonudur (31). Evre III hastalık mikroskopik ve makroskopik hastalık olarak iki grupta değerlendirilir:

5.1. Mikroskopik Hastalık

Klinik olarak palpabl lenf nodu bulunmayıp, sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu tanı konulan gruptur ve mikrometastatik hastalık olarak da tanımlanır. Bunun haricinde Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu (American Joint Commission for Cancer-AJCC) öncelikle meme kanserinde evreleme sistemini değiştirerek 0,2 mm'den daha küçük sentinel lenf nodu metastazlarını izole tümör hücreleri olarak evreleme sistemine sokmuştur. Meme kanserinden sonra malign melanomlarda da bu tanım kullanıma girmiştir. İlk başlarda bu hastaların lenf nodu metastazı olan hastalarla benzer prognozda olduğu düşünülse de, daha sonraki çalışmalar bu gruptaki mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu gruba tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir(32).

Mikrometastatik olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde başka metastatik lenf nodları da olduğu gösterilmiştir (33, 34). Sentinel lenf nodu pozitif gelen hastalara tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. MSLT-I çalışması da bunu desteklemektedir (18). Yeni tanı almış sentinel lenf nodu pozitif hastalarda bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin



sistemik metastazları belirlemede faydası olmadığı gösterilmiştir (34, 35).

5.2. Makroskopik Hastalık

Makroskopik hastalık, klinik muayenede ele gelen lenf nodu bulunan hastaları tanımlar. Bu hastalarda prognoz, mikroskopik lenf nodu tutulumu saptanan hastalara göre daha kötüdür (36, 37). Klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış lenfadenopatisi olan hastalarda metastaz tanısı ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Hastalığın histolojik olarak doğrulanması için ince iğne aspirasyon biyopsisinden çok eksizyonel biyopsi tercih edilir (18). Makroskopik hastalık tanısı alan hastalarda cerrahi müdahale öncesi başka metastaz olup olmadığını kontrol etmek için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, PET/ BT gibi yöntemlerle radyolojik tarama yapılması gerekir.

Uzak metastaz bulunmadığında, lenf nodu metastazının histolojik olarak doğrulanması durumunda hastalığın yerine ve yayılımına uygun cerrahi müdahale önerilir.

5.3. Cerrahi Teknikler

Her ne şekilde tespit edilmiş olursa olsun, lenf nodu tutulumu sonrası öncelikli tedavi cerrahidir. Lenf nodu tutulumu saptandığında cerrahi müdahale yapılan bölgeler servikal, aksiller, inguinal, iliak ve daha nadir olmak üzere epitrokleal ve popliteal bölgelerdir. Cerrahi öncesi uygulanan lenfosintigrafi ile başka tutulum odakları da saptanabilir.

5.3.1. Servikal Lenfadenektomi

Baş, boyun, üst ekstremité ve gövde üst kısmındaki tümörler sıklıkla boyundaki lenf nodlarına yayılırlar. Level II, III, IV ve V'in dahil edildiği; spinal aksesuar sinir, sternokleidomastoid kas, internal juguler ven korunarak yapılan modifiye radikal boyun diseksiyonu standart cerrahi tedavi şeklidir. Drenajın parotis bezi içinden olduğu veya parotis bezinin içinde lenf nodu tutulumu olduğu durumda yüzeyel parotidektomi de uygulanmalıdır. Dört veya daha fazla boyun bölgesinin

dahil olduğu cerrahilerde spesimende en az 20 lenf nodu bulunmalıdır (38).

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı %10 dolayındadır. En önemli komplikasyonlar aksesuar spinal sinirin zedelenmesi sonucu omuz disfonksiyonu ve torasik duktus yaralanması sonrası gelişen şilöz fistüldür.

5.3.2. Aksiller Lenfadenektomi

Level I-II-III'ün dahil olduğu aksilla diseksiyonu rutin tedavidir ve cerrahi spesimende en az 20 lenf nodunun bulunması gerekir (38). Sentinel lenf nodu pozitif hastaların %80'inin ikinci bir lenf nodu tutulumu olmadığı için level III diseksiyonun gerekliliği tartışmalıdır. Namm ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada sadece level I/II diseksiyon yapılan hastalar literatürdeki oranlarla karşılaştırılmış, komplikasyon ve lokal rekürrens oranları benzer bulunmuştur (39). Bu konuda daha net karar verilebilmesi için MSLT-II çalışmasının verilerinin yorumlanması beklenmektedir (20).

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı yaklaşık %25'tir. Aksilla diseksiyonunun erken dönem sorunu seroma birikmesi ve lenf sıvısı birikimidir. Bu durum yara açılması ve enfeksiyonlarına sebep olabileceği için önem taşır.

5.3.3. İnguino-femoral (Yüzeyel) ve İlioinguinal (Derin) Lenfadenektomi

İnguinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda yüzeyel inguinal lenf nodu diseksiyonu tek başına veya derin inguinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılabilir. Diseksiyon ile en az 7 lenf nodunun çıkarılması önerilmektedir (38). Derin diseksiyon, klinik olarak iliak lenf nodu tutulumu olduğunda ya da yüzeyel diseksiyon sırasında Cloquet lenf nodu tutulumu saptandığında yapılmaktadır (40). Cloquet lenf nodu biyopsisi mikroskopik hastalık varlığında, dördün altında lenf nodu tutulumunda veya klinik lenf nodu tutulumu olmadığında önerilmektedir. Chu ve arkadaşları, tamamlayıcı yüzeyel inguinal diseksiyon sonrası senkron pelvik hastalık görülme oranını %11,9 olarak



bildirmiştir (41). Bazı cerrahlar rutin olarak Cloquet lenf nodu örnekleme yapmamaktadır.

İnguinal diseksiyon sonrası komplikasyon oranı yüksektir ve birçok çalışmada %50 dolayında olduğu bildirilmiştir. Yara enfeksiyonu, dehisans, seroma oluşumu, cilt flep nekrozu, lenfödem, derin ven trombozu olası komplikasyonlar arasında sayılabilir (42). Yara yeri komplikasyonlarını azaltmak için sartorius kas transpozisyonu gibi teknik modifikasyonlar denenmiş olmakla birlikte, komplikasyonları önlemede çok başarılı olunamamıştır (43). Ancak son dönemde yara yeri komplikasyonlarını engellemek için videoskopik inguinal diseksiyon yapılmaya başlanmıştır. Bu teknikle yara komplikasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (44).

6. Metastazektomi

Uzak metastaz geliştikten sonra melanomun tedavisi güç bir hal alır ve prognozu oldukça kötüdür. Evre 4 hastalık geliştikten sonra ortalama sağkalım 7,5 aydır ve 5-yıllık sağkalım oranı %6'dır (45). Bu hasta grubunun tedavisi için konsensus olmamakla beraber temel olarak sistemik medikal tedavi kullanılmaktadır (46). Uzun bir süre boyunca sistemik tedavinin başarı oranı düşük olduğu için sistemik tedavi daha çok palyatif amaçlı yapılmaktaydı. Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok çalışmada metastazektominin sağkalım üzerine faydası olduğu belirlenmiştir. İmmünoterapi konusundaki gelişmelerle beraber metastatik hastalığın tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur ve cerrahi tedavi bu hasta grubunun yönetiminde önemli bir yer edinmiştir.

Metastatik melanom agresif bir yayılım paterninde olabileceği gibi yavaş büyüyen, oligometastatik paternde de gelişebilir. Bu farklı yayılım paternlerinin altındaki mekanizmalar aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın yeterince yavaş ilerlediği bazı hastalarda mevcut tümörlerin çıkarılması mümkündür. Ayrıca, tümör

yükünün azaltılması ile tümör hücrelerinin yarattığı immünsüpresyon da azalacağından metastazektominin sağkalıma faydası olabileceği düşünülmektedir (47). Altta yatan biyolojik mekanizma ne olursa olsun metastatik hastalık durumunda rezeksiyonun sağkalımı arttırdığı çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir (19, 48).

Metastazektomi sonrası sonuçları değerlendiren en geniş serilerden biri Evre IV Malign Melanom için Aktif İmmünoterapi Çalışması (Malignant Melanoma Active Immunotherapy Trial for Stage IV-MMAIT-IV)'dır (49). Çalışma 1998 yılında başlamış olup adjuvan melanom aşısı (Canvaxin) ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) kombinasyonu ile plasebo ve BCG kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Hastalar metastazektomi sonrası bu iki çalışma kolundan birine randomize edilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından fark olma saptanmamakla birlikte her iki grupta da sağkalım, metastazektomi yapılmayan standart tedavi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Bir başka çok merkezli çalışma faz II randomize kontrollü Güneybatı Onkoloji Grubu (Southwest Oncology Group-SWOG) çalışmasıdır (S9430). Çalışmaya tamamen rezektabl metastatik hastalığı olan 64 hasta dâhil edilmiştir. Ortalama sağkalım 21 ay, 3 ve 4 yıllık sağkalım %36 ve %31 olarak bildirilmiştir. Hasta sayısı az olmasına rağmen metastazektominin faydasını göstermesi açısından önemli bir çalışmadır (48).

MSLT-I çalışması da metastazektominin faydasını gösteren araştırmalardan biridir (18, 19). Bu çalışmanın birincil amacı farklı olsa da hastaların %55'i metastazektomi yapılan hastalar olup metastazektominin prognoza faydası olduğu saptanmıştır.

6.1. Bölgesel Metastazektomi

6.1.1. M1a

AJCC'nin 2009 yılında yayınladığı evreleme datasına göre metastatik hastalığı



olan hastaların yaklaşık %20'si M1a grubundadır (primer lezyona komşu deri, deri altı doku, normal LDH ile birlikte uzak lenf nodu metastazı saptanan hastalar). Bu hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %62'dir (50). John Wayne Kanser Enstitüsünün Canvaxin çalışmasında M1a hastalığa metastazektomi yapılması durumunda ortalama sağkalımın 20 ay, 5-yıllık sağkalım %19 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Canvaxin uygulanan grupta bu değerler 41 ay ve %39 olarak bulunmuştur. MSLT-I çalışmasındaki 291 metastatik olgunun 32'sinin (%10) M1a hastalığı mevcuttur. Metastazektomi uygulanan grupta ortalama sağkalım 60 ay, sistemik medikal tedavi alan grupta 12,4 ay bulunmuştur (18, 19).

M1a grubu olgulardan deri ve deri altı metastazı olanların prognozunun uzak lenf nodu metastazı olanlara göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu hastalara ağrı, ülserasyon ve kanama gibi nedenlerden dolayı palyatif rezeksiyon da gerekebilmektedir. Lenf nodu metastazı durumunda lenf nodu diseksiyonu önerilmekle beraber bunu destekleyen kuvvetli çalışmalar bulunmamaktadır (51).

6.1.2. M1b

Pulmoner sistem metastazı bulunan hastalar M1b grubunu oluşturur. Pulmoner sistem melanom metastazların en sık görüldüğü yer olup, bütün metastazların %40'ını oluşturur (52). 1 yıllık sağkalım %50 civarındadır. MSLT-I çalışmasında M1b grubu hastalara metastazektomi uygulandığında sağkalım 17,9 ay, sistemik tedavi uygulandığında 9,1 ay olarak saptanmıştır (18, 19). Leo ve arkadaşlarının pulmoner metastazektomiden kimlerin en çok faydalanacağını değerlendirdiği araştırmada, komplet metastazektomi yapılanlarda, hastalısız sağkalımı 36 aydan fazla olanlarda ve izole metastazı olanlarda prognoz en iyi olduğunu saptanmıştır. Bu grupta 5 ve 10 yıllık sağkalım %29 ve %26 olarak bulunmuştur (53).

6.1.3. M1c

M1c visseral organ tutulumunu gösterir. MSLT-I çalışmasında metastazektomi uygulanan hastaların ortalama sağkalımı 15 ay, sadece sistemik tedavi alanları 6,3 ay olarak bildirilmiştir (18, 19). Ollila ve arkadaşları tarafından yayınlanan olgu serisinde hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem (GIS) metastazları görülmüş, bu hastaların %70'inde ince barsak tutulumu saptanmıştır. Daha az sıklıkla kolon, mide ve rektum tutulumu gelmektedir (54). Aynı grubun daha önceki serisinde GIS metastazlarında cerrahi tedavi uygulanan grupta ortalama sağkalım 48,9 ay; sistemik tedavi alanlarda ve palyatif cerrahi uygulananlarda yaklaşık 5 aydır (55).

Karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (56). Faries ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama sağkalım 24,8 ay, 5 yıllık sağkalım %30 olarak saptanmış, uygulanan cerrahi yöntemi sonucu etkilememiştir (32).

Adrenal metastazlar sık görülmesine de, bu konuda da çalışmalar literatürde yer almaktadır. En geniş seri MD Anderson Kanser Merkezi tarafından yayınlanmıştır (57). 154 hastalık seride metastazektomi yapılabilen 22 hastada ortalama sağkalım 20,7 ay; cerrahi yapılmayan grupta 6,8 ay olarak saptanmıştır. Senkron metastaz ve yüksek LDH durumunda prognoz daha kötüdür. John Wayne Kanser Enstitüsünün serisinde ise ortalama sağkalım 25,7 ay olarak saptanmıştır (58).

Komplet Rezeksiyon / Sitoredüksiyon Farkı

Bütün bu çalışmalarda sağkalımı artırdığı belirlenen önemli bir faktör metastazektominin ne kadar tam yapıldığıdır. Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında komplet rezeksiyonda ortalama sağkalım 17 ay, sitoredüksiyonda 6 ay bulunmuştur (59). SWOG çalışmasında komplet rezeksiyon her 10 hastadan 9'unda doğru tahmin edilebilmiştir (48). Sistemik tedavinin



gelişmekte olduğu dönemde metastazektomi de tedavinin önemli bir parçası olmaya devam edecektir.

7. İzole Ekstremitte Perfüzyonu

İzole ekstremitte perfüzyonu da ekstremitte yerleşimli ileri evre melanomların bölgesel kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan

tedavi yöntemlerinden biridir. Tedavinin amacı sistemik yan etkilerden kaçınarak yüksek doz kemoterapi uygulamaktır. Bu sayede unrezektabl ekstremitte tümörü olan hastalara amputasyona alternatif ekstremitte koruyucu bir tedavi seçeneği sunulabilmektedir (60).

Kaynaklar

1. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816-27.
2. Ott PA, Berman RS. Surgical approach to primary cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):39-56.
3. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(2):301-18.
4. Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British journal of plastic surgery*. 2002;55(1):46-54.
5. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, Lee HN. Biopsy techniques. *Diagnosis of melanoma. Dermatologic clinics*. 2002;20(4):677-80.
6. Tadiparthi S, Panchani S, Iqbal A. Biopsy for malignant melanoma--are we following the guidelines? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008;90(4):322-5.
7. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(6):983-7.
8. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(5):690-4.
9. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *American journal of surgery*. 2005;190(6):913-7.
10. Saco M, Thigpen J. A retrospective comparison between preoperative and postoperative Breslow depth in primary cutaneous melanoma: how preoperative shave biopsies affect surgical management. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(5):531-6.
11. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Archives of surgery*. 1991;126(4):438-41.
12. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Annals of surgery*. 1993;218(3):262-7; discussion 7-9.
13. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for

patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7):1495-501.

14. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97(8):1941-6.
15. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *The New England journal of medicine*. 2004;350(8):757-66.
16. Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2003;46(6):419-26.
17. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2912-8.
18. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006;355(13):1307-17.
19. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Annals of surgical oncology*. 2012;19(8):2547-55.
20. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clinical & experimental metastasis*. 2012;29(7):699-706.
21. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(6):449-58.
22. Han D, Yu D, Zhao X, Marzban SS, Messina JL, Gonzalez RJ, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(11):3335-42.
23. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick ($>$ or $= 4$ mm) primary melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(2):160-5.
24. Han D, Han G, Zhao X, Rao NG, Messina JL, Marzban SS, et al. Clinicopathologic predictors of



survival in patients with desmoplastic melanoma. *PloS one*. 2015;10(3):e0119716.

25. Han D, Zager JS, Yu D, Zhao X, Walls B, Marzban SS, et al. Desmoplastic melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Annals of surgical oncology*. 2013;20(7):2345-51.

26. McCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2004;30(12 Pt 2):1533-8.

27. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Annals of surgical oncology*. 1996;3(5):446-52.

28. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Annals of surgery*. 2003;238(5):743-7.

29. Beasley GM, Speicher P, Sharma K, Seigler H, Salama A, Mosca P, et al. Efficacy of repeat sentinel lymph node biopsy in patients who develop recurrent melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(4):686-92.

30. Coventry BJ, Chatterton B, Whitehead F, James C, Gill PG. Sentinel lymph node dissection and lymphatic mapping for local subcutaneous recurrence in melanoma treatment: longer-term follow-up results. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(3 Suppl):203S-7S.

31. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-34.

32. Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2861-6.

33. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3677-84.

34. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2858-65.

35. Miranda EP, Gertner M, Wall J, Grace E, Kashani-Sabet M, Allen R, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Archives of surgery*. 2004;139(8):831-6; discussion 6-7.

36. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004;54(3):131-49; quiz 82-4.

37. Pan Y, Haydon AM, McLean CA, McDonald PB, Kelly JW. Prognosis associated with cutaneous

melanoma metastases. *The Australasian journal of dermatology*. 2015;56(1):25-8.

38. Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, et al. Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Annals of surgery*. 2009;249(3):473-80.

39. Namm JP, Chang AE, Cimmino VM, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS. Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *Journal of surgical oncology*. 2012;105(3):225-8.

40. Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer journal*. 2000;6(2):93-7.

41. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, Hestley AC, Murray DR. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(12):3309-15.

42. Stuiver MM, Westerduin E, ter Meulen S, Vincent AD, Nieweg OE, Wouters MW. Surgical wound complications after groin dissection in melanoma patients - a historical cohort study and risk factor analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(10):1284-90.

43. Bartlett EK, Meise C, Bansal N, Fischer JP, Low DW, Czerniecki BJ, et al. Sartorius transposition during inguinal lymphadenectomy for melanoma. *The Journal of surgical research*. 2013;184(1):209-15.

44. Martin BM, Etra JW, Russell MC, Rizzo M, Kooby DA, Staley CA, et al. Oncologic outcomes of patients undergoing videoscopic inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(4):620-6.

45. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;181(3):193-201.

46. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):527-34.

47. Hsueh EC, Gupta RK, Yee R, Leopoldo ZC, Qi K, Morton DL. Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(3):232-8.

48. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer*. 2011;117(20):4740-06.

49. Hoshimoto S, Faries MB, Morton DL, Shingai T, Kuo C, Wang HJ, et al. Assessment of prognostic circulating tumor cells in a phase III trial of adjuvant immunotherapy after complete resection of stage IV melanoma. *Annals of surgery*. 2012;255(2):357-62.

50. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the*



American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.

51. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(7):614-20.

52. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Archives of surgery*. 2004;139(9):961-6; discussion 6-7.

53. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *British journal of cancer*. 2000;83(5):569-72.

54. Ollila DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(4):420-4.

55. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Archives of surgery*. 1996;131(9):975-9; 9-80.

56. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Archives of surgery*. 2001;136(8):950-5.

57. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, et al. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. *American journal of surgery*. 2008;195(3):363-8; discussion 8-9.

58. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, Stern SL, Morton DL. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Annals of surgical oncology*. 1999;6(7):633-9.

59. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000;89(9):1983-91.

60. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Coevorden F, Kroon BB. Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use? *Annals of surgical oncology*. 2004;11(9):837-45.



Abdominal Pain and Pituitary Insufficiency Association: Retrospective Case Series

Karın Ağrısı ve Hipofizer Yetmezlik İlişkisi: Retrospektif Olgu Serisi

Emre Gönüllü¹, Çağrı Tiryaki², Gökür Yorulmaz³, Ali İmran Küçük², Zülfü Bayhan⁴, Emel Gönüllü⁵

¹Eskişehir Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Eskişehir

²Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli

³Eskişehir Devlet Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Eskişehir

⁴Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya

⁵Eskişehir Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2016.60565

ÖZET

Amaç: Akut abdominal ağrı toplumda çok sık görülmektedir ve acil polikliniğe başvuran hastaların %5-%10'unu oluşturmaktadır. Fakat hipofizer yetmezlik gibi cerrahi dışı başka patolojiler olaya dahil olabilir ya da hastalıkla birlikte gelişen stresli durum hipofizer yetersizliği ortaya çıkarabilir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada tek bir merkezde karın ağrısı yakınmaları olan ve hipofizer yetersizlik saptanan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Hipofizer yetmezlik tespit edilen tüm hastalarda tedavi sonrası karın ağrısı geriledi.

Sonuç: Sonuç olarak özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı nedenlerinin multifaktöryel olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Karın ağrısı, Hipofizer Yetmezlik

ABSTRACT

Objective: Acute abdominal pain is a common symptom and constitutes 5% -10% of patients admitted to the emergency department. But non-surgical events such as pituitary insufficiency also may be clinically evident together or pituitary insufficiency may occur during the stressful situations.

Material and Method: In this study, we evaluated five patients that abdominal pain with pituitary insufficiency in a single center.

Results: After treatment, abdominal pain regressed all patients finding pituitary insufficiency.

Conclusions: Eventually, especially in geriatric population abdominal pain causes for it should be noted that it might be multifactoriel.

Keywords: Abdominal Pain, Pituitary Insufficiency

Giriş

Akut abdominal ağrı; kendini sınırlayan geçici durumlardan acil operasyon gerektiren durumlara kadar geniş yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Toplumda sık karşılaşılan bu durum acil polikliniğe başvuran hastaların %5-%10'unu oluşturmaktadır. Etiyolojide en sık saptanan nedenler apandisit, bilier kolik, kolesistit, divertikülit, bağırsak obstruksiyonu, organ perforasyonları, pankreatit, peritonit, salpenjit ve mezenterik adenit olabileceği gibi daha nadir durumlarla da karşılaşılabilmektedir (1-6).

Bu hastalara tanısında, özellikle yaşlı hasta gruplarında hipofizer yetmezlik gibi cerrahi dışı başka patolojiler olaya dahil olabilir ya da hastalıkla birlikte gelişen stresli durum hipofizer yetersizliği ortaya çıkarabilir. Hipofiz yetersizliği, ön hipofiz hormon salınımının kısmi veya tam eksikliğidir. Etiyolojide birçok neden saptanabilir. Hipofizer ya da hipotalamus kaynaklı olabilir. Tanıda öykü, klinik şüphe ve laboratuvar olarak hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksının değerlendirilmesi önemlidir. Bir veya birkaç hormonun eksikliği söz konusuysa kısmi hipopitüitarizmden, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği varsa panhipopitüitarizmden, tek bir



hormon eksikliğinde ise izole hipopitüitarizmden bahsedilir (7-13).

Bu çalışmada ikinci basamak tek bir merkezde karın ağrısı yakınması olup genel cerrahi açısından etiyolojisi belirlenen fakat bu patolojiye ek olarak da hipofizer yetersizlik saptanan hastalar değerlendirilmiştir. Amacımız karın ağrısı etiyolojisini araştırırken olaylara katkıda bulunan hormon bozuklukları gibi çok sık rastlanmayan durumların da aklı gelmesi gerektiğini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod

Bir ikinci basamak (tek merkez) Eskişehir Devlet Hastanesinde akut karın ağrısı ile hastaneye başvuran, genel cerrahi kliniğinde değerlendirilip yatışı yapıldıktan sonra santral hipotiroidiyi temsil edebilecek bulgular saptanınca endokrinoloji konsültasyonu istenen, endokrinoloji bölümünce ayırıcı tanı yapıldıktan sonra hipofiz yetersizliği saptanan ve uygun tedavi yaklaşımı, hormon replasmanlarıyla tamamen iyileşen hastaların verileri çalışmaya alındı. Çalışmada haziran 2013 – haziran 2015 arasında hipofizer yetmezlik tesbit edilen 5 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik veriler için ise sayı ve yüzde kullanıldı.

Bulgular

İki yıl süresince akut karın ağrısı nedeniyle değerlendirilip ayırıcı tanı amacıyla hastaneye yatırılan hastalardan tetkikler sonucunda hipofizer yetersizliği saptanan 5 hastanın verilerine ulaşıldı (Tablo 1).

Hastaların yaşları 57-80 arasında değişmekteydi (ortalama 68.6), 1 erkek (%20) ve 4 kadın (%80) hasta mevcuttu. Hastaların hepsikarın ağrısı bulantı ve kusmayla hastaneye başvurmıştu. Hastaların 2'sinde (%40) bilier kolik, 2'sinde (%40) peptikulus aktivasyonu, 1'inde ise (%20) paralitik ileus saptandı. Tüm hastalara batın USG yapıldı. Bilier kolik saptanan hastaların batın USG'sinde taş ve çamur tespit edildi. İleuslu hastanın USG'sinde ise kolonik anslarda distansiyon tespit edildi.

Hastaların hepsinin hormon testlerinde santral hipotiroidi düşündüren bulgular mevcuttu. Bu nedenle ön hipofiz hormonları bakıldı. Hastaların tümünde kortizol değerleri 5 µg/dL'in altındaydı. Hastaların tümüne kortizol yetmezliği ve hipotiroidi nedeniyle tedavi verildi ve diğer hormon replasmanı tedavileri gerek görülmedi. Tedavi sonrası tüm hastaların semptomları düzeldi.

Hipofizer yetersizliğin etyolojisinin araştırılması amacıyla çekilen Hipofiz MR'da 1 hastada mikroadenom (%20), 1 hasta makroadenom (%20), 1 empty sella (%20), 2 parsielempty sella (%40) saptandı. Mikroadenomu olan hasta nonfonksiyone adenom olarak düşünüldü makroadenomu olan hastanın ise prolaktin düzeyi yüksekti fakat hastanın optik kiazmaya basısı olması ve periferik görme alanının etkilenmesi nedeniyle bir üst merkeze cerrahi tedavi açısından refere edildi.

Tartışma

Akut karın ağrısı tüm hekimlerin sıklıkla karşılaşabileceği durumlardan biridir ve yaklaşım çok önemlidir. Akut karın ağrılı hastayı değerlendirirken anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji tetkikleri önem teşkil eder. Karın ağrılarının nedeni sıklıkla karın içi organların travma dışı hasara uğramasıdır. Özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı nedenleri multifaktöryel olabilmektedir. Özellikle bu popülasyonda bu faktörler yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle özellikle yaşlı kişilerdeki karın ağrısına multidisipliner yaklaşmak hastanın hayatını kurtarabilir (1-6).

Hipofiz ve hipotalamus birlikte diğer endokrin organların kontrolünde anahtar rol oynayan ve hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak birbiriyle ilişkili iki önemli endokrin organdır. İnsanın normal yaşamının idamesinde çok geniş ve henüz keşfedilmemiş önemleri vardır (7-13). Erişkinde hipofiz yetersizliğinin en sık sebepleri nonsekretuar hipofiz adenomları, Sheehan sendromu, laktotrop adenomlar ve idyopatik olarak gösterilmekle birlikte hipofiz dışı tümörler, enfeksiyon ve travmalar da etyolojide rol alabilirler (14).



Tablo 1. Karın ağrısıyla ortaya çıkan hipofizer yetersizliği olan hastaların özellikleri

Hasta	57 yaş /♀	80 yaş/♀	74 yaş/♀	68/♀	64/♂
Yakınma	Karın ağrısı, bulantı, Kusma	Karın ağrısı, bulantı, Kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma
ACTH* (pg/mL) (0-46)	5	21.9	16.2	28.2	15.2
Kortizol (µg/dL)(5.7-19.4)	0.97	2.4	4.5	4.9	1.74
Na,K (mEq/L) (136-146, 3.5-5.1)	138/3.9	141/4.9	145/4.08	135/3.9	138/4
FSH** (mIU/mL) ♀26.72-133.41 ♂0.95-11.95	37.98	1.32	1.85	2.93	1.79
LH*** (mIU/mL) ♀5.16- 61.99 ♂0.57-12.07	31.25	0.921	0.897	0.702	0.94
E2 (pg/mL) ♀10-28 ♂11-44	<10	<10	13.5	<10	-
Total Testeron ♀<2,♂4-32	-	-	-	-	3.15
Prolaktin (ng/mL) (5.18-26.53)	23.03	18.2	13.1	97.14	7.2
TSH**** (mIU/mL) 0.35-4.94	0.17	0.31	0.96	0.30	0.96
sT3,ST4 (pg/mL)(1.71-3.7, 0.7-1.48)	2.29,1.41	1.45,0.71	0.25,0.4	1.42,0.64	1.05,<0.40
Tiroid USG	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipofiz MR	Mikroadenom	Parsiyel empty sella	Parsiyel empty sella	Makroadenom	Empty sella
Batın USG	Normal	Safra kesesinde çamur görünümü	Kolelithiasis	Renal basit kortikal kist	Kolonik anslarda distansiyon
Cerrahi Tanı	Peptik ulcus (Medikal tedavi, 3 gün hastane yatışı)	Bilier kolik (Medikal tedavi,5 gün hastane yatışı)	Bilier kolik (Medikal tedavi,7 gün hastane yatışı)	Peptik ulcus (Medikal tedavi,3 gün hastane yatışı)	Paralitik ileus (Medikal tedavi, 10 gün hastane yatışı)

*Adrenokortikotropik hormon, **Folikülstimülant hormon, ***Lüteinizan hormon ****Tiroid Stimülant Hormon

Biz bu çalışmada genel cerrahi servisinde yatışı yapılan ve hipofizer yetmezliğin de eşlik ettiği karın ağrısı olan hastalarımızı inceledik. Bu beş hastanın 3'ü (%60), (≥ 65 yaş geriatrik popülasyon kabul edilirse (15)geriatrik popülasyondaydı. Diğer hastalarda bu yaş grubuna yakın hastalardı. Hastaların hepsi karın ağrısı bulantı ve kusma şikayetleri ile genel cerrahi servisine yatırılmıştı ve bu yakınmalarını açıklayacak cerrahi patolojileri vardı. Tetkikleri sırasında

santral hipotiroidiyi düşündüren bulguları olunca endokrinoloji tarafından değerlendirilerek hipofizer yetersizlik tanısı kondu.

Hipopituitarizm klinik olarak sinsice ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon ya da travma gibi strese neden olan bir durumla ilişkilidir. Ön hipofiz hormonlarının eksikliği ile ortaya çıkabilir ve klinik görünüm etiyolojik nedenin şiddeti, yaygınlığı ve süresine bağlı değişiklikler gösterir. Fakat pituitar apopleksi de denilen akut hemorajik infarkt gibi akut



yetersizliğe neden olan durumlar da olabilir. Hipofizer yetersizlikte temel olarak ikincil adrenal yetersizlik gelişmektedir. Adrenal yetersizlik adrenal kriz gibi ciddi bir durumla karşımıza çıkabilir. Tanı klinik ve laboratuvarla konulmaktadır(16,17). İncelediğimiz hastaların hormon yetersizliklerinin klinik olarak aşikar hale gelmesi hastaların kolelithiasis, peptik ülser ve ileus gibi bir stresle maruz kaldığı durumlar meydana geldiğinde ortaya çıktı. Hipofizer yetersizlik daha çok yaşlılarda mı ortaya çıkmaktadır yoksa abdomen patolojileri daha ileri yaşlarda daha sıklaştığı için ayrı bir stres kaynağı olmaktadır gerçek bir araştırma konusudur.

Hastaların ikisinde parsiyel olmak üzere 3'ünde empty sella (%75), 1'inde mikroadenom (%25) ve 1'inde makroadenom (%25)tespit edildi. Adenomlar mikro ya da makroadenom olarak tespit edilebilir ve fonksiyonel ya da non fonksiyonel olabilmektedir (18).Makroadenomu olan hastanın optik kiazmaya basısı ve periferik görme alanı etkilendiği için operasyona yönlendirildi.

Tüm hastalara tiroidreplasman tedavisi ve stresli durumlarda kullanmak üzere steroid tedavisi uygulandı. Kolelithiasisi olan hastalara elektifkolesistektomi planlandı. Peptikulus aktivasyonu olan hastalara proton pompa inhibitörü tedavisi verildi. Hastaların hiçbirine acil cerrahi müdahale gerekmedi. Erken steroidve tiroid tedavisinin başlanması hastaların hızlı iyileşmesini sağladı. Hastaların hastane yatışları 3-10 gün arasındaydı ve hiçbir hastaya bu süreç içinde operasyon yapılmadı.

Paralitikleus durumu hipotiroidinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (19). İleus durumunda ayırıcı tanı çalışmalarında etyoloji araştırılırken mutlaka tiroid testlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bizim incelediğimiz hasta grubunda bir hastanınparalitikleus durumunun etyolojisi araştırılırken santral hipotiroidisinin olduğu tespit edildi.İleusu olan hasta steroid ve arkasından tiroid hormon replasmanı ve destek tedavisi uygulandı. Hasta tedavi sonrası tamamen düzeldi.

Sonuç olarak özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı etyolojisi araştırılırken nedenlerin multifaktöryel olabileceği unutulmamalıdır. Yaşlı nüfusta hastalıklar daha çok mortaliteye neden olmaktadır. Bu hastalara hem hızlı hem de

sistematiik yaklaşım gereklidir. Ayrıca multidisipliner yaklaşım, doğru, hızlı tanı yanında tedavinin de gecikmesini önlemektedir. Bizim buradaki çalışmamızda multidisipliner yaklaşım sayesinde bir hastanın doğrudan santral hipotiroidiye bağlı paralitikleus olduğunu tespit ettik. Hastaların karın ağrılarının etyolojisinin belirlenmesindeki süreçte saptanan santral hipotiroidi bulguları bizi tanıya yöneltten en önemli etken oldu. Yine diğer hastaların da karın ağrısına neden olacak cerrahi bir nedenleri olmasına rağmen; stresle tetiklenen hipofizer yetersizlik durumlarında olduğunu belirledik. Hastalar hormon replasmanlarıyla tamamen iyileştiriler.

Akut karın tablosunun ayırıcı tanısında hipofizer yetmezliğinde olabileceği akılda tutulmalıdır. Böylelikle özellikle geriatrik yaş grubundaki hastalarda gereksiz laparatomiler engellenerek cerrahiye bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilmektedir. Hasta sayısının az olması ve çalışmamızın retrospektif özellikte olması çalışmamızın limitasyonlarından. Karın ağrısı ve hipofizer yetmezlik ilişkisini inceleyen vaka sayısı daha fazla prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acuteabdominalpain in adults. Am Fam Physician 2008 1;77:971-8
2. Abdullah M, Firmansyah MA. Diagnostic approach and management of acute abdominal pain. Acta Med Indones 2012 Oct;44:344-50
3. Mustafa Turan, Metin Şen, Ayhan Koyuncu, Cengiz Aydın, Kürşat Karadayı ,Emel Canbay.Yeni gelişmeler ışığında akut karın. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 24 : 45 – 52, 2002
4. Yeh EL, McNamara RM. Abdominal pain. ClinGeriatrMed 2007 May;23(2):255-70
5. Murphy KP, Twomey M, McLaughlin PD, O'Connor OJ, Maher MM. Imaging of Ischemia, Obstruction and Infection in the Abdomen. Radiol Clin North Am 2015 ;53:847-869
6. Kumar S, Khanna S, Roy A, Gupta SK. An unusual cause of hemoperitoneum: case report with review of literature. Int J Surg Case Rep 2015 3;12:120-122.
7. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism.Pituitary 2006;9:335-42
8. Schmidt DN, Wallace K. How to diagnose hypopituitarism. Learning the features of secondary hormonal deficiencies. Postgrad Med 1998 ;104:77-8, 81-7
9. Taner Bayraktaroğlu, AdilAzezli. Hipopituitarizm ve Replasman Tedavisi. Türkiye Klinikleri J MedSci 2007;27:247-60



10. Weiss RE. Hypopituitarism: Emergencies. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2012 Jul 21
11. Muhammet Emin Erdem, Seydahmet Akın, Ersin ÇetİN, Mustafa Tekçe, Mehmet Allıustaoglu. Hipofizer yetmezlik ve Hashimoto tiroiditinin birlikte görüldüğü bir olgu Göztepe Tıp Dergisi 29:62-65, 2014
12. Musumeci G, Castorina S, Castrogiovanni P, Loreto C, Leonardi R, Aiello FC, Magro G, Imbesi R. A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-fetal and later development. Acta Histochem 2015 ;117:355-366
13. Boellis A, di Napoli A, Romano A, Bozzao A. Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features. Insights Imaging 2014 ;5:753-62
14. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, ve ark. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. Endocrine 2014 ;47:198-205
15. Carpenter CR, Avidan MS, Wildes T, Stark S, Fowler SA, Lo AX. Predicting geriatric falls following an episode of emergency department care: a systematic review. Acad Emerg Med 2014 ;21:1069-82
16. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. Pituitary 2008;11:147-54
17. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 2003;26:74-82
18. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, Jouanneau E, Vidal-Trécan G, Chanson. Management of non functioning pituitary incidentaloma. Ann Endocrinol (Paris) 2015 Jun 5
19. Rodrigo C, Gamakaranage CS, Epa DS, Gnanathasan A, Rajapakse S. Hypothyroidism causing paralytic ileus and acute kidney injury - casereport. Thyroid Res 2011 8;4:7



Synchronous Bilateral Seminoma Role of Radiotherapy

Senkron Bilateral Seminomda Radyoterapinin Yeri

Mehmet Faik Çetindag¹, Yasemin Benderli Cihan²

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.02.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 14.07.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.70883

ÖZET

Senkron bilateral seminom, tüm testis tümörlerinin %1-2.8'sinde görülür. 33 yaşındaki hastaya senkron bilateral klasik tip seminom tanısı konuldu. Evre T₁N₂S₀ tanısıyla bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodlarına 24.5 Gy, kalan testis dokusuna 20 Gy ve sol paraaortik lenf nodu bölgesine ek doz 10.8 Gy radyoterapi verildi. Hasta 26 aydır remisyonda izlenmektedir. Bu makalede, senkron bilateral klasik tip seminomlu vakada radyasyon tedavisinin yeri, etkinliği ve önemi tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: testis tümör, seminom, senkron, radyoterapi

ABSTRACT

Synchronous bilateral seminoma is encountered in 1.0-2.8% of all testicular tumors. A 33-year old patient was diagnosed as bilateral synchronous seminoma of classical type. The stage of the disease was T₁N₂S₀. Radiotherapy was delivered with a dose of 24.5 Gy to bilateral pelvic and paraaortic lymph nodes whereas 20Gy to residual testicular tissue on the left; in addition, radiotherapy was delivered with a dose of 10.8Gy to paraaortic lymph node region. The patient has been in remission for 26-months. Here, we presented a case with synchronous bilateral seminoma of classical type and discussed effectiveness and value of radiation therapy.

Keywords: testicular tumor, seminoma, synchronous, radiotherapy

Giriş:

Testis tümörü erkek cinsiyetin malign tümörlerinin %1'ini oluşturur (1). Nadir görülmesine rağmen 15-35 yaş grubundaki erkeklerin en sık görülen kanseridir. En sık görülen histolojik tip seminomdur (2). Senkron tümörlerin görülme sıklığı %1-2.8 arasında değişir (3).

Testis tümörlerinden seminomlar solid tümörlerin en iyi tedavi edilen tiplerinden biridir. Etkin teşhis yöntemleri, tümör belirleyicilerdeki ilerlemeler, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ve Sisplatin'e dayalı kemoterapi rejimleri sayesinde hasta yaşam sürelerinde belirgin iyileşmeye neden olmuştur (2-4).

Hastalığa yaklaşım yaygınlık, hastanın genel durumu ve histolojik tipe göre belirlenir. Seminomlarda düşük metastatik potansiyel ve

yüksek radyosensitivite nedeniyle uzun yıllardır tedavi başarı ile uygulanmaktadır (5). Bu yazıda, senkron bilateral seminomlu olgunun klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları, radyoterapinin yeri ve klinik sonuçları sunuldu.

Vaka Sunumu:

Otuzüç yaşındaki hasta son iki yıldır özellikle sol testiste fazla olan ve giderek artan şişlik ve ağrı şikâyeti ile başvurdu. Öz geçmişinde 14 yıl önce bilateral varikosel nedeni ile opere idi. Skrotal ve renkli dopler USG incelemede bilateral kitle rapor edildi. Alt abdomen MRG'de sol testiste 54x35 mm, sağ testiste 34x22 mm kitle tespit edildi. Serum LDH,



BHCG, AFP, testesteron ve LH düzeyleri normaldi. Abdominopelvik tomografisinde bilateral paraaortik alanda, en büyüğü sol paraaortik bölgede 25 mm olan lenf nodları izlendi. Toraks tomografisinde patolojiye rastlanmadı. Bilateral testis tümörü ön tanısı ile inguinal sola total, sağ parsiyel orşiektomi uygulandı. Patoloji raporunda iki testiste klasik seminom, bilateral rete testis invazyonu, parsiyel orşiektomi materyali cerrahi sınırında testiküler intraepitelyal neoplazi görüldüğü rapor edildi. Sonuçlarla evre IIB olarak ($T_1N_2S_0$) olarak değerlendirilen ve cerrahi sınırda intraepitelyal neoplazi mevcut olan hastaya pelvik-paraaortik bölge ve testise yönelik radyoterapi uygulandı. Paraaortik ve bilateral pelvik lenf nodlarına 24.5 Gy, kalan testis dokusuna ise 20 Gy radyoterapi uygulandıktan sonra, sol paraaortik lenf nodu bölgesine ek doz 10.8 Gy verildi. Tedavi sırasında grade 1 gastrointestinal toksisite haricinde önemli bir yan etki gözlenmedi. Olgu hastalık kontrolü ve androjen yetmezliği açısından yakın takibe alındı. Hasta 26 aydır remisyonunda izlenmektedir.

Tartışma:

Günümüzde testis tümörlerinin %95'inden daha fazlası şifa ile tedavi edilmektedir. Bu nedenle tedavisi en pozitif ürolojik kanserlerdendir. Bilateral testis tümörü tedavisinde bilateral radikal orşiektomi hala altın standarttır (2). Seçilmiş kısıtlı sayıdaki vakalarda radikal orşiektomiye alternatif olarak testisi koruyucu cerrahi uygulanabilir. Böylece fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik açıdan radikal cerrahiye oranla daha az hasar ortaya çıkması, özellikle hormon replasman tedavisine ihtiyaç kalmaması hedeflenir (3). Kalan testis dokusunda germ hücreli tümörlerin öncül lezyonu olarak kabul edilen karsinoma in situ bulunması veya ileride kanser gelişme riski nedeniyle kalan testis dokusuna radyoterapi önerilmektedir. Önerilen 18-20 Gy lokal testis Radyoterapisi lokal rekürrens ihtimalini ortadan kaldırmak için gerekli dozdur. Bu doz aralığında yeterli androjen hormonu seviyeleri korunurken kalıcı azospermi ve infertilite oluşmaktadır (3,6). Adjuvan radyoterapi, seminomun radyosensitif bir tümör olması sebebi ile, dünyada halen kabul gören tedavi seçeneğidir. Nüks oranını %15-20'lerden %3-4'lere kadar düşürmektedir. Evre 2A seminom

vakalarında radyoterapi kemoterapiye tercih edilirken evre IIB vakalarda kemoterapi ön plana çıkmaktadır. Standart tedavi iki faz halinde yapılır. İlk fazda bilateral ana iliak, aynı taraf eksternal iliak, parakaval ve sisternal şiliyi içine alan paraaortik bölgeyi kapsamalı ve günlük 2 Gy fraksiyonlar da toplam doz 20 Gy olarak reçete edilmelidir. İkinci fazda gross tümör volümüne 2 cm margin verilerek elde edilen küçültülmüş alanlara 10-16 Gy olmalıdır. Evre 2 seminomda orşiektomi sonrası yapılan radyasyon tedavisi ile 5 yıllık yaşam oranı %70-92 arasındadır. Yeni tekniklerle nüksüz sağkalım evre 2A için %95, evre 2B için %89 olarak bildirilmektedir (6,7).

Literatür gözden geçirildiğinde bu olgu senkron bilateral klasik seminomun nadir görülmesi ve tedavi yaklaşımının farklı olması nedeni ile önemli bulundu. Seminomanın radyosensitif olmasından dolayı, cerrahi sınırda tümör hücrelerinin görülmesi ve lenf nodu tutulumunda radyoterapinin etkili olabileceği düşünüldüğünden kalan testis dokusu, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodlarına adjuvan radyoterapi başlandı.

Sonuç:

Senkron bilateral testis tümörü nadir görülen bir hastalıktır. Seminom en sık görülen histolojik alt tipidir. En sık 30-40 yaş erkeklerde görülür. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve ileri evre hastalarda kemoterapi önerilir.

Referanslar:

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2012, American Cancer Society, Atlanta, Ga, USA, 2012.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol 2011; 60: 304-19.
3. Bazzi WM, Raheem OA, Stroup SP, Kane CJ, Derweesh IH, Downs TM. Partial orchiectomy and testis intratubular germ cell neoplasia: World literature review. Urol Ann 2011; 3: 115-8. Sarıcı H, Telli, Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. Turkish Journal of Urology 2013; 39(4): 249-52.
4. Zequi Sde C, da Costa WH, Santana TB, Favaretto RL, Sacomani CA, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. BJU Int 2012; 110: 1102-9.
5. Jones D, Ester E, Leavitt D, et al. Adjuvant radiotherapy for synchronous bilateral testicular





AOT

ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Olgu sunumu

130

seminoma: A case report and a review of the pertinent literature. Case Reports in Urology.

6. Stenberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25: 435-449.



Case Report: Malign Periferal Nerve Sheath Tumor

Vaka Sunumu: Malign Periferal Sinir Kılıf Tümörü

Onur Varış¹, Güray Togrul², Murat Arıkan², Murat Aydın³

¹Of Devlet Hastanesi, Trabzon

²Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

³Suhut Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.02.2015 Dergiye Kabul Tarihi:28.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.39358

ÖZET

Malign periferal sinir kılıf tümörleri (MPSKT) sık rastlanılan tümörlerden değildir. Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Patolojik tanısı MPSKT olan olgunumuza cerrahi eksizyon yapıldı

Anahtar Kelimeler: malign periferal sinir kılıf tümörü, çoklu, cerrahi tedavi

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPSKT) are not of common tumors. Except the perineural cell differentiation are very aggressive tumors and a poor prognosis. Surgical excision was performed with our case MPSKT pathological diagnosis.

Keywords: Malignant peripheral nerve sheath tumors, multiple, surgery

Giriş

Malign periferal sinir kılıf tümörleri (MPSKT) sık görülen tümörler değildir. Tüm yumuşak doku tümörlerinin %5'ini oluştururlar. MPSKT'lerinin yaklaşık olarak üçte ikisi nörofibromlardan gelişir, özellikle de nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile birlikte olan pleksiform nörofibromalardan (%4-5) gelişmektedirler. İkinci sıklıkta ise periferik sinirlerden (de novo) kaynaklanırlar. %11 oranında ise dışardan radyasyona maruz kalan vücut kısımlarında ortaya çıkarlar. Nadir olarak ise klasik schwannomalardan, ganglionöroblastoma/ganglionöroma'dan ve feokromasitoma'dan da geliştiği bildirilmiştir (1).

Epinörium veya periferik siniri besleyen vasküler yapılardan köken alanlar haricindeki tüm malign periferik sinir tümörleri veya sinir kılıfı farklılaşması gösteren tüm malign tümörlere malign periferik sinir kılıfı tümörü denir. Vakaların yarısı NF1 ile ilişkilidir (1). WHO sınıflandırmasına göre Grade 3 veya 4'e tekabül ederler. Ekstremitelerde ağrısız şişlik, hareket kısıtlılığı, uyuşma yanma ya da içnelenme gibi semptomlara neden olabilir.

Tümör kendini nörolojik defisit ile beraber veya nörolojik defisit olmadan progresif olarak büyüyen yumuşak doku kitlesi olarak göstermektedir. Spinal tümörlerde ise genellikle radiküler ağrı eşlik etmektedir (1). Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç MPSKT'leri çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Hastaların %60'ı hastalık sebebiyle ölmektedir.

Yazımızda 78 yaşında erkek hastanın sol gluteal bölge ve sağ crurisinde görülen malign periferal sinir kılıf tümörü vakası tartışıldı.

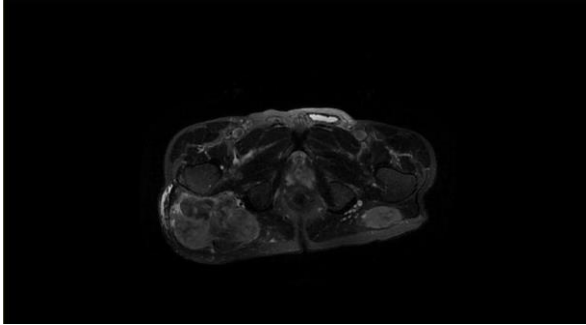
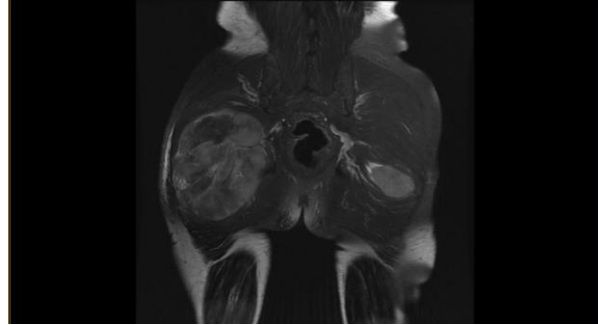
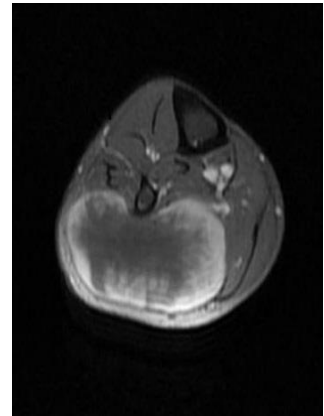
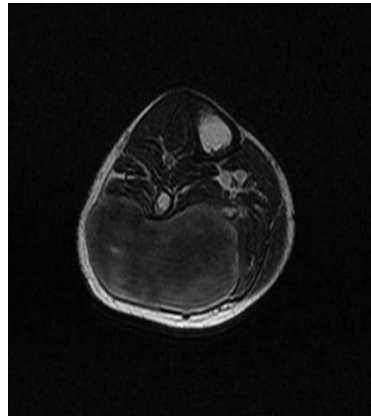
Olgu

78 yaşında erkek hasta (kendisi 83 yaşında olduğunu ifade ediyor) sol kalçada şişlik şikayeti ile başvurdu. Öncesinde herhangi bir travma öyküsü yoktu. Hastanın herhangi bir sistemik hastalığı yoktu. Öncesinde radyoterapi ya da malignite öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde; sol gluteal bölgede yaklaşık 25x20 cm'lik, sağ gluteal bölgede 15x10 cm'lik sert, fikse, dokunmakla ağrısız kitle mevcuttu. Rutin kan tetkikleri anormal bir bulgu yoktu. Çekilen direk grafilerde yumuşak doku şişliği haricinde kemik yapılar tamamiyle normaldi. Hasta



malignite açısından tarandığında çekilen abdomen MR'de (manyetik rezonans görüntüleme); bilateral gluteal sağ 13x8 cm, sol 23x19 cm, sağ uyluk proksimal posteriorunda 25x22 cm, medialde 18 mm ve L1 de 1cm'lik metastaz bulgularına rastlandı (resim1). Daha sonra hastaya sağ cruris MR çekildi. Çekilen MR'da; gastrocnemius lateral başı 1/3 orta kısmında 76x48x98 mm kitle

mediyalinde 9 mm iki adet lezyon tespit edildi (resim2). Çekilen lomber MR'da; L1-L2 düzeyinde paravertebral kitleler, çekilen toraks BT'de (bilgisayarlı tomografi); sağ akciğerde (AC) 15x13 mm sol AC alt lobda 12 mm parankimal nodüller (met) ve amfizem saptanırken, karaciğer (KC) sağ lob segment 8'de 6 mm'lik nodül tespit edildi (resim 3).

