

Non-transitional Cell Carcinoma of The Bladder: Single Center Experience

Mesanein Transisyonel Hücreli Olmayan Kanseri: Tek Merkez Deneyimi

Gökmen Umut Erdem, Mutlu Doğan, Nebi Serkan Demirci, Yakup Bozkaya, Doğan Uncu, Nurullah Zengin

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.08.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 25.08.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.83007

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserleri nadir görüldüğü için literatürde daha az veri bulunmaktadır. Bu amaçla hastalar klinikopatolojik özellikleri, tedavi modaliteleri ve bunların prognoza etkileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ekim 2004-Eylül 2014 tarihleri arasında kliniğimizde püre transisyonel hücreli olmayan mesane kanseri tanısı teyit edilen 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Transisyonel kanser içeren miks tümörler çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda mesane kanserli hastaların %7.6'sında transisyonel hücreli olmayan karsinom olup bunların %3.9'u skuamöz hücreli karsinom (SHK), %2'si adenokarsinom, %1'i küçük hücreli karsinom (KHK) olup, %0.7'si diğer transisyonel hücreli olmayan kanser tipleri idi. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın tanı anında ortalama yaşı 60 yıl (aralık; 22-82), erkek/kadın oranı 4: 1 (24 erkek, 6 kadın) ve tanı anında en sık semptom makroskopik hematurisi (%73.3) idi. 7 (%23.3) hastada evre 2, 10 (%33.3) hastada evre 3, 13 (%43.3) hastada ise evre 4 hastalık saptandı. Ortanca takip süresi 10 ay olup hastaların %80.0'inde nüks/progresyon, %76.7'sinde ölüm gerçekleşti. Hastaların ortalama sağkalımı 10.0 ay olup, histopatolojik alt tipler açısından anlamlı farklılık yok idi ($P=0.30$). Lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldığında erken evre mesane kanserli 17 hastanın ortalama sağkalımı 13.1 ay olup, tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde TUR±KT±RT uygulananlarda 10.0 ay iken, cerrahi±KT±RT uygulananlar ortalama sağkalıma ulaşmamıştı ($P=0.07$). Tanı anında ECOG performans durumunun 0-1 olması ($P=0.04$), 60 yaş ve altında olmak ($P=0.04$), evre 2 ya da 3 hastalığa sahip olmak ($P=0.02$), uzak metastazın olmaması ($P=0.04$) ortalama sağ kalımı olumlu etkileyen faktörler idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserli hastalarda histopatolojik alt tiplere göre gruplar arasında genel sağkalım farkı saptanmadı. Tanı anında ECOG performans durumunun 0-1 olması, 60 yaş ve altında olmak, evre 2 ya da 3 hastalığa sahip olmak, uzak metastazın olmaması ortalama sağkalımı olumlu etkileyen faktörler idi. Evre 4 hastalık dışındaki hastalarda cerrahi ± kemoterapi ve/veya radyoterapinin sağkalımı anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, transisyonel hücre dışı, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom

ABSTRACT

INTRODUCTION: Because non-transitional bladder cancers are rare, there is a few data in the literature. For this purpose, patients were evaluated retrospectively in terms of clinicopathologic characteristics, treatment modalities, and their prognostic effects.

METHODS: Thirty patients with pure non-urothelial bladder cancer, who were followed between October 2004 and September 2015, were evaluated retrospectively.

RESULTS: Out of 390 consecutive patients with bladder cancers, 30 had pure non-urothelial carcinoma (7.6%): %3.9 SqCC, %2.0 AC, %1.0 SmCC, %0.7 another non-urothelial carcinoma. The median age of the patients was 60 years (range, 22–82 years) and the male/female ratio was 4: 1 (24 males and 6 females). The most common symptom was macroscopic hematuria (73.3%). Seven patients (23.3%) had stage II disease, ten patients (33.3%) had stage III disease and thirteen patients (43.3%) had stage IV disease. The median follow-up period was 10.0 months, during which 80.0% experienced recurrence/progression, and 76.7% died. The median overall survival (OS) was 10.0 months and there was no significant difference in terms of histopathological subtypes ($P=0.30$). The median OS of seventeen patients with stage 2-3 was 13.1 months. The median survival for stage I–III patients treated with surgery±CT ±RT (median OS yet not reached) was longer than for those treated with TUR ± CT ±

RT (10 months) (P = 0.07). Univariate analysis revealed that younger age (P=0.04), stage 2-3 disease (P=0.02), ECOG performance status<2 (P=0.04), and the absence of metastasis (P=0.04) were factors indicating a good prognosis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In patients with non-urothelial cancer, there was no overall survival difference between groups in terms of histopathological subtypes. At the time of diagnosis, younger age, stage 2-3 disease, ECOG performance status<2, and the absence of metastasis were factors indicating a good prognosis. Surgery ± CT ± RT resulted in significantly better OS, except for in patients with stage 4 disease.

Keywords: Bladder cancer, non-transitional, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma

Giriş

Transisyonel ve non-transisyonel olarak kategorize edilen mesane kanserleri hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen genitoüriner malignensi olup U.S.A’de en sık görülen 5. Malignitedir(1). Mesane kanserlerinin %5-7’sinden(2) daha azını oluşturan transisyonel olmayan karsinomaların çoğu (%90) epitelyal orjinli [(skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom, küçük hücreli karsinom (KHK))] iken geriye kalanı non-epitelyal orjinlidir (sarkoma, karsinosarkoma, paraganglioma, melanom, lenfoma)(3).

Mesane tümörlerinin %3-5’ini SHK, %0.5-2’sini adenokarsinom, %0.3-0.7’sini KHK oluştururken sarkomatoid tümörler, paraganglioma, melanom ve lenfoma ise %0.1’den daha azını oluşturur(2).

Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserlerinin çoğu tanı esnasında ileri evrede olup kemoterapiye cevabı kötüdür ve agresif cerrahi yaklaşımlar gerektirir. Bu çalışmamızda kliniğimizde tanı ve tedavileri yapılan püre transisyonel hücreli olmayan mesane kanserli 30 hastanın klinikopatolojik özellikleri, tedavi

modaliteleri ve cevap oranları ve sağkalım sonuçlarını inceledik.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2004- Eylül 2014 tarihleri arasında merkezimizdehistopatolojik olarakpüre transisyonel hücreli olmayanmesane kanseri tanısı almış olan 30 hasta (24 erkek ve 6kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. Transisyonel karsinom içeren miks tümörler çalışma dışı bırakıldı.Hastaların demografik özellikleri, sistoskopik bulguları, transüretal rezeksiyon sırasında elde edilen patoloji, operasyon durumu, evre, tedavi, takipler sırasında görülen nüks, progresyon ve ölümler açısından değerlendirildiler.Sağkalıma etki eden prognostik faktörler araştırıldı.

Evreleme Amerika birleşik kanser komitesine ait 7. baskı evreleme sistemine göre yapıldı(4).Hastaların son durumları son kontrol tarihlerine göre ve hastane ölüm kayıt bildirim sistemi incelenerek belirlendi. Hastalar tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl için 3 ayda bir, sonraki 3 yıl için 6 ayda bir, daha sonra ise 12 ayda bir izleme alındı.

Bulgular

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Çalışmamızda mesane kanserli hastaların 7.6%’sında transisyonel hücreli olmayan mesane kanserisaptandı. Bunlarında%3.9’u SHK, %2’si Adenokarsinom, %1’i KHK olup %0.7’si diğer tipler idi.

Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularla 15 olgu (%50) SHK, 8 olgu (%26.7) Adenokarsinom, 4 olgu (%13.3) KHK, 2 olgu (%6.6) sarkom, 1 olgu (%3.3) ise lenfoma olarak değerlendirildi. SHK’li hastaların hiçbirisi şistozomiazis ile ilişkili değildi.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın tanı anında ortalama yaşı 60 yıl (aralık; 22-82) ve erkek/kadın oranı 4:1 (24 erkek, 6 kadın) idi. 30 hastanın 22’sinde (%73.3) başlangıç semptomu olarak en sık makroskopik hematurisi mevcut idi. ECOG performans durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde 21 hasta (%70) ECOG 0-1, 9 hasta (%30) ECOG 2-3 performansa sahip idi. Predispozan etken olarak sırayla 23 hastada (%76.7) sigara içimi, 2 hastada kronik taş irritasyonu (%6.7), 1 hastada (%3.3) kalıcı üriner kateterizasyon mevcut idi. Tümörün en sık yerleşim yeri mesane tabanı idi. Sıklık sırasıyla tümör yerleşim yerleri; taban, multipl yerleşim, posterior duvar, yan duvarlar, kubbe, ve anterior duvar idi.

Tümör diferansiasyonuna bakıldığında 7 hastada (%23.3) iyi diferansiye, 10 hastada (%33.3) orta derecede diferansiye, 13 hastada (%43.3) kötü diferansiye tümör mevcuttu. Hastalar TNM evrelemesine göre evrelendiğinde; 8 (%26.6) hastada T2, 11

(%36.7) hastada T3, 11 (%36.7) hastada T4 tümör saptandı. 11 (%36.7) hastada lenf nodu tutulumu olup, 6 hastada (%20) uzak organ metastazı mevcut idi. 7 (%23.3) hastada evre 2, 10 (%33.3) hastada evre 3, 13 (%43.3) hastada ise evre 4 hastalık olarak değerlendirildi.

Hastalar cerrahi açıdan değerlendirildiğinde 16’sına (%53.3) transüretal rezeksiyon (TUR), 11’ine (%36.7) radikal sistektomi, 3’üne (%10) parsiyel sistektomi yapıldı. Hastaların 16’sına (%53.3) TUR±Kemoterapi(KT)±Radyoterapi(RT), 14’üne cerrahi±KT±RT uygulandı. Hastaların %30’u (n=9) tanı anında RT alırken, %3.3’ü (n=1) nüks-progresyon döneminde RT aldı.

Hastaların %50’ sine(n=15) KT uygulanmış olup bunların 8’i (%53.3) KT’yi adjuvan olarak alırken 7’si (%46.7) palyatif olarak aldı. En sık tercih edilen KT rejimi platinli kombinasyon KT rejimleri idi[(Gemcitabin+Platin (11 hasta), Platin+Etoposid (2 hasta)]. KT yanıt oranları; 2 hastada parsiyel yanıt (2/15; %13.3), 4 hastada stabil hastalık (4/15; %26.7) ve 9 hastada progresif hastalık (9/15; %60) mevcut idi.

Ortalama takip süresi tüm hastalar için 10 ay (aralık; 1.9-86.1) iken bu süre SHK için 7.7 ay, Adenokarsinom için 11.7 ay, KHK için 13.3 ay idi. Hastaların 24’ünde (%80.0) nüks/progresyon saptandı ve nüks/progresyon gelişen hastaların 6’sına (%20.0) palyatif KT uygulanabildi. İki hastada stabil hastalık, 4 hastada progresif hastalık saptandı.

Çalışma analizi sırasında hastaların çoğunda (%76.7) ölüm mevcut idi. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımı (PFS) 6.0 ay

iken ortancahastaliksız sağkalımı (DFS) 13.2 ay idi. Ortanca PFS, SHK ve KHK için sırayla 6.0 ay /5.6 ay olup subgruplar arasında PFS açısından fark yok idi ($P=0.18$). OrtancaDFS,SHK, Adenokarsinom ve diğer tipler için sırayla 8.5 ay /13.2 ay /7.9 ay idi ($P=0.47$).

Ortanca genel sağkalım(OS)10.0 ay idi. Histopatolojik alt tiplere göre ortanca OS Adenokarsinom, KHK, SHK ve diğer tipler için sırası ile 21.1 ay, 11.0 ay, 7.7 ay ve 12.7 ay idi ($P=0.30$).

Lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldığında erken evre

mesane kanserli 17hastanın ortanca genel sağkalımı13.1 ay olup, tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde TUR±KT±RT uygulananlarda 10.0 ay iken, cerrahi ±KT±RT uygulananlar ortancasağkalıma ulaşmamıştı ($P=0.07$) (Şekil 1).