**Resim 1****Resim 2****Resim 3**

Hastaya cerrahi operasyon planlandı. Yapılan ilk operasyonda sağ gluteal bölgedeki kitle çıkarıldı ve sol gluteal bölgedeki kitleden biyopsi alındı, biyopsi sonucu MMT (malign

mezanşimal tümör) high grade olarak geldi. Multisentrik malign periferik sinir kılıf tümörü düşünülen hastada daha sonra ikinci bir seansta sol gluteal ve sağ cruristeki kitle eksize edildi

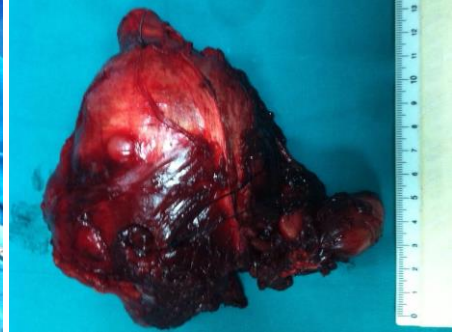


(resim4). Operasyon sonrası patolojik tanı malign mezanşimal tümör grade 3 şeklinde idi. Klinik ve preparat değerlendirmeleriyle multisentrik malign periferik sinir kılıf tümörü tanısı konuldu. Hastada postoperatif nörolojik bir defisit gelişmedi.

Akciğer ve karaciğerdeki lezyonlar metastaz olarak değerlendirildi. Akciğerdeki lezyonlar için göğüs cerrahisi ile konsülte edildi.

Lezyonların çok sayıda olması nedeniyle metastazektomi düşünülmeydi. Hastaya kemoterapi planlandı ve hasta şuan kemoterapi alıyor.

Lomber vertebradaki kitle küçük olduğu ve semptomatik olmadığı için cerrahi uygulanmadı. Lomber bölge ve her iki gluteal ve crurise radyoterapi planlandı.



Resim 4

Tartışma

MPSKT primer olarak yetişkinlerde 30 ile 60'lı yaşlar arasında görülür. NF1'e bağlı gelişen MPSKT tümörleri (28-36 yaş) ise sporadik vakalara göre (40-44 yaş) bir on yıl daha erken yaşta görülürler. Çocukluk ve adolesan döneminde görülmeleri sık değildir. 6 yaşın altındaki çocuklarda ise görülmesi nadirdir. MPSKT'leri bayanlarda erkeklere oranla biraz fazla görülmektedirler (1). Bizim olgumuz görüldüğü yaş açısından tipik değildir.

Büyük ve orta büyüklükteki sinirlerde küçük sinirlere oranla daha fazla görülür. En sık kalça ve bacakta, brakial pleksusta, üst kolda ve paraspinal bölgede görülür. Siyatik sinir tutulumu sık görülür. Kranial sinir tutulumu nadirdir ancak 5. kranial sinir, 8. kranial sinire oranla daha fazla tutulur. Trigeminal sinir schwannomundan köken alan bildirilmiş tek bir vaka dışında kranial sinirlerden gelişen MPSKT'leri kranial sinirden primer olarak gelişmektedir. Sadece bir tek intraserebral MPSKT vakası bildirilmiştir (1). Bizim vakamızda herhangi bir spesifik sinir izole edilemedi.

Radyolojik bulguları yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibidir. Homojen olmayan kontrast tutulumu ve irregüler kontur yapısı ile invazyon düşündürülen bir görüntü

verirler. Komşu yumuşak dokuya infiltrasyonları çoğunlukla daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme veya BT'de irregüler sınırlarının görülmesi infiltratif oldukları izlenimi verir ancak görüntüleme yöntemleri ile malign-benign ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır (1). Nörofibromatozis vakalarından benign tümörleri malign olanlardan ayırt etmek için Galyum-67 sitrat sintigrafi tetkiki kullanılmıştır (2).

Kaba görüntüsü globoid veya füziform olabilir, içi sert veya sıkı olan yalancı kapsüllü bir tümördür. Geniş veya orta büyüklükte bir sinirle bağlantısı olması tipiktir. Kesit yüzeyi krem renginde veya gri renktedir, nekroz odağı vardır, kesit yüzeyinde bazen geniş bir alanı kaplayan hemoraji de olabilir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu 5 cm'den büyüktür ve sıklıkla 10 cm'den daha büyük olduğu görülebilir (1) Bizim olgumuzda tümör çok odaklı ve çok daha büyüktü.

Malign triton tümör; rabdomyosarkomatöz farklılaşma gösteren MPSKT'lerini tanımlar. İnsidansı glandüler MPSKT'lerinden üç veya dört kat daha fazladır. 100'den fazla olgu bildirilmiştir. Hastaların %60'ında NF1 vardır. Malign triton tümörlerin prognozu kötüdür. 2 yıllık sağkalım %33, 5 yıllık sağkalım ise %12 olarak bildirilmiştir (1).



İmmünohistokimyasal olarak MPSKT'lerinin %50-70'ı dağınık olarak S-100 proteini eksprese etmektedir. Vakaların çoğunda p53 immün boyaması pozitifdir (hatırlatma: nörofibromalardan p53 ile immün boyama azdır). Tam aksine diğer seçilmiş hücre siklusu düzenleyici proteinlerle boyanma ise nörofibromalarda fazla MPSKT'lerinde ise azdır (1).

Bizim olgumuzun immünohistokimyasal çalışmasında aktin, S-100, desmin, CD30, myogloblin, CK, HHF35, Myo-D1 ile boyanma olmamıştır.

Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç MPSKT'leri çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Hastaların %60'ı bu hastalık sebebiyle ölmektedir. Paraspinal lezyonları olanlarda mortalite daha fazladır (%80), anjiosarkomu olanlarda ise mortalite %100'dür. Genel olarak 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %34 ve %23 olarak bildirilmiştir. MPSKT'leri düşük grade ile yüksek sellularite, yoğun mitotik aktivite ve nekroz gösteren ileri gradeler arasında yaygın bir patoloji gösterebilirler. Histolojik grade ile sağkalım arasında bir ilişki gösterilememiştir (1).

MPSKT'leri çoğunlukla hematojen yolla akciğere metastaz yapmaktadırlar. Spinal kanala uzanan tümörler, geniş sınırlarla rezeksiyon mümkün olmadığından, daha kötü prognoz göstermektedirler. Nadiren bu hastalar önce akciğer, kemik, karaciğer ve/veya dalak metastazları ile prezente olurlar (1).

Tedavide tümörün etraf dokularıyla beraber sağlam sınıra kadar geniş olarak rezeke edilmesi genellikle distal ekstremiteler yerleşimli MPSKT'lerde mümkün olmaktadır. Tümörün geniş rezeksiyonunun mümkün olmadığı durumlarda ve özellikle tutulan uzuvda ileri derecede fonksiyon kaybı olan hastalarda amputasyon endikasyonu vardır (4).

Ekstremiteler amputasyonuna karşı olan programlarda tümör etrafındaki yumuşak dokularda tümör negatif sınırlara ulaşıncaya kadar geniş olarak rezeke edilir. Rezeksiyonu takiben implante edilen radyoaktif rodlar aracılığıyla lokal radyoterapi yapılır ve tedaviye dışardan uygulanan radyoterapi ile devam edilir. Son yayınlarda en blok tümör rezeksiyonunun neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi ile beraber yapıldığında daha

radikal yaklaşımlar ile aynı sonuçları verdiği bildirilmiştir (5, 6).

Radyasyonun lokal rekürrensi azalttığı gösterilmiştir ve bu nedenle postoperatif dönemde radyasyona mümkün olduğu kadar erken başlanması önerilmektedir (3,7).

Sonuç

Sonuç olarak MPSKT'leri sık görülen tümörler değildir. Tüm yumuşak doku tümörlerinin %5'ini oluştururlar. Bizim olgumuzda tümörlerin multiple odaklı olması ve oldukça büyük olması ile benzer diğer vakalardan ayrılmaktadır. Ayrıca köken aldığı bir sinir tespit edilememiş olması ve postoperatif nörolojik defisit olmamasıyla da farklıdır. Ekstremiteler amputasyonunun istenmediği durumlarda tümör etrafındaki yumuşak dokularda tümör negatif sınırlara ulaşıncaya kadar geniş olarak rezeke edilir.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi

Referanslar

- 1- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. P Kleihues, WK Cavenee (Eds.). Woodruff JM, Kourea HP, Louis DN, Scheithauer BW. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). IARC Press, Lyon, 2000, sayfa 172-174.
- 2- Wilkins RH, Rengachary SS; Neurosurgery. Belzberg AJ, Campbell JN Neoplasms of Peripheral Nerves Second edition volume III- 3216-3223
- 3- Gachiani J, Kim D, Nelson A, Kline D. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007 Jun 15;22(6)
- 4- Kar M, Deo SV, Shukla NK, Malik A, DattaGupta S, Mohanti BK, Thulkar S. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST)—clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol. 2006 Aug 22;4:55.
- 5- Angelov L, Davis A, O'Sullivan B, Bell R, Guha A. Neurogenic sarcomas: experience at the University of Toronto. Neurosurgery. 1998 Jul;43(1):56-64; discussion 64-5.
- 6- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. Cancer. 2003 May 15;97(10):2544-53
- 7- Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, Luksch R, Terenziani M, Cefalo G, Massimino M, Gandola L, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Nov-Dec;21(6):509-13.



Primary Leiomyosarcoma of Paratesticular Region: Very Good Response to Chemotherapy for Intraabdominal Metastases

Paratestiküler Bölgenin Primer Leiomyosarkomu: Karın İçi Metastazlar İçin Verilen Kemoterapiye Çok İyi Yanıt

Ayşe Gök Durnalı¹, Necati Alkış¹, Raziye Yazıcı², Kaan Helvacı¹, Murat Vural³, Berna Öksüzöglü¹

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

²Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Konya, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi:27.03.2016 Doi: 10.5505/aot.2015.76588

ÖZET

Skrotal leiomyosarkoma nadiren görülür ve paratestiküler veya intratestiküler olabilmektedir. İki yıl önce paratestiküler leiomyosarkoma nedeniyle opere edilmiş olan 18 yaşında erkek hasta rezeke edilemeyen intraabdominal metastazlarla bölümümüze başvurdu. Kombinasyon kemoterapi rejimeni (doksorubisin ve mesna korumasıyla birlikte ifosfamid) başlandı ve 6 uygulama sonrasında çok iyi parsiyel regresyon sağlandı. Bizim olgumuz, paratestiküler leiomyosarkomalı hastaların uzun dönem takiplerinin gerekli olduğunu ve metastatik durumda sistemik kemoterapinin çok etkili olabileceğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Metastaz, Paratestiküler leiomyosarkoma

ABSTRACT

Scrotal leiomyosarcoma is seen rarely and may be paratesticular or intratesticular. An 18-year-old male, operated for paratesticular leiomyosarcoma 2 years before, was referred to our department with unresectable intraabdominal metastases. Combination chemotherapy regimen (ifosfamide with mesna protection and doxorubicin) was started and very good partial regression was achieved after 6 cycles. Our case highlighted that long-term follow-up of the patients with the paratesticular leiomyosarcoma is required and systemic chemotherapy might be very effective in metastatic setting.

Keywords: Chemotherapy, Metastasis, Paratesticular leiomyosarcoma

Introduction:

Leiomyosarcomas are malignant soft tissue sarcomas arising anywhere from tissues containing smooth muscle. Scrotal leiomyosarcomas are seen rarely and may be paratesticular or intratesticular (1). Radical orchiectomy is standart treatment procedure and definitive diagnosis is made by histological examination of orchiectomy material, radiation therapy may be useful for locoregional microscopic disease (2,3). The role of chemotherapy is not well known. We report a patient with metastatic paratesticular leiomyosarcoma with very good response to palliative chemotherapy.

Case Report:

A 18 year-old man was referred to hospital with 2 week history of painless scrotal mass. He had no remarkable constitutional symptom. His pastmedical history was unremarkable except that he had a history of trauma of electrical shock 1 month ago. Physical examination revealed 6x5cm hard mass in left scrotum. Ultrasound scan of scrotum showed normal right and left testis and well circumscribed lesion with heterogeneous echogenicity on the left paratesticular region. Complete blood count, α -feto protein level, beta human chorionic gonadotropin level and biochemistry parameters were normal, except that lactate dehydrogenase level 578U/L (range 95-500). There was no metastasis on



chest and abdominal computerized tomography (CT) scans. A left radical orchiectomy was performed. Pathological examination of orchiectomy specimen was reported as leiomyosarcoma of paratesticular region. Macroscopically tumor was yellowish-white, fibrillar, solid and 6x5x5cm in size, it was separated from left testis by a fibrous capsule. The tumor did not involve spermatic funiculus, but epididymis was infiltrated by the tumor. There was plenty of mitosis and immunohistochemical staining revealed that the tumor was positive for smooth muscle actin. After orchiectomy there was no adjuvant treatment and follow up visit. Two years later, the patient was referred to our hospital with the complaint of abdominal pain for 2 months. Physical examination revealed a 15x12cm hard mass extending from epigastrium and left upper abdomen to the umbilicus. Abdominal magnetic resonance imaging showed a 19x12cm lobulated-septated kistic lesion, on left upper abdomen, pushing spleen, stomach, pancreas, vena cava inferior, superior mesenteric vasculature, splenic vein, transverse colon, left ureter, extending to paraaortic, aortocaval region. He underwent surgery. On surgical exploration, there was a mass, 25x20 cm in size, growing from retroperitoneal region; covering all abdominal main vasculature and descending colon; infiltrating intestinal structure, stomach, peripancreatic tissue and spleen. Complete surgical excision was impossible; partial colon resection, splenectomy, left nephrectomy, distal pancreatectomy and mass excision was done. There was gross residual mass on paraaortic, paracaval region. Pathological examination of resected material revealed leiomyosarcoma, with plenty of atypical mitosis, high grade tumor; on immunohistochemical staining desmin, vimentin and HHF 35 was positive. Postoperatively, abdominal computerized tomography showed a mass, 13x9cm in size, with somewhat similar feature to that of preoperative imaging (Figure 1). The chemotherapy regimen used for other soft tissue sarcomas was started: Ifosfamide 1800mg/m²/day on day 1-4 with mesna uroprotection and doxorubicin 60mg/m²/day on day 1, to be repeated every 3 weeks.

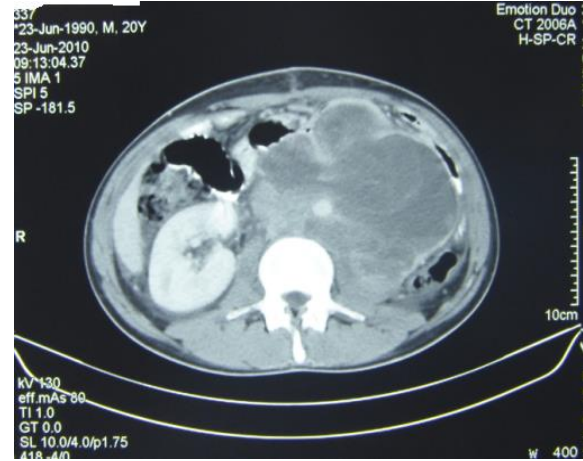


Figure 1. Abdominal computerized tomography taken postoperatively, showed a mass, 13x9 cm in size.

After first cycle of chemotherapy, febrile neutropenia episode and deterioration of renal function was developed, following cycles were given with dose reduction and with support of granulocyte-colony stimulating factor. Even during second cycle, there was evident symptomatic relief and regression in size of abdominal mass on physical examination. After 6 cycles of chemotherapy, there was very good partial regression on abdominal imaging (Figure 2). Two more cycles of same chemotherapy regimen was planned, but because of deterioration of renal function 2 cycles of doxorubicin (60mg/m²/day on day 1) and vincristin (2mg/day on day 1) per 3 weeks were given. After completion of chemotherapy, abdominal MRI showed only a few parailiac and paraaortic lymph nodes, the largest lymph node was 18x10mm in size and a parauretral glandular cyst on right ischioanal fossa. The patient continues follow-up visits for 45 months and on the last abdominal MRI, there is only parauretral gland cyst on right ischioanal fossa and there is no lymph node greater than 1cm in size, but he is suffering from renal failure.





Figure 2. Abdominal computerized tomography taken after 6 cycles of chemotherapy, showed very good partial regression.

Discussion:

Primary leiomyosarcoma of paratesticular region is seen rarely. In a series of 1583 adult soft tissue sarcomas, 14 patients (0.8%) had paratesticular sarcoma, 4 patients (0.25%) were paratesticular leiomyosarcomas, 5 rhabdomyosarcomas, 3 liposarcomas, 1 malignant fibrous histiocytoma, 1 undifferentiated sarcoma (1). In another study, histological subtypes of 7 adult paratesticular sarcomas were 2 leiomyosarcomas, 2 differentiated liposarcoma, 2 low-grade fibromyxoid sarcoma and one case undifferentiated pleomorphic sarcoma (4). In some studies, peak incidence of paratesticular leiomyosarcoma was in sixty and seventy decades (5,6). Leiomyosarcomas may arise from the spermatic cord, from the dartous layer of scrotum or from the epididymis. Most of

paratesticular leiomyosarcoma arise from soft tissues of spermatic cord (80-90%), originating from epididymis is seen rarely (3,7).

Because of low prevalence of this disease, there is limited knowledge about clinical course and management. The clinical course of paratesticular leiomyosarcomas determined by site, size, grade and evidence of metastasis (8,9). High grade tumors behave aggressively (10). Radical orchiectomy is the standart primary surgical procedure and adjuvant radiation therapy may be effective in controlling loco-regional recurrence (2,3,9). About adjuvant or palliative systemic chemotherapy, there is data only from soft tissue sarcomas at other sites of body, doxorubicin-based chemotherapy may be effective, but effect on overall survival is not shown (11). Our patient had grade 3 tumor, no adjuvant chemotherapy and no radiation therapy was given. Two years later, intraabdominal metastasis was developed and very good response was obtained from systemic chemotherapy regimen (doxorubicin and ifosfamide) also used for soft tissue sarcomas at other sites of body. As in our case, the clinician should be aware of nephrotoxicity during chemotherapy period, especially in patient with solitary kidney. In conclusion, paratesticular leiomyosarcoma is a rare disease, radical orchiectomy is accepted primary surgical treatment, adjuvant radiation therapy may be considered for controlling loco-regional microscopic disease. Due to the risk of recurrence long-term follow-up is required especially for high grade tumors, and for metastatic disease, systemic chemotherapy may be very effective.

References:

1. Russo P. Urologic sarcoma in adults. Urol Clin North Am. 1991;18:581-7.
2. Fagundes MA, Zietman AL, Althausen AF, Coen JJ, Shipley WU. The management of spermatic cord sarcoma. Cancer. 1996;77:1873-6.
3. Catton CN, Cummings BJ, Fornasier V, O'Sullivan B, Quirt I, Warr D. Adult paratesticular sarcomas: a review of 21 cases. J Urol. 1991;146:342-5.
4. Unlu Y, Huq GE, Ozyalvacli G, et al. Paratesticular sarcomas: A report of seven cases. Oncol Lett. 2015 Jan;9(1):308-312.
5. Russo P, Brady MS, Conlon K, et al. Adult urological sarcoma. J Urol. 1992;147:1032-6.
6. Fisher C, Goldblum JR, Epstein JI, Montgomery E. Leiomyosarcoma of paratesticular region. A clinicopathologic study. Am J Surg Pathol. 2001;25:1143-9.
7. Varzaneh FE, Verghese M, Shmooker BM: Paratesticular leiomyosarcoma in an elderly man. Urology. 2002;60:1112.
8. Folpe AL, Weiss SW. Paratesticular soft tissue neoplasms. Semin Diagn Pathol. 2000;17:307-18.
9. Haran S, Balakrishnan V, Neerhut G. A Rare Case of Paratesticular Leiomyosarcoma. Case Rep Urol. 2014;2014:715395.
10. Catton C, Jewett M, O'Sullivan B, Kandel R. Paratesticular sarcoma: failure patterns after definitive local therapy. J Urol. 1999;161:1844-7.
11. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue





AOT

ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Case Report

138

sarcoma of adults: meta-analysis of individual data.
Lancet. 1997;350:1647-54.



Calcified Cerebellar Ganglioglioma in an Adult Patient: Case Report

Erişkinde Kalsifiye Serebellar Gangliogliom: Olgu Sunumu

Necati Tatarlı¹, Özgür Şenol¹, Selçuk Özdoğan¹, Mehmet Tiriyaki¹, Yusuf Emrah Gergin¹, Dilek Yavuzer²,
Bilgehan Solmaz³, Tufan Hiçdönmez¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

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

³İstanbul Eğitim e Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.03.2015 Dergiye Kabul Tarihi:20.11.2015 Doi: 10.5505/aot.2016.92485

ÖZET

Gangliogliom, genellikle çocuklarda gözlenmekte olup, sinir sisteminin nadir tümörüdür. Hem nöronal hem de glial hücrelerden oluşan mikst tipte kitledir. Erişkin yaşta oldukça nadirdir. Sıklıkla supratentorial olarak yerleşim gösteren bu tümör, çok daha az sıklıkta serebellar olarak yerleşim gösterir. Genellikle kistik olan bu lezyon, oldukça az sıklıkta kalsifiye olarak izlenir. Başağrısı ve yürüme güçlüğü nedeniyle başvuran kırkaltı yaşındaki bayan olguda kalsifiye serebellar gangliogliom tespit edildi. Amacımız, erişkin yaşta görülen kalsifiye serebellar gangliogliom olgusunu sunarak, bu çok ender olarak rastlanan tümör lokalizasyonunu literatüre kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler: gangliogliom; kalsifiye gangliogliom; serebellar

ABSTRACT

Ganglioglioma, is commonly seen in children, is the rare tumor of the nervous system. This tumor is composed of a mixed type of neuronal as well as glial cells. It is very rare in adults. This tumor is often supratentorial showing the layout, much less often show as cerebellar location. This lesion, which is generally quite less frequently, showed as cystic and calcified tumors. Calcified cerebellar ganglioglioma was detected in forty-six-year-old female patient with headache and gait disturbance. Our goal is to present that calcified cerebellar ganglioglioma seen in adult patients, is to make the tumor localization rarely encountered.

Keywords: ganglioglioma; calcified ganglioglioma; cerebellar

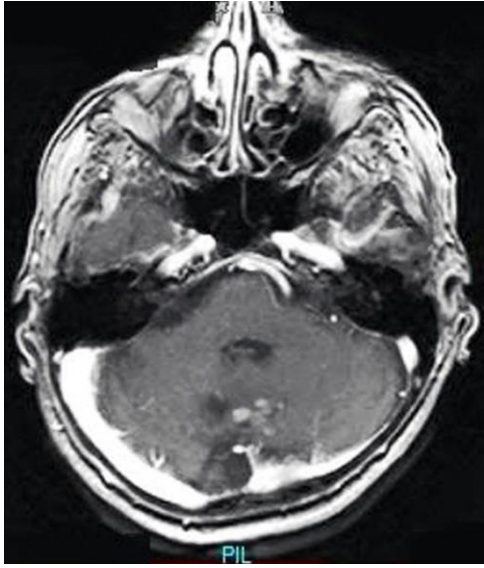
Giriş:

Gangliogliom sinir sisteminin nadir görülen tümörlerinden olup, genellikle çocuklarda görülür (1,2,3,4). Daha sıklıkla supratentorial yerleşim gösteren bu kitle, nadiren serebellar lokalizasyonda bulunur (5,6,7). Literatürde erişkin yaşta bildirilen serebellar gangliogliom olguları çok az sayıdadır (7). Amacımız, çok nadir görülen böyle bir olguyu sunarak literatüre katkıda bulunmaktır.

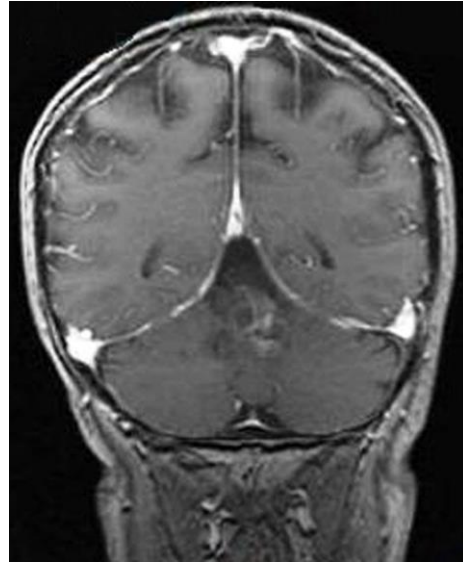
Vaka Sunumu:

Kırkaltı yaşında bayan olgu, iki aydır başağrısı ve yürümede dengesizlik şikayetleri ile başvurdu. Olgunun fizik muayenesi ve biyokimyasal tetkikleri normal olarak bulundu. Nörolojik muayenesinde ataksik yürüyüş dışında patoloji tespit edilmedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebellar orta hatta, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları içeren, heterojen kontrast tutan ve hafif çevresel ödemi de bulunan kitle lezyonu tespit edildi (Resim 1, 2, 3 ve 4). Olgu ameliyat edilerek, kitle total olarak çıkartıldı. Olgunun yapılan patolojik incelemesinde, glial hücrelerden ve ganglion hücrelerinden oluşan, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları gösteren neoplastik

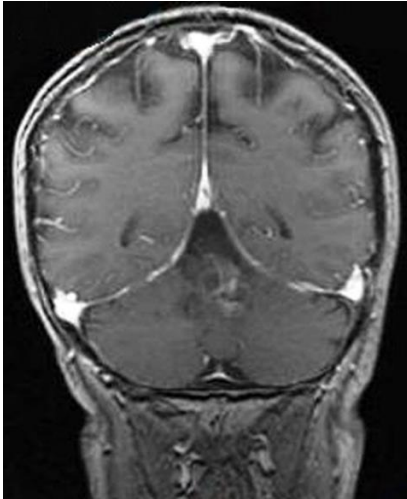




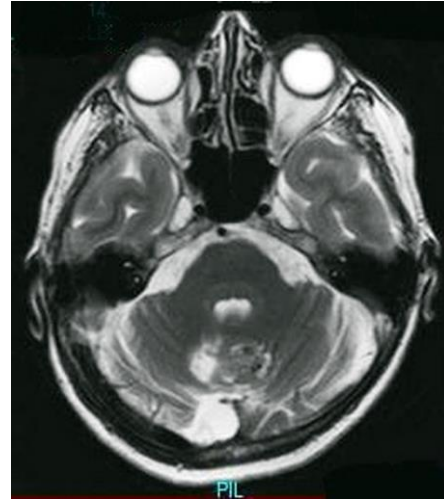
Resim 1: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı sagittal MRG kesitinde serebellar, heterojen kontrast tutan kitle lezyonu görülmekte (MRG: Manyetik rezonans görüntüleme).



Resim 2: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG kesitinde serebellar orta hatta, yer yer kalsifiye, heterojen kontrast tutan kitle lezyonu izlenmekte.



Resim 3: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı koronal MRG kesitinde orta hatta, serebellar, heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu tespit edilmekte.



Resim 4: Kranial T2 ağırlıklı aksial MRG kesitinde serebellar orta hatta, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları da içeren, hafif çevresel ödemi bulunan kitle lezyonu saptanmakta.

proliferasyon izlendi. Glial hücreler GFAP ile; ganglion hücreleri ise sinaptofizin ve kromogranin A ile pozitif olarak boyandı. Olgu, kalsifiye gangliogliom olarak rapor edildi (Resim 5, 6, 7 ve 8). Ameliyat esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tartışma:

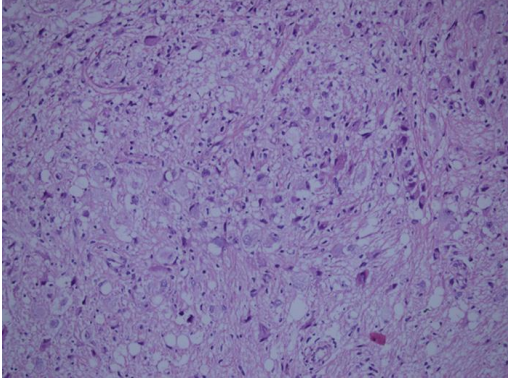
Gangliogliom, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %2.5-3'ünü oluşturur. Çoğunlukla çocuklarda ve supratentorial

olarak gözlenir (1,2,3,4). En sık olarak temporal lobu tutar (3,4,5). Aynı zamanda beyin sapı, spinal kord, anterior vizüel sistem, ventrikül ve serebellumdan da kaynaklanabilir. Hem nöronal kökenli ganglion hücrelerini hem de glial hücreleri beraber içeren mikst tipte tümördür. Klinik yavaş seyirli olup, supratentorial olgularda epilepsi en sık başlangıç bulgusudur (1,3,4,8,9). Nöbet sıklığı, %75-100 olarak bildirilmiştir. Serebellar nöbetler; klinikte otonomik disfonksiyon bulguları, aynı tarafta üst ekstremitelerde anormal hareketler, alt fasial ve göz çevresindeki

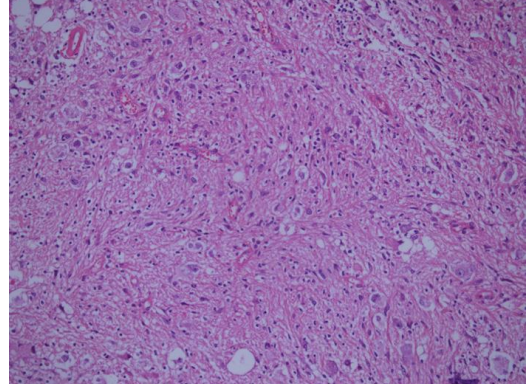


kaslarda tek tarafta tonik/klonik nöbetler, tonik göz ve baş hareketleri şeklinde ortaya çıkabilir

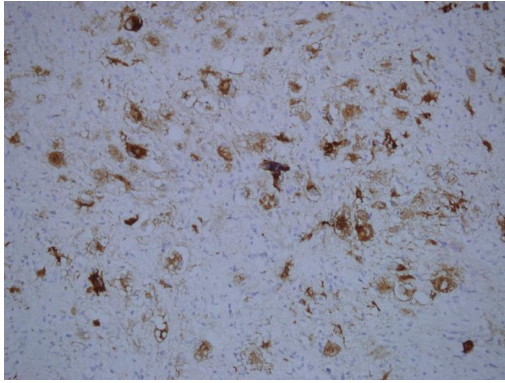
ve kromogranin A ile boyanırlar (7,10,12,13,14). Histopatolojik olarak garip şekilli, çift nükleuslu nöronları görmek, tanı



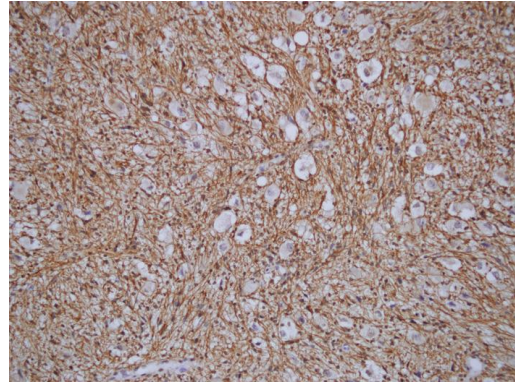
Resim 5: Neoplastik ganglion hücreleri ile glial hücrelerden oluşan tumor dokusu izlenmekte (HEx400) (HE: Hematoksilen eozin).



Resim 6: Neoplastik ganglion hücreleri ile glial hücrelerden oluşan tumor dokusu görülmekte (HEx200).



Resim 7: Kromogranin A ile ganglion hücrelerinde pozitif boyanma saptanmakta (x200).



Resim 8: GFAP ile glial hücrelerde pozitif boyanma tespit edilmekte (x200).

(8,9).

Genellikle yavaş büyüme eğilimindedir; bu nedenle prognozları iyi olarak kabul edilir (10,11). Radyolojik olarak kistik ve/veya kalsifiye olarak gözlenir (11,12). Kistik lezyonlar, kalsifikasyonlu lezyonlara göre daha sık olarak görülür. Heterojen kontrast tutulumu izlenir (6,11,12). Ayırıcı tanıda kistik lezyonlar (araknoid kist, porensfali), astrositom ve oligodendrogliom düşünülmelidir (4,9,10).

Patolojik kesitlerde hem ganglion hücreleri hem de glial hücrelerde neoplazi geliştiği görülür (1,2,3,5,7,10). Bu hücrelerin tümör içindeki oranları farklılık gösterir. Glial hücreler, astrosit ya da oligodendroglia hücrelerinden köken alırlar. Glial hücreler GFAP ile; ganglion hücreleri ise sinaptofizin

koymaya yardımcıdır. Patolojik kesitlerde ve radyolojik görüntülerde, çevre dokudan iyi sınırlı olarak ayrılabilen kitleler olarak görülür. Malign transformasyon çok nadirdir. Malign transformasyondan sorumlu hücreler ise, glial hücrelerdir.

Gundamaneni ve arkadaşlarına göre; korpus kallosum agenezisi, Down Sendromu, polimikrogiri veya Turcot sendromu gibi konjenital anomaliler %5 olguda birlikte bulunur (1).

Gangliogliom olgularında tedavi, cerrahidir (15). Tam rezeksiyon yapılmalıdır. Tam rezeksiyon, lezyon sınırlı olduğu ve çevre dokudan ayırdedilebildiği için, genellikle mümkündür. Tam rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir.



Radyoterapi, bu olgularda tartışmalıdır. Tam olarak çıkarılan lezyonda radyoterapinin yeri yoktur. Fakat, ameliyat sonrası rezidüsü olan veya daha sonra olgunun takibinde nüks gelişenlerde; anaplastik olan tümörlerde ya da beyin sapı olgularında cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmalıdır.

Literatürde erişkinde kalsifiye serebellar gangliogliom olgularına nadir olarak rastlanmaktadır. Bu olgu dolayısıyla erişkinde görülen serebellar kalsifiye kitlelerde, serebellar gangliogliomu da akılda tutmak gerektiği vurgulanmak istendi.

Referanslar:

1. Gundamaneni SK, Ganesh CV, Mahadevan A, Madhugiri VS, Sasidharan GM, Kumar VR. Non-infantile desmoplastic cerebellar ganglioglioma in a patient with multiple congenital anomalies: a rare association. *Pediatr Neurosurg*. 2013;49(2):105-9.
2. Probst A, Ulrich J, Zdrojewski B, Hirt HR. Cerebellar ganglioglioma in a child. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1979;38(1):57-71.
3. Fedoul B, Souirti Z. Cerebellar ganglioglioma. *Pan Afr Med J*. 2012;12:12.
4. Turgut M, Ozcan OE. Cerebellar ganglioglioma. Case report. *J Neurosurg Sci*. 1990;34(2):151-3.
5. Mørk SJ, Berg-Jensen M, Haugen A. Cerebellar ganglioglioma. Case report. *J Neurosurg*. 1979;51(4):562-4.
6. Löbel U, Ellison DW, Shulkin BL, Patay Z. Infiltrative cerebellar ganglioglioma: conventional and advanced MRI, proton MR spectroscopic, and FDG PET findings in an 18-month-old child. *Clin Radiol*. 2011;66(2):194-201.
7. Handa H, Yamagami T, Furuta M. An adult patient with cerebellar ganglioglioma. *J Neurooncol*. 1994;18(3):183-9.
8. Chae JH, Kim SK, Wang KC, Kim KJ, Hwang YS, Cho BK. Hemifacial seizure of cerebellar ganglioglioma origin: seizure control by tumor resection. *Epilepsia*. 2001;42(9):1204-7.
9. Harvey AS, Jayakar P, Duchowny M, et al. Hemifacial seizures and cerebellar ganglioglioma: an epilepsy syndrome of infancy with seizures of cerebellar origin. *Ann Neurol*. 1996;40(1):91-8.
10. Park SH, Kim E, Son EI. Cerebellar ganglioglioma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43(3):165-8.
11. Tokunaga H, Sunami K, Wagai N, et al. Ganglioglioma originating in the cerebellum with a large cyst--a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2008;27(6):369-72.
12. Mizuno J, Nishio S, Barrow DL, Davis PC, Tindall GT. Ganglioglioma of the cerebellum: case report. *Neurosurgery*. 1987;21(4):584-8.
13. Jay V, Greenberg M. Unusual cerebellar ganglioglioma with marked cytologic atypia. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17(1):105-14.
14. Harding M, Brophy B, Geake T. Malignant cerebellar ganglioglioma. *J Clin Neurosci*. 2008;15(5):582-5.
15. Nishizawa S, Yokoyama T, Ryu H, et al. Cerebellar ganglioglioma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1991;31(12):777-81.



Primary Hepatic Actinomycosis

Primer Hepatik Aktinomiköz

Cem Emir Gldoğan , Salih Burak Gündoğdu, Erdiç etinkaya, Ŗiyar Ersöz,
Hüseyin Berkem, Mesut Tez

Ankara Numune EĞitim ve AraŖtırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye UlaŖma Tarihi:12.11.2015 Dergiye Kabul Tarihi:10.12.2015 Doi10.5505/aot.2016.43531

ÖZET

Aktinomikoz nadir görülen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık görülen formu servikofasiyal enfeksiyondur. Karaciğer tutulumu tüm aktinomikoz enfeksiyonlarının %5'ini oluŖturur . Abdominal aktinomikoz enfeksiyonu bulunan olguların yaklaŖık %15'inde karaciğer lezyonları eŖlik etmekte ve karaciğer tutulumunun, batin içindeki baŖka bir enfeksiyon odağına, sekonder olarak meydana geldiğine inanılmaktadır. Ancak bazı olgularda enfeksiyonun kaynaklandığı primer odak saptanamaz ve bu olgular primer ya da izole hepatik aktinomikoz olarak sınıflandırılır. Genellikle tek bir apse odağı Ŗeklinde, hassas, sert, fiks görünümdedir. Bazen tümör ile karıŖtırılabilir. Mikroskopik tanısı, gram(+) basil Ŗeklindeki mikroorganizmaların görülmesi veya kültürde üretilmesi ile konulur.

Anahtar kelimeler: karaciğer, aktinomikozis, inflamatuvar psdotmr

ABSTRACT

Actinomycosis is a rare chronic infectious disease. The most common form is cervicofacial infection. Hepatic involvement constitutes 5% of all actinomycosis infections. Approximately 15% of patients with abdominal actinomycosis is accompanied by liver lesions. Liver involvement is believed to occur as a secondary to another infected focus in the abdomen. However, in some cases, the infection's primer focus can not be detected and are classified as primary or isolated hepatic actinomycosis.

Generally they are in the form of a single, sensitive, firm, and fixed abscess. Sometimes it may be mistaken as tumor. Tissue specimens for microscopic examination are necessary for diagnosis.

Key words: liver, actinomycosis, inflammatory pseudotumor

Olgu Sunumu

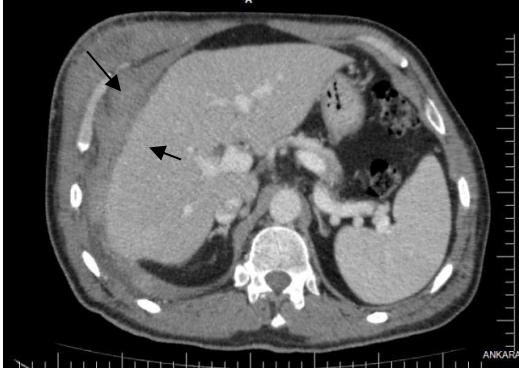
51 yaŖındaki erkek hasta, karın ağrısı ve sağ st kadranda ŖiŖlik Ŗikayeti ile acil servise baŖvurdu. iftilikle uĖraŖan hastanın bilinen ek hastalığı yoktu ve 6 yıl önce laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirdiğini ve karın bölgesine travma olmadığını belirtiyordu.

Fizik muaynesinde, batin sağ üst kadranda, hassasiyet ve ŖiŖlik mevcuttu.

Ultrasonografide, sağ alt kostalar düzeyinde, cilt altında yerleŖim gösteren, yoğun içerikli, geniŖ koleksiyon alanı izlenmekteydi. Batin

tomografisinde, sağ alt kostalar düzeyinde, cilt altında yerleŖim gösteren, interkostal kaslara uzanan periferel kontrastlanması bulunan, perihepatik alana uzanan, en geniŖ yerinde 7x3cm ölçülen, loküle apse ile uyumlu, koleksiyon izlenmekteydi (Resim 1A-1B, Ŗaretli Ok). Hastanın laboratuvar değerlerinden; beyaz küresi , karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve sedimentasyon normaldi. Hastaya profilaktik, penicilin G, 24 milyon /gün tedavisi baŖlandı , ardından perkütan drenaj uygulandı. Kültür sonucunda actinomyces redi.



**Resim 1A****Resim 1B**

Tartışma

Aktinomikoz nadir görülen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık görülen formu servikofasiyal enfeksiyondur. Karaciğer tutulumu tüm aktinomikoz enfeksiyonlarının %5'ini ancak oluşturmaktadır (1,2), kronik süpüratif ve granülatöz bir hastalıktır. Gram pozitif anaerob bir bakteri olan ve sıklıkla orofarinks florasında bulunan, *Actinomyces israelii* en sık rastlanan etken mikroorganizmadır (5,6).

Aktinomiköz kesin tanısı için tipik olan "sülfür granüllerinin" mikroskopik olarak gösterilmesi ya da anaerob kültürde "Actinomyces" mikroorganizmalarının üretilmesi gereklidir. Abdominal aktinomikoz ciddi ve progresif bir peritoneal enfeksiyondur. En sık ileoçekal bölgede yerleşir. Bu olgularda predispozan etken olarak, çoğunlukla uzun süreli RİA kullanımı bildirilmektedir (5-7). Bilinen diğer risk faktörleri arasında intestinal perforasyon ve geçirilmiş cerrahi operasyonlar ile apandisit ya da divertikülit gibi intraabdominal enfeksiyonlar bulunmaktadır.

Karaciğer tutulumunun çoğunlukla intraabdominal başka bir odakta, doğrudan yayılım sonucunda, veya portal ven aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Nonspesifik radyolojik bulguları nedeniyle aktinomikotik karaciğer apsesi genellikle tanınmaz. Enfeksiyon kaynağı veya primer odağı saptanamayan olgular, primer hepatik aktinomiköz olarak adlandırılır (3). Olgumuz yapılan incelemeler sonucunda, başka bir enfeksiyon odağı bulunmaması nedeniyle,

primer hepatik aktinomiköz olarak değerlendirilmiştir.

Geçmişte kesin tanısı için, sıklıkla açık cerrahi eksplorasyon ve tedavi amacı ile cerrahi drenaj yapılmaktaydı. Radyolojik inceleme yöntemleri ve perkütan iğne aspirasyon tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, tanı ve tedavi amacıyla açık cerrahi eksplorasyon gerekliliği azalmıştır (4).

Çıkar çatışması: Yazarların bu çalışmada hiçbir ürün ve firmayla çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Ubeda B, Vilana R, Bianchi L, Pujol T. Primary hepatic actinomycosis: association with portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:231-232
2. Shah HR, Williamson MR, Boyd CM, Balachandran S, Angtuaco TL, McConnell JR. CT findings in abdominal actinomycosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:466-469
3. Cheng YF, Hung CF, Liu YH, Ng KK, Tsai CC. Hepatic actinomycosis with portal vein occlusion. *Gastrointest Radiol* 1989; 14:268-270
4. Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving Actinomyces: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:303-309
5. Laurent TH, Grandi P, Schnyder P. Abdominal actinomycosis associated with intrauterine device: CT features. *Eur Radiol* 1996; 6:670-673
6. Williams CE, Lamb GHR. Pelvic actinomycosis: beware the intrauterine contraceptive device. *Br J Radiol* 1990; 63:134
7. Chan YL, Cheng CSK. Mesenteric actinomycosis. *Abdom Imaging* 1993; 18: 286



Leukocytoclastic vasculitis in a patient with metastatic synovial sarcoma: A case report and review of the literature

Metastatik sinovyal sarkomlu hastada lökositoklastik vaskülit: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Arife Ulaş¹, İlyas Ferid Kanat², Burak Bilgin³, Aylin Yazgan⁴, Didem Şener Dede³, Mehmet Ali Nahid Şendur³, Muhammed Bülent Akıncı³, Bülent Yalçın³

¹Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.01.2016; Dergiye Kabul Tarihi:11.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.97659

ÖZET

Biz, akciğer metastazı olan sinovyal sarkomlu, yüksek doz ifosfamid tedavisi sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen bir olguyu tanımladık. Kırk iki yaşında erkek hasta, sol kol ön-iç kısımda gelişen kitle nedeniyle başvurdu. Operasyon sonrası yüksek gradlı sinovyal sarkom tanısıyla adjuvan tedavilerini aldı. Tedavi bitiminden 10 ay sonra, çok sayıda akciğer metastatik nodülleri nedeniyle yüksek doz ifosfamide tedavisi başlandı. Kemoterapiyi takiben 1 hafta sonra hastada karın ağrısı, kanlı idrar ve her iki alt ekstremitelerde eritematöz lezyonlar ve palpable purpura gelişti. Hastanın otoantikörleri negatif (antikardiyolipin IgG/M, antifosfolipid IgG/M, anti dsDNA, ANA, pANCA ve cANCA), RF normal, C3 ve C4 normal sınırlarda saptandı. Deriden yapılan tam kat deri biopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu geldi. 1mg/kg prednizolon tedavisi sonrasında hastanın döküntüleri, kanlı idrar ve karın ağrısı tamamiyle geriledi. İlaça bağlı olumsuz ilaç etkisi ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre vaskülit ile ifosfamid arasında olası bir ilişki olabileceğini saptadık. Güncel bilgiler ışığında literatürde ifosfamid sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen olguya rastlamadık. Biz, burada, yüksek doz ifosfamid alan hastalarda nadir ve olağan dışı bir durum olan lökositoklastik vaskülit gelişebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: İfosfamid, lökositoklastik vaskülit, ilaca bağlı vaskülit, paraneoplastik vaskülit

ABSTRACT

We described a case that synovial sarcoma with lung metastasis, presenting with leukocytoclastic vasculitis after treatment with high dose ifosfamide. Forty-two years old male patient was admitted to the hospital due to anteromedial mass on his left arm. He was operated with the diagnosis of high grade synovial sarcoma and he received adjuvant treatment. 10 months later after the end of the therapy, numerous metastatic lung nodules developed and started high dose ifosfamide treatment. Stomachache, hematuria, erythematous lesions, palpable purpura on his bilateral lower extremities developed after 1weeks later of the starting chemotherapy. His autoantibodies were negative (anticardiolipin IG G/M, antiphospholipid Ig G/ M, antids DNA, ANA, pANCA, cANCA) and RF, C3, C4 were normal. Full-thickness skin biopsy resulted as leukocytoclastic vasculitis. After treatment 1 mg/kg prednisolone, patient's rash, hematuria, abdominal pain disappeared completely. We found that a possible relationship between ifosfamide and vasculitis according to Naranjo scale which envisioning the possibility of drug induced adverse drug effects. In the light of current knowledge, we found no cases developing leukocytoclastic vasculitis after ifosfamide treatment in the literature. Here, we wanted to emphasize that in patients treated with high dose ifosfamide might develop leukocytoclastic vasculitis, which is rare and unusual case.

Keywords: Ifosfamide, leukocytoclastic vasculitis, drug -induced vasculitis, paraneoplastic vasculitis



Giriş

Lökositoklastik vaskülit (LV), küçük kutanöz damarları etkileyerek, damar duvarında immün kompleks depolanmasına bağlı inflamatuvar değişiklikler ve nekrozla karakterize, cilt lezyonlarına neden olan vaskülitir. Damar duvarındaki inflamasyon sonucunda, damar bütünlüğü ve kan akımı bozulur, bunun sonucunda doku iskemisi, organ ve sistemlerde hasarlanmalara yol açar. Klinik pratikte en sık karşılaşılan şekli, kutanöz lökositoklastik vaskülitir. Kutanöz LV, palpable purpura olarak derinin tutulumuyla karakterize bir küçük damar vaskülitidir (1). Küçük damar vaskülitinde, histolojik olarak postkapiller venüllerde nötrofillerden zengin eksuda, endotel hasarı, fibrin birikmesi ve çekirdek kırıntıları bulunur. Lökositoklastik vaskülitin mekanizması altta yatan hastalığa bağlı olarak değişebildiği gibi, patogenezinin immünkompleksler sorumlu tutulmaktadır (2).

Küçük damar vaskülitlerinin belirti ve bulguları değişkendir. Kısa süren kutanöz erüpsiyondan, yaşamı tehdit eden iyi seyirli tablodan, çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyen şiddetli formları içeren geniş bir yelpazede olabilir. Sistemik bulgular, sıklıkla ateş, artralji, artrit, daha az yaygın olarak böbrek, nörolojik ve gastrointestinal tutulumla karakterizedir (3,4).

Kutanöz vaskülitin etyolojik nedenleri arasında idiopatik %45-55, enfeksiyonlar %15-20, inflamatuvar hastalıklar %15-20, ilaç ve maligniteler %5-15 oranında saptanmıştır. Vaskülit, hematolojik malignitelerle daha çok ilişkili olup solid malignitelerle birlikteliği nadirdir. Solid malignitelerden prostat, meme, kolon, böbrek hücreli kanser ve akciğer kanserlerinde vaskülit bildirilmiştir (4,5). İlaça bağlı vaskülitli (İBV) hastaların %63'ünü kutanöz vaskülit oluşturur. Bu olguların çoğu, hipersensitivite vaskülitisi olarak ortaya çıkar ve yüzeysel, dermal, küçük damar nötrofilik vaskülit olarak görülür (5). Çok ileri tetkikler kullanılsa bile etyolojik ajanın kesin olarak belirlenmesinin güç olduğu bilinmelidir.