Tanı anında ECOG performans durumunun 0-1 olması ($P=0.04$), 60 yaş ve altında olmak ($P=0.04$), evre 2 yada 3 hastalığa sahip olmak ($P=0.02$), uzak metastazın olmaması ($P=0.04$) ortanca sağkalımı olumlu etkileyen faktörler idi. Hasta sayısının az olması nedeni ile çok değişkenli analiz yapılmadı.

Tablo1: Hastaların genel özellikleri

Özellikler	Hastalar n=30 (%)
Yaş; ortanca (yıl)	60 (22-82)
Cinsiyet	
Erkek	24 (80.0)
Kadın	6 (20.0)
ECOG performans durum	
0-1	21 (70.0)
2-3	9 (30.0)
Predispozan faktörler	
Sigara	23 (76.7)
Ürolitiazis	2 (6.7)
Kateter	1 (3.3)
Yok	4 (13.3)
Semptom	
Makroskopikhematüri	22 (73.3)
İrritatifseptomlar	5 (16.7)
Diğer	3 (10.0)
Tümör lokalizasyonu	
Kubbe	4 (13.3)
Anterior	1(3.3)
Posterior	4 (13.3)
Taban	12 (40.0)
Yan duvarlar	4 (13.3)
Multiple	5 (16.7)
Histolojik tip	
Skvamöz hücreli karsinom	15 (50.0)
Adenokarsinom	8 (26.7)
Küçük hücreli karsinom	4 (13.3)
Diğer*	3 (10.0)
Tümörgrade	
1	7(23.3)
2	10 (33.3)
3	13 (43.3)
T evresi	
II	8 (26.6)
III	11 (36.7)
IV	11 (36.7)

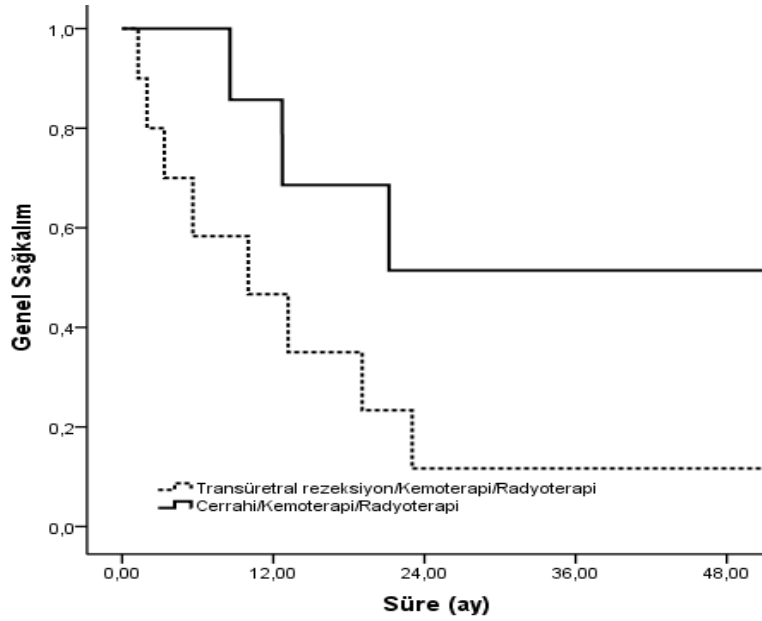
N evresi	
Negative	19 (63.3)
Pozitif	11 (36.7)
Uzak Metastaz	
Yok	24 (80.0)
Var	6 (20.0)
Tümör evresi	
Evre 2	7 (23.3)
Evre 3	10 (33.3)
Evre 4	13 (43.3)
Cerrahi	
TUR	16(53.3)
Radikal sistektomi	11 (36.7)
Parsiyelsistektomi	3 (10.0)
Tedavi	
Transüretralrezeksiyon±KT±RT	16 (53.3)
Cerrahi±KT±RT	14 (46.7)

*Sarkom(2), Lenfoma (1), KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

Tablo 2: Genel sağkalım için Univariate analiz

Özellikler	Hasta sayısı (%)	OS için univariatenaliz (Ay)	P değeri
Yaş (yıl)			
≤60	17 (56.7)	15.7	0.04
>60	13 (43.3)	8.9	
Cinsiyet			
Erkek	24 (80.0)	8.9	0.10
Kadın	6 (20.0)	21.1	
ECOG performans durum			
0-1	21 (70.0)	13.0	0.04
2-3	9 (30.0)	8.0	
Histolojik tip			
Skvamöz hücreli karsinom	15 (50.0)	7.7	0.30
Adenokarsinom	8 (26.7)	21.1	
Küçük hücreli karsinom	4 (13.3)	11.0	
Diğer*	3 (10.0)	12.7	
Tümörgrade			
1-2	17 (56.6)	8.9	0.92
3	13 (43.3)	11.0	
T evresi			
II-III	19 (63.3)	12.7	0.03
IV	11 (36.7)	6.6	
N evresi			
Negative	19 (63.3)	12.7	0.06
Pozitif	11 (36.7)	8.0	
Uzak Metastaz			
Yok	24 (80.0)	12.7	0.04
Var	6 (20.0)	5.8	
Tümör evresi			
Evre 2-3	17 (56.6)	13.1	0.02
Evre 4	13 (43.3)	8.0	
Tedavi (Evre 2-3 hastalıkta)			
Transüretralrezeksiyon±KT±RT	10 (58.9)	10.0	0.07
Cerrahi±KT±RT	7 (41.1)	-	

*Sarkom(2), Lenfoma (1), KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi



Tartışma

Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserlerinin insidansı düşük olup histolojik tiplerine göre değişik sıklıkta görülür. Yapılan çoğu çalışmalarda transisyonel kanserlerden farklı bir biyolojik davranış sergilediği, tanı anında ileri evre tümörler olup yapılan tedavilere rağmen sağkalım oranları düşük saptanmıştır(2).

Amerikada mesane kanserlerinin %5'indeneda azını oluşturan transisyonel hücreli olmayan kanserlerin çoğunluğunu SHK(%3-5), Adenokarsinom (%0.5-2) ve KHK (%<0.5) oluşturur. Geriye kalan histolojiler(sarkoma, karsinosarkoma, paraganglioma, melanom, lenfoma) hastaların %0.1'inden daha azını oluşturur(2). Çalışmamızda transisyonel olmayan kanser insidansı %7.6 olarak saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak bunlarında %3.9'u SHK, %2'si Adenokarsinom, %1'i KHK olup %0.7'si diğer

transisyonel olmayan kanser tipleri idi. Hiçbir hasta *şistosomiasis* enfeksiyonu ile ilişkili değildi.

Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserleri erkek predominansı ile 6. Dekad sırasında ortaya çıkmaktadır(5). Çalışmamızda da hastaların ortanca yaşı 60 olup, erkek predominansı mevcuttu. Hastaların en sık başvuru şikayeti literatür ile uyumlu olarak makroskopik hematüri (%73.3) idi(6). Transisyonel hücreli olmayan kanser gelişiminde risk faktörü olan sigara içimi hastaların %77'sinde mevcut idi(7).

Çoğu transisyonel hücreli olmayan mesane kanserlerinde tanı anında kas invazyonu mevcuttur(6, 8-10). Çalışmamızda da hastaların tamamının da kas invazyonu saptanmıştır. Tanı anında ileri evreye (T3-4) sahip hastaların oranı SHK, Adenokarsinom ve KHK'li hastalar da sırayla %60-84(5, 11-15), %66-68(16, 17) ve %51-80(5, 18) bulunmuştur. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sırayla %73.3, %74.0 ve %75.0 olarak bulunmuştur.

Tanı anında genelde T3-4 evreye sahip SHK'lı hastalarda çoğu transisyonel hücrelikarsinomdan farklı olarak uzak metastaz oranı düşüktür (%8-%27.7)(6, 11). KHK'lı hastalar ise transisyonelkarsinomdan daha kötü sağkalım ve daha fazla metastaz potansiyeline (%37-45) sahiptir(15, 19, 20). Çalışmamızda da SHK ve KHK'de uzak organ metastazı %33.3 ve %25.0 oranı ile literatüre paralel idi.

Transisyonel hücreli olmayan kanserlerde yapılan çalışmalarda sağkalıma etkili olan faktörler evre(11, 12, 16, 21, 22), lenf nodu tutulumu(11, 12, 21, 23), grade(11, 12, 21, 22) ve SHK dışı(5) histolojidir. Yapılan çalışmalarda(24) kadınlar erkeklere göre daha ileri evrede tanı almakta ve daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmesine rağmen bizim çalışmamızda bu fark gösterilmedi. Çalışmamızda tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde sağkalımı kötüleştiren faktörler ECOG performans durumunun 2-3 olması (P=0.04), 60 yaş üzerinde olmak (P=0.04), evre 4 hastalığa sahip olmak (P=0.02), uzak metastazın olması (P=0.04) idi. Transisyonel hücreli olmayan kanserlerin histolojik alt tipleri arasında literatürle uyumlu olarak sağkalım farkı saptanmadı(23, 25, 26).

Lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldığında erken evre mesane kanserli 17 hastanın ortalanca sağkalımı 13.1 ay olup, tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde TUR±KT±RT uygulananlarda ortalanca sağkalım 10.0 ay iken, cerrahi ±KT±RT uygulananlar da ortalanca sağkalıma ulaşmamıştı (P=0.07). Bu sonuçlarda literatür ile uyumlu olarak erken evre mesane

kanserli hastalarda cerrahinin gerekliliğini vurgulamaktadır(26, 27).

75 yaş ve üstü hastalarda sağkalım daha kötüdür. Bunun nedeni yaşlı hastalara daha konservatif tedavilerle yaklaşılmasından hatta bazen tedavi verilmemesinden kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda da 60 yaş üstü hastalar daha kötü genel sağkalıma sahip idi (P:0.04). Tedavinin ilk basamağını oluşturan cerrahi tedavinin ileri yaş grubu hastalarda da kabul edilebilir mortalite ve morbidite ile güvenle yapılabileceği gösterilmiştir(28-30).

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması ve hasta sayımızın düşük olmasıdır.

Sonuç

Transisyonel hücreli olmayan mesane kanserli hastalar daha ileri evrede tanı alır ve transisyonelkarsinomlardan daha kötü sağkalıma sahiptir. Vaka serileri ve literatür incelendiğinde rekürrens ve sağkalım açısından cerrahi daha iyi bir seçenektir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin rolü belirsiz kalmaya devam etmektedir.

Özetle çalışmamızdaki verilerin ışığında kötü prognostik faktörleri olmayan yani ECOG performansı durumu iyi, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda radikal sistektomi ile birlikte kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmasının sağkalıma katkısı mevcuttur.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.

2. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *European urology*. 2003;44(6):672-81.
3. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In *Atlas of Tumor Pathology*. Volume 3, Third series, Fascicle 11. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1994: 193-288.
4. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. 2010. p497-502.
5. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2048-53; discussion 53.
6. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU international*. 2005;95(4):497-502.
7. Fortuny J, Kogevinas M, Chang-Claude J, Gonzalez CA, Hours M, Jockel KH, et al. Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;80(1):44-6.
8. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology*. 2007;69(1 Suppl):93-104.
9. Gilligan T, Dreicer R. The atypical urothelial cancer patient: management of bladder cancers of non-transitional cell histology and cancers of the ureters and renal pelvis. *Seminars in oncology*. 2007;34(2):145-53.
10. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *The Journal of urology*. 2004;172(2):481-4.
11. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *International journal of clinical oncology*. 2005;10(1):20-5.
12. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(12):1777-87.
13. Guo CC, Gomez E, Tamboli P, Bondaruk JE, Kamat A, Bassett R, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Human pathology*. 2009;40(10):1448-52.
14. Abdollah F, Sun M, Jeldres C, Schmitges J, Thuret R, Djahangirian O, et al. Survival after radical cystectomy of non-bilharzial squamous cell carcinoma vs urothelial carcinoma: a competing-risks analysis. *BJU international*. 2012;109(4):564-9.
15. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *The Journal of urology*. 2010;183(3):915-20.
16. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991;67(8):2165-72.
17. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urologic oncology*. 2006;24(1):13-20.
18. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 2004;101(5):957-62.
19. Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern california experience. *The Journal of urology*. 2005;174(1):93-6.
20. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU international*. 2009;103(6):747-52.
21. el-Mekresh MM, el-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *British journal of urology*. 1998;82(2):206-12.
22. Richie JP, Waisman J, Skinner DG, Dretler SP. Squamous carcinoma of the bladder: treatment by radical cystectomy. *The Journal of urology*. 1976;115(6):670-2.
23. Girgin C, Sezer A, Uc R, Ermete M, Ozkan U, Gurel G. Outcome of the treatment of invasive non-transitional cell carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2003;10(10):525-9.
24. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology*. 2009;27(3):289-93.
25. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *European urology*. 2004;45(2):176-81.
26. Arslan B, Bozkurt IH, Yonguc T, Vardar E, Degirmenci T, Kozacioglu Z, et al. Clinical features and outcomes of nontransitional cell carcinomas of the urinary bladder: Analysis of 125 cases. *Urology annals*. 2015;7(2):177-82.
27. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab journal of urology*. 2016;14(3):183-91.
28. Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA, Jr. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *The Journal of urology*. 2001;166(3):938-41.
29. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*. 1998;83(1):141-7.
30. Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *European urology*. 2004;45(2):147-53; discussion 54.