Biz, burada, metastatik sinovyal sarkom tanısıyla yüksek doz ifosfamid kemoterapisi sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen olguyu bildirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında, bilinen sistemik hastalığı olmayan, ailesinde meme ve akciğer kanseri öyküsü bulunan erkek hasta Şubat 2013'te sol kolda ağrı ve kitle nedeniyle bir onkoloji merkezine başvurmuş. Yapılan fizik muayenesinde sol kol ön-orta kesimde yaklaşık 10x10 cm. boyutlarında ele gelen kitle saptanmış. Üst ekstremiteler manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde humerus anteromedial komşuluğunda, kortekste belirgin destrüksiyona yol açmayan, kas planlarına invaze, yaklaşık 10x10x17 cm boyutlarında, kontrast madde tutulumu gösteren sol aksiller arter ve ven ile yakın komşuluk gösteren, aksillaya doğru uzanımı izlenen kitle lezyonu izlenmiştir. Yapılan insizyonel biyopsi patolojisi; yüksek gradlı, sinovyal sarkomla uyumlu gelmiş. Uzak metastazı olmayan hastada Nisan 2013'te kitle rezeksiyonu yapılmış. Patolojisi monofazik sinovyal sarkom, tümör çapı: 15,5 x10x8,5 cm, cerrahi sınır temiz olarak raporlanmış. Ardından hastaya radyoterapi tedavisi (60 Gy) ve adjuvan 3 kür IMA (ifosfamid 1800mg/m² 1-5. günler, mesna 1800mg/m² 1-5. günler, doksorubisin 25 mg/m²/gün 1-3. günler, 21 günde bir) uygulanmış. Kemoterapi bitiminden 10 ay sonra yapılan toraks bilgisayarlı tomografide (BT) her 2 akciğerde en büyüğü sağ akciğer alt loba 15 mm olmak üzere çok sayıda metastatik nodüller saptanmış. Bu dönemde hasta takip edildiği merkezden ayrılarak bizim kliniğimize başvurdu. Göğüs cerrahisi ile tekrar değerlendirilen hastanın lezyonlarının cerrahiye uygun olmadığına karar verildi. Hastaya metastatik sinovyal sarkom, akciğer metastazı tanısıyla yüksek doz ifosfamid kemoterapisi (ifosfamid 2gr/m²/gün, 1-7.günler, mesna 2 gr/m²/gün, 1-7. günler, 21 günde bir ve 8. günden itibaren 7 gün boyunca koruyucu granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF 48 Mü) uygulaması planlandı. İkinci kür kemoterapiyi takiben 1 hafta sonra karın ağrısı, kanlı idrar, her iki alt ekstremitelerde ve ayaklarda eritemli, palpable purpura şeklinde döküntülerle servise yatırıldı (Resim 1). Romatoloji bölümü ile birlikte değerlendirildi. Bu klinik tablonun öncelikle kemoterapiye ikincil olabileceği düşünüldü. Yapılan tetkiklerde; antikardiolipin IgG/M, antifosfolipid IgG/M, anti dsDNA, ANA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA ve cANCA), RF normal, C3 ve C4 normal sınırlarda saptandı. Hemogram ve

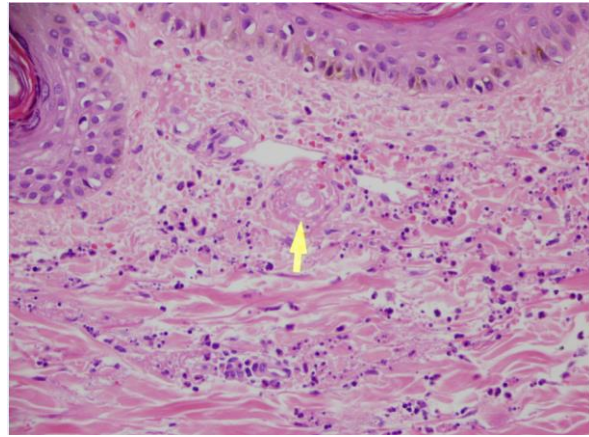


biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. Sedimentasyon 70 mm/saat idi. İdrar tetkiklerinde mikroskopik kanlı idrar saptandı, proteinüri yoktu. Yapılan tetkiklerde kanlı idrarı açıklayacak ilaç dışında bir neden saptanmadı. Gaitada gizli kan iki kez pozitif ve bir kez negatif geldi. Üst gastrointestinal endoskopisinde mide antrum kısmı ödemli ve benekli tarzda hiperemikti. Batın ultrasonografisi normal idi. Deriden yapılan tam kat deri biopsisinde üst dermiş ve orta dermiste küçük çaplı damar çevrelerini ve damar duvarını atake eden nötrofiller, eozinofiller, lökositler ve fibrinoid nekroz saptandı. Deri biopsisi lökositoklastik vaskülit olarak raporlandı (Resim 2). Hastaya 1 mg/kg prednizolon tedavisi başlandı. Takiplerinde prednizolon dozu azaltılan hastanın döküntüleri tamamıyla kayboldu. İki kür kemoterapi sonrası yapılan toraks BT’de kısmi yanıtla uyumlu bulgular saptanması üzerine tedavi tamamıyla kesildi. İlaç yan etkileri Naranjo’nun ilaç yan etki olasılığı ölçeği

(Adverse drug reaction probability scale) ile değerlendirildi. Bu ölçeğe göre 9 ve üzeri puan kesin, 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel, 1-4 puan arası olası, 0 puan şüpheli olarak değerlendirilmektedir (6). Vakamız bu ölçeğe göre toplam 4 puan aldı. İlaça bağlı olumsuz ilaç etkisinin başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre olası bir ilişki olduğunu saptadık. Tedavisiz 5 aylık aradan sonra yapılan görüntülemelerinde her iki akciğerde metastatik nodüllerde sayı ve boyut artışı olması nedeniyle hastaya tekrar yüksek doz ifosfamid tedavisi başlandı. 3 kür sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde kısmi gerileme saptandı. Toplam 6 kür verildi. Bu dönemde vaskülit tablosu tekrarlamadı. Bu ikinci kez verilen ifosfamid tedavisi bitiminden 3 ay sonra akciğer metastazlarında tekrar ilerleme saptanan hastaya Pazopanib tedavisi başlandı. Hastanın takipleri halen devam etmektedir.



Resim 1: Lökositoklastik vaskülitli olguda alt ekstremitelerde sağ ayakta peteşiyel lezyonlar ve palpable purpuralar



Resim 2: Olgunun deri biopsisinde üst dermiste damar duvarında fibrinoid nekroz (ok) ve çevresinde lökositoklastazis (Hematoksilen eozin x40)

Tartışma

Lökositoklastik vaskülit terimi ilk olarak 1950 yılında ilaç alımı sonrasında küçük damarlarda oluşan hipersensitivite vaskülitleri olarak adlandırılmıştır (7). Kutanöz vaskülit (KV), nekrotizan vaskülit veya lökositoklastik vaskülit olarak adlandırılan klinik tablo, palpable purpura, nekroz, ülser, nodül, ürtiker, livedo retikularis gibi çeşitli deri lezyonlarıyla

ortaya çıkar. Deride sınırlı olabileceği gibi birçok organı da tutabilir (8).

Lökositoklastik vaskülit çoğunlukla idiyopatik olmakla birlikte enfeksiyon, ilaçlar, inflamatuvar hastalıklar ve travma gibi faktörlere ikincil olarakta gelişebilir (8). LV etyolojisinde bazı risk faktörleri üzerinde durulmakta ve her geçen gün LV ile ilgili yeni risk faktörleri literatüre girmektedir (9). Yaklaşık olarak kutanöz vaskülitlerin %20’si bir ilaç erüpsiyonu sonucunda ortaya çıkar.



İlaca bağlı vaskülitli (İBV) hastaların %63'ü kutanöz vaskülit tablosuyla başvururlar (10). Çoklu organ tutulumu ortaya çıktığı zaman hastalık yaşamı tehdit edebilir. İBV'te ilaca ilk maruziyet ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki aralık oldukça geniş olabilir. İlacın dozundaki artışlara veya ilaca maruziyetten saatler veya yıllar içerisinde ortaya çıkabilir (11). İBV'te kesin patogenetik mekanizmalar bilinmiyor. Hem hücrel hem de humoral immünite önemli rol oynamaktadır. ANCA pozitif İBV'te, ANCA antijeni damar duvarına nötrofillerin tutunmasını ve migrasyonunu artırır. Nötrofillerin proteolitik enzim salınımını ve nihayetinde vaskülit oluşumunu tetikler. Genellikle ANCA pozitifliği (özellikle anti MPO Ab) ciddi bir hastalık seyriyle ilişkilidir (12).

Lökositoklastik vaskülitte yol açan ilaçlar arasında penisilinler, sülfonamidler, NSAİİ, allopürinol, tiyazidler, insülin, retinoidler, kinolon grubu antibiyotikler ve beta laktam grubu antibiyotikler yer almaktadır (13). Antitiroid ilaç tedavisinin Lupus benzeri İBV'e yol açtığı gösterilmiştir. Propiltiourasil veya metimazol tedavisi ile İBV geliştiren Gravesli hastalarda bir genetik yakınlıktan ötürü de gelişmesi muhtemeldir. MPO-ANCA ile tiroglobulin antikor (Ab) düzeyleri arasında pozitif ilişki vardır (14).

Kemoterapötikler arasında kapesitabin, oksaliptatin, gemsitabin, 5-fluoraurasil, folinik asid, tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve erlotinib ile ilgili vaskülit tablosu bildirilmiştir (15,16,17,18,19,20). Tamoksifene bağlı kutanöz vaskülit içeren deri değişiklikleri, tamoksifen kullanan hastaların yaklaşık %19'unda bildirilmişti (19). Tamoksifen tedavisinde ilaç tekrar başladığında vaskülitin tekrar ortaya çıkması ve tedavinin kesilmesinden sonra toksisitenin hızla çözülmesi ilacın tetiklediği etkiyi destekler. Aromataz inhibitörleri, aromataz aktivitesini azaltarak östrojen düzeylerini azaltırlar. Anastrozol tedavisinde de kutanöz vaskülit bildirilmiş olup ilaç tedavisi kesildikten sonra vaskülit bulguları kaybolmuştu (20). EGFR hedefleyen tedavilerde deri toksisitesi, sıklıkla tipik akneiform döküntülerle ve kutanöz vaskülitle karakterizedir (21).

Bizim olgumuz, bilgilerimize göre yüksek doz ifosfamide kemoterapisi sonrası gelişen ilk lökositoklastik vaskülitli olgu idi. Hastanın klinik tablosu, kemoterapi tedavisi

sonrasında ortaya çıkması, eritematöz döküntüler, palpable purpura ve kanlı idrar olması vaskülitten şüphelenmemize yol açtı. Hastamızda otoimmün antikorların hepsi negatif geldi. Deriden yapılan tam kat biopsi lökositoklastik vaskülit tanısını doğruladı. İlaca bağlı olumsuz ilaç etkisinin başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre ifosfamid ile vaskülit arasında olası bir ilişki olduğunu saptadık.

Vaskülitlerde çok ileri tetkikler kullanılsa bile etyolojik ajanın kesin olarak belirlenmesinin güç olduğu bilinmelidir. Biz, bu olguda zeminde yatan metastatik, yüksek dereceli sinovyal sarkom olmasının da vaskülit gelişiminde rol oynayabileceğini biliyoruz. Malign hastalıklarla ilişkili kutanöz vaskülit, paraneoplastik vaskülit (PNV) şeklinde de ortaya çıkabilir (3,4). Lökositoklastik PNV'nin etyopatogenezinde malign hücrelerin antijen ürettiği, lenfokinlerin ve diğer vazoaktif maddelerin salınımıyla PNV'e neden olduğu ileri sürülür. Bu konuda ilk kez 1986'da Longley ve arkadaşları tarafından malignite gelişimi esnasında oluşan antijenlerin ikincil vaskülit gelişimine neden olduğu bildirilmişti (22). Malignitelere PNV, maligniteyle eş zamanlı olabileceği gibi aynı zamanda vaskülit bulguları kanser tanısından 25 ay öncesi ile 9 ay sonrasında ortaya çıkabilir (3,4).

Genellikle, PNV semptom ve bulguları altta yatan kanserden muzdarip olan hastalardakine benzer. Kilo kaybı, genel sağlıkta azalma, deri purpurasının seyrinde kronik relapslar görülebilir. Bazen LSV'te özel bir laboratuvar bulgusu olmayıp sedimentasyon hızında artış, anemi, lenfositoz, eozinofili bulunabilir. Romatoid faktör için pozitif test veya kompleman düzeyinde azalma saptanabilir (3,4,5). PNP vaskülitin prognozu, öncelikle altta yatan hastalığın etkili tedavisine bağlıdır. Malignitenin tedavisi, sıklıkla kutanöz lezyonların gerilemesiyle sonuçlanır. Kemoterapi kürleri arasında semptomlar tekrarlayabilir (3,4,5). Bizim hastamızda vaskülitin kürler arasında tekrarlamaması, daha önceki tedaviler sırasında ve ilaçsız dönemlerde görülmemesi ve kemoterapi tedavisi kesildikten sonra vaskülitin gerilemesi bizi kısmen PNV'ten uzaklaştırabilir. Ancak, yine de paraneoplastik vaskülit ile İBV arasında kesin ayırım yapmak mümkün olmayabilir.



Lökositoklastik vaskülitte, tedavi etyolojik nedenin belirlenmesiyle başlar. Kutanöz LSV'nün prognozu iyidir ve çoğunlukla kendi kendini sınırlayan tek bir atak şeklinde görülür. Vaskülitte yol açan ilacın kesilmesi, genellikle klinik bulguların iyileşmesine yol açtığı için daha fazla tedaviye ihtiyaç olmaz. Bununla birlikte, bazı hastalarda tetikleyen ilaç kesilse bile ciddi ve yaşamı tehdit eden vaskülit bulguları ilerlemeye devam eder. Sistemik steroid tedavisi (0.5-1 mg/kg/gün başlangıç dozu) kutanöz LSV için en yaygın kullanılan ilaçtır. Siklofosfamid, intravenöz immünglobulin G, plazmaferez ve hemodiyaliz tedaviye dirençli olgularda önerilen tedavi seçenekleridir. Vakaların yaklaşık %10'unda ölüm ortaya çıkabilir ve sıklıkla çoklu organ tutulumu olan hastalarda görülür (10,11,23). Bizim olgumuzda, vaskülitin deriye sınırlı olduğu, erken tanı ve hemen ardından başlanılan steroid tedavisi ile etkin bir şekilde tedavi edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak; lökositoklastik vaskülit, etyolojisinde çeşitli faktörlerin sorumlu tutulduğu bir klinik tablodur. Bu, bizim bilgimize göre yüksek doz ifosfamid kemoterapisi sonrası gelişen ilk lökositoklastik vaskülit olgusudur. Kemoterapiyi takiben gelişen kanlı idrar, karın ağrısı ve palpable purpura özellikle ilaca bağlı vaskülit tanısından şüphelenmemizi sağlar. Kemoterapilerin nadir görülen yan etkilerinin bilinmesi, bunların erken tanı ve tedavilerinin yapılmasının hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip olduğunun bilinmesi faydalı olacaktır. Biz burada, lökositoklastik vaskülitin malign hastalığın seyri sırasında görülebileceği gibi yüksek doz ifosfamid tedavisi sonrasında da gelişebileceğini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması: Belirtilmedi

Kaynaklar:

1. Hautmann G, Companile G, Lotti Mt. The many foci of Cutaneous Vasculitis. Clin Dermatol 1999;17: 515-531
2. Gherstich I, Comacchi C, Katsambas A, et al. Cellular steps in pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. Clin Dermatol 1999; 17: 597-601.
3. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. Clin. Exp. Rheumatol 2000; 18(3): 305-307
4. Kurzrock R, Cohen P, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. Arch Intern Medical 1994; 154 (3): 334-340
5. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. Am. J. Dermatopathol 2005; 27(6): 504-28
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions (Naranjo ADR probability scale). Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45
7. Chung L, Kea B, Fiorentino DF. Cutaneous Vasculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p.347-67
8. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. Medicine 1998; 77: 403-18
9. Carlson J, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. Am. J. Dermatopathol 2005; 27 (6) : 504-528
10. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. Ann Pharmacother 2002; 36 (1): 130-147
11. Wiik A. Drug-induced vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20 (1): 35-39
12. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL H. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. Arthritis Rheum 2000; 43 (2): 405-413
13. Mullick FG, McAllister HA Jr, Wagner BM, Fenoglio JJ Jr. Drug related vasculitis. Clinicopathologic correlations in 30 patients. Hum Pathol 1979;10(3):313
14. Herlin T, Birkebaek NH, Wolthers OD, Heegaard NH, Wiik A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) profiles in propylthiouracil-induced lupus-like manifestations in monozygotic triplets with hyperthyroidism. Scand J Rheumatol 2002; 31(1): 46-9
15. Al-Shamsi HO, Kee BK, Tetzlaff MT, Wolff RA. Capecitabine-induced leukocytoclastic vasculitis under neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer. J Gastrointest Oncol 2015; 6(3): 40-3
16. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, et al. Oxaliplatin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis under Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer: Two Cases of a Rare Adverse Event. Case Rep Oncol 2013; 6(3): 609-15
17. Contreras-Steyls M, Lopez-Navarro N, Gallego E, Moyano B, Estrada D, Herrera E. Gemcitabine therapy-associated cutaneous vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern. Int J Dermatol 2013; 52(8): 1029-31
18. Pellegrini F, Astorino S, Castaldi N, Fassone F, Pasquini P. Small vessel vasculitis related to 5-fluorouracil and folinic acid. Eur J Dermatol 2010; 20(6): 862-3





19. Candelaria M, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, et al. Tamoxifen-associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 9-11
20. Santoro S, Santini M, Pepe C, et al. Aromatase inhibitor-induced skin adverse reactions: exemestane-related cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5): 596-8
21. Brandi G, Venturi M, Dika E, et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to erlotinib: just an adverse event or also a putative marker of drug efficacy? *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32(4): 336-8
22. Longley S, Caldwell JR, Panush RS. Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angiitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1986; 80: 1027-30
23. Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2006; 45: 3-13.



The Surgical Treatment Options for Familial Adenomatous Polyposis: A Clinic Experience

Ailesel Adenomatöz Polipoziste Cerrahi Seçenekler: Klinik Deneyimimiz

Oğuz Tarcan, Sevim Turanlı, Onur Can Güler, Ugur Berberoğlu, Ulvi Murat Yüksel

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:14.12.2015 Dergiye Kabul Tarihi:19.01.2016 Doi:

ÖZET

Amaç: Ailesel adenomatöz polipoziste (AAP) cerrahi tedavi, abdominal kolektomi-ileorektal anastomoz (IRA), restoratif proktokolektomi-ileal J poş anal anastomoz (IPAA) ve total proktokolektomi- kalıcı ileostomiyi içerir. Bu çalışma ile hangi tip cerrahi yöntemin en iyi seçenek olduğu irdelendi.

Gereç ve Yöntemler: Ailesel adenomatöz polipozis tanısıyla 2004-2014 yılları arasında aynı merkezde cerrahi girişim uygulanmış 20 hasta çalışmaya alındı. Hastalar uygulanan ameliyat türüne göre 3 gruba ayrıldı. Demografik özellikler, ameliyat bulguları, patoloji sonuçları ve klinik seyirlerine ilişkin veriler geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Yirmi hastada AAP tanısı kolonoskopi ve patoloji raporuna dayanılarak konuldu. Bunların 15'inde kanser gelişmişken 5 hastada kolonoskopik taramada kanser henüz gelişmeden tanı konuldu. Kanser gelişen ve gelişmeyen hastaların ortanca yaşı sırasıyla 37 ve 20 yaş. Dört hastaya IPAA, 4 hastaya IRA ve geri kalan 12 hastaya total proktokolektomi kalıcı ileostomi uygulandı. Hastaların hepsinde 100 ve üzerinde kolonda polip vardı. Hastalar ortanca 38 aya takip edildi. Bu takip esnasında 8 hastada (%40.0) tekrarlayan veya metastatik hastalık gelişti. Bunlar; 4 hastada uzak metastaz, 3 hastada rektum kanseri (hepsine daha önce IRA yapılmış) ve bir hastada ise desmoid tümör şeklindeydi. Ayrıca IRA yapılmış 1 hastada rektumda adenom gelişti. Ileal poş adenomu ya da ileostomide adenom gelişimi izlenmedi. Dört hasta hastalığa bağlı kaybedildi. Bunlardan 3'ü metastatik hastalık gelişimine bağlıyken kalan 1 hastada dev desmoid tümörün neden olduğu böbrek yetmezliği ölüm sebebiydi.

Sonuç: Ameliyat öncesi kanser tanısı konulmuş klasik AAP hastalarında cerrahi yöntem olarak abdominal kolektomi-IRA seçimi iyi bir seçenek olmayabilir. Ancak çalışmanın az sayıda hastayı kapsadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel adenomatöz polipozis, kolektomi, proktokolektomi, karsinom

ABSTRACT

Objective: Familial adenomatous polyposis (FAP) is treated by abdominal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA), restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis (IPAA), and total proctocolectomy with ileostomy. This study investigated question is what type of surgery is better.

Material and Method: Twenty FAP patients, who underwent surgery in a single hospital between 2004 and 2014, were included. Patients were classified in 3 groups according to the operation procedures. Demographic, surgical, pathological, and outcome data were analyzed from hospital records retrospectively.

Results: Overall 20 patients were included, 15 index patients, and 5 relatives diagnosed by screening. Median age of patients with or without colorectal cancer was 37 and 20 years respectively. Four patients were treated by IPAA, 4 by IRA, and 12 by proctocolectomy. All patients presented with 100 or more colonic polyps. The median follow-up time was 38 months. During the follow-up period, 8 (40.0%) patients developed recurrent or metastatic disease. There were; distant metastasis in 4 patients, rectal cancer in three (who underwent IRA), desmoid tumor in one. Adenoma developed in one rectal remnant, ileal pouch adenoma or adenoma in ileostomy was not seen in any patient. Four patients died 3 of them because of metastatic disease and the other one died because of a huge desmoid that caused renal failure.

Conclusions: Abdominal colectomy with IRA was not a good option for classic FAP patients who presented with colorectal cancer preoperatively, but it should be noticed that this study consists of small number of patients.

Keywords: Familial adenomatous polyposis, colectomy, proctocolectomy, carcinoma



Introduction

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant condition characterized by a germline mutation on APC gene, located on chromosome 5q21 (1). Colorectal surgery in FAP patients, is mostly performed to prevent the patient from the potential risk of developing malignancies through the colonic tract, brings the question of quality of life. All patients develop colorectal cancer by the age of 30-40 except early diagnosis and treatment by removing whole colon and rectum. The options for surgery include abdominal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA), restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis (IPAA), and total proctocolectomy with ileostomy (2). In this study, we examined searched the question of what type of surgery is better.

Patients And Methods

Study population

Twenty FAP patients with or without colorectal cancer, who underwent surgery at our hospital between 2004 and 2014 were studied retrospectively. Four out of 20 patients aged equal or below 20 years presenting to our institution. Diagnosis of FAP was confirmed by clinical presentation with pathology confirmation in all cases. FAP patients were identified by the presence of more than 100 colorectal adenomas. The polyp burden was described in final pathology report. Genetic testing was not performed because of economic reasons. Patients were classified in 3 groups according to the operation procedures (abdominal colectomy with ileorectal anastomosis, restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis, and total proctocolectomy with ileostomy). Patients' backgrounds, presence of extraintestinal manifestations, the number, size, site and histopathology of polyps seen at endoscopy, type of operation, and prognosis were examined from hospital records. Because of the retrospective nature of the study, functional outcomes of the operations and quality of life were not evaluated.

Follow-up

Follow-up evaluation included complete medical history and physical examination,

chest radiography and laboratory tests, which are including complete blood cell count, blood urea nitrogen, creatinine, liver function tests, and tests for tumor markers such as carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9). The patients were reviewed every 3 months for first 2 years, and then every 6 months for following 3 years, and yearly thereafter. Abdominal ultrasonography or computed tomography scan and chest radiography taken for every 6-12 months until 5 years after the operation and yearly thereafter. If patients had colectomy with IRA, then endoscopic evaluation of the rectum was performed every 6-12 months depending on polyp burden. If patients had total proctocolectomy with IPAA or ileostomy, then endoscopic evaluation of the ileal pouch or ileostomy was performed every 1-3 years depending on polyp burden. Endoscopy of the upper digestive tract was performed once annually.

Statistical analysis

The primary end point of the study was disease outcomes according to chosen operative procedure. Patients were followed up until either to death or to the last date the patient was known to be alive. Descriptive statistics were used to calculate frequencies and percentages for all variables involved. Univariate analyses of categorical values were determined using the Fisher's exact test or the Pearson Chi-square test. All analysis was carried out using SPSS software (21.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

Overall 20 patients were studied, 15 (75.0%) index patients, and 5 (25.0%) relatives diagnosed by screening. Median age of patients with or without colorectal cancer was 37 and 20 years respectively at the time of diagnosis. Patients' demographics and patients and tumor characteristics according to type of the operation were given in Table 1 and Table 2. Index patients' symptoms are rectal bleeding, anemia, abdominal pain, colonic obstruction, tenesmus and diarrhea. Thirteen patients had family history of colorectal malignancies and 3 case of FAP through three generations of a single family. Gastroduodenal endoscopy detected a gastric polyp in one



patient, duodenal polyp in one patient and gastric cancer in one patient. None of them had desmoid tumors at the time of diagnosis.

Four patients were treated by IPAA, 4 by IRA, and 12 by proctocolectomy. The distribution of the type of the operation in patients with malign and benign lesion was proctocolectomy in 9 and 3 patients, IPAA in 3 and one patient, and IRA in 3 and one patient respectively. The tumor was located at the rectum in 8, at the right colon in 3, at the transverse colon in 1 and syncrone colon and rectum in 3 patients. One patient had colonic carcinoma and gastric carcinoma synchronously. All patients presented with 100 or more colonic polyps (classic FAP). Stage distribution of patients who had malign disorders were; stage 0, stage I, and stage II were 6.7% each, 46.7% in stage III and 33.2% in stage IV. The median follow-up time was 38 months (range; 5-122 months). During the follow-up period, 8 patients (40.0 %) developed recurrent or metastatic disease. Four of them had distant metastasis and were treated accordingly. Of those patients who underwent

IRA, 3 had recurrent rectal malignancy and then underwent proctectomy with permanent ileostomy. These patients' malignant tumors were located at the rectosigmoid colon in 2 patients and right colon in one patient. Rectal polyp burden was not detected previously in any of these patients. The last patient developed desmoid tumor during to follow-up period who underwent IPAA previously.

On the other hand, one patient who underwent IRA had no malignancy in the surgical specimen but developed adenomas in the rectal remnant and is still being followed-up after polypectomy. Ileal pouch adenoma or adenoma in ileostomy was not seen in any patient with IPAA or permanent ileostomy. Of two patients developed desmoid tumors one of them was male. Both of these patients underwent prophylactic surgery at initial treatment

During the follow-up period 4 out of 20 patients (25.0 %) were died. Three had metastatic disease and one had a huge desmoid tumor that caused renal failure.

Table 1. Patient's demographics

Age at Initial diagnosis (median years)	Familial cases Sporadic cases Unknown family history	27(19-40) 52(52-53) 50(49-53)
Gender	Male Female	12(60%) 8(40%)
Family history	Known FAP in family Sporadic cases Unknown family history	13(65%) 2(10%) 5(25%)

Table 2. Patients and tumor characteristics according to type of the operation

Type of the operation		Total proctocolectomy	IPAA	IRA
Age (median)		38	22	37
Gender	Female Male	5 7	1 3	2 2
Family history	Yes No Unknown	7 2 3	4 0 0	2 0 2
Detected malignancy in pathology report	Yes No	9 3	3 1	3 1
Malign tumor localization	Colon Rectum Synchronous	1 6 2	1 2 1	2 0 0

Discussion

Familial adenomatous polyposis accounts for less than 1% of all colon cancers. The

diagnosis of FAP is made clinically and/or genetically. Its prevalence is approximately 3-10/100,000 which affects both sexes equally.

All patients included in this study were diagnosed clinically and male sex was



dominant (60%). As seen in our patients general symptoms are; rectal bleeding, anemia, abdominal pain, obstruction, tenesmus and diarrhea. Patients who have severe polyposis or colorectal cancer are more symptomatic (3). Age is an important factor for colorectal cancer risk (4). Average age of onset is 16 years, with the symptoms clinically manifesting late teens and early twenties (5). In a review of 1073 patients which published in 2008 by Vasen et al. (6) the risk of developing colorectal carcinoma before age 20 is 1%. In our own series we have 4 patients 20 years old and younger and one of them had colorectal malignancy. Unfortunately this patient had no evaluation before colonic cancer onset of stage 3 at the time of diagnosis, although having previous illness history of two decades.

Management of FAP includes early screening and colectomy or proctocolectomy after onset of polyposis. Main circumstances of decision making to surgical alternatives are; disease severity, patient's age, clinical conditions and patient's preferences. Final decision should be maintained according to surgeon's experience and technical skills (7). There are still controversies in colorectal surgery for FAP. When is surgery recommended? Should the rectum be removed or is it safe to leave it behind? What type of anastomosis is better? Endoscopic evaluation of the rectum can help to predict the cancer risk. Ileorectal anastomosis is recommended for patients with few rectal polyps, with Attenuated FAP and young women who decide to be pregnant in future. Ileorectal anastomosis should not be performed in severe diseases which have adenomas larger than 3 cm in diameter in the rectum, severe dysplasia, colonic or rectal cancer or sphincter dysfunction. It's better to perform IPAA in these cases (8). When polyposis becomes too significant not to be managed by polypectomy (i.e., when polyp ≥ 1 cm in diameter, polyp number >20 at any individual examination or with advanced histology is identified) proctocolectomy is recommended (9). Besides, proctocolectomy with ileostomy must be reserved for patients with low rectal cancer, sphincter dysfunction, and concomitant Crohn's disease, mesenteric desmoid preventing pouch construction or when it is impossible to pull the pouch down to the pelvis (10).

Discussion about timing and type of surgery must be given to the patient known that he or she is belonging to a FAP family. Once FAP is diagnosed, immediate surgery recommended, in patients with family history (11, 12). In our series we have seen that patients usually did not underwent formal follow up even if they belong to a FAP family. This may be the reason of higher incidence of colorectal malignancies and delayed diagnosis.

The surgical decision of most of the patients was proctocolectomy with permanent ileostomy. Although ileorectal anastomosis maintains better bowel function, it has an increase risk of cancer in the remaining rectum. On the other hand, IPAA nearly eliminates colorectal cancer risk, but results in worse function compared to IRA (13). According to Kartheuser et al. (14) every single colorectal epithelial cell carries the APC mutation and potentially can transform to adenocarcinoma and should be removed. Review of 659 patients in the Dutch-Scandinavian collaborative national polyposis registries who underwent colectomy with IRA found a high rate of advanced and fatal rectal cancers even though 88% of the patients underwent a diagnostic proctoscopy within 18 months of presentation. The authors concluded that proctocolectomy is the preferred procedure for most patients with the classical FAP phenotype (15). In our series, three out of four patients who underwent IRA developed recurrent malignancy during median 38 months follow-up period. We detected malignancies in all these patients in the initial diagnostic work-up. In addition these patients had not rectal polyp burden either. Family history was positive in two of them and unknown in the remainder. But it was interesting that previous tumors were located in the rectosigmoid colon in two patients. We think that IRA is not a good option for classic FAP patients presenting with colorectal malignancies. Rectum should be removed completely in these patients.

Neoplasia can occur in the ileal pouch, in the anal canal and in the ileum (16). The age of the pouch is important. The risk of adenomas in the ileal pouch is 7% to 16% after 5 years, 35% to 42% after 10 years, and 75% after 15 years. The diagnosis of pouch carcinoma was made between 3 to 20 years after pouch construction (17, 18).



Adenocarcinomas have also been found in end ileostomies; for this reason annual endoscopic surveillance of reservoir, terminal ileum and anastomosis is important (19, 20). Ileal pouch adenoma or adenoma in the ileostomy was not seen in any patients in our series. One patient who underwent IRA developed adenomas in the rectum and still being followed-up after polypectomy.

Desmoid tumors can cause morbidity and mortality in FAP patients such as bowel obstruction, perforation and urethral compression that can cause renal failure. Intraabdominal desmoid tumors have a prevalence of 3-25%. Some studies shown female gender to be an independent risk factor for desmoid tumors (21-24). Vasen (25) revised the guideline in 2008 that published in 1992 for FAP treatment suggesting that, presence of desmoid tumors should prompt the surgeon to offer proctocolectomy and IPAA because the surgeon may not be able to perform IPAA in the future. Controversially authors from Cleveland Clinic claimed that, IPAA can still be performed after IRA even though patients have desmoids (26). The presence of risk of abdominal desmoids may also be considered in determining the timing of surgery. In this study, two patients (one of them is female) developed desmoid tumors after the initial operation. These tumors were unresectable and one of them caused renal failure. Besides we didn't mention any prophylactic surgical procedure for desmoids tumors.

Many reports have suggested an association between FAP and extra colonic lesions such as neoplasms of the stomach, ampulla of Vater, and small intestine (3, 27). However, few reports have described a correlation between FAP and polyposis or carcinoma in the hepatopancreaticobiliary tract. The cumulative lifetime risk of

developing severe duodenal polyposis has been estimated to be around 35% (28). Fundic gland polyps of the stomach also can occur in the majority of FAP patients that are too numerous to count. However, malignant progression in fundic gland polyps is uncommon and lifetime risk for gastric cancer is reported to be in the range of 0.5% to 1% (29). In this series, one patient had gastric polyp and another patient developed duodenal polyp. Additionally, one patient had colon carcinoma with gastric carcinoma synchronously.

Study Limitations

The current study was limited by a relatively small number of patients from single institution and retrospective nature.

Conclusion

We think that, the decision of performing IRA is very important especially in FAP patients who presented with colorectal cancer preoperatively. It should be noticed that this study consist of small number of patients of only one institute. If one prefers IRA then follow-up should be closer.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Institutional Review Board of our hospital.

Informed Consent: We did not need the patient's consent since this study was retrospective and no personal information and document were shared.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

References

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:22-37.
2. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2006;24:4642-60.
3. Bülow S, Bülow C, Nielsen TF, Karlsen L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:989-93.
4. Bussey HJ. Familial polyposis coli. *Pathol Annu.* 1979;14:61-81.
5. Campos FG. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: Dilemmas and current recommendations. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16620-9.
6. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical



- management of familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg.* 1992;79:1204-6.
7. Smith KD, Rodriguez-Bigas MA. Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18:705-15.
 8. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1175-81.
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Colorectal Cancer Screening Version 1.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 10. Wolthuis AM, Leonard D, Kartheuser A, Bruyninx L, Van De Stadt J, Van Cutsem E, et al. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileorectal anastomosis? *Acta Gastroenterol Belg.* 2011;74:435-7.
 11. Ellis CN. Colonic adenomatous polyposis syndromes: clinical management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21:256-62.
 12. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2002;45:887-9.
 13. Warrier SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:83-9.
 14. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempoux C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer.* 2006;5:241-62.
 15. Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut.* 2001;49:231-5.
 16. Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1708-13.
 17. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:322-9.
 18. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6774-83.
 19. Thompson-Fawcett MW, Marcus VA, Redston M, Cohen Z, Mcleod RS. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:347-53.
 20. Hurlstone DP, Saunders BP, Church JM. Endoscopic surveillance of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Endoscopy.* 2008;40:437-42.
 21. Valanzano R, Ficari F, Curia MC, Aceto G, Veschi S, Cama A, et al. Balance between endoscopic and genetic information in the choice of ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *J Surg Oncol.* 2007;95:28-33.
 22. Sinha A, Tekkis PP, Rashid S, Phillips RK, Clark SK. Risk factors for secondary proctectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2010;97:1710-5.
 23. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumors. *Fam Cancer.* 2006;5:275-88.
 24. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut.* 2001;48:515-21.
 25. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704-13.
 26. Burgess AN, Church J. Does desmoid disease affect patients with a pouch worse than those with an IRA? *Colorectal Dis.* 2011;13:6.
 27. Luz Moreira A, Church JM, Burke CA. The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1481-6.
 28. Bülow S, Christensen IJ, Hojen H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis.* 2012;14:947-52.
 29. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol.* 2000;157:747-54.



Invasive Ductal Breast Cancer; Relationship with Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide

İnvaziv Duktal Meme Karsinomu; Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Nitrik Oksit İlişkisi

Hacı Kahya Özdoğan¹, Fatma Ceyla Eraldemir¹, Mustafa Baki Çekmen¹, Çağrı Tiryaki³, İrem Yavaş¹, Cengiz Erçin², Nihat Zafer Utan⁴

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli

³Kocaeli Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:13.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.79188

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda ölüme yol açan kanserler içinde ikinci sıradadır. Kanser, meme dokusunda genellikle duktus veya lobüllerden gelişir. Bu çalışmadaki amacımız, meme karsinomunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri ile tümör grade'i, lenf nodu durumu ve tümör büyüklüğü işe ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada meme kanserli 50 hastada ve 38 sağlıklı kontrolde serum VEGF ve NO seviyelerini ölçtük.

Bulgular: Meme kanserli hastalarda serum VEGF ve NO seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Tümör çapı açısından, meme kanserli hastalarda serum NO seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Aksiller lenf nodu tutulum durumu açısından, meme kanserli hastalarda serum VEGF ve NO seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Meme kanserli hastalarda, serum NO düzeyleri ile serum VEGF düzeyleri arasında ($r: 0.380$, $p=0.006$) pozitif bir korelasyon vardı.

Sonuç: Serum VEGF ve NO seviyeleri meme kanserli hastalarda prognozu öngören faydalı bir belirteç olabilirler. Bu hipoteze açıklık getirmek için uzun süre takipli daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas adenokarsinomu, gemsitabin, sisplatin

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the second leading cause of cancer deaths in western among woman worldwide. Cancer that forms in tissues of the breast usually the ducts or lobules. The aim of the present study was to investigate the association between serum NO and VEGF levels and lymph node status and tumor size of breast carcinoma.

Methods: In this study we measured serum VEGF and NO levels in 50 patients with breast cancer and 38 healthy controls.

Results: Serum VEGF and NO levels are higher patients with breast cancer than controls ($p<0.001$). In terms of tumoral size, there is no significant difference serum NO levels in the patients with breast cancer. There are positive correlation between serum NO levels and serum VEGF levels ($r: 0.380$, $p=0.006$) in the patients with breast cancer.

Conclusion: Serum VEGF and NO levels may be a useful marker to predict prognosis of patients with breast cancer. To clarify this hypothesis, larger studies with long-term follow -up are needed.

Key words: VEGF, NO, Breast cancer

Giriş:

Türkiye'deki mevcut veriler, kadınlarda görülen tüm kanser olguları içinde meme kanserinin %77,4'lik bir oranla ilk sırada olduğunu göstermektedir. Meme kanserinin dünyada ortalama insidansı yüz binde 38-40

iken, Avrupa'da bu oran yüz binde 66-67, ülkemizde ise ortalama yüz binde 40 civarındadır (1).

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf ganglionlarının metastaz içerip içermediği, eğer metastaz varsa tutulan



metastatic lenf ganglionlarının sayısıdır (2). Ayrıca lenf ganglionları tümörün büyüklüğü ile ilişkilidir. Tümör çapı arttıkça lenf ganglionlarının tutulum riski artmaktadır (3).

Daha önce yürütülmüş olan bazı çalışmalar, primer meme kanserli hastalarda ve erken nökslerde serum vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde bir artış olduğunu rapor etmiş ve VEGF'nin tümör belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (4, 5).

VEGF endotel hücreleri için özgüdür ve önemli etkileri vardır (6). Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar (7).

Nitrik oksit (NO) fizyolojik konsantrasyonlarda organizmanın pek çok farklı normal biyokimyasal süreçlerinde (vasodilatasyon, nörotransmisyon vb.) görev alan bir moleküldür. Fakat fizyolojik konsantrasyonların altındaki ve üstündeki değerleri, pek çok patofizyolojik tabloyla (tümörögenезis, angiogenезis ve apoptozisin indüksiyonu vb.) ilişkilidirler (8, 9). Bu özelliklerinden dolayı serum NO düzeyleri tümör patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir (10,11).

Çalışmamızda, meme kanseri olan hastalarda serum NO ve VEGF konsantrasyonlarını ölçüldü ve bu parametrelerin tümör boyutu ve aksiller metastazla ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma planlandıktan sonra Kocaeli Üniversitesi insan araştırmaları etik kurulundan izin alınarak çalışmaya başlandı. Araştırma için gerekli olan kan örnekleri Genel Cerrahi Servisinde yatan meme kanseri tanısı almış ve henüz cerrahi ve/veya medikal tedavi uygulanmamış, 36-58 yaş aralığındaki 50 kadından ve yine genel cerrahi polikliniğine başvuran, 33-53 yaş aralığında, kronik ek hastalığı (Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği, Kronik vasküler hastalıklar, Diabetes Mellitus, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Astım vb.) bulunmayan 38 normal sağlıklı kadından alındı. Nüks meme kanseri olguları, uzak metastazı olan olgular, kronik ek hastalığı olan olgular ve çalışmaya katılmak istemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılar onam alınarak çalışmaya dahil edildi.

Meme kanseri olan ve tümör çapı 5 cm den büyük olan 14 hastaya modifiye radikal mastektomi, tümör çapı 5 cm nin altında olan ve multisentrik özellik göstermeyen 36 hastaya lumpektomi ve aksiler diseksiyon yapıldı. Hastalardan preoperatif 8 saat açlık sonrası antekübital medyan venlerinden 2 ml kan alındı. Kan örnekleri için katkısız steril tüpler kullanıldı. Kan pıhtılaşmasını takiben +4°C'de 3500 rpm 'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin süpernatant (üst) kısımları 2 ayrı ependorfa koyularak -80 °C'de saklandı. Analiz öncesi numune ependorfları çıkarılarak oda sıcaklığında çözölmeye bırakıldı ve daha sonra analizler yapıldı. Serum NO düzeyleri total NO₂ düzeylerini ölçecek şekilde griess reaktifi kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. VEGF ölçümü biosource marka hazır kit kullanılarak ELISA yöntemiyle elx 800 cihazında çalışıldı (Belçika).

İstatistiksel analiz yapılırken SPSS 13.00 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, III, USA). Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney-U testiyle karşılaştırıldı. Değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon verileri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır.

Meme kanseri olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin NO ve VEGF düzeyleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Meme kanseri olan hastalarda serum NO ve VEGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Tümörün çapına ve metastatik lenf nodlarına göre serum NO ve VEGF düzeyleri Tablo 3 de gösterilmiştir. Serum VEGF düzeyleri tümör çapı ≥ 5 cm olan meme kanserli hastalarda, tümör çapı 2-5 cm arasında olanlar ve ≤ 2 cm olanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.006$).

Yine aynı tabloda lenf nodu metastazı durumuna göre serum NO ve VEGF



Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Meme Kanseri (n =50)	Kontrol (n=38)	p değerleri
Yaş	44.32 (36-58)	43.79 (33-53)	>0.05
Tm çapı ≤2 cm	13 (%26)	-	
Tm çapı 2-5 cm	23 (%46)	-	
Tm çapı ≥5 cm	14 (%28)	-	
Lenf nodu tutulum durumu			
Tutulum yok	16 (%32)	-	
1-3 arası tutulum	14 (%28)	-	
≥ 4 tutulum	20 (%40)	-	

Notlar; Değerler ortalama (minimum- maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir

Tablo 2. Meme Kanseri hastalar ve sağlıklı kontrollerin NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	Meme Kanseri hastaları (n=50)	Sağlıklı Kontrol (n=38)	p değerleri
NO (μmol/L)	134.830 ± 38.362	32.365 ± 16.902	<0.001
VEGF (pg/ml)	225.054 ± 91.004	109.112 ± 58.373	<0.001

Notlar; Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NO:Nitrik oksit, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü

düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Lenf nodu tutulumu olmayanlar, lenf nodu tutulumu sayısı 1-3 arası olanlar ve lenf nodu metastazı sayısı 4 ve daha fazla sayıda olanlar arasında NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Tablo 4, Meme kanserli hastalarda NO ve VEGF arasındaki korelasyon ilişkisini göstermektedir. Serum VEGF seviyesi ile serum NO seviyesi arasında (r:0.380, p=0.006) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tartışma

Bu sonuçlar ışığında, çalışmamıza göre, meme kanserli hastalarda serum NO düzeyi yüksektir fakat bu yükseklik tümör çapı değişiklikleri ve metastatik lenf nodu sayısından istatistiksel olarak etkilenmemektedir diyebiliriz. Bu veriler, meme kanserli hastalardaki serum NO konsantrasyonu artışının primer tümörün oluşumundan itibaren kaynaklandığını düşündürmektedir.

Tümörögenezisde yüksek bulunan NO düzeyleri araştırmacılar tarafından farklı yorumlanmıştır. Cui ve arkadaşları NO'nun apoptozisi uyarak tümör büyümesini ve metastazı önleyebildiğini (13), diğer yandan ise Nathan C. ve Leiboviche artmış NO aktivitesinin, DNA hasarına yol açarak, immüspresyonu indükleyerek, vazodilatasyon ve anjiyogenez yaparak tümör büyümesini ve metastazı ilerletebileceğini yayınlamışlardır (14,15).

NO ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışan, fakat sonuçları değişken olan birçok çalışma vardır. Thomsen ve arkadaşları, NO biyosentezi ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin, meme kanseri tümör dokusunda, normal meme dokusuna ve benign meme lezyonlarına göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur (16). Martin ve arkadaşları da meme tümörlü hastalarda endotel kaynaklı NOS aktivitesinin bulunduğunu ve anlamlı derecede NO üretildiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim araştırmamızla uyumludur, fakat bu



araştırmada metastatik aksiller lenf nodu sayısı ile NO konsantrasyonu arasında, bizden farklı olarak, negatif bir korelasyon, östrojen reseptör salınımı ile NO konsantrasyonu arasında

pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (17).

Meme kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalara göre, tümör dokusunda makrofaj

Tablo 3. Tümörün çapına ve Lenf nodu metastazı durumuna göre serum NO ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	NO (μmol/L)	p değerleri	VEGF (pg/ml)	p değerleri
Tm çapı ≤2 cm (n=13)	128.62± 44.83	0.869	191.86 ± 95.61	0.479
Tm çapı 2-5 cm (n=23)	128.72± 35.18		198.01 ± 63.36	
Tm çapı ≤2 cm (n=13)	128.62± 44.83	0.297	191.86 ± 95.61	0.006*
Tm çapı ≥5 cm (n=14)	150.64± 34.99		300.21 ± 86.54	
Tm çapı 2-5 cm (n=23)	128.72± 35.18	0.1	198.01 ± 63.36	0.001*
Tm çapı ≥5 cm (n=14)	150.64± 34.99		300.21 ± 86.54	
Lenf nodu met yok (n=16)	126.62± 38.04	0.724	217.17 ± 82.97	0.632
Lenf nodu met 1-3 (n=14)	127.00± 36.55		206.45 ± 81.60	
Lenf nodu met yok (n=16)	126.62± 38.04	0.157	217.17 ± 82.97	0.664
Lenf nodu met ≥4 (n=20)	146.87 ± 38.53		244.38 ± 103.27	
Lenf nodu met 1-3 (n=14)	127.00± 36.55	0.178	206.45 ± 81.60	0.462
Lenf nodu met ≥4 (n=20)	146.87 ± 38.53		244.38 ± 103.27	

Notlar; Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NO:Nitrik oksit, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü ; *: p<0.05 düzeyindeki anlamlılığı ifade etmektedir.

Tablo 4. Meme kanserli hastalarda NO ve VEGF arasındaki spearman korelasyon ilişkisi

(n=50)	r	p
NO-VEGF	0.380	0.006

Korelasyon, p<0.01 seviyesinde anlamlıdır.

infiltrasyonu vardır (18).Bize göre bu hastalardaki NO artışının kaynağı ağırlıklı olarak bu makrofaj kaynaklı indüklenebilir NOS aracılığıyla üretilen NO'dur. Çünkü organizmada başta makrofajlarda olmak üzere immün sistem hücrelerinde ağırlıklı olarak bulunan indüklenebilir NOS, özellikle TNF-α aracılığıyla indüklenerek makrofajlarda yüksek düzeyde NO üretme kapasitesine sahiptir (19, 20).

Çalışmamızda, meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk (Tablo 2).

Çalışmamızın bulguları ışığı altında değerlendirdiğimizde, tümör çapı 5 cm'ye

ulaşınca kadar meme kanserli hastaların serum VEGF seviyelerindeki yükseklik belli bir düzeydedir ve tümör çapı 5 cm'ye ulaşınca veya geçince VEGF seviyelerindeki artış anlamlı olarak artmaktadır. Fakat metastatik aksiller lenf ganglionu sayısı, serum VEGF seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememektedir.

Bu verilere göre, meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesinin arttığını; bu artışın metastatik aksiller lenf nodu sayısından bağımsız olduğunu, söyleyebiliriz.

Solid tümörün gelişimi süresince, başlangıçta, büyüyen tümörler, besinlerin tümör hücresi içine alınmasında ve metabolik atıkların hücre dışına atılmasında, difüzyon yolunu kullanabilirler. Ancak difüzyon



mekanizması, lezyonun belirli bir boyutun üzerinde (2 mm ve üzeri) büyümeye devam etmesini desteklemeye yeterli olmamaktadır (21). Bu durumda avasküler tümör dokusunun progresyonu için neovaskülarite gereksinimi ortaya çıkar. Bu nedenle anijogenik aktivitenin artırılması için VEGF ve hipoksi gibi bazı anjiogenik stimuluslar tümör dokusunun büyümesi için devreye girerler (21).

Bu bulgular çalışmamızdaki meme kanserli hastalarda tümör çapı 0-2 cm aralığında gerçekleşen serum VEGF artışının, tümör çapı 2 mm ve üzeri büyüklükteyken başlayabileceğini ve tümör dokusunun çapı 2 cm oluncaya kadar giderek arttığını ve normalden anlamlı bir yükseklığe ulaştığını düşündürmektedir. Tümör çapı 2-5 cm arasındayken meme kanserli hastalarda serum VEGF düzeyi artışının belli bir yükseklikte kaldığını fakat 5 cm'den sonra ise olasılıkla tümör vaskülaritesinin daha kompleks bir hale gelmesiyle artışın iyice hızlanarak serum VEGF düzeyinin daha da yükseldiğini düşündürmektedir.

Biroccio ve arkadaşları, in vitro olarak yaptıkları çalışmada, hipoksinin VEGF artışını direkt olarak stimüle ettiğini göstermişlerdir ve ayrıca meme karsinomu hücre hattında hipoksinin VEGF salınımını arttırdığını ve in vitro anjiyogenez uyardığını yayınlamışlardır (22). Bu bulgular hipoksi-neovaskülarizasyon ilişkisinin VEGF aracılı olduğunu düşündürmektedir. Bizim araştırmamızın sonuçları, tümör dokusunun hücre sayısı ve kitlesi arttıkça hücrelerin metabolizması açısından difüzyon mekanizmasının yetersizleşeceğini ve VEGF aracılı neovaskülarizasyonun gelişerek tümör hücrelerinin gereksinimlerinin karşılanmaya çalışıldığını kuvvetle desteklemektedir.

Tümör çıkarıldıktan sonra serum VEGF seviyesinde anlamlı bir azalma tespit eden çalışmalar, dolaşımdaki VEGF seviyesinin tümör dokusundan kaynaklanan VEGF sekresyonuna bağlı olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir (5, 23). Bu hipotezler, bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir çünkü biz de meme kanserli hastalarda serum VEGF seviyesinin, aksiller lenf nodu metastazından bağımsız olduğunu ve tümör kitlesinin büyümesiyle paralel olduğunu gözlemledik.

Meme kanserli hastalarda serum NO seviyesi ile serum VEGF seviyesi arasında

pozitif bir korelasyonu tesbit etmemiz bize meme kanserinde anjiyogenez oluşumunda, VEGF ve NO aktivitesi arasında direkt veya indirekt bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Amb ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, kanser hücrelerinde artmış NO üretiminin, VEGF seviyesini direkt arttırarak tümör anjiyogenezine katkıda bulunduğunu ve neovaskülarizasyon için indüklenen VEGF'nin tümör metastaz kabiliyetini arttırdığını bildirmişlerdir (24).

Nakamura ve arkadaşları, in vivo ve in vitro olarak NO'nun VEGF ekspresyonunu indüklediğini ve nitrotirozin seviyelerinin VEGF ekspresyonunu ve lenf nodu metastaz sayısı ile anlamlı derecede pozitif korele olduğunu göstermişlerdir (25).

Yapılan başka bir çalışmada, VEGF'nin anjiyogenez uyarması ve vasküler geçirgenliği arttırması için artmış NOS aktivitesinin gerekli olduğu rapor edilmiştir (26).

Sonuç olarak; Meme kanserli hastalarda serum NO seviyelerinin oluşan tümör hücrelerinin farklılaşması, tümörün büyümesi ve anjiogenez kapasitesi üzerine bir etkisi olmadığını ve prognostik bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Fakat meme kanseri tanısında ve en azından tedavinin takibinde bir belirteç olarak kullanılması düşünülebilir.

Meme kanserli hastalarda artmış olan serum VEGF seviyelerinin meme kanserli hastalarda klinik tanıda bir tümör belirteci olarak ve ayrıca hastalığın kliniği hakkında bilgi veren prognostik bir faktör olarak da kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız genetik basamağı olmaması nedeniyle sağkalıma açısından eksiktir ve bu çalışmamızın zayıf yönüdür. eNOS gen kodu 7q35 kromozomunda lokalizedir ve 168 den fazla polimorfizm içermektedir (27). Yapılan son çalışmalarda eNOS – 786T>C polimorfizminin prostat, mesane ve meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine eNOS894G>T polimorfizminin meme kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir (27). Daha fazla hasta sayılarında eNOS polimorfizminde değerlendirildiği genetik basamağında çalışmaya eklenmesiyle çalışmanın kanıt değerinin artacağını düşünmekteyiz.

Bu önerileri aydınlatmak ve netleştirmek için daha ileri ve geniş kapsamlı



araştırmalara gereksinim vardır. Tam kür sağlanmış meme kanseri hastalarının uzun dönem takipleri ve bu hastaların serum NO ile VEGF düzeylerinin takibinin bir başka çalışmanın konusunu oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk sağlığı Kurumu, Kanser Daire başkanlığı
2. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1970 ; 131 :79-88
3. Mittra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology ? Eur J Cancer 1991;27: 1574-83
4. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, Tominaga T. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer .Jpn J Cancer Res 1994; 85:1045-9
5. Zhao J, Yan F, Ju H, Tang J, Qin J. Correlation between serum vascular endothelial growth factor and endostatin levels in patients with breast cancer. Cancer Lett 2004 ;204:87-95
6. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis : examples from studies on platelet factor -4 and the VEGF/VEGFR system. Biochem Pharmacol 2004; 68:1017-21
7. Mattei MG, Borg JP, Rosnet O, Marme D, Birnbaum D. Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions , respectively . Genomics 1996;32:168-9
8. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors : possible role of nitric oxide in carcinogenesis. Mutat Res 1994;305:253-64
9. Coşkun U, Ozenirler S, Sancak B, Bukan N. Serum and ascitic fluid nitrate levels in patients with cirrhosis. Clin Chim Acta 2001;306:127-32
10. Günel N, Coskun U, Sancak B, et al. Prognostic value of serum IL-18 and nitric oxide activity in breast cancer patients at operable stage. Am J Clin Oncol 2003;26:416-21.
11. Günel N, Coşkun U, Sancak B, Günel U, Hasdemir O, Bozkurt S. Clinical importance of serum interleukin -18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. Cancer 2002;95:663-7
12. Borjes PN and Borjes C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. Clin Chem 1995; 41: 904-7
13. Cui S, Reichner JS, Mateo RB, Albina JE. Activated murine macrophages induce apoptosis in tumor cells through nitric oxide-dependent or - independent mechanisms. Cancer Res 1994 ;54:2462-7
14. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992;6:3051-64
15. Leibovich SJ, Polverini PJ, Fong TW, Harlow LA, Koch AE. Production of angiogenic activity by human monocytes requires an L-arginin/nitric oxide -synthase-dependent effector mechanism . Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:4190-4
16. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer . Br J Cancer 1995;72:41-4
17. Martin JH, Alalami O, Van den Berg HW. Reduced expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in a human breast cancer cell line which has acquired estrogen independence .Cancer Lett 1999;144:65-74
18. Bani D, Masini E, Bello MG, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin activates the L-arginine -nitric oxide pathway in human breast cancer cells. Cancer Res 1995;55:5272-5.
19. Knowles RG, Moncada S. Nitric Oxide synthases in mammals . Biochem J 1994;298 :249-58.
20. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem 1993 ;268:12231-4.
21. Jiang C, Aqarwal R, Lü J. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2000;276: 371-8
22. Biroccio A, Candiloro A, Mottolose M. et al. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. FASEB J 2000;14:652-60
23. Salven P, Perhoniemi V, Tykkä H, Maenpää, Joensuu H. Serum VEGF levels in women with a benign breast tumor or breast cancer . Breast Cancer Res Treat 1999;53:161-6
24. Ambs S, Merriam WG, Ogunfusika MO, et al. p53 and vascular endothelial growth factor regulate tumor growth of NOS2-expressing human carcinoma cells. Nat Med 1998;4:1371-6
25. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Nitric oxide in breast cancer: induction of vascular endothelial growth factor-C and correlation with metastasis and poor prognosis. Clin Cancer Res 2006;12:1201-7
26. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am J Physiol 1993;265: 586-92
27. Gao X, Wang J, Wang W, Wang M and Zhang J, - eNOS Genetic Polymorphisms and Cancer Risk A Meta-Analysis and a Case-Control Study of Breast Cancer Medicine 2015 ; 94 :972



What Is The Accuracy Of Frozen Section For Risk Triage In Endometrial Cancer?

Endometrium Kanserinde Risk Triaji İçin Frozen Kesit İle Parafin Takip Sonuçları Ne Kadar Uyumludur?

Kadir Çetinkaya¹, Fisun Ardıç², Funda Atalay¹, Ahmet Bacınoğlu¹, Haluk Dervişoğlu¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:14.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi:22.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.58672

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri (EK)'nde halen standart cerrahi her ne kadar tam evreleme şeklinde olsa da, erken evrede lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır. O nedenle yüksek riskli hastaların tespiti önem taşımaktadır. Bu çalışmada lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek riskli hastaların operasyon sırasında frozen kesit (FK) ile kurumumuzda hangi doğrulukta tespit edilebileceğini görmek amaçlanmıştır.

Yöntem: EK'li 37 hastada intraoperatif FK ile, histopatolojik tiplendirme, greyd, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametrelerine bakıldı. Bu parametreler parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: FK incelemede histopatolojik tip I tanı alan bir hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde FK incelemede bir hasta derin invazyon açısından yanlış negatif (%2,7) tanı aldı. TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada (%10,8) LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd 5 hastada (%13,5), yapısal yüksek greyd ise 3 hastada (%8,1) FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde EK hastalarda LNM için yüksek riskli olanı yakalama açısından FK incelemenin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı. FK inceleme yüksek riskli EK'ni yakalama açısından (1/37) bir hastada (%2,7) başarılı olmadı.

Sonuç: EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, risk, frozen, doğruluk, lenf nodu diseksiyonu

ABSTRACT

Aim: Although the current standard surgical procedure is still staging comprehensively in endometrial cancer (EC), the therapeutic effect of lymph node dissection (LND) is debatable for early stages. Therefore, it is important to identify high risk patients. In this study, it is intended to see the accuracy rate of frozen section (FS) in our institution by determining high-risk patients for lymph node metastasis (LNM) in EC.

Method: Intraoperative FS were studied in 37 EC patients, histopathological typing, grade, tumor size (TS), myometrial invasion depth (MID) and lymphovascular emboli (LVE) parameters were measured. These parameters were monitored and compared with the final paraffin results (PR).

Results: In FS examination, the histopathological diagnosis of a patient with type I was a type II in PR (2.7%). In MID assessment one patient was (2.7%) misdiagnosed. In TS measurement, FS and PR were consistent in all patients. Referring to LVE, 4 patients (10.8%) were false negative by FS examination. FS received a false negative diagnosis in 5 patients (13.5%) for nuclear high grade and in 3 patients (8.1%) for structural high grade. The accuracy of the test sequence were calculated for histopathological type determination, MID, LVE, nuclear and structural grade as 94%, 97%, 89%, 86% and 91%, respectively. When all parameters were evaluated together, in terms of capturing the high-risk EC patients for LNM by FS examination, the sensitivity, specificity, and accuracy were calculated as 96% 100% and 97%, respectively. FS examination was failed for diagnosing one high-risk (1/37) EC patient (2.7%).

Conclusion: FS examination was successful for histopathological type determination, TS and evaluation of MID but low accuracy rate was observed for LVE, for the determination of nuclear and structural grades.

Key words: endometrial cancer, risk, frozen, accuracy, lymphadenectomy



Giriş

Endometrium kanseri (EK) tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malign hastalıktır. Vajinal kanama nedeniyle hastalar erken başvurmakta, %80'ni evre I'de tanı almakta ve 5 yıllık sağ kalım oranı da %95'in üzerinde seyretmektedir. Ancak lokal yayılım ya da uzak organ tutulumu varlığında 5 yıllık sağ kalım beklentisi de (sırası ile %68 ve %17 seviyesine) düşmektedir (1,2). Erken ve ileri evre EK'nin sağ kalım beklentisi farklı olsa da Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyeti (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FIGO)'nun tedavi yaklaşımı arasında fark bulunmamakta ve standart evreleme cerrahisi önerilmektedir (3). Evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Standart cerrahi önerisini destekleyen (4,5) ve karşıt (6,7) çalışmalar bulunmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin operasyon süresini uzatması, kanama riski, lenfokist oluşumu ve alt ekstremité ödemi gibi yan etkileri vardır (8). Bu nedenle, EK'li hastaları lenf nodu metastazı (LNM) için düşük ve yüksek risk gruplarına ayırmak sureti ile düşük riskli hastaları LND morbiditesinden koruma düşünülse de, düşük riskli grubun net bir tanımı bulunmamaktadır (9). Düşük riskli hastalar için Mayo klinik tarafından bir algoritim önerilmiştir (10). Buna göre, tip I histopatoloji, tümör çapının 2 cm ve altında olması, yüzeysel miyometrial invazyon ($<1/2$) ve greyd 1-2 hastalar için LNM riskinin düşük olduğu kabul edilerek, LND uygulanmamaktadır (10).

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) ise GOG33 isimli çalışmada 3 ayrı risk grubu [Düşük riskli (miyometrial invazyon yok herhangi bir greyd ya da yüzeysel miyometrial invazyon greyd 1), orta riskli (yüzeysel miyometrial invazyon greyd 2-3) ve yüksek riskli (derin miyometrial invazyon herhangi bir greyd)] şeklinde tariflemişlerdir. Sala ve ark. GOG33 ve Mayo klinik risk gruplarını duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırmışlar ve GOG33 için sırası ile %92 ve %94, öte yandan Mayo algoritmini ise sırası ile %98 ve %91 olarak hesaplamışlardır (11).

EK tedavisi için frozen tanının önemi yüksektir ancak hastaneler ya da kurumlar arasında doğruluk oranları açısından belirgin farklar bulunmakta ve yöntemin kullanılabilirliğini doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmada

hastaları yüksek veya düşük riskli olarak tanımlamada histerektomi piyesi frozen kesit (FK) incelemesi ile parafin takip (PT) sonuçlarının hastanemizdeki uyumunu görmek amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu çalışma Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji kliniğinde Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyalarından bilgiler alınarak geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi endometrial biopsi ile EK tanısı olan hastalara orta hat laparotomi, batin yıkama sitolojisi, omentektomi, total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPALND) uygulandığı görüldü. TAH BSO piyesinde frozen kayıtları incelendi. Frozen kesit (FK)'de EK histopatolojik tiplendirme (tip I ve tip II), greydi (greyd 3 ve $<$ greyd 3), tümör boyutu (≤ 2 cm ve >2 cm), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ($<1/2$ ve $\geq 1/2$), lenfovasküler emboli (LVE) (var ve yok) parametrelerine bakıldı.

Endometrioid karsinom, tümörün mikroskopik olarak yapısal ve nükleer özellikleri dikkate alınarak belirlendiğinden, yapısal ve nükleer greyd ayrı ayrı kaydedildi. Tümörde solid komponent oranı %5'in altında, %6-50 arasında ve %50'den fazla ise sırasıyla yapısal greyd 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Nükleer greyd ise, nükleer boyut ve şekil farklılıkları ile kromatin dağılımı ve nükleol boyutu dikkate alınarak belirlendi. Oval, hafif iri ve homojen dağılımlı kromatin paternine sahip nükleuslar greyd 1, belirgin iri pleomorfik irregüler kaba kromatinli, nükleuslu ve belirgin eozinofilik nükleollü hücreler greyd 3 ve greyd 1 ile greyd 3 arasında özellikler gösteren nükleuslar greyd 2 olarak belirlendi.

Bu parametrelerin parafin takiplerindeki (PT) sonuçları ile karşılaştırıldı. Tüm hastalar 2009 FIGO evreleme sistemine göre evrelendi. Hastalığın evresine göre adjuvan tedavi uygulandı.

Tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı.

Sonuçlar:

Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle cerrahi evreleme uygulanan 37 hastaya intraoperatif



frozen çalışıldı. Hastaların yaşı 38 – 79 arasında olup, ortalama $59,9 \pm 9,6$ idi. Tüm hastalar 2009 FİGO evreleme sistemine göre (Tablo 1) evrelendi. Histopatolojik tiplendirmede Tip I EK 33/37 (%89,2), Tip II EK 4/37 (%10,8) olarak izlendi. Frozen kesit (FK) incelemede tip I tanı alan bir (1/37) hasta (%2,7) parafin takipte (PT) tip II olarak değerlendirildi (hasta no 4). Histopatolojik tiplendirmede FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %75, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tablo 1: Hastaların FİGO 2009'a göre evreleri

FİGO EVRE	N	%
1A	29	78,4
1B	3	8,1
II	2	5,4
IIIA	1	2,7
IIIC1	1	2,7
IIIC2	1	2,7
Total	37	100,0

Miyometrial invazyon derinliği (MİD) değerlendirmesinde FK incelemede 5/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlenirken, PT 6/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlendi, bir hastada evre ilerlemesi (1/37) (%2,7) oluştu (hasta no 14). Aynı hastada (hasta no 14) servikal tutulum da FK incelemede negatif iken, PT ise pozitif idi (%2,7). MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Servikal tutulum açısından FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %50, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tümör çapı (TÇ) >2 cm ve ≤ 2 cm olarak değerlendirildiğinde FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi ve 26/37 hastada (%70,2) TÇ >2 cm izlendi.

Lenfovasküler emboli (LVE) açısından, FK incelemede 6/37 (%16,2) LVE bildirilirken, PT incelemede ise 10/37 (%27,0) hastada LVE izlendi. Dört hastada FK ile LVE tespit edilemedi, 4/37 (%10,8). LVE için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %60, %100 ve %89 olarak hesaplandı.

Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd (grejd

3) tanı FK 3/37 hastada izlenirken, PT ise 8/37 izlendi, yapısal yüksek greyd (grejd 3) ise FK 4/37 hastada izlenirken, PT 7/37 izlendi. Nükleer yüksek greyd 5/37 hastada, yapısal yüksek greyd ise 3/37 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Nükleer greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %37, %100 ve %86 olarak hesaplandı. Yapısal greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %57, %100 ve %91 olarak hesaplandı.

Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı.

Tüm parametreler birlikte EK'li hastalarda (LNM için Mayo klinik kriterlerine göre yüksek riskli olanı yakalama ve PT ile uyum açısından) FK incelemenin kurumumuzdaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Veriler değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi (Tablo 2) ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK inceleme bir hastada başarılı olamadı, başka bir ifade ile yüksek riskli 27 hastadan 26'sını (%96,2) tanıyabildi.

Tablo 2: Risk durumuna göre Frozen ve Parafin karşılaştırma

	Frozen	Parafin
Düşük risk	11 (%29,8)	10 (%27,1)
Yüksek risk	26 (%70,2)	27 (%72,9)
Toplam	37	37

Tartışma:

Standart cerrahi için endometrium kanseri (EK)'nde halen tam evreleme uygulansa da, erken evre için lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır (4-7). Lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek risk taşıyan parametreler; tip II histoloji, derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$), büyük tümör çapı (>2 cm),



greyc 3 diferansiasyon olarak önerilmektedir (10). Bu kriterlerin tespitine yönelik olarak ultrasonografi (USG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ameliyat sırasında cerrahi ekip tarafından histerektomi sonrası uterus açılarak tümör çapının ölçülmesi, miyometrial invazyon derinliğinin belirlenmesi ve frozen inceleme gibi yöntemler denenmiştir. Nihai patoloji ile FK sonuçları karşılaştırılan 318 hastanın alındığı Danimarka çalışmasında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından MRG için sırasıyla %87, %57, %92; USG için sırasıyla %71, %72, %72; PET için %93, %49, %61 olarak izlenmiştir (12). Alcazar ve ark. 6387 hasta içeren bir meta-analizde intraoperatif gözlem ve FK için MİD tahmin başarısı karşılaştırılmış, duyarlılık ve özgüllük gözlem için sırası ile %71 ve %91, FK için ise sırası ile %85 ve %97 olarak izlenmişlerdir (13).

FK ile PT arasındaki uyum açısından literatürde görüş birliği olmayıp güvenle kullanılabileceğini önerenler bulunsa da, tam tersini savunanlar da mevcuttur. Hatta bazı kurumlarda ise frozen imkanı hiç bulunmamaktadır.

Kumar S. ve ark. FK ile PT arasındaki uyumu MİD, LVE ve greyc için sırası ile %72, %68 ve %65 olarak bildirmişler ve bu uyumun düşük olması nedeni ile medikal bir kontraendikasyon olmadıkça düşük greyc ve erken evre hastalara da komplet cerrahi evreleme önermektedirler (14). Buna karşın, Stephan ve ark. 116 olguluk serilerinde FK ile PT arasındaki uyumu histoloji, greyc ve MİD için sırası ile %97, %88 ve %98 olarak bildirmişler ve bu sonuçlarla ameliyat esnasında LND kararının verilebileceğini ifade etmişlerdir (15).

Frozen inceleme yeterliliği için bir konsensüs bulunmamakta ve kurumlararası doğruluk farkları izlenmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada EK tanı olgularında Mayo kriterlerine göre LNM için yüksek risk taşıyan parametrelerin tespitinde kurumumuzdaki frozen yöntemi doğruluğunu görmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, histopatolojik tiplendirme, greyc, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametreleri incelenerek, parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile doğruluğu karşılaştırıldı. Sonuçta, FK incelemede histopatolojik tip I tanı alan bir

hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde ise FK incelemede bir hastada evre ilerlemesi (%2,7) oluştu ve bu hastada servikal tutulum da FK ile yanlış negatif tanı aldı (%2,7).

Bu çalışmada, MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Turan ve ark. endometrioid tip EK'li 756 olguluk serilerinde FK ve PT uyumunu MİD ve greyc için sırası ile %85,4 ve %89 olarak izlemişlerdir (16).

TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyc 5 hastada, yapısal yüksek greyc ise 3 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, servikal tutulum, LVE, nükleer ve yapısal greyc için testin doğruluğu sırası ile %94, %97, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Karabağlı ve ark. ise greyc, MİD, servikal invazyon ve LVE için FK ile PT arasındaki uyumu sırası ile %89, %88, %100 ve %92 olarak bildirmişlerdir (17).

EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyc tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK incelemede bir hastada (1/27) %3,8 PT ile uyumsuz sonuç alındı. Kumar ve ark. 784 olguluk serilerinde 30 hastada (%4) patoloji raporunda değişiklik izlemişlerdir. Ancak 10 hastada (%1,3) FK ile PT uyumsuzluğu cerrahi yaklaşımda anlamlı değişikliğe sebep olmuştur (18). Karalok ve ark. FK ile PT uyumuna baktıkları 219 hastalık çalışmada %5,9 greyc ilerlemesi ve %0,9 greyc gerilemesi izlemişler. Histolojik tip, MİD, greyc ve servikal tutulum 10 hastada (%4,5) yanlış negatif tanı almış ve 7 hastaya (%3,2) onkolojik evreleme cerrahisi uygulanamamıştır (19). Açıklan ve ark. 291 olguluk serilerinde FK tanı doğruluğunu histolojik tip, greyc ve MİD için sırası ile %86, %84 ve %91 olarak hesaplamış ve sadece iki



(%0,7) hastada eksik cerrahi uygulandığını bildirmişlerdir (20).

Bu çalışmada FK ile risk gruplama yöntemi yalnızca bir hastayı (%2,7) atlamıştır, o hastada histopatolojik tiplendirme yanlış negatiftir. EK’inde FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Genel anlamda ise belirlenen tanıma göre yüksek riskli

hastaları tespit açısından yüksek tanı değeri ile FK uygulamasının faydalı bir yöntem olduğu görüldü. Fakat bu yöntem Mayo kliniğin tanımına göre sadece 10/37 (%27) hastayı gereksiz LND’dan koruyabilmektedir. Yüksek risk tanısı alan 26/37 (%70,2) hastaya LND önerilmesi ve yalnızca 2/37 (%5,4) hastada LNM izlenmesi, hem LND gerekliliğini (21), hem de risk tanımlamasının yeterliliğinin sorgulanmasını ve başka ek yöntemlerin de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
2. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015;http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional (1 April 2015).
3. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):109.
4. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
5. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Gregg S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
7. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
8. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2010 Oct;119(1):60-4.
9. Creasman WT. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan;7(1):33-5.
10. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, Keeney GL, Cliby WA, Podratz KC. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):485-93.
11. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia A. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jul;24(6):1021-6.
12. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, Fisker R, Andersen ES, Sperling L, Nielsen AL, Asmussen J, Høgdall E, Fagø-Olsen CL, Christensen IJ, Nedergaard L, Jochumsen K, Høgdall C. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):300-8.
13. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016 Feb;26(2):407-15.
14. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, Munkarah A, Ali-Fehmi R. The Role of Frozen Section in Surgical Staging of Low Risk Endometrial Cancer. PLoS One. 2011;6(9):e21912.
15. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, Reyes HD, Button A, Goodheart MJ. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):499-505.
16. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, Tulunay G, Boran N, Demir OF, Kose MF. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Mar;167(1):90-5.
17. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik C. The evaluation of reliability and contribution of frozen



- section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):391-7.
18. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, Cliby WA, Mariani A. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2012 Dec;127(3):525-31.
 19. Karalok A, Ureyen I, Reis Y, Oktay O, Turan T, Boran N, Bülbül D, Tulunay G, Köse MF. Prediction of staging with preoperative parameters and frozen/section in patients with a preoperative diagnosis of grade 1 endometrioid tumor in endometrial cancer. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014 Jan 30;15(1):41-8.
 20. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H, Vardar MA. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. Pathol Oncol Res. 2015 Jan;21(1):119-22.
 21. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub3. Review.



A Retrospective Evaluation of Patients with Operable Gastrointestinal Stromal Tumor

Opere Gastrointestinal Stromal Tümörlü Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi

Efnan Algin¹, Nuriye Özdemir¹, Mutlu Doğan¹, Gökmen Umut Erdem¹, Doğan Uncu¹, Tülay Keklik Temuçin², Öznur Bal¹, Nurullah Zengin¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

² Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 11.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.93064

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada amacımız lokalize gastrointestinal stromal tümörlü (GİST) hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri ile sağkalım oranlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Nisan 2004 - Ekim 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran GİST tanılı 94 hasta arasından opere olmuş ve tanı sırasında metastazı olmayan 65 hastanın dosya bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 65 hastanın ortalama yaşı 53 (22-78) olup; çoğunluğu erkekti (erkek/kadın: 41/24). Tümörlerin yerleşim yeri sıklık sırasına göre mide (%58.5), mide dışı gastrointestinal (%29.2), ve ekstraparagastrointestinal (%12.3) olarak belirlendi. AFIP'e göre hastaların %24.6'sı düşük, %21.5'i orta ve %53.9'u yüksek risk grubunda yer alırken; sadece %33.8'i adjuvan imatinib tedavisi aldı. Tüm grupta ortalama genel sağkalıma ulaşılamazken; 3 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %81, 2 yıllık DFS ise %84 olarak belirlendi. Cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, CD34, AFIP risk grubu ve adjuvan tedavi alıp almama durumuna göre hem 2 hem de 3 yıllık DFS'de istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı.

Sonuç: Tanı sırasında lokalize olup cerrahi tedavi yapılan GİST olgularında ortalama sağkalıma ulaşılamazken; DFS oranları yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, imatinib, CD117, hastalıksız sağkalım

ABSTRACT

Aim: In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical and histopathological features and survival rates of patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Method: Between April 2004 and October 2014, 94 patients diagnosed with GIST who were referred to the Department of Medical Oncology, Ankara Numune Education and Research Hospital were retrospectively reviewed. A total of 65 nonmetastatic operable GIST patients were included in the study.

Results: The median age was 53 years (22-78) and most patients were male (male/female: 41/24). The most common localization of tumors were stomach (58.5%), non-gastric gastrointestinal (29.2%), and ekstraparagastrointestinal (12.3%). According to the AFIP prognostic criteria, 24.6% of patients was located in low risk group, 21.5% in intermediate risk group, and 53.9% in high risk group. Only 33.8% of patients received adjuvant imatinib treatment. While the median overall survival (OS) was not reached, 3 year and 2 year disease free survival (DFS) was 81% and 84% respectively. There was no statistically significant difference neither in 2 year DFS nor in 3 year DFS according to gender, tumor site, tumor size, mitotic count, CD34, AFIP risk group and adjuvant treatment.

Conclusion: The median OS was not reached in localized GIST patients who underwent surgery, whereas a high DFS rate was found.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, imatinib, CD117, disease free survival

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal (Gİ) sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir (1,2). Geçmişte bu tümörler leyomyom, leyomyosarkom veya leyomyoblastom olarak sınıflandırılırken; elektron mikroskopu ve immünohistokimyasal yöntemlerin keşfi ile birlikte ayrı bir tümör

grubu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (3-4). Sporadik GİST vakalarının yaklaşık %70-80'inde KIT geninde sonradan kazanılmış fonksiyonel mutasyonlar saptanırken; %5-10 vakada PDGFRα aktivasyonuna yol açan mutasyonlar mevcuttur. Vakaların %10-15'inde ise bu mutasyonların hiçbirine rastlanmaz (5-6).

Gastrointestinal stromal tümörler Gİ sistemin her yerinde gelişebilse de, en sık midede



görülmektedir. Nadiren; Gİ sistem dışında mezenter, omentum ve retroperitonda da gelişebilmektedir (7). Lokalize hastalıkta küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi tedavinin primer amacı tümörsüz cerrahi sınır (R0) elde edecek şekilde kitleyi çıkarabilmektir (8). Ancak R0 rezeksiyonun yapılabildiği hastaların bile yaklaşık yarısında 5 yıl içinde nüks veya metastaz gelişmektedir (9). Primer tümörü tamamen çıkarılmış GİST vakalarında nüks riski; tümör çapı, yerleşim yeri ve mitoz sayısını içeren “the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)” prognostik kriterleri doğrultusunda belirlenmektedir (10). Yüksek riskli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan imatinib tedavisi ile nüksüz sağkalım belirgin olarak uzamaktadır (11).

Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde erken evre GİST tanısı almış olan olguların demografik özelliklerini, histopatolojik bulgularını, uygulanan tedavi yöntemleri ile sonuçlarını incelemektir.

Yöntem:

Nisan 2004 - Ekim 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran, 18-90 yaş arası, GİST tanılı 94 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunlar arasından tanı sırasında metastazı olan 29 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tanı konduğu sırada metastazı olmayıp opere edildiği belirlenen 65 hastanın demografik özellikleri, tedavi yöntemleri, postoperatif histopatolojik bulguları ve tedavi sonuçları kaydedildi. Sağkalım ve nüks oranları araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler, bilgisayar ortamında, SPSS 20.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım oranlarını hesaplamak için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Genel sağkalım (OS), histopatolojik olarak tanı konulduğu tarihten itibaren herhangi bir nedene bağlı olarak görülen ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) ise, primer tedavi yöntemi olan cerrahi tarihten itibaren nükse kadar geçen süre olarak tanımlandı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Tanı konduğu sırada metastazı olmayan GİST tanılı 65 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 53 (22-78) olup; 41'i erkek, 24'ü kadındı. İki hasta, tanı sırasında lokal ileri hastalığı olması nedeniyle, neoadjuvan imatinib tedavisi sonrası opere edildi. Tümörlerin yerleşim yeri sıklık sırasına göre mide (%58.5), mide dışı gastrointestinal (%29.2), ve ekstragastrointestinal (%12.3) olarak belirlendi. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri

Cerrahi Yöntem	Hasta sayısı (n=65)	%
Total gastrektomi	4	6,2
Parsiyel gastrektomi	14	21,5
Gastrik kitle rezeksiyonu	20	30,8
Parsiyel ince barsak rezeksiyonu	17	26,1
Parsiyel kolon rezeksiyonu	2	3,1
Retroperitoneal kitle rezeksiyonu	8	12,3

Postoperatif histopatolojik inceleme sonucunda vakaların %50'sinde mitoz sayısı 50 büyük büyütme alanında 5'in altında, %23.4'ünde 5-10 arasında, %26.6'sında ise 10'un üzerinde bulundu. Tümör çapı 2 cm ve altında olan hastaların oranı %1.5, 2.1-5 cm arasında olanlar %21.5, 5.1-10 cm arasındakiler %47.7, 10 cm'nin üzerinde olanlar ise %29.3 olarak hesaplandı. CD117 negatif olan sadece 3 hasta olmakla birlikte; hastaların %34'ünde CD34 negatif olarak saptandı. Üç hastada cerrahi sırasında rüptür gelişti. Vakaların %86.2'sinde R0, %7.7'sinde R1, % 7.1'inde ise R2 rezeksiyon yapılmış olduğu görüldü. AFIP kriterlerine göre hastaların 16'sının düşük (%24.6), 14'ünün orta (%21.5) ve 35'inin (%53.9) yüksek risk grubunda yer aldığı belirlendi.

Adjuvan tedavi durumları incelendiğinde; tüm grupta sadece 22 hastanın (%33.8) adjuvan imatinib tedavisi aldığı görüldü. Bu hastaların 19'u yüksek risk grubunda yer alırken, 3 hasta orta risk grubundaydı. Yüksek risk grubundaki hastalar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde ise sadece %54.3'ünün adjuvan tedavi aldığı saptandı.

Adjuvan tedavi alan 22 hastanın 3'ünde (%13.6) lokal veya uzak nüks gelişirken, adjuvan tedavi almayan 43 hastanın 13'ünde (%30) nüks olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.14).



Tüm grupta ortanca sağkalıma ulaşamamakla birlikte; 3 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %81, 2 yıllık DFS ise %84 olarak belirlendi. Cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, mitoz sayısı, CD34, AFIP risk grubu ve adjuvan tedavi alıp almama durumuna göre hem 2 hem de 3 yıllık DFS'de istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Opere GIST hastalarında klinik ve

	2 Yıllık DFS (%)	3 Yıllık DFS (%)	p değeri
Cinsiyet			0.11
Erkek	75	75	
Kadın	90	90	
Tümör çapı			0.13
≤2 cm	100	100	
2.1-5 cm	92	92	
5.1-10 cm	87	87	
>10 cm	70	63	
Mitoz sayısı			0.07
<5/50 BBA	93	89	
5-10/50 BBA	87	87	
>10/50 BBA	63	63	
Lokalizasyon			0.14
Gastrik	85	85	
Ekstragastrik	88	82	
Ekstragastrointestinal	66	66	
AFIP risk grubu			0.32
Düşük risk	79	70	
Orta risk	92	92	
Yüksek risk	92	92	
CD34			0.27
Negatif	79	73	
Pozitif	91	87	
Adjuvan imatinib			0.36
Evet	95	87	
Hayır	82	79	

histopatolojik özelliklere göre 2 ve 3 yıllık DFS oranları

Tartışma:

Gastrointestinal stromal tümörler her yaşta görülebilmekle birlikte; tanı sırasında hastaların çoğu 40 ile 80 yaş arasındadır. Farklı seriler incelendiğinde; bildirilen ortanca yaşın 55 ile 65 arasında değiştiği görülmektedir. Bazı serilerde cinsiyet dağılımının eşit olduğu rapor edilirken, bazılarında ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (12-15). Bizim çalışmamızda ortanca yaş 53 olarak

belirlenmiş olup; hastalarımızın çoğu erkekti (E/K : 41/24).

Gastrointestinal stromal tümörler en sık midede (%60-70), daha sonra sırasıyla ince barsak (%20-30), duodenum (%4-5), rektum (%4-5), kolon (%2) ve özefagusta (<%1) görülmektedir. Nadiren; Gİ sistem dışında mezenter, omentum ve retroperitonda da gelişebilmektedir (10,17). Bizim çalışmamızda da en sık yerleşim yeri literatür ile benzer şekilde mide (%58.5) olarak tespit edildi. %29.2 oranındaki ekstragastrik GİST vakalarımız ince barsak (%26.1) ve kolondan (%3.1) kaynaklanıyordu.

Rezeke edilebilir GİST vakalarında primer tedavi yöntemi cerrahidir. Bu vakalarda R0 rezeksiyon oranı literatürde %85 olarak belirtilmiştir (9). Bizim hastalarımızda da R0 rezeksiyon oranı %86.2 olup literatür ile uyumludur. Operasyonun morbiditesini azaltmak ve R0 rezeksiyona olanak sağlamak adına; tirozin kinaz inhibitörleri ile neoadjuvan tedaviler gündemdedir (18). Bazı yazarlar tarafından, neoadjuvan imatinib tedavisi ile primer tümörde median %34'lük küçülme olduğu bildirilmekle birlikte tedavinin süresi henüz netlik kazanmamıştır (19). Eisenberg ve arkadaşları, yanıt değerlendirmesinin erken ve düzenli olarak yapılması gerektiğini ve olumlu yanıt alınması halinde 3-6 ay içinde opere edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (20). Bizim hastalarımız arasından da iki tanesine 3 ve 12 ay süreyle neoadjuvan imatinib tedavisi uygulanmış ve sonuçta R0 rezeksiyon yapılabilmiştir.

R0 rezeksiyon yapılan GİST vakalarının bile yaklaşık yarısında 5 yıl içinde nüks veya metastaz geliştiği bilinmektedir (9). GİST, kemoterapi ve radyoterapiye karşı duyarlı değildir. Metastatik GİST vakalarının imatinib ile başarılı biçimde tedavi edilmesi; araştırmacıları, adjuvan imatinib tedavisinin faydalı olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir. 2008'de yayınlanan, faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma sonucunda; yüksek riskli hastalarda 1 yıl süreyle uygulanan adjuvan imatinib tedavisi ile nüksüz sağkalımın belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir (10). 2012'de ise Joensuu ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize açık etiketli çalışmanın sonuçları yayınlanmış ve yüksek riskli hastalarda 1 yıla karşın 3 yıl süreyle uygulanan adjuvan imatinib tedavisinin, hem nüksüz sağkalımı hem de



genel sağkalımı uzattığı saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda yüksek risk grubundaki hastalar incelendiğinde, sadece %54.3'ünün adjuvan tedavi aldığı saptandı. Yüksek riskli grupta yer almasına rağmen her hastaya adjuvan tedavi verilmeme nedenini araştırdığımızda; adjuvan tedavi alan hastalarımızın 2009 yılı ve sonrasında tanı aldığını gördük. Buradan yola çıkarak düşük tedavi oranımızın; hastalarımıza tanı konduğu tarihte, henüz adjuvan tedavinin gündemde olmamasından kaynaklandığı kanısına vardık. Lokalize hastalıkta küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte; R0 rezeksiyonun yapılabildiği hastaların bile %50'sinde 5 yıl içinde nüks veya metastaz gelişmekte ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %50 civarında olduğu bildirilmektedir (9). Yüksek riskli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan imatinib tedavisi ile DFS belirgin olarak uzamaktadır (11). DeMatteo ve arkadaşları, adjuvan imatinib tedavisi alan yüksek riskli hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık DFS

oranlarını sırasıyla %96, %60 ve %40 olarak bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ortanca sağkalıma ulaşamazken; 2 ve 3 yıllık DFS oranları sırasıyla %81 ve %84 olarak bulundu. Sağkalım oranlarımızın literatüre göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte; bu farkın nedeni, hasta popülasyonumuzun risk grubu açısından homojen olmaması olabilir (%24.6 düşük riskli, %21.5 orta riskli, %53.9 yüksek riskli).

Sonuç olarak; GİST gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenterik tümörü olup, en sık mideden kaynaklanmaktadır. Lokalize hastalıkta önerilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olsa da, her zaman tek başına kür sağlayamamaktadır. Primer tümörün tam olarak rezeke edilebildiği vakalarda bile nüks oranı yüksektir. Yüksek riskli hastalarda adjuvan imatinib tedavisi ile sağkalım belirgin olarak uzamıştır. Adjuvan tedaviden fayda görecektir yüksek riskli hastaların tespit edilmesinde histopatolojik incelemenin önemi büyüktür.

Kaynaklar:

1. Goettsch WG, Bos SD, Brekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2868-72.
2. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, healthrelated quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:557-65.
3. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110(4):309-16.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7(6):507-19.
5. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:865-78.
6. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 (suppl 2):1-41.
7. Appelman HD. Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *Monogr Pathol*. 1990;31:220-46.
8. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*. 2001;136:383-9.
9. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-8.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:70-83.
11. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1097-104.
12. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*. 2000;13:1134-42.
13. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30:1213-20.
14. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 1992;69:947-55.
15. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch*. 1994;424:19-24.
16. Machado-Aranda D, Malamet M, Chang YJ, et al. Prevalence and management of gastrointestinal stromal tumors. *Am Surg*. 2009;75:55-60.





17. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer*. 2010;97:16-22.
18. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*. 2010;14:42-50.
19. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35:739-45.
20. Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67 (Suppl 1):3-8.
21. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.
22. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*. 2013;258:422-9.



Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients

Pankreas Adenokarsinomlu Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirmesi

Kaan Helvacı¹, Ümmügül Üyetürk², Özlem Sönmez³, İbrahim Türker¹, Ülkü Yalçıntaş Arslan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:13.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.74946

ÖZET

AMAC: Pankreas kanserleri hastalarının tanı anında sadece %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamada olup %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise % 6'dır (2). Bu çalışmanın amacı Türkiye'de merkezi bir bölgede bulunan ve referans merkez olarak kabul edilen Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran pankreas adenokanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokanseri hastası retrospektif olarak tarandı.

BULGULAR: Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Tüm grup için (n=193) ortalanca sağ kalım süresi 6 ay olarak bulundu. Yaşın, ortalanca yaş olan 61 den büyük olması, ECOG performans durumunun 3 ve üzerinde değer olması, başlangıçta kilo kaybı olması, başlangıçta karın ağrısı olması, tümör gradının yüksek olması, tümörün lokal ileri veya metastatik olması, başlangıçta metastaz bölgesinin periton veya karaciğer dışı olması, başlangıçta çoklu metastaza sahip olunması sağ kalıma anlamlı olumsuz yönde etkilemekteydi. Küratif opere edilen hastalar dışlanarak çıkarılamaz ve metastatik hastalar için bakılan CA19-9 değerinin ortalanca değer olan 616'nın üzerinde olması kötü sağ kalım ile ilişkili idi (p=0,021). Metastatik aşamada kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca sağ kalım kemoterapi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001). Lokal ileri çıkarılamaz grupta ise bu fark gösterilemedi.

SONUÇ: Hastaların klinik ve demografik incelenmesi neticesinde daha önceden yapılmış çalışmalarla genellikle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Hastalardaki ortalanca yaşın dünya ortancasına göre düşük olması, Türkiye'de sigaraya başlama yaşının daha erken olması ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Tedavi kararı verirken yaş durumundan çok performans durumuna ve evresine göre karar vermek akıllıca olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Pankreas adenokarsinomu, gemcitabin, sisplatin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In patients with pancreatic cancer twenty-six percent are locally advanced, 52% are metastatic and only 20-15% are surgically removable at the time of diagnosis (1). One-year overall survival rate of pancreatic cancer is 26% while 5 year overall survival rate is only 6% (2) The aim of this study is to analyze the clinicopathological features of the pancreatic adenocarcinoma patients who admitted to the Ankara Oncology Training and Research hospital.

METHODS: Total 193 pancreatic adenocarcinoma patients, including 72 women and 121 men, who were followed in Ankara Oncology Training and Research Hospital between dates 2007-2011, were evaluated retrospectively.

RESULTS: Twenty-six of the patients (13,5%) had undergone curative resection, 54 patients (28%) with locally advanced disease were unresectable, while 113 patients (58,5%) had metastatic disease. For the entire group (n=193), median survival time was 6 months. Older age (more than median "61"), low performance status (ECOG≥3), weight loss or abdominal pain on admission, high grade tumor, locally advanced or metastatic disease, metastasis other than peritonea or liver, multiple metastases at the time of diagnosis were the parameters which significantly affect survival negatively. After excluding the curatively operated patients, high levels of Ca 19-9 (higher than median value:616) were associated with poor survival in patients with locally advanced or metastatic disease (p=0,021). Chemotherapy was significantly superior to best supportive care in the metastatic disease. Median overall survival in patients treated with chemotherapy versus best supportive care was 7 months (4,7 to 9,3) and 1 month (0,2 to 1,7) respectively (p<0,0001). There was no significant difference in overall survival with chemotherapy versus best supportive care in locally advanced unresectable group.

CONCLUSION: As a result of demographic and clinical examination of patients, we generally reached similar conclusions with previous studies. Low median age of the disease may be associated with an earlier age of onset of smoking in Turkey. It would be wise to consider performance status and stage of the disease rather than the age of the patient while making treatment decisions.

KEY WORDS: pancreas adenocarcinoma, gemcitabine, cisplatin,



Giriş:

Pankreas kaynaklı malignitelerin %95'i ekzokrin pankreas kaynaklı olup %85'i de adenokanserlerden oluşur (3). Bu sebeple pankreas kanseri denince akla öncelikle adenokanserler gelir. Pankreas adenokarsinomları erken evrelerden itibaren kötü prognozlu ve yoğun tedavilere rağmen sonuç genellikle küratif olmaz. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde insidans olarak 11. sırada olmasına karşın kansere bağlı ölümlerde pankreas kanseri erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal kanserlerden sonra, kadınlarda ise akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer alır (2). Türkiye'de yıllık insidans (2013 verilerine göre, 100.000 de) erkeklerde 6,3 kadınlarda ise 3,6 olarak saptanmıştır (4). Tanı anında hastaların %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur ve hastaların ancak %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamadır (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise %6'dır (2). Yüzde 73 hasta 55-84 yaş arasındadır. Erkek / kadın oranı: 1,3/1 civarında, siyah ırkta ise daha sık görülmektedir (5).

Hastalığın risk faktörleri ile ilgili bilinenler azdır. Sigara bırakıldığında pankreas kanseri gelişme riski %25 azalmaktadır (6). İlişkisi bilinen ancak tam ispatlanamayan faktörler ise diyabet, kronik pankreatit ve yüksek vücut kitle indeksi (7). Hastaların %10'unda aile öyküsü mevcuttur (8). Ailesel pankreatitlerde (9), MEN-1 (10), ve VonHippel-Lindau sendromu olan kişilerde (11) pankreas kanseri riski artar. Tümör yerleşimi (n=33,752) %56 hastada pankreas başında, %18 hastada gövde ve kuyruktadır, %26'sı ise SEER verilerinde "bilinmeyen", "pankreatik kanal" gibi kodlanmıştır (12).

Karın ağrısı pankreas kanserli hastalarda en sık başvuru belirtisidir, ağrısız sarılıkla da gelebilirler. Laboratuvar bulguları özellik arz etmez. Pankreas kanseri hastalarının %75-85'inde CA19-9 seviyeleri yükselir. Safra yolu tıkanıklığı, intrensek karaciğer hastalığı veya iyi huylu pankreatik hastalık olmadığı biliniyorsa 100U/mL nin üzerindeki değerler özellikle pankreatik kanser açısından oldukça spesifiktir ve rezeke edilemez durum ile

ilişkilidir (13,14). CA19-9 değerlerinin postoperatif düşüş hızında nüks açısından bazal değerden daha anlamlıdır (14). CEA hastaların sadece %40-45 kadarında yükselir.

Tanıda ERCP (özellikle sarılık durumunda, fırçalama biopsiye yapılabildiğinden) veya EUS ile biopsi tercih edilir. Transkütanöz biopsiler peritoneal ekim riskinden dolayı irrezekeable durumda tercih edilmelidir (15). Görüntülemeye klavuzlar trifazik multidedektör BT ile ince kesitli görüntüleme yapılmasını önermektedir (16). TNM evrelemesi prognostik olsa da tedavi kararı rezektabiliteye göre verilmektedir.

Pankreas kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Baş kısmındakilerde pankreatikoduodenektomi, kuyruk kısmındakilerde distal pankreatektomi uygulanabilirken gövde kısmındakiler genellikle çıkarılamaz olarak kabul edilir. Günümüzde superior mezenterik veya portal venin invazyonu da rezeksiyon için mutlak bir kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır (17). Laparoskopik periton yıkaması/biyopsisi ile %20 aktif metastaz saptanabilmektedir (18).

Pankreas kanserinde henüz bir neoadjuvan tedavi yaklaşımı standart tedavi olarak kabul görmemiş olsa da NCCN tarafından sınırda çıkarılabilir hastalarda kategori 2B olarak önerilmektedir (16). Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi ve kemoterapi ile ilgili pozitif çalışmalar bulunsa da kemoradyoterapi daha çok sistemik tedavi sonrasında halen çıkarılamaz durumda olan ve halen sistemik yayılım yapmamış hastalarda tercih edilmektedir (19). GITSG, ESPAC, CONKO çalışmaları da dahil olmak üzere bazı çalışmalarda, opere edilebilir hastalığın cerrahi rezeksiyonundan sonra kemoterapinin, tek başına veya radyoterapi ile birlikte, ortanca sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlayabileceğini ileri sürülmüştür (20-25). Bu sebeple adjuvan tedavide kemoterapi ve kemoradyoterapinin her ikisi de öneriler arasındadır.

Gereç ve yöntem:

Çalışmaya Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokarsinom hastası alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet,



yaşadığı yer, sigara öyküsü, geçirilmiş operasyon, eşlik eden hastalık öyküsü gibi sosyo-demografik özellikleri ve pankreas karsinomu ile ilgili aldığı tedavi özellikleri geriye dönük olarak incelendi. 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı olması kilo kaybı var olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde değerlendirme için bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanıldı. Sayısal değerler çoğunlukla ortanca olarak verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde uygun olan yerlerde Cross Tabulation, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oransal verilerin karşılaştırılmasında Pearson-Chi-Square testleri kullanıldı. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişki incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Genel özellikleri Tablo-01 de belirtilen toplam 193 pankreas adenokarsinomlu hastanın ortanca yaşı 61 (20–83) idi. Hastaların 72 si kadın, 121'i (%63) erkekti. Hastalar en çok (%69) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşayan bireylerdi.

Başlangıçta kilo kaybı hastaların %58,5'inde (n=103), karın ağrısı %85'inde (n=149), kolestaz %38'inde (n=73) mevcuttu ve cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Pankreas baş bölgesi yerleşimli tümörlerde kolestaz anlamlı derecede daha fazla görülmekteydi (p<0,0001). Tanı anında %79 hastanın performans durumu (PS) 0-2, %21 hastanın ise PS 3-4 idi. Cinsiyet, yaş, CA19,9 düzeyleri ve primer tümör lokalizasyonu ile PS arasında ilişki gözlenmedi (p=0,9, p=0,48, p=0,67 ve PS=0,34, sırası ile). Tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde baş bölgesi tümörleri anlamlı miktarda daha fazlaydı (p=0,002).

Ortanca CA19-9 düzeyi 616 (min-mak:1-1,298,361) olarak bulundu. Cinsiyet, PS, Diyabetes Mellitus (DM), kolestaz, sigara, kilo kaybı, tümör lokalizasyonu ve grad ile CA19-9 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki

gösterilemedi. Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Hastaların çoğunda tanı iğne biyopsisi ile elde edildiğinden gradı bilinen az sayıda hasta vardı (n=33). Bu hastaların %70'i iyi-orta %30'u kötü gradlı adenokarsinom idi. Metastatik evrede tanı alan hastaların %80'inde (n=90) başlangıçta sadece karaciğer metastazı vardı. Geriye kalan metastatik hastaların periton metastazlılar %7, akciğer metastazlılar %2, lenf nodu metastazlılar %1, çoklu metastazı olanlarda %10'luk bir grubunu oluşturmaktaydı.

Uygulanan Tedavi Modaliteleri

Yirmi altı hastaya küratif rezeksiyon yapılmıştı (%13,5). Hastaların %23'ünde cerrahi sınır (CS) pozitif iken %57'sinde lenf nodu pozitifliği vardı. Bu hastaların 18'i takip süresinde nüks etti. Nüks gözlenen hastalardan sadece 4'ü palyatif kemoterapi aldı.

Lokal ileri evre rezeke edilemeyen 54 (%18) hastanın 13'ü hiç tedavi almamıştı.

Lokal ileri rezeke edilemeyen 20 hasta, tanı anında metastatik 65 hasta ve küratif opere edilmiş ama nüks gözlenmiş 4 hasta 1. basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamak palyatif tedavi alan hastalarda ortanca kür sayısı 5 (1-9) idi.

Tablo-02'da hastalarda evrelere göre uygulanan tedaviler, tablo-03 de ise birinci basamakta sadece kemoterapi (KT) alan hastalarda uygulanan rejimler belirtilmiştir.

Lokal ileri ve metastatik hastalık için

uygulanan tedavi ile elde edilen yanıt oranları

Yanıtlar lokal ileri ve metastatik grup birlikte ele alınarak incelendi (tablo-04). Birinci basamakta tek başına gemesitabin alan hastalarda kısmi yanıt oranı %3,4 (n=3), gemesitabin-sisplatin kombinasyonu alan kolda ise %25,8 (n=23) olmuştu. Sadece bir hasta kapesitabin-oksaliplatin (XELOX) kombinasyon kemoterapisi almıştı bu hastada kısmi yanıt sağlanmıştı.



Tablo-01: Pankreas Adenokanserli Hastaların Klinik ve Tümör Karakteristikleri

	Rezektabl Hastalar	Lokal ileri Hastalar	Metastatik Hastalar	Tüm Hastalar	p(tüm hastalar için)
Hasta Sayısı (n)	n=26	n=54	n=113	n=193	
Ortanca Yaş	56	64	60	61	
Cinsiyet					
Kadın	13 (%50)	22 (%40)	37 (%33)	72 (%37)	0,221
Erkek	13 (%50)	32 (%60)	76 (%67)	121 (%63)	
Tümör Lokalizasyonu					
Baş	21 (%81)	38 (%70)	56 (%54)	115 (%63)	0,002
Gövde	4 (%16)	15 (%28)	24 (24)	43 (%23)	
Kuyruk	1 (%4)	1 (%2)	23 (%22)	25 (%14)	
Grade					
İyi	2 (%17)	5 (%56)	4 (%33)	11 (%33)	<0,0001
Orta	9 (%75)	1 (%11)	2 (%17)	12 (%36)	
Kötü	1 (%8)	3 (%33)	6 (%50)	10 (%31)	
Sigara					
Var	3 (%50)	9 (%32)	24 (%43)	36 (%40)	0,891
Bırakmış	1 (%17)	6 (%21)	11 (%20)	18 (%20)	
Yok	2 (%33)	13 (%46)	21 (%37)	36 (%40)	
Performans Durumu					0,001
0-2	25 (%96)	48 (%89)	79 (%70)	152 (%79)	
3-4	1 (%4)	6 (%11)	34 (%30)	41 (%21)	
DM					
Var	12 (%46)	33 (%61)	49 (%43)	94 (%49)	0,095
Yok	14 (%54)	21 (%39)	64 (%57)	99 (%51)	
Hipertansiyon					
Var	1 (%4)	16 (%30)	26 (%23)	43 (%22)	0,033
Yok	25 (%96)	38 (%70)	87 (%77)	150 (%78)	
Kolestaz					
Var	11 (%42)	24 (%44)	38 (%34)	73 (%38)	0,374
Yok	15 (%58)	30 (%56)	75 (%66)	120 (%62)	
CA19-9 (Ortanca)	38	886	700	616	0,056

Tablo-02: Pankreas Adenokanserli Hastalarda Evrelere Göre Uygulanan Tedavi Modaliteleri

	KRT	KT	KRT+KT	RT	RT+KT	Tedavi yok
Adjuvan (n=26)	8 (%31)	6 (%23)	6 (%23)	1 (%4)	2 (%8)	3 (%11)
Çıkarılamaz (n=54)	6 (%11)	20 (%37)	12 (%22)	3 (%6)		13 (%24)
Metastatik (n=113)		65+4** (%59)		3 (%2)*		45 (%39)

* Pankreatik bölgeye ağrı palyasyonu amaçlı uygulanmış. **Metastatik olarak nüks eden hastalar. KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, RT: Radyoterapi



Tablo-03: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda Uygulanan Rejimler

	Gemsitabin	*G-P	Diğer KT
Adjuvan (n=26)		12 (%86)	2 (%14)
Nükste (n=18)		3 (%75)	1 (%25)
Çıkarılamaz (n=20)	6(%30)	14 (%70)	
Metastatik (n=65)	12(%18,5)	53 (%81,5)	

*G-P: **Gemsitabin + Sisplatin**, (Nüks ve Adjuvanda burada gösterilmeyen kalan hastalar diğer tedavi modaliteleri ile tedavi edilmişlerdir o sebeple oranları burada verilmemiştir)

Tablo-04: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda(lokal ileri ve metastatik hastalar) Radyolojik Yanıt

	Gemsitabin	*G-P	**Xelox	Toplam
Kısmi Yanıt	3 (%3,4)	23 (%25,8)	1 (%1,1)	27 (%30,3)
Stabil Yanıt	7 (%7,9)	21 (%23,6)	0	28 (%31,5)
Progresyon	8 (%9)	26 (%29,2)	0	34 (%38,2)
Toplam	18 (%20,2)	70 (%78,7)	1 (%1,1)	89 (%100)

*G-P: **Gemsitabin + Sisplatin** **Xelox: **Kapesitabin + Oksaliplatin**

Sağ kalım Sonuçları:

Hasta ve Tümör Karakteristikleri ile Sağ kalım İlişkisi

Tanı esnasındaki ECOG performans durumu sağ kalımı güçlü bir şekilde etkiliyordu. Performans durumu 0-2 olan 152 hastanın %21,1 halen hayatta iken PS 3-4 ile başvuran hastaların neredeyse tamamı ölmüştü ($p<0,0001$). PS:0-2 olanlarda ortalama genel sağ kalım (oGSK) 9 ay, PS:3-4 olanlarda ise 2 ay olarak bulundu ($p<0,0001$) (Şekil-1). Operasyon ile tümörün küratif amaçla çıkarıldığı hastalarda ortalama sağ kalım süresi rezeke edilemeyen lokal ileri hastalık ile başvuran hastalardan 2 kat, metastatik hastalık ile başvuran hastalardan ise 4,5 kat daha uzundu (ortalama 18 aya karşın 9 ve 4 ay, $p<0,0001$).