Feared complication of malignancy: Venous thromboembolism

Malignitelerin korkulan komplikasyonu: Venöz tromboembolizm

Funda Karaduman Yalçın¹, Ayşegül Şentürk², Ayşegül Karalezli³, Ayşenur Soytürk⁴, Elif Babaoğlu⁵, Hatice Canan Hasanoğlu³

¹Boyabat 75.yıl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Sinop

²Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları, Ankara

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği, Bursa

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 04.05.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.38258

ÖZET

Giriş ve Amaç: Malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen hastalarda primer malignitenin yeri ve patolojik tipi ile pulmoner tromboemboli arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde Mayıs 2010-Ekim 2013 tarihleri arasında malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen 42 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara alışkanlıkları sorgulandı. Primer malignitenin saptandığı organ, patolojik tipi, metastaz varlığı, tanı zamanı, verilen tedaviler kaydedildi ve sonuçlar tartışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 42 malignite ve pulmoner tromboemboli tanısı olan hastanın 15'i kadın (%35,7), 27'si erkekti (%64,3) ve yaş ortalamaları $60,4 \pm 14$ (24-86) olarak bulundu. 19 (%45,2) hastada primer akciğer malignitesi ve 23 (%54,7) hastada akciğer dışı malignite mevcuttu. Akciğer malignitesi olan hastaların 13'ünde (%30,9) adenokarsinom, 4'ünde (%9,5) squamöz hücreli karsinom ve 2'sinde (%4,7) küçük hücreli karsinom saptandı. Akciğer dışı malignitesi olanlarda, 9 hastada (%21,4) gastrointestinal sistem malignitesi, 8 hastada (%19) genitoüriner sistem malignitesi, 3 hastada (%7,1) baş- boyun tümörü, 2 hastada (%7,1) hematolojik malignite ve 1 hastada (%2,3) primeri bilinmeyen metastatik karsinom tespit edildi. Yapılan venöz Doppler ultrasonografi incelemesinde 25 hastada (%59,5) alt ekstremitede trombus, 2 hastada (%4,8) üst ekstremitede trombus, 2 hastada (%4,8) hem üst hem de alt ekstremitede trombus tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Kanser hastalarında tromboembolik hastalıklar önemli bir mortalite nedenidir. Özellikle pulmoner tromboembolinin mortaliteyi artırıcı etkisi fazladır. Bu nedenle klinik şüphe varlığında PTE tanısı bir an önce konulmalı ve tedavi edilmelidir. Bir başka açıdan PTE nedeniyle takip edilen hastalarda altta yatan bir malignite olma olasılığı düşünülmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Malignite, tromboembolizm, adenokarsinom

ABSTRACT

Introduction: In this study we aimed to evaluate the relationship between the location and histological structure of primary malignancy and pulmonary thromboembolism (PTE) in patients both having malignancy and pulmonary thromboembolism.

Material and Methods: Forty- two (42) patients followed by the diagnosis of both malignancy and PTE were enrolled in our study between May 2010- July 2013. We assessed our patients according to ages, genders, comorbidity and smoking habits and malignancy according to the location of malignancy, pathological subtypes, metastases and the duration of the initial diagnosis.

Results: Of the whole 42 patients with malignancy and PTE, 15 patients were female (35,7%), 27 patients were male (64,3%). The mean age were $60,4 \pm 14$ (24-86). 19 patients (45,2%) were having pulmonary, 22 patients (52,4%) were having extrapulmonary malignancy. The distribution of pulmonary malignancy were as follows; adenocarcinoma (13 (30,9%)), squamous cell (4, (9,5%)) and small cell carcinoma (2 (4,7%)). The distribution of extrapulmonary malignancy were as follows; gastrointestinal tract malignancies (9 (21,4%)), malignancy of the genitourinary system 8 (19%), head and neck tumors (3 (7,1%)), haematological malignancy (2 (7,1%)) and metastatic carcinoma of unknown primary (1(2,3%)). The lower extremity thrombosis in 25 patients (59,5%), the upper extremity thrombosis in 2 patients (4,8%), both upper and lower extremities thrombosis in 2 patients (4,8%) were detected by the examination of the venous Doppler ultrasound.

Discussion and Conclusion: Thromboembolic diseases are known as one of the major causes of mortality in cancer patients. It has been shown in the previously studies that pulmonary thromboembolism has an enhancing effect to mortality in cancer patients. Therefore, in the presence of clinical suspicion of PTE, it must be diagnosed and treated as soon as possible. Patients of whom are diagnosed as PTE should be reconsidered and further investigations should be performed because of the probability of an underlying malignancy.