Kilo kaybı sorgulanmış olan hastaların 103'ünde kilo kaybı vardı ve bu hastalar kilo kaybı olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha kısa yaşam süresine sahipti (ortalama 4 aya karşın 9 ay, $p<0,0001$) (Şekil-2).

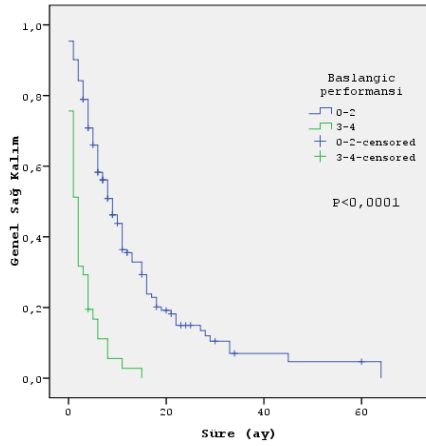
Benzer şekilde tanı anında karın ağrısı öyküsü bilinen 149 hastanın sağ kalım sonuçları semptomatik olmayan hastaya kıyasla anlamlı olarak kötü idi (ortalama 6 aya karşın 9 ay, $p=0,019$) (Şekil-3).

DM, hipertansiyon varlığı ve kolestatik sarılık ile başvurma sıklığı, primer tümör bölgesi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,77$, $p=0,31$ ve $p=0,87$, 0.78 sırası ile). Tanı esnasında lökositoz varlığının sağ kalımı kötü etkileme eğilimi olsa da ($p=0,26$), anemi ve trombositoz varlığının genel sağ kalım üzerine bir etkisi saptanmadı ($p=0,88$, $p=0,67$).

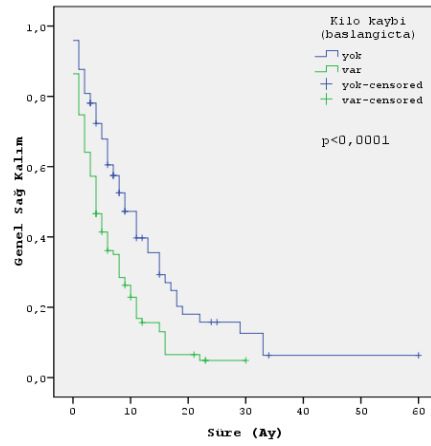
CA19-9 değeri ortalama değer olan 616'nın üzerinde ve altında olan hastaların sağ kalım sonuçları değerlendirildiğinde lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalar($n=167$) için yüksek CA19-9 değeri kötü sağ kalım ile ilişkili idi (oGSK: 5 ay vs 8 ay), ($p=0,021$), (Şekil-4).

Sigara içme/içmeme durumu bilinen 90 hasta vardı ancak anlamlı sağkalım ilişkisi gösterilemedi.

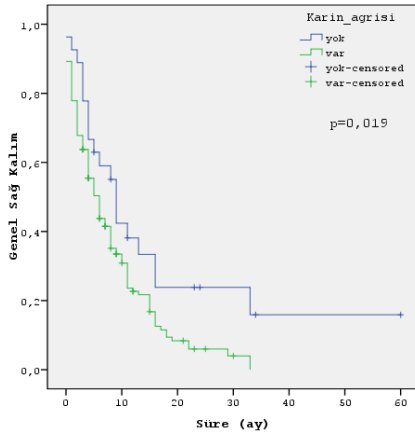




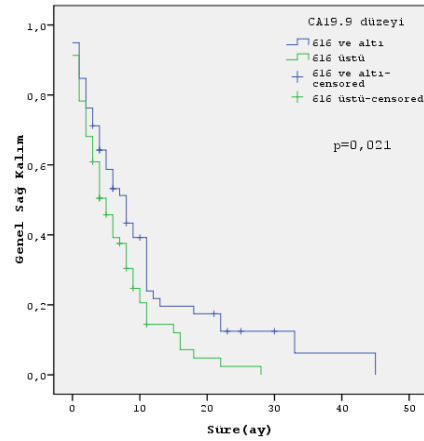
Şekil-1: Pankreas adenokanserli hastalarda başlangıç performans durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-2: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında kilo kaybı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil 3: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında karın ağrısı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-4: Lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda tedavi öncesi ortanca serum ca19-9 düzeyine göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi

Tedavi İle İlişkili Sağ kalım Sonuçları:

Opere edilmiş hastalar

Küratif cerrahi yapılan 26 hasta için ortanca genel sağ kalım süresi 18 (minimum 11,5 - maksimum 24,5) ay ve ortanca hastalıksız sağ kalım süresi 13 (minimum 10,3 -maksimum 15,6) ay olarak bulunur. Analiz yapıldığında küratif opere olmuş 26 hastanın sadece 10'u (%38,5) hayattaydı. Operasyon sonrası adjuvan kemoterapi verilmiş olan hastalarda ortanca sağ kalım 21(minimum 15,4-maksimum 26,6) ay idi. Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT) alanlar ve almayanlar arasında sağ kalım açısından (15 ay vs 11 ay) anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,67$). Pozitif CS olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı OS veya PFS farkı gösterilemedi ($p=0,92$). Lenf nodu pozitif olanlar negatif olanlara göre kötü

sağ kalıma sahiptiler (o GSK: 16 ay vs 29 ay) ancak bu durum anlamlılığı ulaşmadı ($p=0,28$).

Lokal ileri rezeke edilemeyen hastalar

Lokal ileri rezeke edilemeyen 54 hastanın ortanca sağ kalımı 6 (minimum 0-maksimum.19) ay olmuştu ve herhangi bir tedavi alanlar ile almayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,231$) KRT ve KT'yi beraber alan 12 lokal ileri çıkarılamaz durumda olan hastanın %50'den fazlasının ($n=7$) önce KRT aldığı görüldü. Önce KT alanlarda ortanca GSK 15 ay iken önce KRT sonra KT alanlarda ortanca GSK 9 ay olarak bulunsa da olasılıkla hasta sayısının azlığına bağlı olarak aralarında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,5$).



Metastatik hastalar

Metastatik hastalık ile başvuran ve küratif opere olup sonra nüks eden toplam 131 hastanın 62'si destek tedavisi ile izlenmişti. Destek tedavi grubunun çoğunluğu analiz esnasında yaşamıyordu (%91,1). Altmış dokuz hasta ise kemoterapi almıştı ve bu hastaların %12,3'ü hayatta idi. Altı aylık yaşam kemoterapi almayan kolda sadece %0,9 iken alan koldaki hastaların yarısı hayatta idi. (şekil-5).

On sekiz hasta metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık için 1. basamak gemsitabin, 70 hasta ise gemsitabin ve sisplatin tedavisi almıştı. Sadece bir hasta adjuvan gemsitabin aldığı için metastatik 1. sıra oksaliplatin - kapesitabin almıştı, bu hasta kemoterapi gruplarının etkinlik karşılaştırmalarından dışlandı. Gemsitabin alanların halen 4'ü (%22,2) ve kombine tedavi alanların 11'ü (%15,7) hayatta idi. Her iki grup arasında ortalama sağ kalım süresi açısından sayısal bir farklılık var olsa da (5 aya karşın 8 ay) olasılıkla lokal ileri hastalık için yalnızca gemsitabin alan hasta sayısının sadece 6 olması nedeni ile optimal bir karşılaştırma yapılamadığı düşünüldü. (p=0,545).

Benzer şekilde, lokal ileri çıkarılamaz durumda ve metastatik olan gruplar ortak değerlendirildiğinde (n=89) kemoterapi ile radyolojik kısmi yanıt veya stabil hastalık sağlanan hastaların sağ kalım sürelerinin birbirine yakın (ortalama 13'e (10,2-15,7) karşın 11 (9,7-12,3) ay) ancak tedavi altında progresyon gelişen hastalarla karşılaştırıldığında (ortalama 4 (3,1-4,8) ay) her ikisinin de belirgin şekilde uzun olduğu görüldü (p<0,0001) (Şekil-6)

Birinci basamakta verilen tüm tedaviler göz önüne alınarak klinik yanıt değerlendirilmiş olan lokal ileri ve metastatik 113 hastanın 67'si (%59,3) tedaviden klinik yarar sağlamıştı ve bu hastaların 18'i halen hayatta iken sağlanamamış olan hastaların sadece 2'si yaşıyordu (p<0,0001). (Şekil-7)

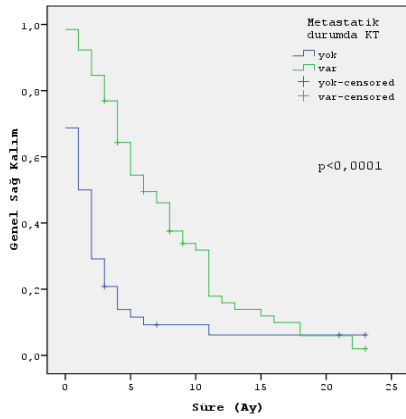
Metastatik hastalık nedeni ile kemoterapi almış hastalar (XELOX almış bir hasta dışarıda bırakılarak) analiz edildiğinde kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca genel sağ kalım tedavi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001).

Metastatik hastalar için ortalama PFS 23 hafta (19-27) idi. Gemsitabin tek başına verildiğinde (n=12) ortalama PFS 9 hafta (0,3-17,6) iken sisplatin tedaviye eklendiğinde (n=56) 25 (18,0-31,9) haftaya uzamıştı (p=0,001). (Şekil-8) Tek başına gemsitabin almış hastalarda medyan genel sağ kalım 4 ay, sisplatin gemsitabin kolunda ise medyan 8 ay olarak bulundu (p=0,004) (Şekil-9)

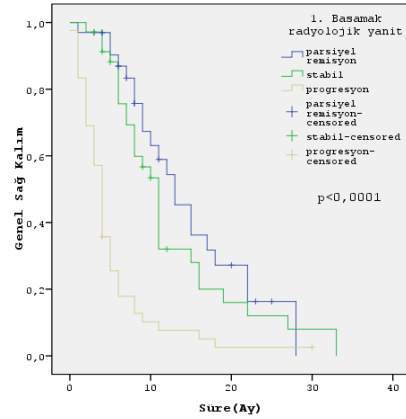
Progresif hastalık esnasında halen PS 0-2 olan 24 hasta 2. sıra tedavi almıştı. İkinci basamak tedavi almış ve almamış hastalar arasında da sağ kalım açısından anlamlı bir fark vardı (p=0,048). İkinci basamak tedavi alan hastalar oksaliplatin temelli olanlar (n=17) ve olmayanlar (n=7) olarak gruplandırıldı ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,675)

Metastatik pankreas adenokanserli hasta alt grubunda yapılan çoklu değişkenli analizde sadece evre, kilo kaybı, karın ağrısı ve başlangıç performans durumunun, başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması, metastatik aşamada kemoterapi almak veya almamak ve ikinci sıra kemoterapi alma durumunun sağ kalımla anlamlı ilişkisi devam etmekteydi. Kilo kaybı için p=0,008 (HR:0,62, %95 CI: 0,43-0,88), karın ağrısı için p=0,046 (HR:1,64, %95 CI: 1,00-2,68), başlangıç PS için p<0,001 (HR:3,46, %95 CI: 2,29-5,22), evre için p<0,001 (HR:1,95, %95 CI: 1,47-2,60), başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması için p<0,032 (HR:5,11, %95 CI: 1,14-22,85), metastatik aşamada kemoterapi almak veya almama durumu için p<0,011 (HR:0,35, %95 CI: 0,16-0,78), ikinci sıra kemoterapi alma durumu için p<0,014 (HR:0,41, %95 CI: 0,20-0,83) olarak bulunmuştur.

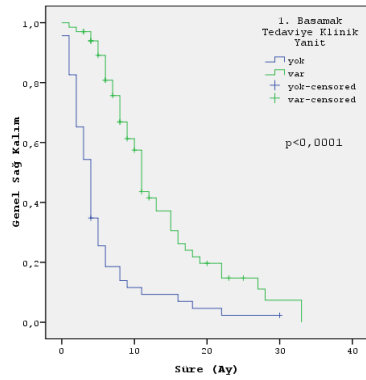




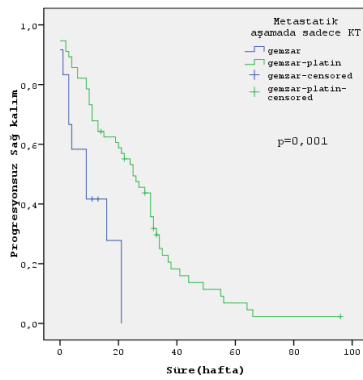
Şekil-5: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda kemoterapi alma durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



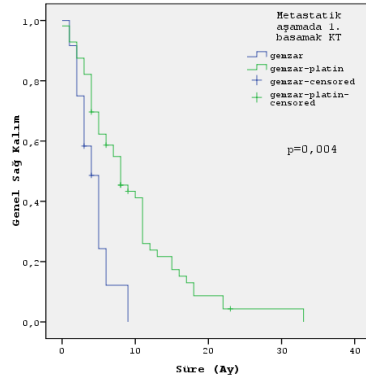
Şekil-6: Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak kemoterapi ile sağlanan radyolojik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-7: Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak tedavi ve klinik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-8: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda verilen kemoterapi rejimine göre kaplan-meier progresyonsuz sağ kalım eğrisi



Şekil-9: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda uygulanan kemoterapi rejimine göre kaplan-meier genel sağ kalım eğrisi

Tartışma:

Bizim serimizde ortalanca yaş Batı kaynaklarında bildirilen yaş ortalamasının yaklaşık bir dekat altındadır (26). Hasta grubumuzda kadınlarda 1. basamak tedaviye erkeklere göre daha fazla kısmi yanıt ve stabil yanıt gösterdiklerini gördük (%54 vs %75). Bu durum belki genel olarak erkeklerde sigara içiminin daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Xenograft fare modellerinde nikotin maruziyeti ile pankreas kanseri hücrelerinde gempitabin direnci gelişebileceği gösterilmiştir ayrıca yine sigara ile ilişkisi bilinen mesane tümörü hücre serilerinde, yapılan bir çalışmada, sigara dumanının sisplatin direnci geliştirdiği gösterilmiştir (27,28). Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalıkla ilgili uygulanmış kemoterapilerin

büyük bir çoğunluğunu sisplatin ile gempitabin kombinasyonu oluşturuyordu.

Kilo kaybı, sarılık, ağrı, sigara kullanımına göre skorlama yapılan klinik bir çalışmada, yüksek klinik skora sahip olan hastalarda ortalanca sağ kalım 6,3 ay iken düşük skorlu hastalarda 14,6 ay bulunmuştu (29). Çalışmamızda bu faktörlere ayrı ayrı bakıldığında başlangıçta kolestaz varlığı ve aktif sigara kullanımı açısından anlamlı bir sonuç elde edemedik ama kilo kaybı açısından bakıldığında ise kilo kaybı olan grupta sağ kalımın anlamlı derecede daha kısa olduğunu saptadık. Aynı şekilde karın ağrısı semptomu olanlarda sağ kalım, olmayanlardan anlamlı olarak daha kısaydı.

Serimizde sadece 26 hasta küratif rezeke edilebilmişti ve çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle homojen bir tedavi grubu oluşmamıştı, bu nedenle sadece cerrahi



eksizyon yapılabilmiş hastalarda sağ kalım sonuçlarının lokal ileri ve metastatik hastalardan daha iyi olduğunu ortaya koymak dışında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edemedik. Sadece 3 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almamıştı ki bu durum gözlem kolu olarak hakkında karar vermek için de yeterli bir sayı değildi.

Adjuvan KRT sonrası KT almış olan grup ortalama 21 ay ile en uzun yaşayan hastaların olduğu gruptu ve literatürde elde edilen sağ kalım sonuçları ile uyumlu idi. KRT uygulamalarında çoğunlukla 5-FU tercih edilmişti. RT verilmiş şekli ve dozu açısından modern uygulama teknikleri esas alınmıştı (BT ile planlama, konformal teknik, tek fazlı uygulama, ortalama 50,4 cGy). En fazla uygulanan adjuvan tedavi rejimi ise büyük faz 3 çalışmaların aksine tek ajan gempitabin yerine gempitabin sisplatini(30). Hangi tedavi modalitesinin hangi hastalarda önce uygulanması gerektiği henüz yanıtlanmamış bir sorudur.

Destek tedavi ile KRT karşılaştırılan küçük bir Japon çalışmasında (n=31) sağ kalımın KRT kolunda yaklaşık 2 kat yüksek olduğu (ortalama 13,2 karşı 6,4 ay, sırası ile), 1 yıllık sağ kalımın ise tedavi kolunda %53 iken destek tedavi kolunda bir yıl yaşayan hasta olmadığı bulundu (31). Bizim çalışmamızda lokal ileri çıkarılamaz olup herhangi bir tedavi uygulanan hastalar ile destek tedavi ile izlenenler arasında sağ kalım eğrileri izlendiğinde tedavi lehine bir görünüm var ise de olasılıkla hasta sayılarının azlığı ve tedavi modalitelerinin çeşitliliği nedeni ile istatistiksel fark yakalanamadı. Ayrıca tedavi alan ve almayan gruptaki hastaların tümörlerinin grad, ilaç direnci gibi biyolojik özelliklerinin bilinmemesi nedeni ile de daha ileri yorum getiremiyoruz. Bu çalışmada lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık hakkında açıklıkla söylenebilecek şey metastatik hastalara göre beklendiği üzere daha uzun süre yaşadıklarıdır.

Chauffert ve ark çalışmasında sisplatin ve 5-FU ile eş zamanlı KRT sonrasında gempitabin haftalık uygulaması ile sadece gempitabin kolu karşılaştırılmıştı. Sadece kemoterapi kolunda ortalama GSK 13 ay ile KRT/KT koluna üstündü (ortalama 8,6 ay) (32). Bu sonuçlar KRT kolundakilerde tedavi daha toksik gitmesiyle erken araların verilmesiyle veya daha olasılıklı olarak yukarıda belirtildiği üzere

farklı tümör biyolojisine sahip hastaların aynı çalışma tedavisini almaları ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen hastalarda uygulandığı görülen KRT doz ve şeması bolus 5-FU ve konformal 50,4 cGy di. Hiç bir hastada gempitabin radyo duyarlılaştırıcı olarak kullanılmamıştı, bu nedenle ne etkinlik ne de toksisitesi hakkında yorum yapamıyoruz. Daha da önemlisi KRT alan hasta grubunun 6 gibi çok kısıtlı bir örneklem sunuyor olması tek başına KRT'nin bizim popülasyonumuzdaki etkinliği hakkında ileri bir yorum yapamamamızın en önemli nedenidir.

Tek ajan KT metastatik pankreas kanserinin standart yaklaşımıdır. Ancak aktif tek ajanların hiçbirisi ile elde edilen objektif cevap oranı %10'nun üstünde değildir (33). En çok çalışılmış olan tek ajan ilaç 5-Fluorourasil (FU). Gempitabinin tek ajan kullanıldığı öncü faz 2 çalışmasında 1000mg/m² haftada bir 7 hafta ilaç, bir hafta ara sonrasında 1.8.15. günlerde ilaç, bir hafta ara verilerek kullanılmış, objektif cevap oranı %11 olmasına karşın klinik fayda %27 olarak bulunmuştu (ağızda düzelme, PS stabil kalması ve kilo kaybının durması gibi). Sonraki çalışmalarda, klinik fayda ve sağ kalım primer sonlanım noktası olarak kullanıldı. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta bu şema 5-FU 600mg/m² haftalık uygulaması ile karşılaştırıldı her iki grupta da objektif yanıt olmasa da gempitabin kolunda klinik fayda (%24 vs %5) ve 1 yıllık sağ kalım (%18 vs %2) daha fazlaydı (34).

Bizim çalışmamızda metastatik hastaların neredeyse yarısına KT verilememişti Tek başına gempitabin ise sadece 12 metastatik hastaya verilmişti. Sonuçta KT almanın, ne almış olursa olsun, sağ kalımı anlamlı olarak etkilediğini gördük. Gempitabin tek ajan ile karşılaştırıldığında kombine tedavi almış olmanın sağ kalım üzerine anlamlı bir katkısı vardı.

Bu sonuç kombinasyonun standart tek başına gempitabin ile karşılaştırıldığında sağ kalım farkının gösterilemediği faz 3 çalışma verileri ile çelişmektedir, Heinemann ve arkadaşlarının çalışmasında 195 metastatik hasta gempitabin ile gempitabin-sisplatin olarak karşılaştırılmış her ne kadar gempitabin-sisplatin ile progresyonsuz sağ kalım artmışsa da (5,3 ay vs 3,1 ay HR=0,75; P=0,053) kombinasyon tedavisi kolunda sağ kalım farkı anlamlı değildi (7,5 ay vs 6 ay P=0,15). Yine de



araştırmacılar 2 haftada bir uygulanan sisplatin ve gemsitabin tedavisinin etkin ve güvenli olduğunu öne sürmüşlerdi (35).

Colucci ve ark. çalışmasında lokal ileri ve metastatik 400 hastada gemsitabin ile gemsitabin ile kombine sisplatinin etkinliği karşılaştırıldı (%84'ü metastatik hasta). Ortanca sağ kalım 8,3 vs 7,2 ay idi (HR:1,10; %95CI, 0,89-1,35; P=0,38). Ortanca PSK her iki kol için de aynıydı. Klinik fayda açısından karşılaştırıldığında tek başına gemsitabin %23 ile sisplatin + gemsitabin koluna (%15,1) göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark gösteriyordu: Yazarların yorumlarına göre haftalık gemsitabine sisplatin eklemek prognoz açısından herhangi bir düzelme sağlamamıştı (36).

Tek ajan tedavi daha çok hastaların kötü performansı göz önünde tutularak verilmişti. Performans durumu 0-2 olan hastalar genelde platin + gemsitabin beraber almıştı bu nedenle bu çalışmada metastatik hastalık için gemsitabin + platin tedavisinin gemsitabine karşı gösterdiği sağ kalım üstünlüğünün yukarıda bahsedilen prospektif çalışmalarla çelişmesinin nedeni her iki kol arasında hasta sayısı ve PS açısından bir dengenin olmaması ile açıklanabilir. Ancak kliniğimizdeki gemsitabin/sisplatin uygulaması ve gemsitabin uygulaması, gemsitabin için 1. ve 8. gün verilmek üzere 1000-1200mg/m² doz ile 21 günde bir, sisplatin 75mg/m² 1. gün, 21 günde bir uygulama şeklindeydi. Literatürde bu şemanın pankreas kanserinde yapılmış diğer randomize çalışmalarla birebir karşılaştırmasına rastlayamadık. Bundan dolayı sağ kalım sonuçlarını diğer çalışmalardakine benzer oranlarda olmasına karşın her iki grup arasında oluşan sağ kalım farkına bir açıklama getirmesi açısından dikkatle yaklaşmak gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca, bu çalışmada gemsitabin tek başına verilen hastalara göre gemsitabin kombinasyonu ile elde edilen hem klinik fayda hem radyolojik cevap oranları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sayısal olarak daha üstündü.

Gemsitabin ilk sıra tedavide kullanıldığında 2. sıra için bilinen bir standart tedavi seçeneği olmaması nedeni ile yayınlanmış çalışmalar ışığında 2. sıra tedavide sıklıkla oksaliplatin içeren ve içermeyen floropirimidin kullanılmıştı. Bu çalışmaya alınan hastaların önemli bir kısmını oluşturan metastatik pankreas kanserinde hem 1. hem de 2. sıra

sitotoksik tedavi destek tedavisine göre sağ kalım sonuçlarını iyileştirse de sonuçlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Referanslar:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. Jan;59(4):225-49
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. Jan;60(5):277-300
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. 2011. 537-539 p
4. Gultekin Murat, Boztas Guledal, Utku Simsek Ezgi ve ark. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2016
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics. National Cancer Institute. Bethesda, MD
6. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. Arch Intern Med. 1996 Oct 28;156(19):2255-60
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol. 2015 Feb;44(1):186-98
8. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1067-76
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol. 2004 May;34(5):238-44
10. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg. 2006 May;30(5):643-53
11. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery. 2007 Dec;142(6):814-8; discussion 818.e1-2
12. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. HPB (Oxford). 2008 Jan;10(5):371-6
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006 Nov 20;24(33):5313-27
14. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. Indian J Surg Oncol. 2011



- Jun;2(2):88–100
15. Rashleigh-Belcher HJ, Russell RC, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Br J Radiol.* 1986 Feb;59(698):182–3
 16. Margeret A, Tempero, Mokenge P, Malafa, Horacio Asbun, Stephen W. Behrman, Al B. Benson CC. *Pancreatic Adenocarcinoma.* 2. 2015
 17. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, Woodward T, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg.* 2007 Sep;11(9):1168–74
 18. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):325–37
 19. Malik NK, May KS, Chandrasekhar R, Wee W, Flaherty L, Iyer R, et al. Treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer: a 10-year experience. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Dec;3(4):326–34
 20. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899–903
 21. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200–10
 22. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg.* 2010 Jan;145(1):49–56
 23. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267–77
 24. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3695–701
 25. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5513–8
 26. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008 Jan;10(1):58–62
 27. Banerjee J, Al-Wadei HAN, Schuller HM. Chronic nicotine inhibits the therapeutic effects of gemcitabine on pancreatic cancer in vitro and in mouse xenografts. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(5):1152–8
 28. Chang X, Ravi R, Pham V, Bedi A, Chatterjee A, Sidransky D. Adenylate kinase 3 sensitizes cells to cigarette smoke condensate vapor induced cisplatin resistance. *PLoS One.* 2011 Jan;6(6):e20806
 29. Jamal MH, Doi SA, Simoneau E, Abou Khalil J, Hassanain M, Chaudhury P, et al. Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives? *HPB (Oxford).* 2010 Oct;12(8):561–6
 30. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *ASCO Meet Abstr.* 2008 May 20 ;26(15_suppl):LBA4504
 31. Shinci H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):146–50
 32. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(9):1592–9
 33. Ying J-E, Zhu L-M, Liu B-X. Developments in metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the standard? *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 28;18(8):736–45
 34. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun;15(6):2403–13
 35. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3946–52
 36. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1645–51



Evaluation of Central Venous Catheter Ports Placed by Medical Oncologists: A Single Center Experience.

Tıbbi Onkologlar Tarafından Yerleştirilen Santral Venöz Port Kateterlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Tarık Salman¹, Doğuş Türkyılmaz², Tuğba Yavuzşen³, Işıl Somalı³, Ahmet Alacacioğlu¹, Doğan Koca⁴,
Tuğba Unek³, Tülay Akman⁵, Olçun Ümit Ünal⁶, Utku Oflazoğlu¹, Uğur Yılmaz⁷

¹Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Van İstanbul Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Van, Türkiye

⁵İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

⁷İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 07.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.29290

ÖZET

Amaç: Santral Venöz port kateter (SVPK) kanser hastalarının kemoterapi ve palyatif bakımında önemli yer almaktadır. SVPK cerrahi klinikler tarafından yerleştirilmekte ve onkoloji ile cerrahi klinikleri arasında işlem için geçen süre genelde tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Biz çalışmamızda literatürde ilk kez bir tıbbi onkoloji kliniği tarafından yerleştirilen SVPK'lere bağlı komplikasyonlarının incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi onkoloji hekimleri tarafından SVPK takılan 2179 kanser hastası çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 2179 hastaya perkütan yöntemle SVPK takılma işlemi uygulandı. 2055 (%94,3) hastada juguler vene, 90 (%4,1) hastaya femoral ve 34 (%1,6) hastaya subklavyen vene SVPK takıldı. Hastalarımızın 2167 (%99,4) hastada akut komplikasyon görülmezken 12 hastada akut komplikasyon gerçekleşti. 9 (%0,04) hastada pnömotoraks, 2 (%0,009) hastada hematom ve 1 (%0,0046) hastada girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon atağı komplikasyonları saptandı. Kronik komplikasyonlara bakıldığında 19 (%0,87) lokal port enfeksiyonu, 19 (%0,87) hastada port tıkanması, 15 (%0,68) hastada derin ven trombozu, 11 (%0,50) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%0,45) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,09) hastada cilt nekrozu, 1 (%0,045) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu) ve 1 (%0,045) hastada rezervuar girişi yarası olduğu saptandı.

Sonuç: Literatürdeki medikal onkologların yerleştirdiği en fazla hasta sayısına sahip olan çalışmamıza ait veriler incelendiğinde komplikasyon oranının literatürdeki cerrahi kliniklere ait sonuçlardan kötü olmadığını hatta sonuçların pek çok çalışmadan daha iyi olduğunu saptadık. Çalışmamız SVPK yerleştirilmesi yönünde medikal onkologları cesaretlendirici sonuçlara ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Santral venöz port kateter, kanser hastaları, tıbbi onkoloji

ABSTRACT

Objective: The central venous catheter port (CVCP) is a key component of the chemotherapy and palliative care for patients with cancer. The CVCP is placed by surgical clinics, and the period of time it takes to complete the procedure between oncology and surgery clinics usually causes delays in the treatment. The present study aims to investigate the results associated with CVCPs placed by a medical oncology clinic for the first time in the literature.

Material and Method We included 2,179 patients with cancer who underwent a CVCP placement performed by medical oncology physicians within Dokuz Eylül University Medical Oncology Department. The patients' medical records were examined retrospectively.

Results: 2,179 patients underwent a percutaneous CVCP placement procedure. 2,055 (94.3%) patients had CVCP in their jugular vein, 9 (4.1%) in the femoral vein, and 34 (1.6%) in the subclavian vein. 12 (0.6%) patients exhibited acute complications while 2,167 patients (99.4%) had none. We detected pneumothorax in 9 patients (0.04%), hematoma in 2 patients (0.009%), and 1 patient (0.0046%) presented with complications of acute atrial fibrillation associated with the procedure. Chronic complications included 19 (0.87%) local port infections, 19 (0.87%) blocked ports, 15 (0.68%) deep vein thrombosis, 11 (0.50%) displaced ports, 10 (0.45%) catheter-associated blood vessel infections, 2 (0.09%) skin necrosis, 1 (0.045%) compressed port (pinch-off syndrome), and 1 (0.045%) wound in the reservoir access.

Conclusion: For the first time in the relevant literature, we found that the complication rates for the CVCPs placed by medical oncologists in a medical oncology clinic were no worse than those reported for the surgery clinics. Our findings encourage medical oncologists to place CVCPs themselves.

Keywords: Central venous catheter, cancer patients, medical oncology



Giriş

Onkoloji hastalarının tedavilerinde, damardan erişim araçları, laboratuvar incelemeleri için kan örnekleme yapılmasında, ameliyat veya kemoterapide ve palyatif tedavilerin verilmesinde kullanılmaktadır. Venöz erişim araçları santral (kateterin ucu vena cava superiorun üzerinde, atriyumda ya da vena cava inferiorun üst kısmında olan) veya periferik damar yolu erişim araçları (diğer bütün örnekler) olarak da sınıflandırılabilir. Uzun süreli venöz erişim araçları tünelli santral kateterler ve intravenöz portları içermektedir. Tünelli kateterler genellikle silikon ya da lastikten üretilmektedir ve kapaklı ve kapaksız tipleri mevcuttur. İntravenöz portlar, genellikle titanyum ve/ veya plastik polimerden oluşan bir rezervuar ve buna bağlı silikondan yapılmış kateterden oluşmaktadır. Venöz erişim araçlarının seçiminde hasta ve hastalık özellikleri, kullanım amaçları ve süresi, tedavilerin uygulanış şekli(sürekli infüzyon, günlük intermittan uygulama), cihazın özellikleri, takılması ve çıkarılmasının hangi şartlarda yapılacağı(hasta başı, ameliyathane), cihazın bakım özellikleri, maliyeti ve komplikasyon oranları gibi faktörler hesaplanır.

Onkoloji hastalarında uzun süreli ve aralıklı kemoterapiler için en uygun araç olması, hastanın daha kolay yıkanması, deri altında gizlenmiş olması dolayısıyla psikolojik bozulma yaratmaması, tromboz ve enfeksiyon oranının daha düşük olması, dışarıdan bir pansuman bir müdahale gerektirmemesi, hastanın (kişisel hijyen, yüzme ve cinsel yaşam gibi) faaliyetlerini kesintiye uğratmaması, sadece ayda bir bakım gerektirmesi gibi nedenlerle santral venöz port kateterler (SVPK) kalıcı santral kateterlere tercih edilmektedir.

İntravenöz portlar, 1980 lerden bu yana üretilen ve port gövdesi, septum, tek veya çift lümenli rezervuar ve kateterden oluş-

maktadır. Portlar, 19-22 gauge iğne ile 1000 ila 2000 arasında ponksiyona izin verecek şekilde tasarlanmışlardır. Port tipleri, Mediport™, Infuse-a-Port™ and Port-a-Cath™' ları içermektedir. Sistem, özelleşmiş eşiksiz (non-coring) bir iğne (Huber iğnesi) kullanarak perkutan ponksiyonla bolus enjeksiyonlara,

infüzyonlara ve kan ürünlerinin verilmesine izin verir. Huber iğnesi, ucunda daha büyük bir alana sahiptir ve düz veya açılı olabilir, iğnenin profili septumun ayrılmasına izin verir. Port gerekli olmadığında iğne çıkarılır. Port iğneleri 72 saate kadar süreli kullanılabilir fakat kan ürünü veya lipit solüsyonları verildiyse 24 saatte değiştirilmelidir. Bu tip iğneler 'rebound' iğne giriş hasarını önlemek için tavsiye edilir (1,2)

Santral venöz port takılma tekniği

Santral venöz port kateter takarken sırasıyla sterilizasyon, lokal anestezi, santral ven ponksiyonu ve kılavuz telin yerleştirilmesi, rezervuar cebinin hazırlanması, rezervuar-santral kateter bağlantısını sağlayacak tünelin oluşturulması, rezervuarın cebe yerleştirilmesi, kateterin damar içine yerleştirilmesi ve kapatma işlemleri uygulanır. Ardından port kontrol edilir ve pansumanı yapılır. İntravenöz portlarda sıklıkla sağ iç juguler ven kullanılmakla beraber sağ subklavyen ven, sol subklavyen, femoral ven, aksiller vene ve direk sağ atriuma da takılabilir. Öncelikle cerrahi el yıkama ve sterilizasyon şartları sağlanır. Kardiyak monitorizasyon yararlı olabilir. Gerekli malzeme önceden hazırlanır. Aşırı tüylü yüzeyler, işlemiden kısa süre önce tıraş edilir. Uygun antiseptikle alan temizliği yapılır. Dezenfekte edilen alan ve etrafında örtülerle oluşturulan steril alan, kılavuz telinin ve henüz kısaltılmamış kateterin ya da işlem yapanları ellerinin değebileceği alanlar da dikkate alınarak geniş tutulmalıdır. Juguler çentik ve sağındaki üçgen palpe edilir. Damar girişi için ponksiyon, juguler çentiğin sağında sternokleidomastoid kasın iki kolunun klavikula ile oluşturduğu üçgenin içinden, lateral kenarın klavikula ile yaptığı köşeden yapılacaktır. İlk olarak ponksiyon yapılacak alana lokal anestezi uygulanır, daha sonra kesi ve dilatör ile dilatasyon yapılacağından yeterli ölçüde anestezi sağlanmalıdır. Sağ internal juguler yaklaşımda juguler çentik palpe edilir. Sağ sternokleidomastoid kasın iki kolu ve klavikulanın yaptığı üçgende klavikula üzerinde lateral köşeden klavikula altına kadar dik girilir. Negatif basınçla sağ meme yönünde horizontal düzlemde 30-45derece açıda ilerlenir. Vene girildiğinde ilerleme durdurularak iğne ucunun ven içinde olduğu doğrulanır. Şırınga iğneden ayrılarak arter



içinde olmadığı doğrulanır. Kılavuz teli ponksiyon iğnesi içinden gönderilir. Ardından rezervuarın yerleştirileceği alan olan cebin lokal anestezisi yapılır. Lokal anestezinin ardından rezervuarın geçeceği büyüklükte cilt insizyonu yapılır. Eğri pens ve parmak yardımıyla rezervuar için cep açılır. Cep oluşturulduktan sonra rezervuar ile prova yapılır. Cep tabanının iki köşesine daha sonra rezervuarı fikse etmek için kullanmak üzere birer sütür ipi yerleştirilir. Daha sonra tünelin açılmasına geçilir. Kılavuz telinin olduğu bölge derisine 1 cm'den küçük bir insizyonla delik açılır. Bu delikten tünel açmak için kullanılan çubuk ve daha sonra dilatatör geçecektir. Silikon kateter, metal çubuğa iliştilir. Metal çubuk cep insizyonundan girilerek cilt altında ilerletilir kılavuz teli girişindeki insizyon deliğinden çıkarılır. Çubuk çekilerek kateterin tünel içine yerleşimi sağlanır. Kateter ucu kesilerek serbestleştirilir. Louis açısından itibaren 6-8 cm ve cep içine uzanacak 2-3 cm' lik pay bırakılarak kateterin fazla kısmı kesilerek atılır. Bağlantı bileziği, kateterin distal ucuna geçirilir. Rezervuar, katetere, bağlantı bileziğinin yardımı ile fikse edilir. Cep tabanına bağlı ipliklerin birer ucu, rezervuarın yanındaki saptama deliklerinden geçirilir. Rezervuar, cebe yerleştirilir. Hafif traksiyonla rezervuar çekilerek kateter hafifçe gerilir. Kılavuz teli üzerinden üzerinde kılıf bulunan dilatatör damar içine gönderilir. Dilatatör kılavuz tel üzerinden gönderilmeden, kılavuz tel dilatatörün diğer uçunda tutulabilecek şekilde bir miktar geri çekilmelidir. Dilatatör ilerletildikten sonra kılavuz teli çekilir. Kılıf içinden dilatatör çekilerek dışarı alınır. Bu işlem sırasında kılıf parmakla sıkıştırılarak hava ya da kan kaçağı engellenir. Kılıf içinden kateter damar içine ilerletilir. Kateter ilerletildikten sonra kılıfın iki kulağı birbirinde ayrılarak kılıf kateter içeride kalacak şekilde ikiye yırtılır. Bu yırtma sırasında bir yardımcı, kateterin yerinde kalması için kateter üzerine parmağıyla bastırır. Port cep içine itilerek fiksasyon için

takılan ipliklerin düğümleri atılır ve fazlalıkları kesilir. Cep insizyonu sıkı bir dikişle kapatılır (matriks tipi) Damar giriş insizyonu basit dikişle kapatılır. Rezervuar palpe edilir. Port iğnesi ile girilir, aspirasyon yapılır. 10 ml fizyolojik serum ile kateter yıkanır. 100 IU/ml heparin içeren 5 ml fizyolojik serum ile kateter flaşlanır. Flaşlamanın bitimine doğru pozitif basınç uygulanır iken iğne şırınga ile birlikte geri çekilir (Şekil 1).

Portun merkezi, kolayca palpe edilebilen ve hasta mahremiyetinin korunduğu yer olan göğüs duvarına, sıklıkla deltopektoral oluğun inferior ve medialine yerleştirilir. Portun kırılmasının ve yer değiştirmesinin önüne geçmek için portun altta bulunan pektoralis fasyasına fiksasyonu önemlidir. Subkutan port cebinin yaratılması, seroma oluşumunu ve dolayısıyla port alanı enfeksiyonu riskini azaltmak için minimum diseksiyonla yapılmalıdır.

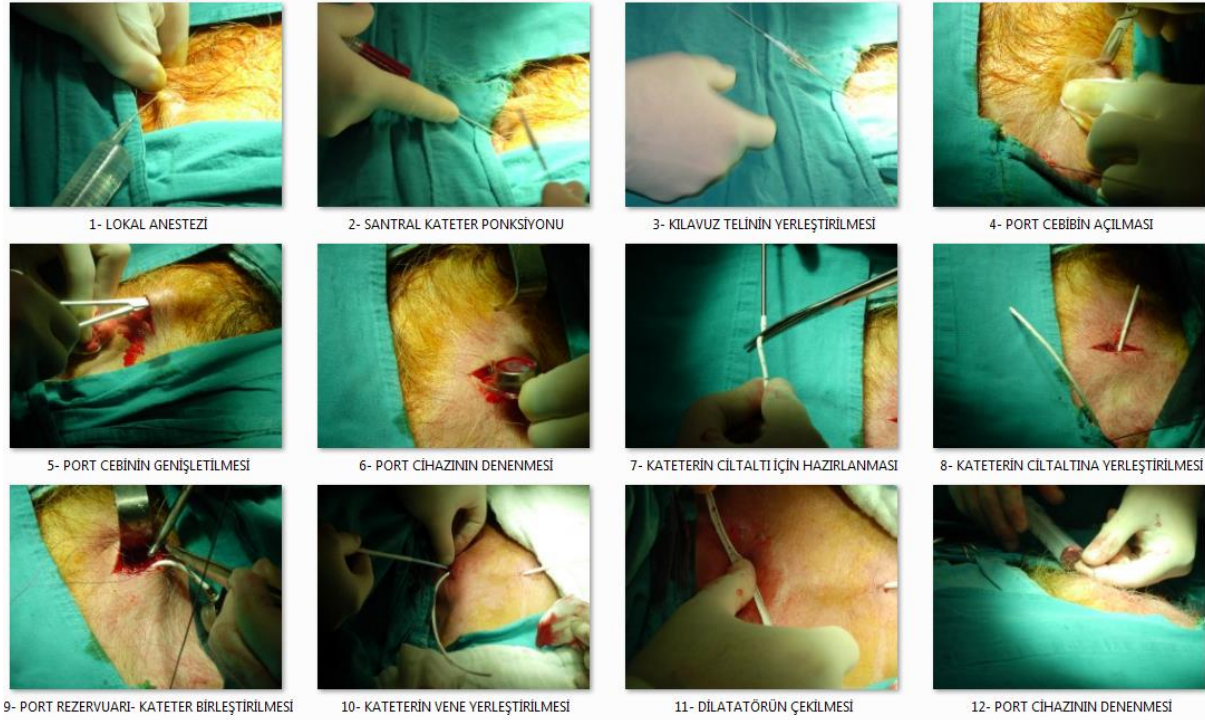
Santral venöz port kateter takılmasının kontrendikasyonları

Port takılması için kontrendikasyonlar koagulasyon bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları ya da trombositopeni, vena cava süperior dallarındaki tromboz varlığı, cilt sorunlarıdır.

Santral venöz port kateter komplikasyonları

Port komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Perop ve akut komplikasyonlar arteriyel ponksiyon, hematoma, hava embolisi, pnömotoraks ve damar perforasyonu iken kronik komplikasyonlar kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar, Pinch off sendromu, kateter kopması, yırtılması ve yer değiştirmesi, retraksiyonu, port çember defekti, ilaç ekstrevasiyonudur (3-6)





Şekil 1: Santral venöz port kateter takılmasının aşamaları

Materyal ve Metod

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi onkoloji hekimleri tarafından SVPK takılan 2179 kanser hastası çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Yaş, cinsiyet, primer hastalık tanısı, bir hastaya uygulanan toplam port kateter sayısı, port kateterin uygulandığı venler, port takılma ve çıkartılma tarihleri, komplikasyon türleri (tromboz, enfeksiyon ve mekanik olmak üzere), enfeksiyona ait alt komplikasyon grupları (akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere), akut komplikasyonlar (arteryel ponksiyon, hematoma, hava embolisi, pnömotoraks ve damar perforasyonu olmak üzere), kronik komplikasyonlar (kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar, mekanik komplikasyonlar olmak üzere), (cep, lokal port enfeksiyonu, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olmak üzere), mekanik alt komplikasyon grupları (tıkanma-tromboz, yer değiştirme, çıkma-kopma, port üzeri cilt defekti (yara-nekroz), parsiyel tıkanıklık, ekstremitasyon, lokal şişlik ve kanama olmak üzere) kaydedildi ve tüm bu veriler Excel programına aktarıldı.

Yukarıda listesi verilen hasta verileri SPSS programı aracılığıyla analiz edildi. Hastalarla ilgili tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı, port takılma tarih aralıklarına göre port sayılarının dağılımı, tanılara göre hastaların dağılımı, takılan bölgeye göre hastaların dağılımı, akut ve kronik komplikasyonların sayısı, yüzde ve yıllara göre dağılımları, port çıkarılma nedenlerinin komplikasyonlara göre dağılımları hesaplandı.

Bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen SVPK gereksinimi olan 2179 hastaya tıbbi onkologlar tarafından SVPK takılma işlemi yapıldı. Hastaların 1182 (%54,2)'ü erkek, 997 (45,8)'i kadındı. Yaş dağılımı 17-89 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 58 olarak saptandı. Yaş grupları tablo 1'de ve tanılara göre dağılım tablo 2'de gösterilmektedir.

2179 hastaya SVPK işlemi uygulandı. Bunlardan 2017 hastaya bir kez port takılırken 145'ine 2 kez, 14'üne 3 kez ve 3 hastaya 4 kez port takıldı. 145 hastaya 1 kez, 14 hastaya 2 kez ve 3 hastaya 4 kez olmak üzere toplam 286



port çıkarma işlemi uygulandı. SVPK 'lerin tamamı perkutan yöntemle takıldı. Takılma yerlerine göre dağılımda ise 2055 (%94,3)'i juguler, 90 (%4,1) femoral ve 34 (%1,6)'i subklavyen vene takıldı.

Tablo 1: Santral venöz port kateter takılan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Kişi sayısı	Yüzde
17-24	34	1,6
25-64	1505	69,0
65 ve üzeri	640	29,4
toplam	2179	100

Tablo 2: Santral venöz port kateter takılan hastaların tanıları

Hastalık	Görülme Sıklığı	Yüzde
akciğer kanseri	92	4,2
baş boyun kanserleri	82	3,8
böbrek-mesane kanseri	13	0,6
hematolojik kanser	51	2,3
karaciğer kanseri	57	2,6
kolon kanseri	608	27,9
meme kanseri	276	12,7
mide kanseri	308	14,1
over kanseri	50	2,3
özefagus kanseri	34	1,6
pankreas kanseri	184	8,4
rektum kanseri	270	12,4
safra kesesi kanseri	54	2,5
serviks-uterus kanseri	16	0,7
testis-prostat kanseri	14	0,6
diğer	39	1,8
toplam	2179	100,0

Toplam 2179 SVPK'in 2167 (%99,4)'sında akut komplikasyon görülmezken 12 hastada akut komplikasyon

gerçekleşti: 9 (%0,04) hastada pnomotoraks; 2 (%0,009) hastada hematoma ve 1 (%0,0046)'inde girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon atağı komplikasyonları oldu. Akut komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı tablo 3'de gösterilmektedir.

Kronik komplikasyonlara bakıldığında 19 (%0,87) hastada lokal port enfeksiyonu; 19 (%0,87) hastada port tıkanması, 15 (%0,68) hastada derin ven trombozu, 11 (%0,50) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%0,45) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,09) hastada cilt nekrozu, 1(%0,045) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu), 1 (%0,045) hastada rezervuar giriş yarası olduğu saptandı. Kronik komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımları Tablo 4'da gösterilmektedir.

Santral venöz port kateter çıkarılan hastalara baktığımızda 286 port çıkarma işleminin 213 (%74,4) hastada tedavi bitimi, 19 (%6,6) hastada port tıkanması, 15(%5,2) hastada derin ven trombozu, 14 (%4,8) hastada lokal port enfeksiyonu, 11 (%3,8) hastada port çıkması veya kopması, 10 (%3,4) hastada kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu, 2 (%0,6) hastada cilt nekrozu, 1 (%0,3) hastada port sıkışması (pinch-off sendromu) ve 1 (%0,3) hastada rezervuar giriş yarası nedeniyle yapıldığı görüldü. SVPK çıkarılma nedenleri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tartışma

Uzun süreli venöz erişim araçları olan SVPK kullanımı 1982'de başlanmış olup o günden bu yana kullanımları ve komplikasyonları rapor edilmeye devam etmektedir. Kemoterapi, kan ürünleri, total parenteral besleme, antibiyotikler ve diğer intravenöz tedavilerin ve kan örneklemelerinin yapılması konusunda oldukça yaygınlaşmış ve çoğu merkezde uygulamanın önemli bir parçası haline gelmiştir.

İntravenöz port cihazları ilk kez 1982 de MD Anderson Kanseri Merkezinde, John Niederhuber tarafından açık cerrahi (*cut-down*) yöntemiyle sefalik ven kullanılarak takılmıştır. (7) Daha sonra, cerrahi uzmanlık gerektirmemesi, daha kolay ve güvenli yol olması nedeniyle perkutan yöntem daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde daha sık olarak juguler ven ve subklavyen ven



Tablo 3: Akut komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı

yıllar/ komplikasyon	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	toplam	yüzde
pnömotoraks	-	1	2	1	3	2	-	9	(%0.04)
kanama	1	-	-	1	-	-	-	2	(%0.009)
atriyal fibrilasyon	-	-	1	-	-	-	-	1	(%0.004)
toplam	2	1	3	2	3	2	-	12	(%0.06)

Tablo 4: Kronik komplikasyonlar ve yıllara göre dağılımı

yıllar/ komplikasyon	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	toplam	yüzde
port tıkanması	2	4	5	1	4	2	1	19	0,87
DVT	2	1	6	3	2	1		15	0,68
lokal port enfeksiyonu	3	3	2	3	4	3	1	19	0,87
kikde		1	3	3	1	1	1	10	0,45
port çıkması- kopması		1	3	2	2	3		11	0,5
port sıkışması			1					1	0,04
cilt nekrozu			1	1				2	0,09
rezervuar giriş yarası		1						1	0,04
toplam	7	11	21	13	13	10	3	78	3,55

Kısaltmalar:DVT (derin ven trombozu), kikde (kateterle ilişkili kan damarı enfeksiyonu)

Tablo 5: Santral venöz port kateter çıkarılma nedenleri

SVPK çıkarılma nedenleri	sayı	yüzde
tedavi bitimi	213	%59,2
lokal port enfeksiyonu	14	%12,9
port tıkanması	19	%11,7
derin ven trombozu	15	%7,4
port çıkması- kopması	11	%4,9
kikde	10	%1,2
cilt nekrozu	2	%1,2
port sıkışması	1	%0,6
rezervuar giriş yarası	1	%0,6
toplam	286	100

kullanılmıştır. Böylece açık cerrahi yöntemle %70-94 civarında olan başarı oranı perkutan yöntemle %100' e dayanmıştır. (8-10). Radyoloji kılavuzluğunda intravenöz port ci-

hazı takılması ise 1992'den bu yana uygulanmaktadır.

Girişim süresinin daha kısa olması ve pnömotoraks riskinin daha az olması nedeniyle juguler ven subklavyen vene göre daha fazla tercih edilmektedir. (11). Biz, hastalarımıza daha çok juguler ven aracılığıyla perkutan yöntemi kullanarak intravenöz port yerleştirme işlemini gerçekleştirdik. Yirmiyedi yıldır açık cerrahi ve perkutan yöntemle intravenöz port takılan hastaları değerlendiren Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede, açık cerrahi yöntemde daha çok sefalik venin tercih edildiği görülürken, perkutan yöntemde subklavyen venin daha sık tercih edildiği saptanmıştır. Akut komplikasyon oranı perkutan yolla yapılanlarda cerrahi yolla yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %4,5 e karşılık %0,9) (8). Bizim vaka serimizde akut komplikasyonların oranı %0,55 olarak daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede perkutan yöntem olarak daha sık subklavyen ven tercih edilirken bizim vakalarımızda juguler venin



tercih edilmesi nedeniyle olabilir. Biffi ve ark. Vemöz port kateter yerleştirilmesi için en uygun yerin vena kava yoluyla sağ atriyauma yerleştirilmesi olduğunu belirtmişlerdir (12)

Akut komplikasyonlardan, ciddi klinik, ekonomik ve psikolojik sonuçlara neden olmasından dolayı en korkulan komplikasyon pnömotorakstır. Literatürde pnömotoraks görülme oranı %0,5-6 arasındadır. (13). Bizim vaka grubumuzda pnömotoraks oranı %0,41 olarak literatüre göre daha az idi.

Hematom görülmesi yanlış teknikten ya da hemostaz bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Bu komplikasyona katkıda bulunan risk faktörleri ise obezite, ilgili alana önceden yapılan girişimler ve radyoterapi, çoklu enjeksiyonlar ve operatörün deneyimsizliğidir. Literatürde hematoma görülme sıklığı %1,8-8 arasında değişmektedir. (11) Hematom sıklığı Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede perkutan teknik için %0,06 iken açık cerrahi teknikte %0,04 olarak bulunmuştur (8). Bizim toplam 2179 vakamızın sadece 2 tanesinde hematoma görülmüştür ve sıklığı %0,09 olarak saptanmıştır.

Girişime bağlı akut atriyal fibrilasyon (AF) kateter ucunun sağ atriyauma geçmesi nedeniyle olur. Literatürde girişime bağlı akut AF oranı %0,1-0,9 arasında bulunmuştur. Isidoro Di Carlo ve ark. yaptığı derlemede AF cut-down grubunda %0,02 iken perkutan grupta %0,03 olarak gözlenmiştir. (14). Vakalarımızın sadece 1 tanesinde AF görülmüştür ve sıklığı %0,0046 olarak saptanmıştır.

Diğer akut komplikasyonlardan arteriyel ponksiyon, hava embolisi ve damar perforasyonu hiçbir vakamızda görülmemiştir.

Literatüre göre SVPK ilişkili enfeksiyon riski %0,6-27'dir (15). Enfeksiyon riski, kateter tipi, lokalizasyonu ve hastanın durumuna bağlıdır. SVPK'i olan immünsüprese hastalarda enfeksiyon riski ortalama 0,2 enfeksiyon/1000 kateter günü olarak saptanmıştır (16). 2003'de Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği enfeksiyon hastalıkları kılavuzunda enfeksiyon—tanımları düzenlenmiştir. Buna göre *kateter kolonizasyonu*, bakteriemi veya enfeksiyonun klinik bulguları olmaksızın kateter yüzeyinde bakteri olmasıdır. Gerçek kateter enfeksiyonları ise sistemik enfeksiyon bulguları olmaksızın kateter alanında

enfeksiyonla seyreden *lokal port enfeksiyonları*, aynı mikroorganizmanın hem kateter alanından alınan kan kültüründe hem de periferik kan kültüründe ürettiği *bakteriemi/fungemi* ve enfeksiyonun yerleştirilen port sisteminin cilt altı kısmına yayıldığı *cep enfeksiyonlarını* içerir (17). Zerati ve ark. SVPK için en önemli enfeksiyon riskini hospitalizasyon ve femoral girişim olarak belirtmişlerdir (18).

Onkoloji hastaları venöz tromboz için artmış riske sahiptirler. Kateter yerleştirilmesi bu riski daha da artırır. Kateterle ilişkili tromboz, kateterin yerleştiği alanda tromboz olmasını ve kateter lümeninin tıkanmasını içerir. Venöz tromboz asemptomatiktir ya da ipsilateral kol, boyun veya bacakta ağrı ve şişlikle kendisini gösterir. Trombotik kateter oklüzyonu kısmi veya tam olabilir, enfeksiyona neden olabilir (19). Onkoloji hastalarında kateterle ilişkili tromboz riski çeşitli çalışmalara göre %12-64 arasında değişmektedir. (19-22) Solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarla yapılmış 4 prospektif kateterle ilişkili tromboz çalışmasında tromboz oranı %37,5- 66 arasında bulunmuştur. (23-26). Bizim vakalarımız arasında 19 (%0,85) hastada port tıkanması, 12 (%0,55) hastada derin ven trombozu olmak üzere toplam 31(%1,4) hastada kateterle ilişkili tromboz görülmüştür. Kateterle ilişkili tromboz üzerine eklenmiş enfeksiyon hiçbir vakamızda görülmemiştir. Kliniğimizde kateterle ilişkili tromboz oranının düşük görülmesinin sebepleri açısından kateter lokalizasyonu olarak daha çok juguler venin seçiliyor olması ve kateter bakımlarının düzenli sıklıkta yapılıyor olması düşünülebilir. Enfeksiyon eklenmiş vakanın olmamasının sebepleri ise hekim, hemşire, hasta eğitimlerinin iyi olması ve takipte dikkatli olunmasına bağlı olarak trombozların erken fark edilerek tedavisinin kısa süre içinde başlanması olabilir. Asherani ve ark. kanser hastalarında tromboz riskinde SVPK uygulamasını bağımsız risk faktörü olarak belirtmişlerdir (27). Hemşirelerin eğitimi ve dikkati tromboz riskini özellikle evde bakım hastalarında azaltmaktadır (28)

Literatürde port çıkması, kopması %0,1-2 arasında görülmektedir (29-31). Bu durumda port cihazından ilaç gönderilmeye başladığında port çemberi üzerinde yoğun bir ağrı hissedilir. Hasta hareketleri de rol



oynamasına karşın intravenöz port takılırken çok dikkatli olunması gerektiği oldukça açıktır. Kateter takarken kateter-rezervuar bağlantısının kontrol edilmesi gereklidir. Bu, sistemin güvenliği açısından son derece önemli ve yeterlidir. Vakalarımız arasında port çıkması kopmasının 8 (%0,036) hastada gerçekleştiği görülmüştür. Az görülmesinin nedenleri arasında kateter lokalizasyonu olarak daha çok juguler venin seçilmesi, port takılırken kullanılan malzemelerin ve port cihazını yerleştiren hekimin kateter rezervuar bağlantısı kontrolünü dikkatle yapıyor olması sayılabilir.

Port sıkışması (*pinch-off sendromu*), kateterin klavikula ile birinci kosta arasına sıkışması durumuna verilen isimdir. Tipik olarak infraklavikuler yol üzerinden kateterin subklavyen vene perkutan olarak yerleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Kateterin sıkışması, akımın geçici süreyle bozulmasına, kateterin tam tıkanmasına ve hatta kopmasına neden olabilmektedir. Klinikte kan almada ya da infüzyonların verilmesinde dirençle karşılaşılır. Literatürde port sıkışması (*pinch-off sendromu*) sıklığı %5'e kadar görülmektedir (32, 33). Hastalarımızın sadece 1 tanesinde port sıkışması (*pinch-off sendromu*) görülmüştür.

SVPK uygulamasının kanser hastalarında yaygınlaşması ve komplikasyonların geniş hasta serilerinde gösterilmesi sonrası SVPK uygulamalarına yönelik rehberler yayınlanmaya başlanmıştır. ESMO bu konuda bir rehber yayınlamıştır (34). Bu rehberde öne çıkan öneriler olmuştur. SVPK yerleştirilmesinin ultrasonografi eşliğinde yapılmasının komplikasyon oranını düşürdüğü belirtilmiştir (35). Elektrokardiyografi (EKG) kullanımı ile SVPK için ideal olan sağ atriyauma yerleşimin anlaşılması ile aritmi kontrolünün daha iyi olacağı konusunda görüş bildirilmiştir (36).

Sonuç olarak kanser hastalarının tedavisinin her aşamasında hastalar için önemli avantajlar sağlayan SVPK özellikle kalp-damar cerrahisi ve genel cerrahi klinikleri tarafından takılmaktadır. Hastanın tıbbi onkoloji kliniği tarafından yönlendirilmesi ile işlemin tamamlanması arasındaki süre sevk edilen kliniklerin yoğunluğu nedeniyle uzamakta ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Uygun eğitim ve deneyim sonrası tıbbi onkoloji klinikleri kendi hastalarına SVPK

yerleştirilmesi yönünde, çalışmamızdaki hasta sayısının çokluğu ve komplikasyon oranlarının literatürdeki cerrahi kliniklerine benzer hatta az görülmesi nedeniyle cesaretlendirilebilir. Bu sayede tedavi gecikmesinin önüne geçilmesi veya palyatif bakımın daha kaliteli verilmesi sağlanabilir. Sosyal güvenlik kurumu ve sağlık hukukunda bu konuda sorun oluşturabilecek durumlara güncel mevzuata göre girişim öncesinde dikkat edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG: Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. *Cancer* 1997;79: 1635–1640.
2. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008;19:9–15.
3. Lokich JJ, Bothe A, Jr., Benotti P, Moore C: Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol* 1985;3:710–717.
4. Ballarini C, Intra M, Pisani Ceretti A et al. Complications of subcutaneous infusion port in the general oncology population. *Oncology* 1999;56:97–102.
5. Kurul S, Saip P, Aydın T: Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol* 2002;3:684–692.
6. Yildizeli B, Lacin T, Batirel HF, Yuksel M: Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. *J Vasc Access* 2004; 5:174–178.
7. Niederhuber JE, Ensinger W, Gyves JW et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery*. 1982;92:706–12.
8. Di Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Lombardo R, Cordio S. External jugular vein cutdown approach, as a useful alternative, supports the choice of the cephalic vein for totally implantable access device placement. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:570–3.
9. Sarzo G, Finco C, Parise P et al. Immediate and long-term complication of prolonged Venous access device (PVAD): a comparison between surgical cut-down and percutaneous techniques. *Int J Angiol*. 2004;13:203–9.
10. Chang HM, Hsieh CB, Hsieh HF, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yet al. An alternative technique for totally implantable central venous access devices. A retrospective study of 1311 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:90–3.
11. Cil BE, Canyigıt M, Peynircioglu B et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagn Interv Radiol*. 2006;12:93–8.



12. Biffi R, Pozzi S, Bonomo G et Al. Cost effectiveness of different central venous approaches for port placement and use in adult oncology patients: evidence from a randomized three-arm trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3725-31
13. Grannan KJ, Taylor PH. Early and late complications of totally implantable venous access devices. *J Surg Oncol*. 1990;44:52.
14. Biffi R, de Braud F, Orsi F et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol* 1998;9:767-773.
15. Ballarini C, Intra M, Pisani Ceretti A et al. Le complicanze precoci e tardive dei sistemi venosi impiantabili per chemioterapia a lungo termine nei pazienti oncologici. *Osp Ital Chir*. 1997;6:517-23.
16. D'Angelo FA, Ramacciato G, Aurello P et al. Alternative insertion sites for permanent central venous access devices. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:547-9.
17. Bothe A Jr, Piccione W, Ambrosino JJ et al. Implantable central venous access system. *Am J Surg*. 1984;147:565-9.
18. Zerati AE, Figueredo TR, de Moraes RD, da Cruz AM et al. Risk factors for infectious and noninfectious complications of totally implantable venous catheters in cancer patients *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016 Apr;4(2):200-5
19. Champault G. (1985) Completely implantable catheters for anticancer chemotherapy. A French experience of 325 cases. *J Chir (Paris)*. 122:269-72.
20. Stanislav GV, Fitzgibbons RJ Jr, Bailey RT Jr, Mailliard JA, Johnson PS, Feole JB. Reliability of implantable central Venous access devices in patients with cancer. *Arch Surg*. 1987;122:1280-3.
21. Starkhammar H, Bengtsson M. Totally implanted device for venous access. Experience in tumour patients. *Acta Radiol Oncol*. 1985;24:173-6.
22. Morris SL, Jaques PF, Mauro MA. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term Venous access. *Radiology*. 1992;184:149-51.
23. Koonings PP, Given FT Jr. Long-term experience with a totally implanted catheter system in gynecologic oncologic patients. *J Am Coll Surg*. 1994;178:164-6.
24. Bruni R, Bartolucci R, Chirco L. I sistemi d'accesso venoso totalmente impiantabili. *Chir*. 1996;9:146-9.
25. Bertoglio S, Meszsaros P, Disomma C, Moresco L, Cafiero F, Gipponi M, et al. Long-term central venous access in oncology. Review of a caseload of 750 cases. *Minerva Chir*. 1996;51:427-31.
26. Laurenzi L, Fimiani C, Faglieri N, Natoli S, Milasi G, Tirelli W, et al. Complications with fully implantable venous access systems in oncologic patients. *Tumori*. 1996;82:232-6.
27. Ashrani AA, Gullerud RE, Petterson TM, Marks RS, Bailey KR, Heit JA Risk factors for incident venous thromboembolism in active cancer patients: A population based case-control study. *Thromb Res*. 2016 Mar;139:29-37
28. Milani A, Mazzocco K, Gandini S, Pravettoni G et al Incidence and Determinants of Port Occlusions in Cancer Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Cancer Nurs*. 2016 Feb 26
29. Aldrighetti L, Paganelli M, Caterini R, Catena M, Ronzoni M, Ferla G. Safety and efficiency of totally implantable devices for prolonged venous access. A prospective study. *J Chemother*. 1996;8:393-6.
30. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg*. 1998;22:12-16.
31. Domingo P, Fontanet A, Sa'nchez F, Allende L, Vazquez G. Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999;29:346-51.
32. Boussen H, Mtaallah M, Dhiab T, Khalfallah S, Jerbi G, Hechiche M, et al. Evaluation of implantable sites in medical oncology in Tunisia. Prospective study of 205 cases. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001;20:509-13.
33. Milani A, Mazzocco K, Gandini S, Pravettoni G et al Incidence and Determinants of Port Occlusions in Cancer Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Cancer Nurs*. 2016 Feb 26
34. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M et Al . Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v152-68
35. Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M et Al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med*. 2012 Jul;38(7):1105-17.
36. Pittiruti M, Bertollo D, Briglia E et Al. The intracavitary ECG method for positioning the tip of central venous catheters: results of an Italian multicenter study. *J Vasc Access*. 2012 Jul-Sep;13(3):357-65.



Surgical Management of Malignant Melanoma

Malign Melanomun Cerrahi Yönetimi

Kemal Beksac¹, Burcu Beksac²

¹Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi:08.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:18.01.2016 Doi 10.5505/aot.2016.73644

ÖZET

Günümüzde insidansı gittikçe artan malign melanom biyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde son zamanlarda meydana gelen gelişmelere rağmen, melanom tedavisinde cerrahi yaklaşım önemini korumaktadır. Melanomun cerrahi tedavisinin planlanmasında tümörün histopatolojik özellikleri, anatomik lokalizasyonu, hastanın tercihleri gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmalı ve tedavi her hasta için kişiselleştirilmelidir. Onkolojik tedavi prensiplerini korurken tedavi sonucunu iyileştirmek melanom tedavisindeki asıl amaçtır. Bu makalede malign melanoma cerrahi yaklaşım tartışılmıştır. Tanısal biyopsi, primer ve rekürren tümör eksizyonu, nodal evreleme, ve metastazektomi konularının yanında literatürde fikir birliğine varılamamış alanlar üzerinde durulmuştur. Anahtar Kelimeler: Malign melanom, sentinel lenf nodu örnekleme, lenf nodu diseksiyonu, metastazektomi

Anahtar Kelimeler: Malign Melanom, sentinel lenf nodu biyopsisi, lenf nodu diseksiyonu, metastazektomi

ABSTRACT

In spite of new developments in the knowledge of the biology of melanoma and its treatment modalities, surgery remains the key treatment modality for malignant melanoma of which the incidence is rising all over the world. Numerous factors such as the histopathologic features of the tumor, its anatomic localization and patient preferences must be considered in the planning of the surgery, and the treatment should be personalized for each patient. Improving the outcome while preserving oncologic treatment principles is the main goal in melanoma treatment. In this article, the authors discuss the surgical approach to malignant melanoma. Topics such as diagnostic biopsy, excision of the primary and recurrent tumors, nodal staging and metastasectomy as well as areas of controversy have been highlighted.

Keywords: Malignant melanoma, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, metastasectomy

Malign melanom, deri kanseri olgularının %2'sinden azını oluşturmalarına rağmen deri kanseri nedeni ölümünün büyük çoğunluğundan sorumludur. Melanom insidansı hızla artmaktadır. Tüm dünyada yılda 160000 yeni olgu tanı almaktadır (1). Son yıllarda bu hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavisi konusunda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen günümüzde malign melanom tanısı, tedavisi ve palyasyonunda en önemli bileşen halen cerrahi yaklaşımdır. Melanomun cerrahi yönetimi, tanısal biyopsiden geniş lokal eksizyon ve nodal evrelemeye kadar titizlikle planlanmalı ve melanom biyolojisi, primer tümörün patolojik özellikleri, tümörün anatomik lokalizasyonu, hastanın tercihleri ve

komorbiditeleri, fonksiyonel ve estetik sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır (2). Cerrahi tedavinin temel prensibi ve amacı; primer lezyonun temiz cerrahi sınırlarla eradike edilmesi, tümörün bölgesel yayılımının doğru değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi ile hastalıksız sağ kalımı sağlamaktır. Bundan 40 yıl öncesine kadar 3-5 cm cerrahi sınırla eksizyon ve rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmekte iken güncel yaklaşımda daha sınırlı rezeksiyon ve sentinel lenf nodu biyopsisi sayesinde hastaların yaklaşık %80-85'inde lenf nodu diseksiyonu gerekmemektedir (3).

Malign melanomun evrelemesindeki en önemli parametre lezyonun invazyon derinliğidir. İnvazyon derinliğini tanımlamada en çok Breslow kalınlığı ve



Clark seviyesi kullanılmaktadır. Günümüzde daha çok Breslow kalınlığı kullanılmaktadır. İki sınıflandırma arasındaki fark Tablo 1’de verilmiştir.

Evre	Clark seviyesi	Breslow kalınlığı
I	İntra-epitelyel	<0,76 mm
II	Papiller dermis içine uzanım	0,76-1,5 mm
III	Dermal papillayı dolduran	1,51-2,25 mm
IV	Retiküler dermis içine uzanan	2,26-3 mm
V	Ciltaltı yağ dokusuna uzanım	>3 mm

Tablo1. Clark seviyesi ve Breslow kalınlığı sınıflandırmalarının karşılaştırılması

1. Tanısal Biyopsi Teknikleri

Tanısal amaçla kullanılmakta olan 4 farklı biyopsi biçimi vardır: Eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi, punch biyopsi ve shave biyopsi.

Şüpheli pigment lezyonların değerlendirilmesinde öncelikle tercih edilen yaklaşım eksizyonel biyopsidir (4,5). Eksizyonel biyopsi ile tümörün invazyon derinliğinin ve hücrelerin mitotik aktivitesi gibi histolojik kriterlerin daha iyi değerlendirilebileceği düşünülmektedir (5). Eksizyonun 1-3 mm sınır ile yapılması tanı ve tedavi planlaması için yeterli kabul edilmektedir.

Günlük pratik uygulamada insizyonel biyopsi, punch biyopsi ve shave biyopsi halen kullanılmaktadır (6). İnsizyonel biyopsi daha çok mukoza, akral bölge ve yüz gibi duyarlı bölgelerde ve lezyonun geniş olması durumunda tercih edilmektedir (7). Biyopsi yönteminin seçimi ile ilgili tartışmaların temelinde

sadece tanının konulması değil, tümörün bütünlüğünün bozulması durumunda prognozun olumsuz etkilenebileceği kaygısı da yer almaktadır.

Eksizyonel ve insizyonel biyopsiyi karşılaştıran çok sayıda çalışma olmakla beraber bunların birçoğunda iki biyopsi şekli arasında prognostik açıdan önemli bir fark görülmemiştir (7-9). İnsizyonel biyopsinin etkisini araştıran en büyük seri, İskoçya Melanom Grubunun çalışmasıdır (8). İnsizyonel biyopsi uygulanan 265 hasta, eksizyonel biyopsi uygulanan 496 hasta ile karşılaştırılmış ve biyopsi yönteminin lokal rekürrens ve sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Martin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (9) ise her dört biyopsi tipi lokal rekürrens, sağkalım ve sentinel lenf nodu mikrometastazları açısından değerlendirilmiş ve arada anlamlı fark saptanmamıştır. Shave biyopsinin de tümör invazyon derinliğini değerlendirmede yeterli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10).

Sonuç olarak; biyopsi için tercih edilmesi gereken teknik cerrahın tercihine, lezyonun boyutu ve yerleşim yerine bağlıdır.

2. Optimal Cerrahi Sınırın Belirlenmesi

Melanom tanısı için uygulanan eksizyonel biyopsi sınırını belirlemek için bugüne kadar yapılmış 5 adet randomize kontrollü çalışma vardır:

Dünya Sağlık Örgütü Melanom Programının 8 yılı ve 612 hastayı kapsayan prospektif randomize çalışmada; invazyon derinliği 2 mm’yi geçmeyen lezyonlarda 1 cm eksizyon sınırı ile 3 cm ve üzeri eksizyon sınırı sağlanan hastalar karşılaştırılmış, ortalama takip süresi 90 ay olan çalışmada hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım arasında fark görülmemiştir (11).

Intergrup Melanom Çalışmasında; 486 melanom hastası ortalama 6 yıllık süre boyunca takip edilmiş; sadece gövde ve proksimal ekstremitelerde lezyon derinliği 1-4 mm arası olan hastalar çalışmaya



alınmış ve 2 cm veya 4 cm cerrahi sınır ile eksize edilmiştir. İki grup arasında lokal rekürrens, in-transit metastaz ve 5 yıllık sağkalım oranları açısından fark saptanmamış; 4 cm cerrahi sınır sağlanan grupta greft kullanım oranı ve hastanede kalış süresinde artış görülmüştür (12).

İsveç Melanom Grubunun çalışmasında; gövde ve üst ekstremitelerde 0.8-2 mm lezyonları olan 989 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama 11 yıl süreyle izlenmiştir. 2 cm ve 5 cm cerrahi sınırlar karşılaştırılmış, iki grup arasında lokal rekürrens ve sağkalım açısından fark görülmemiştir (13).

Avrupa'da yer alan dokuz merkezi içeren Fransız Malign Melanom çalışma grubunun çalışmasında da İsveç grubuna benzer şekilde 2 ve 5 cm cerrahi sınırlar karşılaştırılmış, 5 yıllık süre içinde tedavi gören 226 hasta ortalama 16 yıl süreyle takip edilmiştir. Hastaların 10 yıllık sağkalım ve lokal rekürrens oranlarında bu çalışmada da fark saptanmamıştır (14).

İngiliz çalışma grubu tarafından yayınlanan, 2 mm ve üstü invazyon derinliği olan 900 hastanın dahil edildiği çalışmada 1 cm ve 3 cm cerrahi sınırla eksizyon karşılaştırılmış; 1 cm cerrahi sınır sağlanan grupta lokal rekürrensin daha yüksek olduğu ancak sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (15).

Optimal cerrahi sınırın genişliği konusunda yapılan meta-analiz sonuçları, 2 cm'den fazla cerrahi sınırlarla eksizyonun lokal rekürrens ve sağkalım üzerine faydası olmadığını ve cerrahi sınırın 1 cm'den az olmaması gerektiğini desteklemektedir (16). İnvazyon derinliği 1 mm'den daha az olan melanomlarda 1 cm cerrahi sınırın yeterli olduğu konusunda fikir birliği olsa da 1-4 mm arası lezyonlarda ve 4 mm'den derin lezyonlarda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. Genel olarak, in situ melanomlarda 0,5 -1cm, 1 mm'den ince tümörlerde (T1) 1 cm, 1-2 mm derinlikteki tümörlerde (T2) 1-2 cm, 2mm'den kalın tümörlerde (T3 ve T4) 2 cm cerrahi sınır

ile eksizyon yapılması tavsiye edilmektedir (4).

3. Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

Malign melanomun en sık metastaz yaptığı yer bölgesel lenf nodlarıdır ve sentinel lenf nodu tutulumu hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktördür (17). Sentinel lenf nodu biyopsisi metastatik hastalığı belirlemede başarısı yüksek bir yöntem olup orta kalınlıktaki (1-4 mm) melanomlarda yapılması önerilmektedir (17). Desmoplastik melanomlarda, 1 mm'den ince melanomlarda ve 4 mm'den kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin gerekliliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. 1 mm'den ince melanomlarda lenf nodu metastazı riski düşük olduğu için sentinel lenf nodu biyopsisi gerekli değildir. 4 mm'den kalın melanomlarda ise evreleme amacıyla ve bölgesel kontrolü sağlamak için yapılabilir (17).

Melanom tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisini değerlendiren prospektif randomize kontrollü çalışmalardan en önemlisi, Çok Merkezli Selektif Lenfadenektomi Çalışması-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I-MSLT-I)'dir (18, 19). Bu çalışmanın birincil amacı sentinel lenf nodu biyopsisi ile nodal evrelemenin yararını belirlemek, ikinci amacı ise tümör-pozitif sentinel lenf nodu saptandığında erken dönemde yapılacak tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma etkisini saptamaktır. 1994-2002 yılları arası tedavi gören 2001 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar iki gruba randomize edilerek %60'ına geniş eksizyon ve rutin sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi tümör-pozitif olan hastalara erken dönemde tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Hastaların %40'ını oluşturan ikinci grup ise geniş lokal eksizyon yapıldıktan sonra takibe alınmıştır. Bu olgularda klinik olarak lenf nodu saptandığında tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Çalışmaya yalnızca orta



kalınlıktaki (1,2-3,5mm) melanomlar dâhil edilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grubun %16'sında tümör pozitif lenf nodu saptanmış, bu grupta 10 yıllık takip süresince %4 olguda daha nodal rekürrens saptanmıştır. Sadece takip uygulanan grupta 5 yıllık takip sürecinde hastaların %16'sında, 10 yıllık takip sürecinde toplam %20'sinde nodal rekürrens görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre gruplar arasında 10 yıllık melanoma özgül sağ kalım açısından fark görülmemiş, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grupta 10 yıllık hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu belirlenmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olan hastaların sağkalım oranlarının, negatif olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olup tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarla, takip grubunda yer alıp klinik lenf nodu bulunması durumunda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalar karşılaştırıldığında; sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan grupta hastalıksız sağkalım ve melanoma özgül sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre orta kalınlıktaki melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi hastalıksız sağkalımı, nodal rekürrensi ve uzak metastazı azaltmaktadır. Tecrübeli bir ekip tarafından gerçekleştirildiğinde sentinel lenf nodu biyopsisinin nodal mikrometastazları yakalama başarısının %95-98 arası olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise sentinel lenf nodu pozitif olan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapıldığında hastaların %88'inde ikinci bir lenf nodu metastazı saptanmadığıdır. Bu bulgu, sentinel lenf nodu pozitif olan hastalarda yüksek morbiditeli bir işlem olan lenf nodu diseksiyonundan kaçınabilme olasılığını gündeme getirmiş olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bu bulgular ışığında MSLT-II çalışması dizayn edilmiş ve 2005 yılında başlatılmıştır. Bu çalışma ile sentinel lenf nodu pozitif olan hastalara erken dönemde tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu

yapılması ile sadece takip edilmesinin karşılaştırılması hedeflenmiştir (20).

3.1. İnce Melanomlarda (<1 mm) Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

İnce melanomlarda sentinel lenf nodu örnekleme konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu/Cerrahi Onkoloji Topluluğu (American Society of Clinical Oncology/Society of Surgical Oncology-ASCO/SSO) tarafından 1 mm'den ince melanomlarda sentinel lenf nodu örnekleme rutin olarak önerilmemektedir. Bunun yanında ülser varlığı, milimetrekarede birden fazla mitotik aktivite, lezyon kalınlığının 0,75-0,99 mm arasında olması gibi yüksek risk faktörleri varlığında sentinel lenf nodu biyopsisinin uygun olacağı belirtilmektedir (17). 0,75 mm'den ince melanomlarda lenf nodu metastaz riski %5 civarında olduğu için genel olarak sentinel lenf nodu örnekleme gerekli görülmemektedir (21). Han ve arkadaşlarının çalışmasında 0.75 mm – 1 mm arası melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı hastaların %8,4'ünde saptanmıştır. T1a hastalarda bu oran %5 iken T1b hastalarda %13 olarak bildirilmiş, milimetrekarede birden fazla mitotik aktivite ve ülserasyon varlığında nodal metastaz riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada 0.75 mm'den kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmiştir (22). Kesmodel ve arkadaşları tarafından da mitotik aktivite varlığında lenf nodu metastaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Kalınlığı 0,75 mm'den fazla olan melanomlarda mitotik aktivite bulunduğu zaman lenf nodu metastazı hastaların %12,3'ünde görülmüştür (21). Bu çalışmalar 0.75mm'den daha kalın lezyonlar için bilgi vermekle birlikte 0,75 mm'den daha ince olup ülserasyon ya da mitotik aktivite göstermeyen tümörler için literatürde henüz yeterli kanıt yoktur.

3.2. Kalın Melanomlarda (>4 mm) Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi



4 mm'den daha kalın lezyonlara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması tartışmalı bir konudur. Kalın melanomlu hastalarda lokal lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Daha önce söz edilen MSLT-I çalışmasında, 3,5 mm'den kalın lezyonu olan 290 hasta değerlendirilmiştir (18). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan grupta hastaların %39,9'unda lenf nodu tutulumu görülmüş, takip grubunda 5 ve 10 yıllık lenf nodu metastazı görülme oranları sırasıyla %41 ve %42 olarak saptanmış, 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları biyopsi grubunda %50,7, izlem grubunda %40,5 olarak bulunmuştur (HR, 0,7; p=0.03). Bu konuyla ilgili olan diğer çalışmalarda da, MSLT-I çalışmasının bulgularına benzer şekilde kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsilerinin yaklaşık %40'ı tümör pozitif olarak saptanmış, sentinel lenf nodu pozitifliğinin prognozu belirlemede en önemli faktör olduğu bildirilmiştir. Sağkalım üzerine net bir fayda gösterilememesine rağmen, prognozu belirlemede önemli katkısı olduğu için kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir (23).

3.3. Desmoplastik Melanomların Tedavisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Desmoplastik melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi, melanom cerrahisi konusunda fikir birliğine varılamamış bir diğer konudur. Desmoplastik melanom kollajen/miksoid stroma içinde malign iğsi melanositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Daha çok yaşlı hastalarda görülür ve lokal rekürrens oranları yüksektir. Bu tümörler genellikle kalın tümörler olmakla birlikte lenf nodu metastazı oranları diğer kalın melanomlardan daha düşüktür (24). Desmoplastik melanomların saf ve mikst olmak üzere iki varyantı vardır. Bu iki varyant arasındaki sentinel lenf nodu pozitifliği oranları arasında çalışmalar arasında fark bulunmaktadır. Han ve arkadaşları, 205 hastayı değerlendirdikleri

çalışmada saf varyantta %9, mikst varyantta %24,6 oranında, toplamda %13,7 sentinel lenf nodu tutulumu saptamışlardır (25). Aynı grubun 2 yıl sonra yayınladığı 316 hastayı kapsayan seride sentinel lenf nodu pozitifliği, saf varyantta %14,6, mikst varyantta %26,7 olarak raporlanmıştır (24). Bu çalışmada hastaların %27,5'inde lokal rekürrens görülmüş ve ölen hastaların %59,5'i melanoma bağlı sebeplerden ölmüştür. Yüksek sentinel lenf nodu metastaz oranları nedeniyle biyopsi önerilebilecek olsa da, bu gruptaki hastaların ileride yaşta oldukları düşünüldüğünde komorbiditelerin de göz önünde bulundurulması gerekir. ASCO/SSO desmoplastik melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisini önermektedir (17).

4. Lokal Rekürrenste Tedavi Yaklaşımı

Tıp literatüründe lokal melanom rekürrensi net olarak tanımlanamamış bir kavramdır. Genel olarak lokal rekürrens, uygun cerrahi sınırlar ile gerçekleştirilen definitif cerrahi sonrası insizyon hattı yakınında yeniden lezyon oluşması olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu tanım; lokal olarak sebat eden lezyonların yanında lokal metastatik lezyonları da içermektedir. Bu iki lezyonun patolojik görünümü benzer olmakla birlikte, klinik anlamları farklı olduğundan kavram karmaşasını önlemek için "sebat eden melanom" ve "lokal metastaz" terimleri de önerilmiştir (26).

Lokal rekürrens sıklığı yaklaşık %4'tür (15, 27). İnvasyon derinliği ve ülserasyon rekürrens için kabul edilen risk faktörleridir (12, 27). Cerrahi sonrası ilk 5 yıl içinde rekürrens riski daha yüksektir. Distal ekstremitelerde ve yüzde rekürrens görülme olasılığı, proksimal ekstremiteler ve gövdede yerleşen lezyonlara göre daha yüksektir (27).

Cerrahi sınırın 2 cm'den fazla olmasının lokal rekürrens sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (12-15). 1cm cerrahi sınırın yeterli lokal kontrol sağlayabileceği halen tartışmalıdır. Lokal rekürrens kötü



prognoza işaret etmektedir; lokal rekürrens saptanan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %10 ve %5 olarak bildirilmiştir (12).

Lokal rekürrens ile başvuran bir hasta detaylı bir fizik incelemeden geçirildikten sonra patolojik tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır. Bu hastalarda bölgesel ve uzak metastazlar da olabileceğinden radyolojik inceleme de gereklidir. Tanı doğrulandıktan sonra cerrahiye uygunsa ilk tercih cerrahi olmalıdır. Cerrahi uygulanabilecek hastalarda sentinel lenf nodu örneklemesinin uygun olduğu gösterilmiştir (28). Cerrahinin uygun olmadığı hastalarda intratümöral tedavi seçenekleri, izole ekstremité infüzyonu, radyoterapi veya kemoterapi gündeme gelebilir.

4.1. Lokal Rekürrenste İkinci Kez Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Başlangıçta, primer cerrahi sonrası lenfatik akımın değişmiş olabileceği düşüncesiyle lokal rekürrens sonrası sentinel lenf nodu biyopsinin güvenilir olmayabileceği düşüncesi ön planda iken, daha sonraki çalışmalarda durumun böyle olmadığı ortaya çıkmıştır. Beasley ve arkadaşları, lokal rekürrens ve in-transit hastalığı olan 33 hastalık serilerinde lenfosintigrafinin 31 hastada (%94) başarılı olduğunu göstermişlerdir (29). Aynı çalışmada, 32 hastada (%97) en az bir sentinel lenf nodu bulunmuş, toplam 10 hastada (%33) sentinel lenf nodu pozitif olarak saptanmıştır. Bu bulgular, bu hasta grubunda sentinel lenf nodu biyopsisinin teknik olarak uygun olduğunu göstermede yardımcıdır. Yao ve arkadaşları tarafından yayınlanan 30 vakalık seride ise 14 hastada (%47) sentinel lenf nodu pozitif bulunmuş, sentinel lenf nodu pozitif hastaların ortalama sağkalım süreleri (16 ay) ise negatiflere (36 ay) oranla daha belirgin olarak daha kısa olduğu bildirilmiştir (28). Coventry ve arkadaşları ise 12 hastalık serilerinde bütün hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisini başarılı bir

şekilde uygulamışlardır (30). Bütün bu çalışmalar bize rekürrens ve in-transit hastalık durumunda sentinel lenf nodu örneklemesinin kullanılabileceğini ve sentinel lenf nodu tutulumunun prognostik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

5. Lenf Nodu Diseksiyonu

Malign melanom tedavisindeki en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur. Lenf nodu pozitif hastaların (evre III) tedavisinin en önemli aşaması etkilenmiş lenf nodu bölgesinin tam diseksiyonudur (31). Evre III hastalık mikroskopik ve makroskopik hastalık olarak iki grupta değerlendirilir:

5.1. Mikroskopik Hastalık

Klinik olarak palpabl lenf nodu bulunmayıp, sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu tanı konulan gruptur ve mikrometastatik hastalık olarak da tanımlanır. Bunun haricinde Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu (American Joint Commission for Cancer-AJCC) öncelikle meme kanserinde evreleme sistemini değiştirerek 0,2 mm'den daha küçük sentinel lenf nodu metastazlarını izole tümör hücreleri olarak evreleme sistemine sokmuştur. Meme kanserinden sonra malign melanomlarda da bu tanım kullanıma girmiştir. İlk başlarda bu hastaların lenf nodu metastazı olan hastalarla benzer prognozda olduğu düşünülse de, daha sonraki çalışmalar bu gruptaki mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu gruba tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir(32).

Mikrometastatik olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde başka metastatik lenf nodları da olduğu gösterilmiştir (33, 34). Sentinel lenf nodu pozitif gelen hastalara tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. MSLT-I çalışması da bunu desteklemektedir (18). Yeni tanı almış sentinel lenf nodu pozitif hastalarda bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin



sistemik metastazları belirlemede faydası olmadığı gösterilmiştir (34, 35).

5.2. Makroskopik Hastalık

Makroskopik hastalık, klinik muayenede ele gelen lenf nodu bulunan hastaları tanımlar. Bu hastalarda prognoz, mikroskopik lenf nodu tutulumu saptanan hastalara göre daha kötüdür (36, 37). Klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış lenfadenopatisi olan hastalarda metastaz tanısı ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Hastalığın histolojik olarak doğrulanması için ince iğne aspirasyon biyopsisinden çok eksizyonel biyopsi tercih edilir (18). Makroskopik hastalık tanısı alan hastalarda cerrahi müdahale öncesi başka metastaz olup olmadığını kontrol etmek için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, PET/ BT gibi yöntemlerle radyolojik tarama yapılması gerekir.

Uzak metastaz bulunmadığında, lenf nodu metastazının histolojik olarak doğrulanması durumunda hastalığın yerine ve yayılımına uygun cerrahi müdahale önerilir.

5.3. Cerrahi Teknikler

Her ne şekilde tespit edilmiş olursa olsun, lenf nodu tutulumu sonrası öncelikli tedavi cerrahidir. Lenf nodu tutulumu saptandığında cerrahi müdahale yapılan bölgeler servikal, aksiller, inguinal, iliak ve daha nadir olmak üzere epitrokleal ve popliteal bölgelerdir. Cerrahi öncesi uygulanan lenfosintigrafi ile başka tutulum odakları da saptanabilir.

5.3.1. Servikal Lenfadenektomi

Baş, boyun, üst ekstremit ve gövde üst kısmındaki tümörler sıklıkla boyundaki lenf nodlarına yayılırlar. Level II, III, IV ve V'in dahil edildiği; spinal aksesuar sinir, sternokleidomastoid kas, internal juguler ven korunarak yapılan modifiye radikal boyun diseksiyonu standart cerrahi tedavi şeklidir. Drenajın parotis bezi içinden olduğu veya parotis bezinin içinde lenf nodu tutulumu olduğu durumda yüzeyel parotidektomi de uygulanmalıdır. Dört veya daha fazla boyun bölgesinin

dahil olduğu cerrahilerde spesimende en az 20 lenf nodu bulunmalıdır (38).

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı %10 dolayındadır. En önemli komplikasyonlar aksesuar spinal sinirin zedelenmesi sonucu omuz disfonksiyonu ve torasik duktus yaralanması sonrası gelişen şilöz fistüldür.

5.3.2. Aksiller Lenfadenektomi

Level I-II-III'ün dahil olduğu aksilla diseksiyonu rutin tedavidir ve cerrahi spesimende en az 20 lenf nodunun bulunması gerekir (38). Sentinel lenf nodu pozitif hastaların %80'inin ikinci bir lenf nodu tutulumu olmadığı için level III diseksiyonun gerekliliği tartışmalıdır. Namm ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada sadece level I/II diseksiyon yapılan hastalar literatürdeki oranlarla karşılaştırılmış, komplikasyon ve lokal rekürrens oranları benzer bulunmuştur (39). Bu konuda daha net karar verilebilmesi için MSLT-II çalışmasının verilerinin yorumlanması beklenmektedir (20).

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı yaklaşık %25'tir. Aksilla diseksiyonunun erken dönem sorunu seroma birikmesi ve lenf sıvısı birikimidir. Bu durum yara açılması ve enfeksiyonlarına sebep olabileceği için önem taşır.

5.3.3. İnguino-femoral (Yüzeyel) ve İlioinguinal (Derin) Lenfadenektomi

İnguinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda yüzeyel inguinal lenf nodu diseksiyonu tek başına veya derin inguinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılabilir. Diseksiyon ile en az 7 lenf nodunun çıkarılması önerilmektedir (38). Derin diseksiyon, klinik olarak iliak lenf nodu tutulumu olduğunda ya da yüzeyel diseksiyon sırasında Cloquet lenf nodu tutulumu saptandığında yapılmaktadır (40). Cloquet lenf nodu biyopsisi mikroskopik hastalık varlığında, dördün altında lenf nodu tutulumunda veya klinik lenf nodu tutulumu olmadığında önerilmektedir. Chu ve arkadaşları, tamamlayıcı yüzeyel inguinal diseksiyon sonrası senkron pelvik hastalık görülme oranını %11,9 olarak



bildirmiştir (41). Bazı cerrahlar rutin olarak Cloquet lenf nodu örnekleme yapmamaktadır.

İnguinal diseksiyon sonrası komplikasyon oranı yüksektir ve birçok çalışmada %50 dolayında olduğu bildirilmiştir. Yara enfeksiyonu, dehisans, seroma oluşumu, cilt flep nekrozu, lenfödem, derin ven trombozu olası komplikasyonlar arasında sayılabilir (42). Yara yeri komplikasyonlarını azaltmak için sartorius kas transpozisyonu gibi teknik modifikasyonlar denenmiş olmakla birlikte, komplikasyonları önlemede çok başarılı olunamamıştır (43). Ancak son dönemde yara yeri komplikasyonlarını engellemek için videoskopik inguinal diseksiyon yapılmaya başlanmıştır. Bu teknikle yara komplikasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (44).

6. Metastazektomi

Uzak metastaz geliştikten sonra melanomun tedavisi güç bir hal alır ve prognozu oldukça kötüdür. Evre 4 hastalık geliştikten sonra ortalama sağkalım 7,5 aydır ve 5-yıllık sağkalım oranı %6'dır (45). Bu hasta grubunun tedavisi için konsensus olmamakla beraber temel olarak sistemik medikal tedavi kullanılmaktadır (46). Uzun bir süre boyunca sistemik tedavinin başarı oranı düşük olduğu için sistemik tedavi daha çok palyatif amaçlı yapılmaktaydı. Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok çalışmada metastazektominin sağkalım üzerine faydası olduğu belirlenmiştir. İmmünoterapi konusundaki gelişmelerle beraber metastatik hastalığın tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur ve cerrahi tedavi bu hasta grubunun yönetiminde önemli bir yer edinmiştir.

Metastatik melanom agresif bir yayılım paterninde olabileceği gibi yavaş büyüyen, oligometastatik paternde de gelişebilir. Bu farklı yayılım paternlerinin altındaki mekanizmalar aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın yeterince yavaş ilerlediği bazı hastalarda mevcut tümörlerin çıkarılması mümkündür. Ayrıca, tümör

yükünün azaltılması ile tümör hücrelerinin yarattığı immünsüpresyon da azalacağından metastazektominin sağkalıma faydası olabileceği düşünülmektedir (47). Altta yatan biyolojik mekanizma ne olursa olsun metastatik hastalık durumunda rezeksiyonun sağkalımı arttırdığı çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir (19, 48).

Metastazektomi sonrası sonuçları değerlendiren en geniş serilerden biri Evre IV Malign Melanom için Aktif İmmünoterapi Çalışması (Malignant Melanoma Active Immunotherapy Trial for Stage IV-MMAIT-IV)'dır (49). Çalışma 1998 yılında başlamış olup adjuvan melanom aşısı (Canvaxin) ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) kombinasyonu ile plasebo ve BCG kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Hastalar metastazektomi sonrası bu iki çalışma kolundan birine randomize edilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından fark olma saptanmamakla birlikte her iki grupta da sağkalım, metastazektomi yapılmayan standart tedavi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Bir başka çok merkezli çalışma faz II randomize kontrollü Güneybatı Onkoloji Grubu (Southwest Oncology Group-SWOG) çalışmasıdır (S9430). Çalışmaya tamamen rezektabl metastatik hastalığı olan 64 hasta dâhil edilmiştir. Ortalama sağkalım 21 ay, 3 ve 4 yıllık sağkalım %36 ve %31 olarak bildirilmiştir. Hasta sayısı az olmasına rağmen metastazektominin faydasını göstermesi açısından önemli bir çalışmadır (48).

MSLT-I çalışması da metastazektominin faydasını gösteren araştırmalardan biridir (18, 19). Bu çalışmanın birincil amacı farklı olsa da hastaların %55'i metastazektomi yapılan hastalar olup metastazektominin prognoza faydası olduğu saptanmıştır.

6.1. Bölgesel Metastazektomi

6.1.1. M1a

AJCC'nin 2009 yılında yayınladığı evreleme datasına göre metastatik hastalığı



olan hastaların yaklaşık %20'si M1a grubundadır (primer lezyona komşu deri, deri altı doku, normal LDH ile birlikte uzak lenf nodu metastazı saptanan hastalar). Bu hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %62'dir (50). John Wayne Kanser Enstitüsünün Canvaxin çalışmasında M1a hastalığa metastazektomi yapılması durumunda ortalama sağkalımın 20 ay, 5-yıllık sağkalım %19 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Canvaxin uygulanan grupta bu değerler 41 ay ve %39 olarak bulunmuştur. MSLT-I çalışmasındaki 291 metastatik olgunun 32'sinin (%10) M1a hastalığı mevcuttur. Metastazektomi uygulanan grupta ortalama sağkalım 60 ay, sistemik medikal tedavi alan grupta 12,4 ay bulunmuştur (18, 19).

M1a grubu olgulardan deri ve deri altı metastazı olanların prognozunun uzak lenf nodu metastazı olanlara göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu hastalara ağrı, ülserasyon ve kanama gibi nedenlerden dolayı palyatif rezeksiyon da gerekebilmektedir. Lenf nodu metastazı durumunda lenf nodu diseksiyonu önerilmekle beraber bunu destekleyen kuvvetli çalışmalar bulunmamaktadır (51).

6.1.2. M1b

Pulmoner sistem metastazı bulunan hastalar M1b grubunu oluşturur. Pulmoner sistem melanom metastazların en sık görüldüğü yer olup, bütün metastazların %40'ını oluşturur (52). 1 yıllık sağkalım %50 civarındadır. MSLT-I çalışmasında M1b grubu hastalara metastazektomi uygulandığında sağkalım 17,9 ay, sistemik tedavi uygulandığında 9,1 ay olarak saptanmıştır (18, 19). Leo ve arkadaşlarının pulmoner metastazektomiden kimlerin en çok faydalanacağını değerlendirdiği araştırmada, komplet metastazektomi yapılanlarda, hastalısız sağkalımı 36 aydan fazla olanlarda ve izole metastazı olanlarda prognoz en iyi olduğunu saptanmıştır. Bu grupta 5 ve 10 yıllık sağkalım %29 ve %26 olarak bulunmuştur (53).

6.1.3. M1c

M1c visseral organ tutulumunu gösterir. MSLT-I çalışmasında metastazektomi uygulanan hastaların ortalama sağkalımı 15 ay, sadece sistemik tedavi alanları 6,3 ay olarak bildirilmiştir (18, 19). Ollila ve arkadaşları tarafından yayınlanan olgu serisinde hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem (GIS) metastazları görülmüş, bu hastaların %70'inde ince barsak tutulumu saptanmıştır. Daha az sıklıkla kolon, mide ve rektum tutulumu gelmektedir (54). Aynı grubun daha önceki serisinde GIS metastazlarında cerrahi tedavi uygulanan grupta ortalama sağkalım 48,9 ay; sistemik tedavi alanlarda ve palyatif cerrahi uygulananlarda yaklaşık 5 aydır (55).

Karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (56). Faries ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama sağkalım 24,8 ay, 5 yıllık sağkalım %30 olarak saptanmış, uygulanan cerrahi yöntemi sonucu etkilememiştir (32).

Adrenal metastazlar sık görülmesine de, bu konuda da çalışmalar literatürde yer almaktadır. En geniş seri MD Anderson Kanser Merkezi tarafından yayınlanmıştır (57). 154 hastalık seride metastazektomi yapılabilen 22 hastada ortalama sağkalım 20,7 ay; cerrahi yapılmayan grupta 6,8 ay olarak saptanmıştır. Senkron metastaz ve yüksek LDH durumunda prognoz daha kötüdür. John Wayne Kanser Enstitüsünün serisinde ise ortalama sağkalım 25,7 ay olarak saptanmıştır (58).

Komplet Rezeksiyon / Sitoredüksiyon Farkı

Bütün bu çalışmalarda sağkalımı artırdığı belirlenen önemli bir faktör metastazektominin ne kadar tam yapıldığıdır. Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında komplet rezeksiyonda ortalama sağkalım 17 ay, sitoredüksiyonda 6 ay bulunmuştur (59). SWOG çalışmasında komplet rezeksiyon her 10 hastadan 9'unda doğru tahmin edilebilmiştir (48). Sistemik tedavinin



gelişmekte olduğu dönemde metastazektomi de tedavinin önemli bir parçası olmaya devam edecektir.

7. İzole Ekstremitte Perfüzyonu

İzole ekstremitte perfüzyonu da ekstremitte yerleşimli ileri evre melanomların bölgesel kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan

tedavi yöntemlerinden biridir. Tedavinin amacı sistemik yan etkilerden kaçınarak yüksek doz kemoterapi uygulamaktır. Bu sayede unrezektabl ekstremitte tümörü olan hastalara amputasyona alternatif ekstremitte koruyucu bir tedavi seçeneği sunulabilmektedir (60).

Kaynaklar

1. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816-27.
2. Ott PA, Berman RS. Surgical approach to primary cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):39-56.
3. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(2):301-18.
4. Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British journal of plastic surgery*. 2002;55(1):46-54.
5. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, Lee HN. Biopsy techniques. *Diagnosis of melanoma. Dermatologic clinics*. 2002;20(4):677-80.
6. Tadiparthi S, Panchani S, Iqbal A. Biopsy for malignant melanoma--are we following the guidelines? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008;90(4):322-5.
7. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(6):983-7.
8. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(5):690-4.
9. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *American journal of surgery*. 2005;190(6):913-7.
10. Saco M, Thigpen J. A retrospective comparison between preoperative and postoperative Breslow depth in primary cutaneous melanoma: how preoperative shave biopsies affect surgical management. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(5):531-6.
11. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Archives of surgery*. 1991;126(4):438-41.
12. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Annals of surgery*. 1993;218(3):262-7; discussion 7-9.
13. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for

patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7):1495-501.

14. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97(8):1941-6.
15. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *The New England journal of medicine*. 2004;350(8):757-66.
16. Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2003;46(6):419-26.
17. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2912-8.
18. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006;355(13):1307-17.
19. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Annals of surgical oncology*. 2012;19(8):2547-55.
20. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clinical & experimental metastasis*. 2012;29(7):699-706.
21. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(6):449-58.
22. Han D, Yu D, Zhao X, Marzban SS, Messina JL, Gonzalez RJ, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(11):3335-42.
23. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick ($>$ or $= 4$ mm) primary melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(2):160-5.
24. Han D, Han G, Zhao X, Rao NG, Messina JL, Marzban SS, et al. Clinicopathologic predictors of



survival in patients with desmoplastic melanoma. *PloS one*. 2015;10(3):e0119716.