Keywords: Malignancy, thromboembolism, adenocarcinoma

Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE), kanser hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. VTE komplikasyonu, kanser hastalarındaki mortaliteyi 2-8 kat artırmaktadır. Aynı zamanda kanser varlığı, VTE’ de önemli bir risk faktörüdür. Kanser hastalarında VTE insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak otopsi çalışmaları, hastaların yaklaşık %50’ sinde VTE bulgusuna rastlanıldığını göstermektedir (1-3). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında ortaya çıkmaktadır. Kanser, VTE riskini 4-6 kat artırmaktadır. İdiyopatik tromboz tanısı alan hastaların yaklaşık %10’ unda bir-iki yıl içerisinde erken veya ilerlemiş kanser tespit edilmektedir (4). VTE sıklıkla, pankreas ve gastrointestinal sistemin müsin üreten adenokarsinomları, akciğer ve over kanserlerine eşlik eder (5-7). Tromboembolik hastalıklar arasında arteriyel ve venöz trombozlar, gezici tromboflebit, pulmoner tromboemboli, nonbakteriyel trombotik endokardit, akut veya kronik dissemine intravasküler koagülasyon yer alır (8). Özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli trombozları olan olguların olası malignite açısından incelenmesi önerilmektedir (9). Bu çalışmada göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilen, malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen hastalar incelenmiştir. Malignite nedeniyle tetkik ve tedavi edilirken tesadüfen pulmoner tromboemboli tespit edilen veya pulmoner tromboemboli nedeniyle tedavi edilirken kanser tanısı alan hastalar yer almaktadır. Çalışmamızda gerek malignite gerekse pulmoner tromboemboli nedeniyle takip edilen hastalarda bu birliktelik açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu araştırma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun onayı ile yapılmıştır. Çalışmamıza Mayıs 2010-

Temmuz 2013 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları kliniğinde aynı anda pulmoner tromboemboli ve malignite birlikteliği tespit edilen ve yatarak tedavi edilen 42 hasta dahil edildi. Daha önce malignite tanısı konmuş olup hastanemiz acil servisine ya da göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve PTE tespit edilmesi nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatırılan hastalar veya daha önceye ait malignite tanısı olmayıp sadece PTE nedeniyle servise yatırılan ve bu yatışı sırasında malignite tanısı konan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların maligniteleri histopatolojik olarak gösterildi. Hastalara pulmoner tromboemboli tanısı Toshiba Aquilion marka 64 detektörlü multislice toraks bilgisayarlı tomografi- anjiyografi ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara alışkanlıkları kaydedildi. Primer malignitenin saptandığı organ, patolojik tipi, metastaz varlığı, tanı zamanı, maligniteye yönelik uygulanan tedaviler not edildi. Kanser dışında venöz tromboembolizm için risk faktörleri olup olmadığı sorgulandı. Tüm hastalara Logiq 9 marka ultrasonografi cihazı ile bilateral üst ve alt ekstremitelerdeki Doppler ultrasonografi (USG) incelemeleri rutin olarak yapıldı. İlk Doppler USG incelemesinde trombus saptanmayan hastalara ikinci kez aynı inceleme yapılarak kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden D-dimer, troponin ve ProBNP düzeylerine bakıldı. PTE tedavisine yönelik hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi (enoksaparin sodyum 0,1 ml/ kg/gün) subkutan olarak başlandı ve devam edildi.

Verilerin analizi SPSS 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler numerik değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğundan Student’s t veya Mann whitney U testi ile bağımsız grup

sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi ile incelendi. Bağımlı gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı ise bağımlı grup sayısı iki olduğundan Wilcoxon Testi veya Paired T Test ile incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen 42 hasta dahil edildi. Hastaların 15'i kadın (%35,7), 27'si erkekti (%64,3) ve yaş ortalamaları $60,4 \pm 14$ (24-86) idi. Ortalama yaşlara bakıldığında erkek ve kadın hastalar arasında fark olmadığı izlendi (59,6 ve 61,6, $p = 0,62$). Hastaların 9'u (%21,4) sigara içerken, 19'u (%45,2) sigara içmiyor ve 14'i (%33,3) sigara içmeyi bırakmıştı. 8 hastada ek olarak aterosklerotik kalp hastalığı, 8 hastada hipertansiyon, 6 hastada diyabetes mellitus, 5 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı mevcuttu. 20 hastada (%47) ise ek hastalık yoktu (Tablo 1).

Tablo 2. Akciğer ve akciğer dışı malignitelerin patolojik tipleri

Primer malignitenin yeri	Sayı (n(%))
<u>Akciğer malignitesi</u>	
KHAK	2 (4,7)
KHDAK	17 (40,4)
<u>Adenokarsinom</u>	13 (30,9)
<u>Squamöz hücreli karsinom</u>	4 (9,5)
Toplam	19 (45,2)
<u>Primer malignitenin yeri</u>	<u>Sayı (n(%))</u>
<u>Akciğer dışı malignite</u>	
<u>Gastrointestinal sistem malignitesi</u>	9 (21,4)
<u>Genitouriner sistem malignitesi</u>	8 (19)
Baş-Boyun tümörleri	3 (7,1)
Hematolojik malignite	2 (4,7)
<u>Primeri bilinmeyen metastatik karsinom</u>	1 (2,3)
Toplam	23 (54,7)

19 hastada (%45,2) akciğer malignitesi, 22 hastada (%52,4) akciğer dışı malignite mevcuttu. Bir hastanın primer malignitesi bilinmiyordu. Akciğer ve akciğer dışı yerleşimli primer malignitesi olan PTE hastalarının demografik özellikleri ve Doppler USG inceleme sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Akciğer malignitesi olan 19 hastanın 13'ünde adenokarsinom, 4'ünde skuamöz hücreli karsinom, 2'sinde küçük hücreli karsinom saptandı. Akciğer dışı malignitesi

olan hastaların 5'inde kolon adenokarsinom, 3'ünde mesane üreteryal karsinom, 2'sinde prostat adenokarsinom, 2'sinde hematolojik malignite, 2'sinde pankreas adenokarsinom, 1'inde mide adenokarsinom, 1'inde mide stromal tümör, 1'inde renal hücreli karsinom, 1'inde böbrekte Ewing sarkom, 1'inde endometrium kanseri, 2'sinde larenks karsinom, 1'inde beyinde oligodendroglioma saptanırken 1 hastanın yaygın metastazları olmasına rağmen primer malignitesi tespit edilemedi. Toplamda 42 malignitesi olan hastanın 24'ünde (%57,1) patolojik olarak adenokarsinom mevcuttu. Adenokarsinom tanısı olan hastalarda sigara içme oranları adenokarsinom dışı malignitesi olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 2. Akciğer ve akciğer dışı malignitelerin patolojik tipleri