25. Han D, Zager JS, Yu D, Zhao X, Walls B, Marzban SS, et al. Desmoplastic melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Annals of surgical oncology*. 2013;20(7):2345-51.

26. McCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2004;30(12 Pt 2):1533-8.

27. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Annals of surgical oncology*. 1996;3(5):446-52.

28. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Annals of surgery*. 2003;238(5):743-7.

29. Beasley GM, Speicher P, Sharma K, Seigler H, Salama A, Mosca P, et al. Efficacy of repeat sentinel lymph node biopsy in patients who develop recurrent melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(4):686-92.

30. Coventry BJ, Chatterton B, Whitehead F, James C, Gill PG. Sentinel lymph node dissection and lymphatic mapping for local subcutaneous recurrence in melanoma treatment: longer-term follow-up results. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(3 Suppl):203S-7S.

31. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-34.

32. Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2861-6.

33. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3677-84.

34. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2858-65.

35. Miranda EP, Gertner M, Wall J, Grace E, Kashani-Sabet M, Allen R, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Archives of surgery*. 2004;139(8):831-6; discussion 6-7.

36. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004;54(3):131-49; quiz 82-4.

37. Pan Y, Haydon AM, McLean CA, McDonald PB, Kelly JW. Prognosis associated with cutaneous

melanoma metastases. *The Australasian journal of dermatology*. 2015;56(1):25-8.

38. Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, et al. Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Annals of surgery*. 2009;249(3):473-80.

39. Namm JP, Chang AE, Cimmino VM, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS. Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *Journal of surgical oncology*. 2012;105(3):225-8.

40. Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer journal*. 2000;6(2):93-7.

41. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, Hestley AC, Murray DR. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(12):3309-15.

42. Stuiver MM, Westerduin E, ter Meulen S, Vincent AD, Nieweg OE, Wouters MW. Surgical wound complications after groin dissection in melanoma patients - a historical cohort study and risk factor analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(10):1284-90.

43. Bartlett EK, Meise C, Bansal N, Fischer JP, Low DW, Czerniecki BJ, et al. Sartorius transposition during inguinal lymphadenectomy for melanoma. *The Journal of surgical research*. 2013;184(1):209-15.

44. Martin BM, Etra JW, Russell MC, Rizzo M, Kooby DA, Staley CA, et al. Oncologic outcomes of patients undergoing videoscopic inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(4):620-6.

45. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;181(3):193-201.

46. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):527-34.

47. Hsueh EC, Gupta RK, Yee R, Leopoldo ZC, Qi K, Morton DL. Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(3):232-8.

48. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer*. 2011;117(20):4740-06.

49. Hoshimoto S, Faries MB, Morton DL, Shingai T, Kuo C, Wang HJ, et al. Assessment of prognostic circulating tumor cells in a phase III trial of adjuvant immunotherapy after complete resection of stage IV melanoma. *Annals of surgery*. 2012;255(2):357-62.

50. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the*



American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.

51. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(7):614-20.

52. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Archives of surgery*. 2004;139(9):961-6; discussion 6-7.

53. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *British journal of cancer*. 2000;83(5):569-72.

54. Ollila DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(4):420-4.

55. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Archives of surgery*. 1996;131(9):975-9; 9-80.

56. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Archives of surgery*. 2001;136(8):950-5.

57. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, et al. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. *American journal of surgery*. 2008;195(3):363-8; discussion 8-9.

58. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, Stern SL, Morton DL. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Annals of surgical oncology*. 1999;6(7):633-9.

59. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000;89(9):1983-91.

60. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Coevorden F, Kroon BB. Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use? *Annals of surgical oncology*. 2004;11(9):837-45.



Abdominal Pain and Pituitary Insufficiency Association: Retrospective Case Series

Karın Ağrısı ve Hipofizer Yetmezlik İlişkisi: Retrospektif Olgu Serisi

Emre Gönüllü¹, Çağrı Tiryaki², Gökür Yorulmaz³, Ali İmran Küçük², Zülfü Bayhan⁴, Emel Gönüllü⁵

¹Eskişehir Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Eskişehir

²Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli

³Eskişehir Devlet Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Eskişehir

⁴Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya

⁵Eskişehir Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2016.60565

ÖZET

Amaç: Akut abdominal ağrı toplumda çok sık görülmektedir ve acil polikliniğe başvuran hastaların %5-%10'unu oluşturmaktadır. Fakat hipofizer yetmezlik gibi cerrahi dışı başka patolojiler olaya dahil olabilir ya da hastalıkla birlikte gelişen stresli durum hipofizer yetersizliği ortaya çıkarabilir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada tek bir merkezde karın ağrısı yakınmaları olan ve hipofizer yetersizlik saptanan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Hipofizer yetmezlik tespit edilen tüm hastalarda tedavi sonrası karın ağrısı geriledi.

Sonuç: Sonuç olarak özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı nedenlerinin multifaktöryel olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Karın ağrısı, Hipofizer Yetmezlik

ABSTRACT

Objective: Acute abdominal pain is a common symptom and constitutes 5% -10% of patients admitted to the emergency department. But non-surgical events such as pituitary insufficiency also may be clinically evident together or pituitary insufficiency may occur during the stressful situations.

Material and Method: In this study, we evaluated five patients that abdominal pain with pituitary insufficiency in a single center.

Results: After treatment, abdominal pain regressed all patients finding pituitary insufficiency.

Conclusions: Eventually, especially in geriatric population abdominal pain causes for it should be noted that it might be multifactoriel.

Keywords: Abdominal Pain, Pituitary Insufficiency

Giriş

Akut abdominal ağrı; kendini sınırlayan geçici durumlardan acil operasyon gerektiren durumlara kadar geniş yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Toplumda sık karşılaşılan bu durum acil polikliniğe başvuran hastaların %5-%10'unu oluşturmaktadır. Etiyolojide en sık saptanan nedenler apandisit, bilier kolik, kolesistit, divertikülit, bağırsak obstruksiyonu, organ perforasyonları, pankreatit, peritonit, salpenjit ve mezenterik adenit olabileceği gibi daha nadir durumlarla da karşılaşılabilmektedir (1-6).

Bu hastalara tanısında, özellikle yaşlı hasta gruplarında hipofizer yetmezlik gibi cerrahi dışı başka patolojiler olaya dahil olabilir ya da hastalıkla birlikte gelişen stresli durum hipofizer yetersizliği ortaya çıkarabilir. Hipofiz yetersizliği, ön hipofiz hormon salınımının kısmi veya tam eksikliğidir. Etiyolojide birçok neden saptanabilir. Hipofizer ya da hipotalamus kaynaklı olabilir. Tanıda öykü, klinik şüphe ve laboratuvar olarak hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksının değerlendirilmesi önemlidir. Bir veya birkaç hormonun eksikliği söz konusuysa kısmi hipopitüitarizmden, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği varsa panhipopitüitarizmden, tek bir



hormon eksikliğinde ise izole hipopitüitarizmden bahsedilir (7-13).

Bu çalışmada ikinci basamak tek bir merkezde karın ağrısı yakınması olup genel cerrahi açısından etiyolojisi belirlenen fakat bu patolojiye ek olarak da hipofizer yetersizlik saptanan hastalar değerlendirilmiştir. Amacımız karın ağrısı etiyolojisini araştırırken olaylara katkıda bulunan hormon bozuklukları gibi çok sık rastlanmayan durumların da akla gelmesi gerektiğini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod

Bir ikinci basamak (tek merkez) Eskişehir Devlet Hastanesinde akut karın ağrısı ile hastaneye başvuran, genel cerrahi kliniğinde değerlendirilip yatışı yapıldıktan sonra santral hipotiroidiyi temsil edebilecek bulgular saptanınca endokrinoloji konsültasyonu istenen, endokrinoloji bölümünce ayırıcı tanı yapıldıktan sonra hipofiz yetersizliği saptanan ve uygun tedavi yaklaşımı, hormon replasmanlarıyla tamamen iyileşen hastaların verileri çalışmaya alındı. Çalışmada haziran 2013 – haziran 2015 arasında hipofizer yetmezlik tesbit edilen 5 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik veriler için ise sayı ve yüzde kullanıldı.

Bulgular

İki yıl süresince akut karın ağrısı nedeniyle değerlendirilip ayırıcı tanı amacıyla hastaneye yatırılan hastalardan tetkikler sonucunda hipofizer yetersizliği saptanan 5 hastanın verilerine ulaşıldı (Tablo 1).

Hastaların yaşları 57-80 arasında değişmekteydi (ortalama 68.6), 1 erkek (%20) ve 4 kadın (%80) hasta mevcuttu. Hastaların hepsikarın ağrısı bulantı ve kusmayla hastaneye başvurmıştı. Hastaların 2'sinde (%40) bilier kolik, 2'sinde (%40) peptikulus aktivasyonu, 1'inde ise (%20) paralitik ileus saptandı. Tüm hastalara batın USG yapıldı. Bilier kolik saptanan hastaların batın USG'sinde taş ve çamur tespit edildi. İleuslu hastanın USG'sinde ise kolonik anslarda distansiyon tespit edildi.

Hastaların hepsinin hormon testlerinde santral hipotiroidi düşündüren bulgular mevcuttu. Bu nedenle ön hipofiz hormonları bakıldı. Hastaların tümünde kortizol değerleri 5 µg/dL'in altındaydı. Hastaların tümüne kortizol yetmezliği ve hipotiroidi nedeniyle tedavi verildi ve diğer hormon replasmanı tedavileri gerek görülmedi. Tedavi sonrası tüm hastaların semptomları düzeldi.

Hipofizer yetersizliğin etyolojisinin araştırılması amacıyla çekilen Hipofiz MR'da 1 hastada mikroadenom (%20), 1 hasta makroadenom (%20), 1 empty sella (%20), 2 parsiyel empty sella (%40) saptandı. Mikroadenomu olan hasta nonfonksiyone adenom olarak düşünüldü makroadenomu olan hastanın ise prolaktin düzeyi yüksekti fakat hastanın optik kiazmaya basısı olması ve periferik görme alanının etkilenmesi nedeniyle bir üst merkeze cerrahi tedavi açısından refere edildi.

Tartışma

Akut karın ağrısı tüm hekimlerin sıklıkla karşılaşabileceği durumlardan biridir ve yaklaşım çok önemlidir. Akut karın ağrılı hastayı değerlendirirken anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji tetkikleri önem teşkil eder. Karın ağrılarının nedeni sıklıkla karın içi organların travma dışı hasara uğramasıdır. Özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı nedenleri multifaktöryel olabilmektedir. Özellikle bu popülasyonda bu faktörler yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle özellikle yaşlı kişilerdeki karın ağrısına multidisipliner yaklaşmak hastanın hayatını kurtarabilir (1-6).

Hipofiz ve hipotalamus birlikte diğer endokrin organların kontrolünde anahtar rol oynayan ve hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak birbiriyle ilişkili iki önemli endokrin organdır. İnsanın normal yaşamının idamesinde çok geniş ve henüz keşfedilmemiş önemleri vardır (7-13). Erişkinde hipofiz yetersizliğinin en sık sebepleri nonsekretuar hipofiz adenomları, Sheehan sendromu, laktotrop adenomlar ve idyopatik olarak gösterilmekle birlikte hipofiz dışı tümörler, enfeksiyon ve travmalar da etyolojide rol alabilirler (14).



Tablo 1. Karın ağrısıyla ortaya çıkan hipofizer yetersizliği olan hastaların özellikleri

Hasta	57 yaş /♀	80 yaş/♀	74 yaş/♀	68/♀	64/♂
Yakınma	Karın ağrısı, bulantı, Kusma	Karın ağrısı, bulantı, Kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma	Karın ağrısı, bulantı, kusma
ACTH* (pg/mL) (0-46)	5	21.9	16.2	28.2	15.2
Kortizol (µg/dL)(5.7-19.4)	0.97	2.4	4.5	4.9	1.74
Na,K (mEq/L) (136-146, 3.5-5.1)	138/3.9	141/4.9	145/4.08	135/3.9	138/4
FSH** (mIU/mL) ♀26.72-133.41 ♂0.95-11.95	37.98	1.32	1.85	2.93	1.79
LH*** (mIU/mL) ♀5.16- 61.99 ♂0.57-12.07	31.25	0.921	0.897	0.702	0.94
E2 (pg/mL) ♀10-28 ♂11-44	<10	<10	13.5	<10	-
Total Testeron ♀<2,♂4-32	-	-	-	-	3.15
Prolaktin (ng/mL) (5.18-26.53)	23.03	18.2	13.1	97.14	7.2
TSH**** (mIU/mL) 0.35-4.94	0.17	0.31	0.96	0.30	0.96
sT3,ST4 (pg/mL)(1.71-3.7, 0.7-1.48)	2.29,1.41	1.45,0.71	0.25,0.4	1.42,0.64	1.05,<0.40
Tiroid USG	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipofiz MR	Mikroadenom	Parsiyel empty sella	Parsiyel empty sella	Makroadenom	Empty sella
Batın USG	Normal	Safra kesesinde çamur görünümü	Kolelithiasis	Renal basit kortikal kist	Kolonik anslarda distansiyon
Cerrahi Tanı	Peptik ulcus (Medikal tedavi, 3 gün hastane yatışı)	Bilier kolik (Medikal tedavi,5 gün hastane yatışı)	Bilier kolik (Medikal tedavi,7 gün hastane yatışı)	Peptik ulcus (Medikal tedavi,3 gün hastane yatışı)	Paralitik ileus (Medikal tedavi, 10 gün hastane yatışı)

*Adrenokortikotropik hormon, **Folikülstimülant hormon, ***Lüteinizan hormon ****Tiroid Stimülant Hormon

Biz bu çalışmada genel cerrahi servisinde yatışı yapılan ve hipofizer yetmezliğin de eşlik ettiği karın ağrısı olan hastalarımızı inceledik. Bu beş hastanın 3'ü (%60), (≥ 65 yaş geriatrik popülasyon kabul edilirse (15)geriatrik popülasyondaydı. Diğer hastalarda bu yaş grubuna yakın hastalardı. Hastaların hepsi karın ağrısı bulantı ve kusma şikayetleri ile genel cerrahi servisine yatırılmıştı ve bu yakınmalarını açıklayacak cerrahi patolojileri vardı. Tetkikleri sırasında

santral hipotiroidiyi düşündüren bulguları olunca endokrinoloji tarafından değerlendirilerek hipofizer yetersizlik tanısı kondu.

Hipopituitarizm klinik olarak sinsice ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon ya da travma gibi strese neden olan bir durumla ilişkilidir. Ön hipofiz hormonlarının eksikliği ile ortaya çıkabilir ve klinik görünüm etiyolojik nedenin şiddeti, yaygınlığı ve süresine bağlı değişiklikler gösterir. Fakat pituitör apopleksi de denilen akut hemorajik infarkt gibi akut



yetersizliğe neden olan durumlar da olabilir. Hipofizer yetersizlikte temel olarak ikincil adrenal yetersizlik gelişmektedir. Adrenal yetersizlik adrenal kriz gibi ciddi bir durumla karşımıza çıkabilir. Tanı klinik ve laboratuvarla konulmaktadır(16,17). İncelediğimiz hastaların hormon yetersizliklerinin klinik olarak aşikar hale gelmesi hastaların kolelithiasis, peptik ülser ve ileus gibi bir stresle maruz kaldığı durumlar meydana geldiğinde ortaya çıktı. Hipofizer yetersizlik daha çok yaşlılarda mı ortaya çıkmaktadır yoksa abdomen patolojileri daha ileri yaşlarda daha sıklaştığı için ayrı bir stres kaynağı olmaktadır gerçek bir araştırma konusudur.

Hastaların ikisinde parsiyel olmak üzere 3'ünde empty sella (%75), 1'inde mikroadenom (%25) ve 1'inde makroadenom (%25)tespit edildi. Adenomlar mikro ya da makroadenom olarak tespit edilebilir ve fonksiyonel ya da non fonksiyonel olabilmektedir (18).Makroadenomu olan hastanın optik kiazmaya basısı ve periferik görme alanı etkilendiği için operasyona yönlendirildi.

Tüm hastalara tiroidreplasman tedavisi ve stresli durumlarda kullanmak üzere steroid tedavisi uygulandı. Kolelithiasisi olan hastalara elektifkolesistektomi planlandı. Peptikulus aktivasyonu olan hastalara proton pompa inhibitörü tedavisi verildi. Hastaların hiçbirine acil cerrahi müdahale gerekmedi. Erken steroidve tiroid tedavisinin başlanması hastaların hızlı iyileşmesini sağladı. Hastaların hastane yatışları 3-10 gün arasındaydı ve hiçbir hastaya bu süreç içinde operasyon yapılmadı.

Paralitikleus durumu hipotiroidinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (19). İleus durumunda ayırıcı tanı çalışmalarında etyoloji araştırılırken mutlaka tiroid testlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bizim incelediğimiz hasta grubunda bir hastanınparalitikleus durumunun etyolojisi araştırılırken santral hipotiroidisinin olduğu tespit edildi.İleusu olan hasta steroid ve arkasından tiroid hormon replasmanı ve destek tedavisi uygulandı. Hasta tedavi sonrası tamamen düzeldi.

Sonuç olarak özellikle geriatrik popülasyonda karın ağrısı etyolojisi araştırılırken nedenlerin multifaktöryel olabileceği unutulmamalıdır. Yaşlı nüfusta hastalıklar daha çok mortaliteye neden olmaktadır. Bu hastalara hem hızlı hem de

sistematiik yaklaşım gereklidir. Ayrıca multidisipliner yaklaşım, doğru, hızlı tanı yanında tedavinin de gecikmesini önlemektedir. Bizim buradaki çalışmamızda multidisipliner yaklaşım sayesinde bir hastanın doğrudan santral hipotiroidiye bağlı paralitikleus olduğunu tespit ettik. Hastaların karın ağrılarının etyolojisinin belirlenmesindeki süreçte saptanan santral hipotiroidi bulguları bizi tanıya yöneltten en önemli etken oldu. Yine diğer hastaların da karın ağrısına neden olacak cerrahi bir nedenleri olmasına rağmen; stresle tetiklenen hipofizer yetersizlik durumlarında olduğunu belirledik. Hastalar hormon replasmanlarıyla tamamen iyileştiriler.

Akut karın tablosunun ayırıcı tanısında hipofizer yetmezliğinde olabileceği akılda tutulmalıdır. Böylelikle özellikle geriatrik yaş grubundaki hastalarda gereksiz laparatomiler engellenerek cerrahiye bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilmektedir. Hasta sayısının az olması ve çalışmamızın retrospektif özellikte olması çalışmamızın limitasyonlarından. Karın ağrısı ve hipofizer yetmezlik ilişkisini inceleyen vaka sayısı daha fazla prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acuteabdominalpain in adults. Am Fam Physician 2008 1;77:971-8
2. Abdullah M, Firmansyah MA. Diagnostic approach and management of acute abdominal pain. Acta Med Indones 2012 Oct;44:344-50
3. Mustafa Turan, Metin Şen, Ayhan Koyuncu, Cengiz Aydın, Kürşat Karadayı ,Emel Canbay.Yeni gelişmeler ışığında akut karın. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 24 : 45 – 52, 2002
4. Yeh EL, McNamara RM. Abdominal pain. ClinGeriatrMed 2007 May;23(2):255-70
5. Murphy KP, Twomey M, McLaughlin PD, O'Connor OJ, Maher MM. Imaging of Ischemia, Obstruction and Infection in the Abdomen. Radiol Clin North Am 2015 ;53:847-869
6. Kumar S, Khanna S, Roy A, Gupta SK. An unusual cause of hemoperitoneum: case report with review of literature. Int J Surg Case Rep 2015 3;12:120-122.
7. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism.Pituitary 2006;9:335-42
8. Schmidt DN, Wallace K. How to diagnose hypopituitarism. Learning the features of secondary hormonal deficiencies. Postgrad Med 1998 ;104:77-8, 81-7
9. Taner Bayraktaroğlu, AdilAzezli. Hipopituitarizm ve Replasman Tedavisi. Türkiye Klinikleri J MedSci 2007;27:247-60



10. Weiss RE. Hypopituitarism: Emergencies. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2012 Jul 21
11. Muhammet Emin Erdem, Seydahmet Akın, Ersin ÇetİN, Mustafa Tekçe, Mehmet Allıstaoglu. Hipofizer yetmezlik ve Hashimoto tiroiditinin birlikte görüldüğü bir olgu Göztepe Tıp Dergisi 29:62-65, 2014
12. Musumeci G, Castorina S, Castrogiovanni P, Loreto C, Leonardi R, Aiello FC, Magro G, Imbesi R. A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-fetal and later development. Acta Histochem 2015 ;117:355-366
13. Boellis A, di Napoli A, Romano A, Bozzao A. Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features. Insights Imaging 2014 ;5:753-62
14. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, ve ark. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. Endocrine 2014 ;47:198-205
15. Carpenter CR, Avidan MS, Wildes T, Stark S, Fowler SA, Lo AX. Predicting geriatric falls following an episode of emergency department care: a systematic review. Acad Emerg Med 2014 ;21:1069-82
16. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. Pituitary 2008;11:147-54
17. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 2003;26:74-82
18. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, Jouanneau E, Vidal-Trécan G, Chanson. Management of non functioning pituitary incidentaloma. Ann Endocrinol (Paris) 2015 Jun 5
19. Rodrigo C, Gamakaranage CS, Epa DS, Gnanathasan A, Rajapakse S. Hypothyroidism causing paralytic ileus and acute kidney injury - casereport. Thyroid Res 2011 8;4:7



Synchronous Bilateral Seminoma Role of Radiotherapy

Senkron Bilateral Seminomda Radyoterapinin Yeri

Mehmet Faik Çetindag¹, Yasemin Benderli Cihan²

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.02.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 14.07.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.70883

ÖZET

Senkron bilateral seminom, tüm testis tümörlerinin %1-2.8'sinde görülür. 33 yaşındaki hastaya senkron bilateral klasik tip seminom tanısı konuldu. Evre T₁N₂S₀ tanısıyla bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodlarına 24.5 Gy, kalan testis dokusuna 20 Gy ve sol paraaortik lenf nodu bölgesine ek doz 10.8 Gy radyoterapi verildi. Hasta 26 aydır remisyonda izlenmektedir. Bu makalede, senkron bilateral klasik tip seminomlu vakada radyasyon tedavisinin yeri, etkinliği ve önemi tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: testis tümör, seminom, senkron, radyoterapi

ABSTRACT

Synchronous bilateral seminoma is encountered in 1.0-2.8% of all testicular tumors. A 33-year old patient was diagnosed as bilateral synchronous seminoma of classical type. The stage of the disease was T₁N₂S₀. Radiotherapy was delivered with a dose of 24.5 Gy to bilateral pelvic and paraaortic lymph nodes whereas 20Gy to residual testicular tissue on the left; in addition, radiotherapy was delivered with a dose of 10.8Gy to paraaortic lymph node region. The patient has been in remission for 26-months. Here, we presented a case with synchronous bilateral seminoma of classical type and discussed effectiveness and value of radiation therapy.

Keywords: testicular tumor, seminoma, synchronous, radiotherapy

Giriş:

Testis tümörü erkek cinsiyetin malign tümörlerinin %1'ini oluşturur (1). Nadir görülmesine rağmen 15-35 yaş grubundaki erkeklerin en sık görülen kanseridir. En sık görülen histolojik tip seminomdur (2). Senkron tümörlerin görülme sıklığı %1-2.8 arasında değişir (3).

Testis tümörlerinden seminomlar solid tümörlerin en iyi tedavi edilen tiplerinden biridir. Etkin teşhis yöntemleri, tümör belirleyicilerdeki ilerlemeler, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ve Sisplatin'e dayalı kemoterapi rejimleri sayesinde hasta yaşam sürelerinde belirgin iyileşmeye neden olmuştur (2-4).

Hastalığa yaklaşım yaygınlık, hastanın genel durumu ve histolojik tipe göre belirlenir. Seminomlarda düşük metastatik potansiyel ve

yüksek radyosensitivite nedeniyle uzun yıllardır tedavi başarı ile uygulanmaktadır (5). Bu yazıda, senkron bilateral seminomlu olgunun klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları, radyoterapinin yeri ve klinik sonuçları sunuldu.

Vaka Sunumu:

Otuzüç yaşındaki hasta son iki yıldır özellikle sol testiste fazla olan ve giderek artan şişlik ve ağrı şikâyeti ile başvurdu. Öz geçmişinde 14 yıl önce bilateral varikosel nedeni ile opere idi. Skrotal ve renkli dopler USG incelemede bilateral kitle rapor edildi. Alt abdomen MRG'de sol testiste 54x35 mm, sağ testiste 34x22 mm kitle tespit edildi. Serum LDH,



BHCG, AFP, testesteron ve LH düzeyleri normaldi. Abdominopelvik tomografisinde bilateral paraaortik alanda, en büyüğü sol paraaortik bölgede 25 mm olan lenf nodları izlendi. Toraks tomografisinde patolojiye rastlanmadı. Bilateral testis tümörü ön tanısı ile inguinal sola total, sağ parsiyel orşiektomi uygulandı. Patoloji raporunda iki testiste klasik seminom, bilateral rete testis invazyonu, parsiyel orşiektomi materyali cerrahi sınırında testiküler intraepitelyal neoplazi görüldüğü rapor edildi. Sonuçlarla evre IIB olarak ($T_1N_2S_0$) olarak değerlendirilen ve cerrahi sınırda intraepitelyal neoplazi mevcut olan hastaya pelvik-paraaortik bölge ve testise yönelik radyoterapi uygulandı. Paraaortik ve bilateral pelvik lenf nodlarına 24.5 Gy, kalan testis dokusuna ise 20 Gy radyoterapi uygulandıktan sonra, sol paraaortik lenf nodu bölgesine ek doz 10.8 Gy verildi. Tedavi sırasında grade 1 gastrointestinal toksisite haricinde önemli bir yan etki gözlenmedi. Olgu hastalık kontrolü ve androjen yetmezliği açısından yakın takibe alındı. Hasta 26 aydır remisyonunda izlenmektedir.

Tartışma:

Günümüzde testis tümörlerinin %95'inden daha fazlası şifa ile tedavi edilmektedir. Bu nedenle tedavisi en pozitif ürolojik kanserlerdendir. Bilateral testis tümörü tedavisinde bilateral radikal orşiektomi hala altın standarttır (2). Seçilmiş kısıtlı sayıdaki vakalarda radikal orşiektomiye alternatif olarak testisi koruyucu cerrahi uygulanabilir. Böylece fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik açıdan radikal cerrahiye oranla daha az hasar ortaya çıkması, özellikle hormon replasman tedavisine ihtiyaç kalmaması hedeflenir (3). Kalan testis dokusunda germ hücreli tümörlerin öncül lezyonu olarak kabul edilen karsinoma in situ bulunması veya ileride kanser gelişme riski nedeniyle kalan testis dokusuna radyoterapi önerilmektedir. Önerilen 18-20 Gy lokal testis Radyoterapisi lokal rekürrens ihtimalini ortadan kaldırmak için gerekli dozdur. Bu doz aralığında yeterli androjen hormonu seviyeleri korunurken kalıcı azospermi ve infertilite oluşmaktadır (3,6). Adjuvan radyoterapi, seminomun radyosensitif bir tümör olması sebebi ile, dünyada halen kabul gören tedavi seçeneğidir. Nüks oranını %15-20'lerden %3-4'lere kadar düşürmektedir. Evre 2A seminom

vakalarında radyoterapi kemoterapiye tercih edilirken evre IIB vakalarda kemoterapi ön plana çıkmaktadır. Standart tedavi iki faz halinde yapılır. İlk fazda bilateral ana iliak, aynı taraf eksternal iliak, parakaval ve sisternal şiliyi içine alan paraaortik bölgeyi kapsamalı ve günlük 2 Gy fraksiyonlar da toplam doz 20 Gy olarak reçete edilmelidir. İkinci fazda gross tümör volümüne 2 cm margin verilerek elde edilen küçültülmüş alanlara 10-16 Gy olmalıdır. Evre 2 seminomda orşiektomi sonrası yapılan radyasyon tedavisi ile 5 yıllık yaşam oranı %70-92 arasındadır. Yeni tekniklerle nüksüz sağkalım evre 2A için %95, evre 2B için %89 olarak bildirilmektedir (6,7).

Literatür gözden geçirildiğinde bu olgu senkron bilateral klasik seminomun nadir görülmesi ve tedavi yaklaşımının farklı olması nedeni ile önemli bulundu. Seminomanın radyosensitif olmasından dolayı, cerrahi sınırda tümör hücrelerinin görülmesi ve lenf nodu tutulumunda radyoterapinin etkili olabileceği düşünüldüğünden kalan testis dokusu, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodlarına adjuvan radyoterapi başlandı.

Sonuç:

Senkron bilateral testis tümörü nadir görülen bir hastalıktır. Seminom en sık görülen histolojik alt tipidir. En sık 30-40 yaş erkeklerde görülür. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve ileri evre hastalarda kemoterapi önerilir.

Referanslar:

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2012, American Cancer Society, Atlanta, Ga, USA, 2012.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol 2011; 60: 304-19.
3. Bazzi WM, Raheem OA, Stroup SP, Kane CJ, Derweesh IH, Downs TM. Partial orchiectomy and testis intratubular germ cell neoplasia: World literature review. Urol Ann 2011; 3: 115-8. Sarıcı H, Telli, Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. Turkish Journal of Urology 2013; 39(4): 249-52.
4. Zequi Sde C, da Costa WH, Santana TB, Favaretto RL, Sacomani CA, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. BJU Int 2012; 110: 1102-9.
5. Jones D, Ester E, Leavitt D, et al. Adjuvant radiotherapy for synchronous bilateral testicular





AOT

ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Olgu sunumu

130

- seminoma: A case report and a review of the pertinent literature. Case Reports in Urology.
6. Stenberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25: 435-449.



Case Report: Malign Periferal Nerve Sheath Tumor

Vaka Sunumu: Malign Periferal Sinir Kılıf Tümörü

Onur Varış¹, Güray Togrul², Murat Arıkan², Murat Aydın³

¹Of Devlet Hastanesi, Trabzon

²Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

³Suhut Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.02.2015 Dergiye Kabul Tarihi:28.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.39358

ÖZET

Malign periferal sinir kılıf tümörleri (MPSKT) sık rastlanılan tümörlerden değildir. Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Patolojik tanısı MPSKT olan olgunumuza cerrahi eksizyon yapıldı

Anahtar Kelimeler: malign periferal sinir kılıf tümörü, çoklu, cerrahi tedavi

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPSKT) are not of common tumors. Except the perineural cell differentiation are very aggressive tumors and a poor prognosis. Surgical excision was performed with our case MPSKT pathological diagnosis.

Keywords: Malignant peripheral nerve sheath tumors, multiple, surgery

Giriş

Malign periferal sinir kılıf tümörleri (MPSKT) sık görülen tümörler değildir. Tüm yumuşak doku tümörlerinin %5'ini oluştururlar. MPSKT'lerinin yaklaşık olarak üçte ikisi nörofibromlardan gelişir, özellikle de nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile birlikte olan pleksiform nörofibromalardan (%4-5) gelişmektedirler. İkinci sıklıkta ise periferik sinirlerden (de novo) kaynaklanırlar. %11 oranında ise dışardan radyasyona maruz kalan vücut kısımlarında ortaya çıkarlar. Nadir olarak ise klasik schwannomalardan, ganglionöroblastoma/ganglionöroma'dan ve feokromasitoma'dan da geliştiği bildirilmiştir (1).

Epinörium veya periferik siniri besleyen vasküler yapılardan köken alanlar haricindeki tüm malign periferik sinir tümörleri veya sinir kılıfı farklılaşması gösteren tüm malign tümörlere malign periferik sinir kılıfı tümörü denir. Vakaların yarısı NF1 ile ilişkilidir (1). WHO sınıflandırmasına göre Grade 3 veya 4'e tekabül ederler. Ekstremitelerde ağrısız şişlik, hareket kısıtlılığı, uyuşma yanma ya da içnelenme gibi semptomlara neden olabilir.

Tümör kendini nörolojik defisit ile beraber veya nörolojik defisit olmadan progresif olarak büyüyen yumuşak doku kitlesi olarak göstermektedir. Spinal tümörlerde ise genellikle radiküler ağrı eşlik etmektedir (1). Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç MPSKT'leri çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Hastaların %60'ı hastalık sebebiyle ölmektedir.

Yazımızda 78 yaşında erkek hastanın sol gluteal bölge ve sağ crurisinde görülen malign periferal sinir kılıf tümörü vakası tartışıldı.

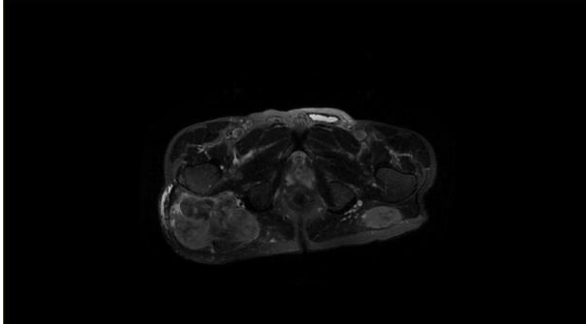
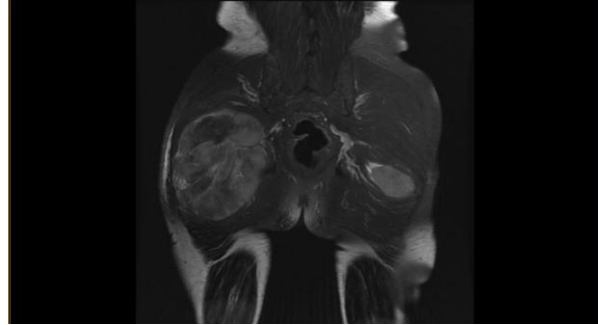
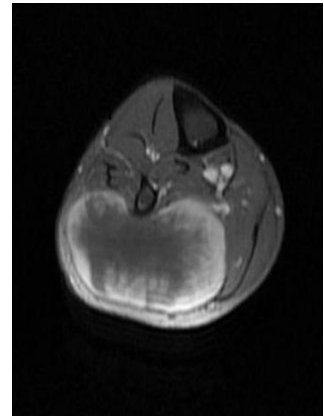
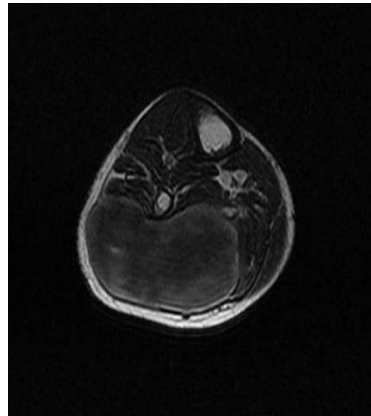
Olgu

78 yaşında erkek hasta (kendisi 83 yaşında olduğunu ifade ediyor) sol kalçada şişlik şikayeti ile başvurdu. Öncesinde herhangi bir travma öyküsü yoktu. Hastanın herhangi bir sistemik hastalığı yoktu. Öncesinde radyoterapi ya da malignite öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde; sol gluteal bölgede yaklaşık 25x20 cm'lik, sağ gluteal bölgede 15x10 cm'lik sert, fikse, dokunmakla ağrısız kitle mevcuttu. Rutin kan tetkikleri anormal bir bulgu yoktu. Çekilen direk grafilerde yumuşak doku şişliği haricinde kemik yapılar tamamiyle normaldi. Hasta



malignite açısından tarandığında çekilen abdomen MR'de (manyetik rezonans görüntüleme); bilateral gluteal sağ 13x8 cm, sol 23x19 cm, sağ uyluk proksimal posteriorunda 25x22 cm, medialde 18 mm ve L1 de 1cm'lik metastaz bulgularına rastlandı (resim1). Daha sonra hastaya sağ cruris MR çekildi. Çekilen MR'da; gastroknemius lateral başı 1/3 orta kısmında 76x48x98 mm kitle

mediyalinde 9 mm iki adet lezyon tespit edildi (resim2). Çekilen lomber MR'da; L1-L2 düzeyinde paravertebral kitleler, çekilen toraks BT'de (bilgisayarlı tomografi); sağ akciğerde (AC) 15x13 mm sol AC alt lobda 12 mm parankimal nodüller (met) ve amfizem saptanırken, karaciğer (KC) sağ lob segment 8'de 6 mm'lik nodül tespit edildi (resim 3).

**Resim 1****Resim 2****Resim 3**

Hastaya cerrahi operasyon planlandı. Yapılan ilk operasyonda sağ gluteal bölgedeki kitle çıkarıldı ve sol gluteal bölgedeki kitleden biyopsi alındı, biyopsi sonucu MMT (malign

mezanşimal tümör) high grade olarak geldi. Multisentrik malign periferik sinir kılıf tümörü düşünülen hastada daha sonra ikinci bir seansta sol gluteal ve sağ cruristeki kitle eksize edildi

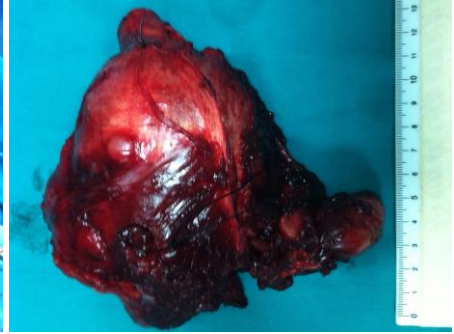


(resim4). Operasyon sonrası patolojik tanı malign mezanşimal tümör grade 3 şeklinde idi. Klinik ve preparat değerlendirmeleriyle multisentrik malign periferik sinir kılıf tümörü tanısı konuldu. Hastada postoperatif nörolojik bir defisit gelişmedi.

Akciğer ve karaciğerdeki lezyonlar metastaz olarak değerlendirildi. Akciğerdeki lezyonlar için göğüs cerrahisi ile konsülte edildi.

Lezyonların çok sayıda olması nedeniyle metastazektomi düşünülmedi. Hastaya kemoterapi planlandı ve hasta şuan kemoterapi alıyor.

Lomber vertebradaki kitle küçük olduğu ve semptomatik olmadığı için cerrahi uygulanmadı. Lomber bölge ve her iki gluteal ve crurise radyoterapi planlandı.



Resim 4

Tartışma

MPSKT primer olarak yetişkinlerde 30 ile 60'lı yaşlar arasında görülür. NF1'e bağlı gelişen MPSKT tümörleri (28-36 yaş) ise sporadik vakalara göre (40-44 yaş) bir on yıl daha erken yaşta görülürler. Çocukluk ve adolesan döneminde görülmeleri sık değildir. 6 yaşın altındaki çocuklarda ise görülmesi nadirdir. MPSKT'leri bayanlarda erkeklere oranla biraz fazla görülmektedirler (1). Bizim olgumuz görüldüğü yaş açısından tipik değildir.

Büyük ve orta büyüklükteki sinirlerde küçük sinirlere oranla daha fazla görülürler. En sık kalça ve bacakta, brakial pleksusta, üst kolda ve paraspinal bölgede görülür. Siyatik sinir tutulumu sık görülür. Kranial sinir tutulumu nadirdir ancak 5. kranial sinir, 8. kranial sinire oranla daha fazla tutulur. Trigeminal sinir schwannomundan köken alan bildirilmiş tek bir vaka dışında kranial sinirlerden gelişen MPSKT'leri kranial sinirden primer olarak gelişmektedir. Sadece bir tek intraserebral MPSKT vakası bildirilmiştir (1). Bizim vakamızda herhangi bir spesifik sinir izole edilemedi.

Radyolojik bulguları yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibidir. Homojen olmayan kontrast tutulumu ve irregüler kontur yapısı ile invazyon düşündürülen bir görüntü

verirler. Komşu yumuşak dokuya infiltrasyonları çoğunlukla daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme veya BT'de irregüler sınırlarının görülmesi infiltratif oldukları izlenimi verir ancak görüntüleme yöntemleri ile malign-benign ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır (1). Nörofibromatozis vakalarından benign tümörleri malign olanlardan ayırt etmek için Galyum-67 sitrat sintigrafi tetkiki kullanılmıştır (2).

Kaba görüntüsü globoid veya füziform olabilir, içi sert veya sıkı olan yalancı kapsüllü bir tümördür. Geniş veya orta büyüklükte bir sinirle bağlantısı olması tipiktir. Kesit yüzeyi krem renginde veya gri renktedir, nekroz odağı vardır, kesit yüzeyinde bazen geniş bir alanı kaplayan hemoraji de olabilir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu 5 cm'den büyüktür ve sıklıkla 10 cm'den daha büyük olduğu görülebilir (1) Bizim olgumuzda tümör çok odaklı ve çok daha büyüktü.

Malign triton tümör; rabdomyosarkomatöz farklılaşma gösteren MPSKT'lerini tanımlar. İnsidansı glandüler MPSKT'lerinden üç veya dört kat daha fazladır. 100'den fazla olgu bildirilmiştir. Hastaların %60'ında NF1 vardır. Malign triton tümörlerin prognozu kötüdür. 2 yıllık sağkalım %33, 5 yıllık sağkalım ise %12 olarak bildirilmiştir (1).



İmmunohistokimyasal olarak MPSKT'lerinin %50-70'ı dağınık olarak S-100 proteini eksprese etmektedir. Vakaların çoğunda p53 immün boyaması pozitifdir (hatırlatma: nörofibromalardan p53 ile immün boyama azdır). Tam aksine diğer seçilmiş hücre siklusu düzenleyici proteinlerle boyanma ise nörofibromalarda fazla MPSKT'lerinde ise azdır (1).

Bizim olgumuzun immunohistokimyasal çalışmasında aktin, S-100, desmin, CD30, myogloblin, CK, HHF35, Myo-D1 ile boyanma olmamıştır.

Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç MPSKT'leri çok agresif tümörlerdir ve prognozu kötüdür. Hastaların %60'ı bu hastalık sebebiyle ölmektedir. Paraspinal lezyonları olanlarda mortalite daha fazladır (%80), anjiosarkomu olanlarda ise mortalite %100'dür. Genel olarak 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %34 ve %23 olarak bildirilmiştir. MPSKT'leri düşük grade ile yüksek sellularite, yoğun mitotik aktivite ve nekroz gösteren ileri gradeler arasında yaygın bir patoloji gösterebilirler. Histolojik grade ile sağkalım arasında bir ilişki gösterilememiştir (1).

MPSKT'leri çoğunlukla hematojen yolla akciğere metastaz yapmaktadırlar. Spinal kanala uzanan tümörler, geniş sınırlarla rezeksiyon mümkün olmadığından, daha kötü prognoz göstermektedirler. Nadiren bu hastalar önce akciğer, kemik, karaciğer ve/veya dalak metastazları ile prezente olurlar (1).

Tedavide tümörün etraf dokularıyla beraber sağlam sınıra kadar geniş olarak rezeke edilmesi genellikle distal ekstremiteler yerleşimli MPSKT'lerde mümkün olmaktadır. Tümörün geniş rezeksiyonunun mümkün olmadığı durumlarda ve özellikle tutulan uzuvda ileri derecede fonksiyon kaybı olan hastalarda amputasyon endikasyonu vardır (4).

Ekstremiteler amputasyonuna karşı olan programlarda tümör etrafındaki yumuşak dokularda tümör negatif sınırlara ulaşıncaya kadar geniş olarak rezeke edilir. Rezeksiyonu takiben implante edilen radyoaktif rodlar aracılığıyla lokal radyoterapi yapılır ve tedaviye dışardan uygulanan radyoterapi ile devam edilir. Son yayınlarda en blok tümör rezeksiyonunun neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi ile beraber yapıldığında daha

radikal yaklaşımlar ile aynı sonuçları verdiği bildirilmiştir (5, 6).

Radyasyonun lokal rekürrensi azalttığı gösterilmiştir ve bu nedenle postoperatif dönemde radyasyona mümkün olduğu kadar erken başlanması önerilmektedir (3,7).

Sonuç

Sonuç olarak MPSKT'leri sık görülen tümörler değildir. Tüm yumuşak doku tümörlerinin %5'ini oluştururlar. Bizim olgumuzda tümörlerin multiple odaklı olması ve oldukça büyük olması ile benzer diğer vakalardan ayrılmaktadır. Ayrıca köken aldığı bir sinir tespit edilememiş olması ve postoperatif nörolojik defisit olmamasıyla da farklıdır. Ekstremiteler amputasyonunun istenmediği durumlarda tümör etrafındaki yumuşak dokularda tümör negatif sınırlara ulaşıncaya kadar geniş olarak rezeke edilir.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi

Referanslar

- 1- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. P Kleihues, WK Cavenee (Eds.). Woodruff JM, Kourea HP, Louis DN, Scheithauer BW. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). IARC Press, Lyon, 2000, sayfa 172-174.
- 2- Wilkins RH, Rengachary SS; Neurosurgery. Belzberg AJ, Campbell JN Neoplasms of Peripheral Nerves Second edition volume III- 3216-3223
- 3- Gachiani J, Kim D, Nelson A, Kline D. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007 Jun 15;22(6)
- 4- Kar M, Deo SV, Shukla NK, Malik A, DattaGupta S, Mohanti BK, Thulkar S. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST)—clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol. 2006 Aug 22;4:55.
- 5- Angelov L, Davis A, O'Sullivan B, Bell R, Guha A. Neurogenic sarcomas: experience at the University of Toronto. Neurosurgery. 1998 Jul;43(1):56-64; discussion 64-5.
- 6- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. Cancer. 2003 May 15;97(10):2544-53
- 7- Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, Luksch R, Terenziani M, Cefalo G, Massimino M, Gandola L, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Nov-Dec;21(6):509-13.



Primary Leiomyosarcoma of Paratesticular Region: Very Good Response to Chemotherapy for Intraabdominal Metastases

Paratestiküler Bölgenin Primer Leiomyosarkomu: Karın İçi Metastazlar İçin Verilen Kemoterapiye Çok İyi Yanıt

Ayşe Gök Durnalı¹, Necati Alkış¹, Raziye Yazıcı², Kaan Helvacı¹, Murat Vural³, Berna Öksüzöglü¹

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

²Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Konya, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi:27.03.2016 Doi: 10.5505/aot.2015.76588

ÖZET

Skrotal leiomyosarkoma nadiren görülür ve paratestiküler veya intratestiküler olabilmektedir. İki yıl önce paratestiküler leiomyosarkoma nedeniyle opere edilmiş olan 18 yaşında erkek hasta rezeke edilemeyen intraabdominal metastazlarla bölümümüze başvurdu. Kombinasyon kemoterapi rejimeni (doksorubisin ve mesna korumasıyla birlikte ifosfamid) başlandı ve 6 uygulama sonrasında çok iyi parsiyel regresyon sağlandı. Bizim olgumuz, paratestiküler leiomyosarkomalı hastaların uzun dönem takiplerinin gerekli olduğunu ve metastatik durumda sistemik kemoterapinin çok etkili olabileceğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Metastaz, Paratestiküler leiomyosarkoma

ABSTRACT

Scrotal leiomyosarcoma is seen rarely and may be paratesticular or intratesticular. An 18-year-old male, operated for paratesticular leiomyosarcoma 2 years before, was referred to our department with unresectable intraabdominal metastases. Combination chemotherapy regimen (ifosfamide with mesna protection and doxorubicin) was started and very good partial regression was achieved after 6 cycles. Our case highlighted that long-term follow-up of the patients with the paratesticular leiomyosarcoma is required and systemic chemotherapy might be very effective in metastatic setting.

Keywords: Chemotherapy, Metastasis, Paratesticular leiomyosarcoma

Introduction:

Leiomyosarcomas are malignant soft tissue sarcomas arising anywhere from tissues containing smooth muscle. Scrotal leiomyosarcomas are seen rarely and may be paratesticular or intratesticular (1). Radical orchiectomy is standart treatment procedure and definitive diagnosis is made by histological examination of orchiectomy material, radiation therapy may be useful for locoregional microscopic disease (2,3). The role of chemotherapy is not well known. We report a patient with metastatic paratesticular leiomyosarcoma with very good response to palliative chemotherapy.

Case Report:

A 18 year-old man was referred to hospital with 2 week history of painless scrotal mass. He had no remarkable constitutional symptom. His pastmedical history was unremarkable except that he had a history of trauma of electrical shock 1 month ago. Physical examination revealed 6x5cm hard mass in left scrotum. Ultrasound scan of scrotum showed normal right and left testis and well circumscribed lesion with heterogeneous echogenicity on the left paratesticular region. Complete blood count, α -feto protein level, beta human chorionic gonadotropin level and biochemistry parameters were normal, except that lactate dehydrogenase level 578U/L (range 95-500). There was no metastasis on



chest and abdominal computerized tomography (CT) scans. A left radical orchiectomy was performed. Pathological examination of orchiectomy specimen was reported as leiomyosarcoma of paratesticular region. Macroscopically tumor was yellowish-white, fibrillar, solid and 6x5x5cm in size, it was separated from left testis by a fibrous capsule. The tumor did not involve spermatic funiculus, but epididymis was infiltrated by the tumor. There was plenty of mitosis and immunohistochemical staining revealed that the tumor was positive for smooth muscle actin. After orchiectomy there was no adjuvant treatment and follow up visit. Two years later, the patient was referred to our hospital with the complaint of abdominal pain for 2 months. Physical examination revealed a 15x12cm hard mass extending from epigastrium and left upper abdomen to the umbilicus. Abdominal magnetic resonance imaging showed a 19x12cm lobulated-septated kistic lesion, on left upper abdomen, pushing spleen, stomach, pancreas, vena cava inferior, superior mesenteric vasculature, splenic vein, transverse colon, left ureter, extending to paraaortic, aortocaval region. He underwent surgery. On surgical exploration, there was a mass, 25x20 cm in size, growing from retroperitoneal region; covering all abdominal main vasculature and descending colon; infiltrating intestinal structure, stomach, peripancreatic tissue and spleen. Complete surgical excision was impossible; partial colon resection, splenectomy, left nephrectomy, distal pancreatectomy and mass excision was done. There was gross residual mass on paraaortic, paracaval region. Pathological examination of resected material revealed leiomyosarcoma, with plenty of atypical mitosis, high grade tumor; on immunohistochemical staining desmin, vimentin and HHF 35 was positive. Postoperatively, abdominal computerized tomography showed a mass, 13x9cm in size, with somewhat similar feature to that of preoperative imaging (Figure 1). The chemotherapy regimen used for other soft tissue sarcomas was started: Ifosfamide 1800mg/m²/day on day 1-4 with mesna uroprotection and doxorubicin 60mg/m²/day on day 1, to be repeated every 3 weeks.

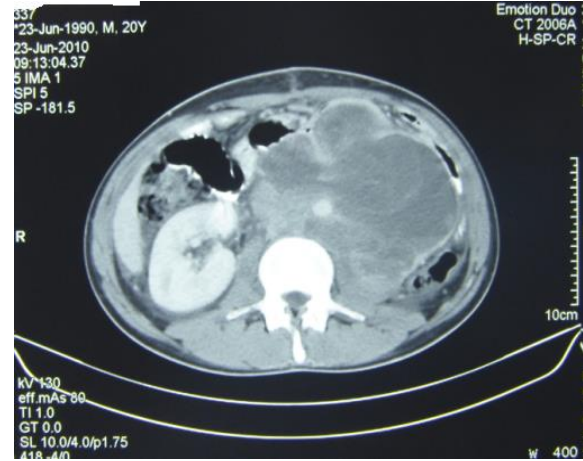


Figure 1. Abdominal computerized tomography taken postoperatively, showed a mass, 13x9 cm in size.

After first cycle of chemotherapy, febrile neutropenia episode and deterioration of renal function was developed, following cycles were given with dose reduction and with support of granulocyte-colony stimulating factor. Even during second cycle, there was evident symptomatic relief and regression in size of abdominal mass on physical examination. After 6 cycles of chemotherapy, there was very good partial regression on abdominal imaging (Figure 2). Two more cycles of same chemotherapy regimen was planned, but because of deterioration of renal function 2 cycles of doxorubicin (60mg/m²/day on day 1) and vincristin (2mg/day on day 1) per 3 weeks were given. After completion of chemotherapy, abdominal MRI showed only a few parailiac and paraaortic lymph nodes, the largest lymph node was 18x10mm in size and a parauretral glandular cyst on right ischioanal fossa. The patient continues follow-up visits for 45 months and on the last abdominal MRI, there is only parauretral gland cyst on right ischioanal fossa and there is no lymph node greater than 1cm in size, but he is suffering from renal failure.





Figure 2. Abdominal computerized tomography taken after 6 cycles of chemotherapy, showed very good partial regression.

Discussion:

Primary leiomyosarcoma of paratesticular region is seen rarely. In a series of 1583 adult soft tissue sarcomas, 14 patients (0.8%) had paratesticular sarcoma, 4 patients (0.25%) were paratesticular leiomyosarcomas, 5 rhabdomyosarcomas, 3 liposarcomas, 1 malignant fibrous histiocytoma, 1 undifferentiated sarcoma (1). In another study, histological subtypes of 7 adult paratesticular sarcomas were 2 leiomyosarcomas, 2 differentiated liposarcoma, 2 low-grade fibromyxoid sarcoma and one case undifferentiated pleomorphic sarcoma (4). In some studies, peak incidence of paratesticular leiomyosarcoma was in sixty and seventy decades (5,6). Leiomyosarcomas may arise from the spermatic cord, from the dartous layer of scrotum or from the epididymis. Most of

paratesticular leiomyosarcoma arise from soft tissues of spermatic cord (80-90%), originating from epididymis is seen rarely (3,7).

Because of low prevalence of this disease, there is limited knowledge about clinical course and management. The clinical course of paratesticular leiomyosarcomas determined by site, size, grade and evidence of metastasis (8,9). High grade tumors behave aggressively (10). Radical orchiectomy is the standart primary surgical procedure and adjuvant radiation therapy may be effective in controlling loco-regional recurrence (2,3,9). About adjuvant or palliative systemic chemotherapy, there is data only from soft tissue sarcomas at other sites of body, doxorubicin-based chemotherapy may be effective, but effect on overall survival is not shown (11). Our patient had grade 3 tumor, no adjuvant chemotherapy and no radiation therapy was given. Two years later, intraabdominal metastasis was developed and very good response was obtained from systemic chemotherapy regimen (doxorubicin and ifosfamide) also used for soft tissue sarcomas at other sites of body. As in our case, the clinician should be aware of nephrotoxicity during chemotherapy period, especially in patient with solitary kidney. In conclusion, paratesticular leiomyosarcoma is a rare disease, radical orchiectomy is accepted primary surgical treatment, adjuvant radiation therapy may be considered for controlling loco-regional microscopic disease. Due to the risk of recurrence long-term follow-up is required especially for high grade tumors, and for metastatic disease, systemic chemotherapy may be very effective.

References:

1. Russo P. Urologic sarcoma in adults. *Urol Clin North Am.* 1991;18:581-7.
2. Fagundes MA, Zietman AL, Althausen AF, Coen JJ, Shipley WU. The management of spermatic cord sarcoma. *Cancer.* 1996;77:1873-6.
3. Catton CN, Cummings BJ, Fornasier V, O'Sullivan B, Quirt I, Warr D. Adult paratesticular sarcomas: a review of 21 cases. *J Urol.* 1991;146:342-5.
4. Unlu Y, Huq GE, Ozyalvacli G, et al. Paratesticular sarcomas: A report of seven cases. *Oncol Lett.* 2015 Jan;9(1):308-312.
5. Russo P, Brady MS, Conlon K, et al. Adult urological sarcoma. *J Urol.* 1992;147:1032-6.
6. Fisher C, Goldblum JR, Epstein JI, Montgomery E. Leiomyosarcoma of paratesticular region. A clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1143-9.
7. Varzaneh FE, Verghese M, Shmooker BM: Paratesticular leiomyosarcoma in an elderly man. *Urology.* 2002;60:1112.
8. Folpe AL, Weiss SW. Paratesticular soft tissue neoplasms. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:307-18.
9. Haran S, Balakrishnan V, Neerhut G. A Rare Case of Paratesticular Leiomyosarcoma. *Case Rep Urol.* 2014;2014:715395.
10. Catton C, Jewett M, O'Sullivan B, Kandel R. Paratesticular sarcoma: failure patterns after definitive local therapy. *J Urol.* 1999;161:1844-7.
11. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue





AOT

ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Case Report

138

sarcoma of adults: meta-analysis of individual data.
Lancet. 1997;350:1647-54.



Calcified Cerebellar Ganglioglioma in an Adult Patient: Case Report

Erişkinde Kalsifiye Serebellar Gangliogliom: Olgu Sunumu

Necati Tatarlı¹, Özgür Şenol¹, Selçuk Özdoğan¹, Mehmet Tiriyaki¹, Yusuf Emrah Gergin¹, Dilek Yavuzer²,
Bilgehan Solmaz³, Tufan Hiçdönmez¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

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

³İstanbul Eğitim e Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.03.2015 Dergiye Kabul Tarihi:20.11.2015 Doi: 10.5505/aot.2016.92485

ÖZET

Gangliogliom, genellikle çocuklarda gözlenmekte olup, sinir sisteminin nadir tümörüdür. Hem nöronal hem de glial hücrelerden oluşan mikst tipte kitledir. Erişkin yaşta oldukça nadirdir. Sıklıkla supratentorial olarak yerleşim gösteren bu tümör, çok daha az sıklıkta serebellar olarak yerleşim gösterir. Genellikle kistik olan bu lezyon, oldukça az sıklıkta kalsifiye olarak izlenir. Başağrısı ve yürüme güçlüğü nedeniyle başvuran kırkaltı yaşındaki bayan olguda kalsifiye serebellar gangliogliom tespit edildi. Amacımız, erişkin yaşta görülen kalsifiye serebellar gangliogliom olgusunu sunarak, bu çok ender olarak rastlanan tümör lokalizasyonunu literatüre kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler: gangliogliom; kalsifiye gangliogliom; serebellar

ABSTRACT

Ganglioglioma, is commonly seen in children, is the rare tumor of the nervous system. This tumor is composed of a mixed type of neuronal as well as glial cells. It is very rare in adults. This tumor is often supratentorial showing the layout, much less often show as cerebellar location. This lesion, which is generally quite less frequently, showed as cystic and calcified tumors. Calcified cerebellar ganglioglioma was detected in forty-six-year-old female patient with headache and gait disturbance. Our goal is to present that calcified cerebellar ganglioglioma seen in adult patients, is to make the tumor localization rarely encountered.

Keywords: ganglioglioma; calcified ganglioglioma; cerebellar

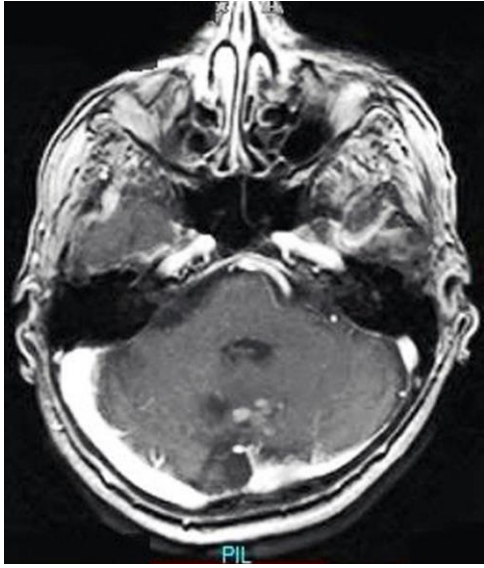
Giriş:

Gangliogliom sinir sisteminin nadir görülen tümörlerinden olup, genellikle çocuklarda görülür (1,2,3,4). Daha sıklıkla supratentorial yerleşim gösteren bu kitle, nadiren serebellar lokalizasyonda bulunur (5,6,7). Literatürde erişkin yaşta bildirilen serebellar gangliogliom olguları çok az sayıdadır (7). Amacımız, çok nadir görülen böyle bir olguyu sunarak literatüre katkıda bulunmaktır.

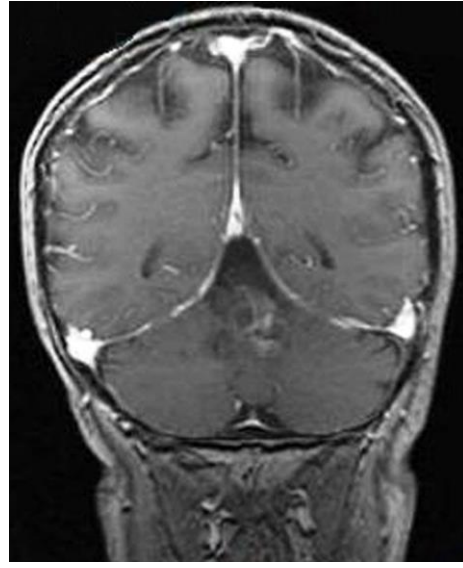
Vaka Sunumu:

Kırkaltı yaşında bayan olgu, iki aydır başağrısı ve yürümede dengesizlik şikayetleri ile başvurdu. Olgunun fizik muayenesi ve biyokimyasal tetkikleri normal olarak bulundu. Nörolojik muayenesinde ataksik yürüyüş dışında patoloji tespit edilmedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebellar orta hatta, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları içeren, heterojen kontrast tutan ve hafif çevresel ödemi de bulunan kitle lezyonu tespit edildi (Resim 1, 2, 3 ve 4). Olgu ameliyat edilerek, kitle total olarak çıkartıldı. Olgunun yapılan patolojik incelemesinde, glial hücrelerden ve ganglion hücrelerinden oluşan, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları gösteren neoplastik

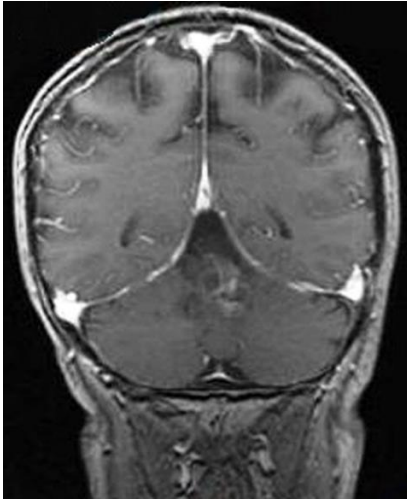




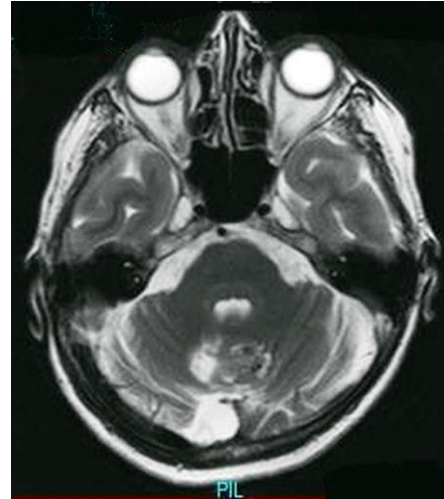
Resim 1: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı sagittal MRG kesitinde serebellar, heterojen kontrast tutan kitle lezyonu görülmekte (MRG: Manyetik rezonans görüntüleme).



Resim 2: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG kesitinde serebellar orta hatta, yer yer kalsifiye, heterojen kontrast tutan kitle lezyonu izlenmekte.



Resim 3: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı koronal MRG kesitinde orta hatta, serebellar, heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu tespit edilmekte.



Resim 4: Kranial T2 ağırlıklı aksial MRG kesitinde serebellar orta hatta, yer yer yoğun kalsifikasyon alanları da içeren, hafif çevresel ödemi bulunan kitle lezyonu saptanmakta.

proliferasyon izlendi. Glial hücreler GFAP ile; ganglion hücreleri ise sinaptofizin ve kromogranin A ile pozitif olarak boyandı. Olgu, kalsifiye gangliogliom olarak rapor edildi (Resim 5, 6, 7 ve 8). Ameliyat esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tartışma:

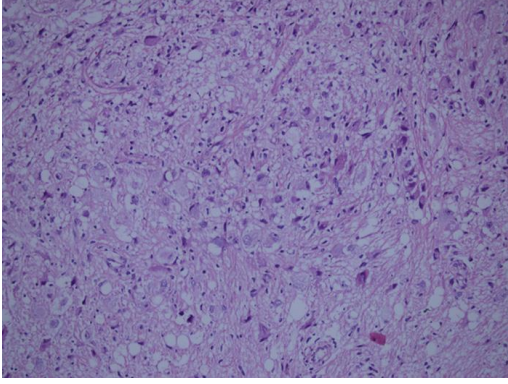
Gangliogliom, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %2.5-3'ünü oluşturur. Çoğunlukla çocuklarda ve supratentorial

olarak gözlenir (1,2,3,4). En sık olarak temporal lobu tutar (3,4,5). Aynı zamanda beyin sapı, spinal kord, anterior vizüel sistem, ventrikül ve serebellumdan da kaynaklanabilir. Hem nöronal kökenli ganglion hücrelerini hem de glial hücreleri beraber içeren mikst tipte tümördür. Klinik yavaş seyirli olup, supratentorial olgularda epilepsi en sık başlangıç bulgusudur (1,3,4,8,9). Nöbet sıklığı, %75-100 olarak bildirilmiştir. Serebellar nöbetler; klinikte otonomik disfonksiyon bulguları, aynı tarafta üst ekstremitelerde anormal hareketler, alt fasial ve göz çevresindeki

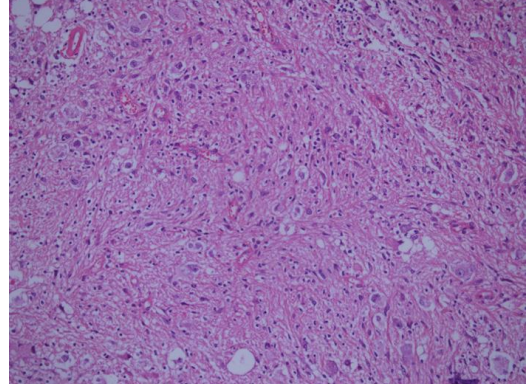


kaslarda tek tarafta tonik/klonik nöbetler, tonik göz ve baş hareketleri şeklinde ortaya çıkabilir

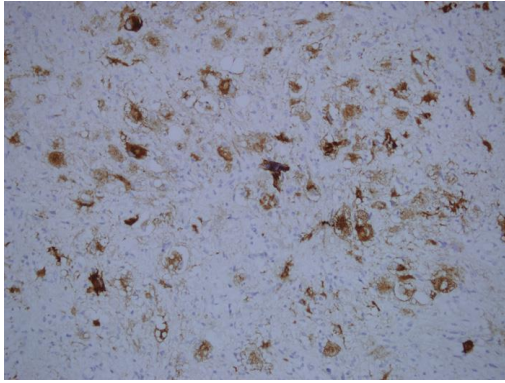
ve kromogranin A ile boyanırlar (7,10,12,13,14). Histopatolojik olarak garip şekilli, çift nükleuslu nöronları görmek, tanı



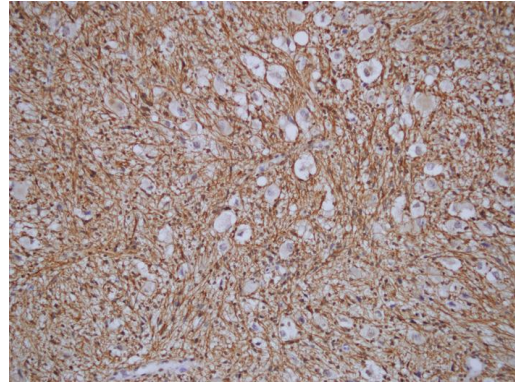
Resim 5: Neoplastik ganglion hücreleri ile glial hücrelerden oluşan tumor dokusu izlenmekte (HEx400) (HE: Hematoksilen eozin).



Resim 6: Neoplastik ganglion hücreleri ile glial hücrelerden oluşan tumor dokusu görülmekte (HEx200).



Resim 7: Kromogranin A ile ganglion hücrelerinde pozitif boyanma saptanmakta (x200).



Resim 8: GFAP ile glial hücrelerde pozitif boyanma tespit edilmekte (x200).

(8,9).

Genellikle yavaş büyüme eğilimindedir; bu nedenle prognozları iyi olarak kabul edilir (10,11). Radyolojik olarak kistik ve/veya kalsifiye olarak gözlenir (11,12). Kistik lezyonlar, kalsifikasyonlu lezyonlara göre daha sık olarak görülür. Heterojen kontrast tutulumu izlenir (6,11,12). Ayırıcı tanıda kistik lezyonlar (araknoid kist, porensfali), astrositom ve oligodendrogliom düşünülmelidir (4,9,10).

Patolojik kesitlerde hem ganglion hücreleri hem de glial hücrelerde neoplazi geliştiği görülür (1,2,3,5,7,10). Bu hücrelerin tümör içindeki oranları farklılık gösterir. Glial hücreler, astrosit ya da oligodendroglia hücrelerinden köken alırlar. Glial hücreler GFAP ile; ganglion hücreleri ise sinaptofizin

koymaya yardımcıdır. Patolojik kesitlerde ve radyolojik görüntülerde, çevre dokudan iyi sınırlı olarak ayrılabilen kitleler olarak görülür. Malign transformasyon çok nadirdir. Malign transformasyondan sorumlu hücreler ise, glial hücrelerdir.

Gundamaneni ve arkadaşlarına göre; korpus kallosum agenezisi, Down Sendromu, polimikrogiri veya Turcot sendromu gibi konjenital anomaliler %5 olguda birlikte bulunur (1).

Gangliogliom olgularında tedavi, cerrahidir (15). Tam rezeksiyon yapılmalıdır. Tam rezeksiyon, lezyon sınırlı olduğu ve çevre dokudan ayırdedilebildiği için, genellikle mümkündür. Tam rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir.



Radyoterapi, bu olgularda tartışmalıdır. Tam olarak çıkarılan lezyonda radyoterapinin yeri yoktur. Fakat, ameliyat sonrası rezidüsü olan veya daha sonra olgunun takibinde nüks gelişenlerde; anaplastik olan tümörlerde ya da beyin sapı olgularında cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmalıdır.

Literatürde erişkinde kalsifiye serebellar gangliogliom olgularına nadir olarak rastlanmaktadır. Bu olgu dolayısıyla erişkinde görülen serebellar kalsifiye kitlelerde, serebellar gangliogliomu da akılda tutmak gerektiği vurgulanmak istendi.

Referanslar:

1. Gundamaneni SK, Ganesh CV, Mahadevan A, Madhugiri VS, Sasidharan GM, Kumar VR. Non-infantile desmoplastic cerebellar ganglioglioma in a patient with multiple congenital anomalies: a rare association. *Pediatr Neurosurg*. 2013;49(2):105-9.
2. Probst A, Ulrich J, Zdrojewski B, Hirt HR. Cerebellar ganglioglioma in a child. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1979;38(1):57-71.
3. Fedoul B, Souirti Z. Cerebellar ganglioglioma. *Pan Afr Med J*. 2012;12:12.
4. Turgut M, Ozcan OE. Cerebellar ganglioglioma. Case report. *J Neurosurg Sci*. 1990;34(2):151-3.
5. Mørk SJ, Berg-Jensen M, Haugen A. Cerebellar ganglioglioma. Case report. *J Neurosurg*. 1979;51(4):562-4.
6. Löbel U, Ellison DW, Shulkin BL, Patay Z. Infiltrative cerebellar ganglioglioma: conventional and advanced MRI, proton MR spectroscopic, and FDG PET findings in an 18-month-old child. *Clin Radiol*. 2011;66(2):194-201.
7. Handa H, Yamagami T, Furuta M. An adult patient with cerebellar ganglioglioma. *J Neurooncol*. 1994;18(3):183-9.
8. Chae JH, Kim SK, Wang KC, Kim KJ, Hwang YS, Cho BK. Hemifacial seizure of cerebellar ganglioglioma origin: seizure control by tumor resection. *Epilepsia*. 2001;42(9):1204-7.
9. Harvey AS, Jayakar P, Duchowny M, et al. Hemifacial seizures and cerebellar ganglioglioma: an epilepsy syndrome of infancy with seizures of cerebellar origin. *Ann Neurol*. 1996;40(1):91-8.
10. Park SH, Kim E, Son EI. Cerebellar ganglioglioma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43(3):165-8.
11. Tokunaga H, Sunami K, Wagai N, et al. Ganglioglioma originating in the cerebellum with a large cyst--a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2008;27(6):369-72.
12. Mizuno J, Nishio S, Barrow DL, Davis PC, Tindall GT. Ganglioglioma of the cerebellum: case report. *Neurosurgery*. 1987;21(4):584-8.
13. Jay V, Greenberg M. Unusual cerebellar ganglioglioma with marked cytologic atypia. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17(1):105-14.
14. Harding M, Brophy B, Geake T. Malignant cerebellar ganglioglioma. *J Clin Neurosci*. 2008;15(5):582-5.
15. Nishizawa S, Yokoyama T, Ryu H, et al. Cerebellar ganglioglioma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1991;31(12):777-81.



Primary Hepatic Actinomycosis

Primer Hepatik Aktinomiköz

**Cem Emir Gldoğan , Salih Burak Gündoğdu, Erdiç etinkaya, Ŗiyar Ersöz,
Hüseyin Berkem, Mesut Tez**

Ankara Numune EĞitim ve AraŖtırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye UlaŖma Tarihi:12.11.2015 Dergiye Kabul Tarihi:10.12.2015 Doi10.5505/aot.2016.43531

ÖZET

Aktinomikoz nadir görülen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık görülen formu servikofasiyal enfeksiyondur. Karaciğer tutulumu tüm aktinomikoz enfeksiyonlarının %5'ini oluŖturur . Abdominal aktinomikoz enfeksiyonu bulunan olguların yaklaŖık %15'inde karaciğer lezyonları eŖlik etmekte ve karaciğer tutulumunun, batin içindeki baŖka bir enfeksiyon odağına, sekonder olarak meydana geldiğine inanılmaktadır. Ancak bazı olgularda enfeksiyonun kaynaklandığı primer odak saptanamaz ve bu olgular primer ya da izole hepatik aktinomikoz olarak sınıflandırılır. Genellikle tek bir apse odağı Ŗeklinde, hassas, sert, fiks görünümdedir. Bazen tümör ile karıŖtırılabilir. Mikroskopik tanısı, gram(+) basil Ŗeklindeki mikroorganizmaların görülmesi veya kültürde üretilmesi ile konulur.

Anahtar kelimeler: karaciğer, aktinomikozis, inflamatuvar psödotümör

ABSTRACT

Actinomycosis is a rare chronic infectious disease. The most common form is cervicofacial infection. Hepatic involvement constitutes 5% of all actinomycosis infections. Approximately 15% of patients with abdominal actinomycosis is accompanied by liver lesions. Liver involvement is believed to occur as a secondary to another infected focus in the abdomen. However, in some cases, the infection's primer focus can not be detected and are classified as primary or isolated hepatic actinomycosis.

Generally they are in the form of a single, sensitive, firm, and fixed abscess. Sometimes it may be mistaken as tumor. Tissue specimens for microscopic examination are necessary for diagnosis.

Key words: liver, actinomycosis, inflammatory pseudotumor

Olgu Sunumu

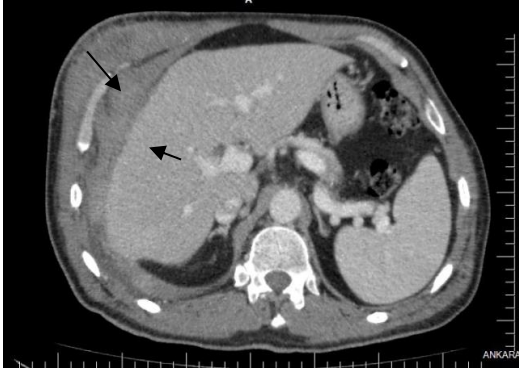
51 yaŖındaki erkek hasta, karın ağrısı ve sağ üst kadranda ŖiŖlik Ŗikayeti ile acil servise baŖvurdu. iftilikle uĖraŖan hastanın bilinen ek hastalığı yoktu ve 6 yıl önce laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirdiğini ve karın bölgesine travma olmadığını belirtiyordu.

Fizik muaynesinde, batin sağ üst kadranda, hassasiyet ve ŖiŖlik mevcuttu.

Ultrasonografide, sağ alt kostalar düzeyinde, cilt altında yerleŖim gösteren, yoğun içerikli, geniŖ koleksiyon alanı izlenmekteydi. Batin

tomografisinde, sağ alt kostalar düzeyinde, cilt altında yerleŖim gösteren, interkostal kaslara uzanan periferel kontrastlanması bulunan, perihepatik alana uzanan, en geniŖ yerinde 7x3cm ölçülen, loküle apse ile uyumlu, koleksiyon izlenmekteydi (Resim 1A-1B, Ŗaretli Ok). Hastanın laboratuvar değerlerinden; beyaz küresi , karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve sedimentasyon normaldi. Hastaya profilaktik, penicilin G, 24 milyon /gün tedavisi baŖlandı , ardından perkütan drenaj uygulandı. Kültür sonucunda actinomyces redi.



**Resim 1A****Resim 1B**

Tartışma

Aktinomikoz nadir görülen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık görülen formu servikofasiyal enfeksiyondur. Karaciğer tutulumu tüm aktinomikoz enfeksiyonlarının %5'ini ancak oluşturmaktadır (1,2), kronik süpüratif ve granülatöz bir hastalıktır. Gram pozitif anaerob bir bakteri olan ve sıklıkla orofarinks florasında bulunan, *Actinomyces israelii* en sık rastlanan etken mikroorganizmadır (5,6).

Aktinomiköz kesin tanısı için tipik olan "sülfür granüllerinin" mikroskopik olarak gösterilmesi ya da anaerob kültürde "Actinomyces" mikroorganizmalarının üretilmesi gereklidir. Abdominal aktinomikoz ciddi ve progresif bir peritoneal enfeksiyondur. En sık ileoçekal bölgede yerleşir. Bu olgularda predispozan etken olarak, çoğunlukla uzun süreli RİA kullanımı bildirilmektedir (5-7). Bilinen diğer risk faktörleri arasında intestinal perforasyon ve geçirilmiş cerrahi operasyonlar ile apandisit ya da divertikülit gibi intraabdominal enfeksiyonlar bulunmaktadır.

Karaciğer tutulumunun çoğunlukla intraabdominal başka bir odakta, doğrudan yayılım sonucunda, veya portal ven aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Nonspesifik radyolojik bulguları nedeniyle aktinomikotik karaciğer apsesi genellikle tanınmaz. Enfeksiyon kaynağı veya primer odağı saptanamayan olgular, primer hepatik aktinomiköz olarak adlandırılır (3). Olgumuz yapılan incelemeler sonucunda, başka bir enfeksiyon odağı bulunmaması nedeniyle,

primer hepatik aktinomiköz olarak değerlendirilmiştir.

Geçmişte kesin tanısı için, sıklıkla açık cerrahi eksplorasyon ve tedavi amacı ile cerrahi drenaj yapılmaktaydı. Radyolojik inceleme yöntemleri ve perkütan iğne aspirasyon tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, tanı ve tedavi amacıyla açık cerrahi eksplorasyon gerekliliği azalmıştır (4).

Çıkar çatışması: Yazarların bu çalışmada hiçbir ürün ve firmayla çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Ubeda B, Vilana R, Bianchi L, Pujol T. Primary hepatic actinomycosis: association with portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:231-232
2. Shah HR, Williamson MR, Boyd CM, Balachandran S, Angtuaco TL, McConnell JR. CT findings in abdominal actinomycosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:466-469
3. Cheng YF, Hung CF, Liu YH, Ng KK, Tsai CC. Hepatic actinomycosis with portal vein occlusion. *Gastrointest Radiol* 1989; 14:268-270
4. Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving Actinomyces: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:303-309
5. Laurent TH, Grandi P, Schnyder P. Abdominal actinomycosis associated with intrauterine device: CT features. *Eur Radiol* 1996; 6:670-673
6. Williams CE, Lamb GHR. Pelvic actinomycosis: beware the intrauterine contraceptive device. *Br J Radiol* 1990; 63:134
7. Chan YL, Cheng CSK. Mesenteric actinomycosis. *Abdom Imaging* 1993; 18: 286



Leukocytoclastic vasculitis in a patient with metastatic synovial sarcoma: A case report and review of the literature

Metastatik sinovyal sarkomlu hastada lökositoklastik vaskülit: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Arife Ulaş¹, İlyas Ferid Kanat², Burak Bilgin³, Aylin Yazgan⁴, Didem Şener Dede³, Mehmet Ali Nahid Şendur³, Muhammed Bülent Akıncı³, Bülent Yalçın³

¹Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.01.2016; Dergiye Kabul Tarihi:11.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.97659

ÖZET

Biz, akciğer metastazı olan sinovyal sarkomlu, yüksek doz ifosfamid tedavisi sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen bir olguyu tanımladık. Kırk iki yaşında erkek hasta, sol kol ön-iç kısımda gelişen kitle nedeniyle başvurdu. Operasyon sonrası yüksek gradlı sinovyal sarkom tanısıyla adjuvan tedavilerini aldı. Tedavi bitiminden 10 ay sonra, çok sayıda akciğer metastatik nodülleri nedeniyle yüksek doz ifosfamide tedavisi başlandı. Kemoterapiyi takiben 1 hafta sonra hastada karın ağrısı, kanlı idrar ve her iki alt ekstremitelerde eritematöz lezyonlar ve palpable purpura gelişti. Hastanın otoantikörleri negatif (antikardiyolipin IgG/M, antifosfolipid IgG/M, anti dsDNA, ANA, pANCA ve cANCA), RF normal, C3 ve C4 normal sınırlarda saptandı. Deriden yapılan tam kat deri biopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu geldi. 1mg/kg prednizolon tedavisi sonrasında hastanın döküntüleri, kanlı idrar ve karın ağrısı tamamiyle geriledi. İlaça bağlı olumsuz ilaç etkisi ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre vaskülit ile ifosfamid arasında olası bir ilişki olabileceğini saptadık. Güncel bilgiler ışığında literatürde ifosfamid sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen olguya rastlamadık. Biz, burada, yüksek doz ifosfamid alan hastalarda nadir ve olağan dışı bir durum olan lökositoklastik vaskülit gelişebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: İfosfamid, lökositoklastik vaskülit, ilaca bağlı vaskülit, paraneoplastik vaskülit

ABSTRACT

We described a case that synovial sarcoma with lung metastasis, presenting with leukocytoclastic vasculitis after treatment with high dose ifosfamide. Forty-two years old male patient was admitted to the hospital due to anteromedial mass on his left arm. He was operated with the diagnosis of high grade synovial sarcoma and he received adjuvant treatment. 10 months later after the end of the therapy, numerous metastatic lung nodules developed and started high dose ifosfamide treatment. Stomachache, hematuria, erythematous lesions, palpable purpura on his bilateral lower extremities developed after 1weeks later of the starting chemotherapy. His autoantibodies were negative (anticardiolipin IG G/M, antiphospholipid Ig G/ M, antids DNA, ANA, pANCA, cANCA) and RF, C3, C4 were normal. Full-thickness skin biopsy resulted as leukocytoclastic vasculitis. After treatment 1 mg/kg prednisolone, patient's rash, hematuria, abdominal pain disappeared completely. We found that a possible relationship between ifosfamide and vasculitis according to Naranjo scale which envisioning the possibility of drug induced adverse drug effects. In the light of current knowledge, we found no cases developing leukocytoclastic vasculitis after ifosfamide treatment in the literature. Here, we wanted to emphasize that in patients treated with high dose ifosfamide might develop leukocytoclastic vasculitis, which is rare and unusual case.

Keywords: Ifosfamide, leukocytoclastic vasculitis, drug -induced vasculitis, paraneoplastic vasculitis



Giriş

Lökositoklastik vaskülit (LV), küçük kutanöz damarları etkileyerek, damar duvarında immün kompleks depolanmasına bağlı inflamatuvar değişiklikler ve nekrozla karakterize, cilt lezyonlarına neden olan vaskülitir. Damar duvarındaki inflamasyon sonucunda, damar bütünlüğü ve kan akımı bozulur, bunun sonucunda doku iskemisi, organ ve sistemlerde hasarlanmalara yol açar. Klinik pratikte en sık karşılaşılan şekli, kutanöz lökositoklastik vaskülitir. Kutanöz LV, palpable purpura olarak derinin tutulumuyla karakterize bir küçük damar vaskülitidir (1). Küçük damar vaskülitinde, histolojik olarak postkapiller venüllerde nötrofillerden zengin eksuda, endotel hasarı, fibrin birikmesi ve çekirdek kırıntıları bulunur. Lökositoklastik vaskülitin mekanizması altta yatan hastalığa bağlı olarak değişebildiği gibi, patogenezinin immünkompleksler sorumlu tutulmaktadır (2).

Küçük damar vaskülitlerinin belirti ve bulguları değişkendir. Kısa süren kutanöz erüpsiyondan, yaşamı tehdit eden iyi seyirli tablodan, çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyen şiddetli formları içeren geniş bir yelpazede olabilir. Sistemik bulgular, sıklıkla ateş, artralji, artrit, daha az yaygın olarak böbrek, nörolojik ve gastrointestinal tutulumla karakterizedir (3,4).

Kutanöz vaskülitin etyolojik nedenleri arasında idiopatik %45-55, enfeksiyonlar %15-20, inflamatuvar hastalıklar %15-20, ilaç ve maligniteler %5-15 oranında saptanmıştır. Vaskülit, hematolojik malignitelerle daha çok ilişkili olup solid malignitelerle birlikteliği nadirdir. Solid malignitelerden prostat, meme, kolon, böbrek hücreli kanser ve akciğer kanserlerinde vaskülit bildirilmiştir (4,5). İlaça bağlı vaskülitli (İBV) hastaların %63'ünü kutanöz vaskülit oluşturur. Bu olguların çoğu, hipersensitivite vaskülitisi olarak ortaya çıkar ve yüzeysel, dermal, küçük damar nötrofilik vaskülit olarak görülür (5). Çok ileri tetkikler kullanılsa bile etyolojik ajanın kesin olarak belirlenmesinin güç olduğu bilinmelidir.

Biz, burada, metastatik sinovyal sarkom tanısıyla yüksek doz ifosfamid kemoterapisi sonrası lökositoklastik vaskülit gelişen olguyu bildirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında, bilinen sistemik hastalığı olmayan, ailesinde meme ve akciğer kanseri öyküsü bulunan erkek hasta Şubat 2013'te sol kolda ağrı ve kitle nedeniyle bir onkoloji merkezine başvurmuş. Yapılan fizik muayenesinde sol kol ön-orta kesimde yaklaşık 10x10 cm. boyutlarında ele gelen kitle saptanmış. Üst ekstremiteler manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde humerus anteromedial komşuluğunda, kortekste belirgin destrüksiyona yol açmayan, kas planlarına invaze, yaklaşık 10x10x17 cm boyutlarında, kontrast madde tutulumu gösteren sol aksiller arter ve ven ile yakın komşuluk gösteren, aksillaya doğru uzanımı izlenen kitle lezyonu izlenmiştir. Yapılan insizyonel biyopsi patolojisi; yüksek gradlı, sinovyal sarkomla uyumlu gelmiş. Uzak metastazı olmayan hastada Nisan 2013'te kitle rezeksiyonu yapılmış. Patolojisi monofazik sinovyal sarkom, tümör çapı: 15,5 x10x8,5 cm, cerrahi sınır temiz olarak raporlanmış. Ardından hastaya radyoterapi tedavisi (60 Gy) ve adjuvan 3 kür IMA (ifosfamid 1800mg/m² 1-5. günler, mesna 1800mg/m² 1-5. günler, doksorubisin 25 mg/m²/gün 1-3. günler, 21 günde bir) uygulanmış. Kemoterapi bitiminden 10 ay sonra yapılan toraks bilgisayarlı tomografide (BT) her 2 akciğerde en büyüğü sağ akciğer alt loba 15 mm olmak üzere çok sayıda metastatik nodüller saptanmış. Bu dönemde hasta takip edildiği merkezden ayrılarak bizim kliniğimize başvurdu. Göğüs cerrahisi ile tekrar değerlendirilen hastanın lezyonlarının cerrahiye uygun olmadığına karar verildi. Hastaya metastatik sinovyal sarkom, akciğer metastazı tanısıyla yüksek doz ifosfamid kemoterapisi (ifosfamid 2gr/m²/gün, 1-7.günler, mesna 2 gr/m²/gün, 1-7. günler, 21 günde bir ve 8. günden itibaren 7 gün boyunca koruyucu granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF 48 Mü) uygulaması planlandı. İkinci kür kemoterapiyi takiben 1 hafta sonra karın ağrısı, kanlı idrar, her iki alt ekstremitelerde ve ayaklarda eritemli, palpable purpura şeklinde döküntülerle servise yatırıldı (Resim 1). Romatoloji bölümü ile birlikte değerlendirildi. Bu klinik tablonun öncelikle kemoterapiye ikincil olabileceği düşünüldü. Yapılan tetkiklerde; antikardiyolipin IgG/M, antifosfolipid IgG/M, anti dsDNA, ANA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA ve cANCA), RF normal, C3 ve C4 normal sınırlarda saptandı. Hemogram ve

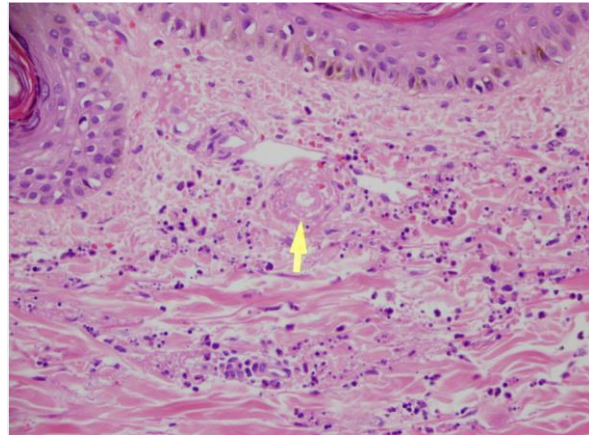


biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. Sedimentasyon 70 mm/saat idi. İdrar tetkiklerinde mikroskopik kanlı idrar saptandı, proteinüri yoktu. Yapılan tetkiklerde kanlı idrarı açıklayacak ilaç dışında bir neden saptanmadı. Gaitada gizli kan iki kez pozitif ve bir kez negatif geldi. Üst gastrointestinal endoskopisinde mide antrum kısmı ödemli ve benekli tarzda hiperemikti. Batın ultrasonografisi normal idi. Deriden yapılan tam kat deri biopsisinde üst dermiş ve orta dermiste küçük çaplı damar çevrelerini ve damar duvarını atake eden nötrofiller, eozinofiller, lökositler ve fibrinoid nekroz saptandı. Deri biopsisi lökositoklastik vaskülit olarak raporlandı (Resim 2). Hastaya 1 mg/kg prednizolon tedavisi başlandı. Takiplerinde prednizolon dozu azaltılan hastanın döküntüleri tamamıyla kayboldu. İki kür kemoterapi sonrası yapılan toraks BT’de kısmi yanıtla uyumlu bulgular saptanması üzerine tedavi tamamıyla kesildi. İlaç yan etkileri Naranjo’nun ilaç yan etki olasılığı ölçeği

(Adverse drug reaction probability scale) ile değerlendirildi. Bu ölçeğe göre 9 ve üzeri puan kesin, 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel, 1-4 puan arası olası, 0 puan şüpheli olarak değerlendirilmektedir (6). Vakamız bu ölçeğe göre toplam 4 puan aldı. İlaça bağlı olumsuz ilaç etkisinin başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre olası bir ilişki olduğunu saptadık. Tedavisiz 5 aylık aradan sonra yapılan görüntülemelerinde her iki akciğerde metastatik nodüllerde sayı ve boyut artışı olması nedeniyle hastaya tekrar yüksek doz ifosfamid tedavisi başlandı. 3 kür sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde kısmi gerileme saptandı. Toplam 6 kür verildi. Bu dönemde vaskülit tablosu tekrarlamadı. Bu ikinci kez verilen ifosfamid tedavisi bitiminden 3 ay sonra akciğer metastazlarında tekrar ilerleme saptanan hastaya Pazopanib tedavisi başlandı. Hastanın takipleri halen devam etmektedir.



Resim 1: Lökositoklastik vaskülitli olguda alt ekstremitelerde sağ ayakta peteşiyel lezyonlar ve palpable purpuralar



Resim 2: Olgunun deri biopsisinde üst dermiste damar duvarında fibrinoid nekroz (ok) ve çevresinde lökositoklastazis (Hematoksilen eozin x40)

Tartışma

Lökositoklastik vaskülit terimi ilk olarak 1950 yılında ilaç alımı sonrasında küçük damarlarda oluşan hipersensitivite vaskülit olarak adlandırılmıştır (7). Kutanöz vaskülit (KV), nekrotizan vaskülit veya lökositoklastik vaskülit olarak adlandırılan klinik tablo, palpable purpura, nekroz, ülser, nodül, ürtiker, livedo retikularis gibi çeşitli deri lezyonlarıyla

ortaya çıkar. Deride sınırlı olabileceği gibi birçok organı da tutabilir (8).

Lökositoklastik vaskülit çoğunlukla idiyopatik olmakla birlikte enfeksiyon, ilaçlar, inflamatuvar hastalıklar ve travma gibi faktörlere ikincil olarakta gelişebilir (8). LV etyolojisinde bazı risk faktörleri üzerinde durulmakta ve her geçen gün LV ile ilgili yeni risk faktörleri literatüre girmektedir (9). Yaklaşık olarak kutanöz vaskülitlerin %20’si bir ilaç erüpsiyonu sonucunda ortaya çıkar.



İlaca bağlı vaskülitli (İBV) hastaların %63'ü kutanöz vaskülit tablosuyla başvururlar (10). Çoklu organ tutulumu ortaya çıktığı zaman hastalık yaşamı tehdit edebilir. İBV'te ilaca ilk maruziyet ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki aralık oldukça geniş olabilir. İlacın dozundaki artışlara veya ilaca maruziyetten saatler veya yıllar içerisinde ortaya çıkabilir (11). İBV'te kesin patogenetik mekanizmalar bilinmiyor. Hem hücrel hem de humoral immünite önemli rol oynamaktadır. ANCA pozitif İBV'te, ANCA antijeni damar duvarına nötrofillerin tutunmasını ve migrasyonunu artırır. Nötrofillerin proteolitik enzim salınımını ve nihayetinde vaskülit oluşumunu tetikler. Genellikle ANCA pozitifliği (özellikle anti MPO Ab) ciddi bir hastalık seyriyle ilişkilidir (12).

Lökositoklastik vaskülitte yol açan ilaçlar arasında penisilinler, sülfonamidler, NSAİİ, allopürinol, tiyazidler, insülin, retinoidler, kinolon grubu antibiyotikler ve beta laktam grubu antibiyotikler yer almaktadır (13). Antitiroid ilaç tedavisinin Lupus benzeri İBV'e yol açtığı gösterilmiştir. Propiltiourasil veya metimazol tedavisi ile İBV geliştiren Gravesli hastalarda bir genetik yakınlıktan ötürü de gelişmesi muhtemeldir. MPO-ANCA ile tiroglobulin antikor (Ab) düzeyleri arasında pozitif ilişki vardır (14).

Kemoterapötikler arasında kapesitabin, oksaliptatin, gemsitabin, 5-fluoraurasil, folinik asid, tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve erlotinib ile ilgili vaskülit tablosu bildirilmiştir (15,16,17,18,19,20). Tamoksifene bağlı kutanöz vaskülit içeren deri değişiklikleri, tamoksifen kullanan hastaların yaklaşık %19'unda bildirilmişti (19). Tamoksifen tedavisinde ilaç tekrar başladığında vaskülitin tekrar ortaya çıkması ve tedavinin kesilmesinden sonra toksisitenin hızla çözülmesi ilacın tetiklediği etkiyi destekler. Aromataz inhibitörleri, aromataz aktivitesini azaltarak östrojen düzeylerini azaltırlar. Anastrozol tedavisinde de kutanöz vaskülit bildirilmiş olup ilaç tedavisi kesildikten sonra vaskülit bulguları kaybolmuştu (20). EGFR hedefleyen tedavilerde deri toksisitesi, sıklıkla tipik akneiform döküntülerle ve kutanöz vaskülitle karakterizedir (21).

Bizim olgumuz, bilgilerimize göre yüksek doz ifosfamide kemoterapisi sonrası gelişen ilk lökositoklastik vaskülitli olgu idi. Hastanın klinik tablosu, kemoterapi tedavisi

sonrasında ortaya çıkması, eritematöz döküntüler, palpable purpura ve kanlı idrar olması vaskülitten şüphelenmemize yol açtı. Hastamızda otoimmün antikorların hepsi negatif geldi. Deriden yapılan tam kat biopsi lökositoklastik vaskülit tanısını doğruladı. İlaca bağlı olumsuz ilaç etkisinin başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre ifosfamid ile vaskülit arasında olası bir ilişki olduğunu saptadık.

Vaskülitlerde çok ileri tetkikler kullanılsa bile etyolojik ajanın kesin olarak belirlenmesinin güç olduğu bilinmelidir. Biz, bu olguda zeminde yatan metastatik, yüksek dereceli sinovyal sarkom olmasının da vaskülit gelişiminde rol oynayabileceğini biliyoruz. Malign hastalıklarla ilişkili kutanöz vaskülit, paraneoplastik vaskülit (PNV) şeklinde de ortaya çıkabilir (3,4). Lökositoklastik PNV'nin etyopatogenezinde malign hücrelerin antijen ürettiği, lenfokinlerin ve diğer vazoaktif maddelerin salınımıyla PNV'e neden olduğu ileri sürülür. Bu konuda ilk kez 1986'da Longley ve arkadaşları tarafından malignite gelişimi esnasında oluşan antijenlerin ikincil vaskülit gelişimine neden olduğu bildirilmişti (22). Malignitelere PNV, maligniteyle eş zamanlı olabileceği gibi aynı zamanda vaskülit bulguları kanser tanısından 25 ay öncesi ile 9 ay sonrasında ortaya çıkabilir (3,4).

Genellikle, PNV semptom ve bulguları altta yatan kanserden muzdarip olan hastalardakine benzer. Kilo kaybı, genel sağlıkta azalma, deri purpurasının seyrinde kronik relapslar görülebilir. Bazen LSV'te özel bir laboratuvar bulgusu olmayıp sedimentasyon hızında artış, anemi, lenfositoz, eozinofili bulunabilir. Romatoid faktör için pozitif test veya kompleman düzeyinde azalma saptanabilir (3,4,5). PNP vaskülitin prognozu, öncelikle altta yatan hastalığın etkili tedavisine bağlıdır. Malignitenin tedavisi, sıklıkla kutanöz lezyonların gerilemesiyle sonuçlanır. Kemoterapi kürleri arasında semptomlar tekrarlayabilir (3,4,5). Bizim hastamızda vaskülitin kürler arasında tekrarlamaması, daha önceki tedaviler sırasında ve ilaçsız dönemlerde görülmemesi ve kemoterapi tedavisi kesildikten sonra vaskülitin gerilemesi bizi kısmen PNV'ten uzaklaştırabilir. Ancak, yine de paraneoplastik vaskülit ile İBV arasında kesin ayırım yapmak mümkün olmayabilir.



Lökositoklastik vaskülitte, tedavi etyolojik nedenin belirlenmesiyle başlar. Kutanöz LSV'nün prognozu iyidir ve çoğunlukla kendi kendini sınırlayan tek bir atak şeklinde görülür. Vaskülitte yol açan ilacın kesilmesi, genellikle klinik bulguların iyileşmesine yol açtığı için daha fazla tedaviye ihtiyaç olmaz. Bununla birlikte, bazı hastalarda tetikleyen ilaç kesilse bile ciddi ve yaşamı tehdit eden vaskülit bulguları ilerlemeye devam eder. Sistemik steroid tedavisi (0.5-1 mg/kg/gün başlangıç dozu) kutanöz LSV için en yaygın kullanılan ilaçtır. Siklofosfamid, intravenöz immünglobulin G, plazmaferez ve hemodiyaliz tedaviye dirençli olgularda önerilen tedavi seçenekleridir. Vakaların yaklaşık %10'unda ölüm ortaya çıkabilir ve sıklıkla çoklu organ tutulumu olan hastalarda görülür (10,11,23). Bizim olgumuzda, vaskülitin deriye sınırlı olduğu, erken tanı ve hemen ardından başlanılan steroid tedavisi ile etkin bir şekilde tedavi edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak; lökositoklastik vaskülit, etyolojisinde çeşitli faktörlerin sorumlu tutulduğu bir klinik tablodur. Bu, bizim bilgimize göre yüksek doz ifosfamid kemoterapisi sonrası gelişen ilk lökositoklastik vaskülit olgusudur. Kemoterapiyi takiben gelişen kanlı idrar, karın ağrısı ve palpable purpura özellikle ilaca bağlı vaskülit tanısından şüphelenmemizi sağlar. Kemoterapilerin nadir görülen yan etkilerinin bilinmesi, bunların erken tanı ve tedavilerinin yapılmasının hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip olduğunun bilinmesi faydalı olacaktır. Biz burada, lökositoklastik vaskülitin malign hastalığın seyri sırasında görülebileceği gibi yüksek doz ifosfamid tedavisi sonrasında da gelişebileceğini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması: Belirtilmedi

Kaynaklar:

1. Hautmann G, Companile G, Lotti Mt. The many foci of Cutaneous Vasculitis. Clin Dermatol 1999;17: 515-531
2. Gherstich I, Comacchi C, Katsambas A, et al. Cellular steps in pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. Clin Dermatol 1999; 17: 597-601.
3. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. Clin. Exp. Rheumatol 2000; 18(3): 305-307
4. Kurzrock R, Cohen P, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. Arch Intern Medical 1994; 154 (3): 334-340
5. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. Am. J. Dermatopathol 2005; 27(6): 504-28
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions (Naranjo ADR probability scale). Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45
7. Chung L, Kea B, Fiorentino DF. Cutaneous Vasculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p.347-67
8. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. Medicine 1998; 77: 403-18
9. Carlson J, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. Am. J. Dermatopathol 2005; 27 (6) : 504-528
10. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. Ann Pharmacother 2002; 36 (1): 130-147
11. Wiik A. Drug-induced vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20 (1): 35-39
12. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL H. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. Arthritis Rheum 2000; 43 (2): 405-413
13. Mullick FG, McAllister HA Jr, Wagner BM, Fenoglio JJ Jr. Drug related vasculitis. Clinicopathologic correlations in 30 patients. Hum Pathol 1979;10(3):313
14. Herlin T, Birkebaek NH, Wolthers OD, Heegaard NH, Wiik A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) profiles in propylthiouracil-induced lupus-like manifestations in monozygotic triplets with hyperthyroidism. Scand J Rheumatol 2002; 31(1): 46-9
15. Al-Shamsi HO, Kee BK, Tetzlaff MT, Wolff RA. Capecitabine-induced leukocytoclastic vasculitis under neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer. J Gastrointest Oncol 2015; 6(3): 40-3
16. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, et al. Oxaliplatin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis under Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer: Two Cases of a Rare Adverse Event. Case Rep Oncol 2013; 6(3): 609-15
17. Contreras-Steyls M, Lopez-Navarro N, Gallego E, Moyano B, Estrada D, Herrera E. Gemcitabine therapy-associated cutaneous vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern. Int J Dermatol 2013; 52(8): 1029-31
18. Pellegrini F, Astorino S, Castaldi N, Fassone F, Pasquini P. Small vessel vasculitis related to 5-fluorouracil and folinic acid. Eur J Dermatol 2010; 20(6): 862-3





19. Candelaria M, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, et al. Tamoxifen-associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 9-11
20. Santoro S, Santini M, Pepe C, et al. Aromatase inhibitor-induced skin adverse reactions: exemestane-related cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5): 596-8
21. Brandi G, Venturi M, Dika E, et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to erlotinib: just an adverse event or also a putative marker of drug efficacy? *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32(4): 336-8
22. Longley S, Caldwell JR, Panush RS. Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angiitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1986; 80: 1027-30
23. Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2006; 45: 3-13.