Primer malignitenin yeri	Sayı (n(%))
<u>Akciğer malignitesi</u>	
KHAK	2 (4,7)
KHDAK	17 (40,4)
<u>Adenokarsinom</u>	13 (30,9)
<u>Squamöz hücreli karsinom</u>	4 (9,5)
Toplam	19 (45,2)
<u>Primer malignitenin yeri</u>	<u>Sayı (n(%))</u>
<u>Akciğer dışı malignite</u>	
<u>Gastrointestinal sistem malignitesi</u>	9 (21,4)
<u>Genitouriner sistem malignitesi</u>	8 (19)
Baş-Boyun tümörleri	3 (7,1)
Hematolojik malignite	2 (4,7)
<u>Primeri bilinmeyen metastatik karsinom</u>	1 (2,3)
Toplam	23 (54,7)

22 hastada (%52,4) uzak metastaz varken, 17 hastada (%40,5) metastaz yoktu. 3 hastanın (%7,1) metastazı olup olmadığı bilinmiyordu. 16 hastanın (%38,1) maligniteleri yeni tespit edildi. Malignite tedavisine yönelik hastalardan 5'ine cerrahi tedavi uygulanırken, 11 hastaya kemoterapi, 4 hastaya radyoterapi uygulanmıştı. Üç hastada masif PTE dolayısıyla yüksek mortalite riski tespit edilirken diğer hastalar orta ve düşük mortalite riskine sahiptiler. Yüksek mortalite riskine sahip olan 3 hastanın (%7,1) tedavisine yönelik olarak trombolitik tedavi verilirken, 39 hastaya (%92,9) düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verildi. Hiçbir hastaya warfarin tedavisi verilmedi. Yapılan venöz Doppler ultrasonografi incelemesinde 25 hastada (%59,5) alt ekstremitede trombus, 2 hastada (%4,8) üst ekstremitede trombus, 2 hastada (%4,8) hem üst hem de alt ekstremitede trombus tespit edildi. Hastaların 5'inde (%11,9) ikinci

Doppler USG incelemesinde trombüs tespit edildi. 13 hastada (%31) ise derin ven trombozu saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. PTE tespit edilen malign hastalarda venöz Doppler USG sonuçları

Venöz Doppler USG sonuçları (n(%))	
Alt ekstremitelerde trombüs	25 (59,5)
Üst ekstremitelerde trombüs	2 (4,8)
Alt ve üst ekstremitelerde trombüs	2 (4,8)
Trombüs saptanmayan	13 (31)
Toplam	42 (100)

Tartışma

VTE, kanser hastalarında görülen önemli komplikasyonlardan biridir. Sallah ve arkadaşlarının 1014 kanser hastası ile yaptıkları çalışmada VTE ve PTE insidansları sırasıyla %7,8 ve %1,1 olarak saptanmıştır (10). VTE, hastaneye yatırılarak tedavi edilen kanser olgularında en sık ikinci ölüm nedenidir (11). Stein ve arkadaşları, kanser hastalarında sağlıklı insanlara göre VTE riskinin artmış olduğunu göstermiştir. Sağlıklı insanlara göre, kanser hastalarında VTE, PTE ve DVT oranlarının sırasıyla %2,0, %0,6 ve %1,6 artmış olduğu saptanmıştır (12). Tromboembolizm riski, primer tümörün yeri ve patolojik tipi ile ilişkilidir. Özellikle adenokarsinomlar VTE ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda toplamda 42 malignitesi olan hastanın 24'ünde (%57,1) patolojik olarak adenokarsinom mevcuttu. Yapılan çalışmalarda maligniteler arasında pankreas, over, gastrointestinal sistem, mesane ve akciğerin musin sekrete eden adenokarsinomlarında riskin artmış olduğu gösterilmiştir (5-7). 1983 yılında Armand Trousseau tarafınca tanımlanan Trousseau Sendromu'nda, sıklıkla akciğer (%25,6), pankreas (%17,4), mide (%16,8), kolon (%15,2), prostat (%6,5), over/uterus (%6,3), mesane (%2,8), meme (%2) ve böbrek (%0,4) kanserleriyle birlikte venöz tromboemboliler görülmektedir (8, 13, 14).

Kansere bağlı tromboembolik hastalıkların gelişiminde, kanser hücrelerinden salgılanan prokoagülan moleküller, tedavide büyük cerrahi girişimlerin uygulanması, hastanede yatış süresinin uzamış olması, santral venöz kateter kullanımı, kemoterapi ve hormonal tedaviler gibi risk faktörleri mevcuttur (15-22). Kanser hücrelerinin VTE insidansını arttırmasının patogenetik mekanizmaları yüzyıldan fazla bir zaman önce Virchow tarafınca ortaya konmuştur. Bunlardan

ilk mekanizma olan hiperkoagülasyonda; neoplastik hücreler, trombin sentezini artırarak direkt olarak pıhtılaşma sistemini aktive ederken, bir yandan da mononükleer hücreleri stimule ederek prokoagülan ajanların salınımına neden olmaktadır (23-26). Bazı akut lösemilerde, over, mide ve böbrek solid tümörlerinde prokoagülan olarak doku faktörünün arttığı ve akciğer, kolon, meme, böbrek kanserlerinde ve lösemilerde prokoagülan olan sistein proteinaz tarafınca direkt faktör X aktivasyonu yapıldığı gösterilmiştir (27, 28). Musin sekrete eden adenokarsinomlarda ise sialik asitin faktör X'u aktive ettiği ve dolayısıyla akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve over adenokarsinomlarında venöz tromboz riskinin arttığı ortaya konmuştur (29-33). Diğer bir mekanizma olan damar duvarı hasarında; kanser hücreleri direkt damar invazyonu yaparak endotel bütünlüğünü bozmanın yanı sıra damar geçirgenliğini bozan faktörlerin sentezine yol açarak fibrinojen ve pıhtılaşma proteinlerinin toplanmasına neden olurlar (34). Yine bu hastalarda santral venöz kateterlerin kullanımı ve uygulanan kemoterapötik ajanların vasküler endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir (35-38). Son mekanizma olarak venöz staz mekanizmasında; kanser hastalarının ilerleyen dönemlerde immobilize olması, kanser cerrahileri sırasında uygulanan venöz kompresyonlar, büyüyen tümör kitlesinin damarlara bası yapması önemli rol oynamaktadır (39). Malignite nedeniyle cerrahi uygulanmış 43.808 hastayla yapılan retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre; VTE gelişiminde, ileri yaş, steroid kullanımı, VKİ (Vücut kitle indeksi) ≥ 35 kg/m² olması, postoperatif komplikasyonlar (yara yeri enfeksiyonu, kardiyak arrest, sepsis), uzamış hospitalizasyon (>1 hafta) prediktif risk faktörleri olarak saptanmıştır (40). PTE olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (41, 42). Nadiren aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir (43). Santral kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT ve buna bağlı PTE gelişme riski artmaktadır (44). Üst ekstremitelerde DVT'lerinin %80'den fazlasında santral kateter ilişkisi olduğu gösterilmiştir (45). Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, üst ekstremitelerde trombüsü olan 200 hasta incelenmiş ve 2 hastada (%1) PTE

saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda PTE'si olan hastalara yapılan bilateral üst ekstremité Doppler USG incelemesi sonucunda 2 hastada (%4,8) DVT saptandı. Hiçbir hastada santral venöz kateter bulunmamaktaydı. Bu sonuca bakarak PTE nedeniyle takip edilen hastalarda alt ekstremité Doppler USG incelemesi kadar üst ekstremitenin DVT açısından incelenmesi gerektiği söylenebilir. Ayrıca 5 hastada (%11,9) ikinci Doppler USG incelemesinde DVT tespit edilmiştir. Bu nedenle tekrarlayıcı Doppler USG incelemeleri yapılması önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak; kanser hastalarında tromboembolik hastalıkların önemli bir mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Özellikle pulmoner tromboembolinin mortaliteyi artırıcı etkisinin olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle malignite ile takip edilen olgularda primer profilaksi için gerekli önlemler alınmalıdır. Klinik şüphe varlığında PTE tanısı bir an önce konulmalı ve tedavi edilmelidir. Bir başka açıdan da PTE nedeniyle takip edilen hastalarda altta yatan bir malignite olma olasılığı düşünülmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Referanslar

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.
2. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2000;343(25):1846-50.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
4. Blom JW DC, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293:715-22.
5. King MB, Harmon KR. Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 1994;15(3):561-80.
6. Chan CK, Hutcheon MA, Hyland RH, et al. Pulmonary tumor embolism: a critical review of clinical, imaging, and hemodynamic features. *J Thorac Imaging*. 1987;2(4):4-14.
7. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*. 2003;115(3):228-32.
8. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*. 1983;62(1):14-31.
9. Bilgiç İ UE. Trousseau sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1986;34:47-50.
10. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
11. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. *J Med*. 1975;6(1):61-4.
12. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-8.
13. Siegelman ES, Needleman L. Venous thrombosis and cancer. *The New England journal of medicine*. 1993;328(12):885; author reply 6-7.
14. Sack GH, Jr Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1-37.
15. Francis CW, Felcher AH, White J, et al. Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. *Thromb Haemost*. 1997;77(1):48-52.
16. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(6):715-22.
17. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, et al. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(11):2394-402.
18. Mandala M, Barni S, Floriani I, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. *Eur J Cancer*. 2009;45(1):65-73.
19. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, et al. Thrombophilic state in cancer, part I: biology, incidence, and risk factors. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(3):316-22.
20. Byrne M, Reynolds JV, O'Donnell JS, et al. Long-term activation of the pro-coagulant response after neoadjuvant chemoradiation and major cancer surgery. *British journal of cancer*. 2010;102(1):73-9.
21. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna eCancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):114-20.
22. Mego M, De Giorgi U, Broglio K, et al. Circulating tumour cells are associated with increased risk of venous thromboembolism in metastatic breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2009;101(11):1813-6.
23. Edwards RL, Silver J, Rickles FR. Human tumor procoagulants: registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1993;69(2):205-13.
24. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):95-104.

25. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British journal of cancer*. 2010;102 Suppl 1:S2-9.
26. Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005;105(4):1734-41.
27. Kubota T, Andoh K, Sadakata H, et al. Tissue factor released from leukemic cells. *Thromb Haemost*. 1991;65(1):59-63.
28. Francis JL. Haemostasis and cancer. *Med Lab Sci*. 1989;46(4):331-46.
29. Pineo GF, Brain MC, Gallus AS, et al. Tumors, mucus production, and hypercoagulability. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;230:262-70.
30. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(6):853-62.
31. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
32. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*. 2011;118(15):4015-23.
33. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(10):1760-5.
34. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J*. 1996;132(4):850-5.
35. Nicolson GL, Custead SE. Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. *Cancer Res*. 1985;45(1):331-6.
36. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1405-17.
37. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):133-6.
38. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood*. 1994;83(2):386-91.
39. Naschitz JE, Yeshurun D, Lev LM. Thromboembolism in cancer. Changing trends. *Cancer*. 1993;71(4):1384-90.
40. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(4):1035-40.
41. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82(4):203-5.
42. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):187-95.
43. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1108-14.
44. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med*. 2008;3(4):325-30.
45. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest*. 1998;114(1):207-13.
46. Levy MM, Bach C, Fisher-Snowden R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis: reassessing the risk for subsequent pulmonary embolism. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(4):442-7.

Early Bilirubin Levels Following Percutaneous Biliary Drainage and Stenting Performed for Malignant Biliary Obstruction

Malign Biliyer Tıkanıklıkta Uygulanan Perkütan Biliyer Drenaj ve Stentleme Sonrası Erken Dönemde Bilirubin Seviyeleri

Mehmet Burak Çildağ, Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 01.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.82905

ÖZET

Giriş ve Amaç: Malignitelere ikincil safra yolu tıkanıklığı ve bilirubin yükselmesi görülebilir. Kemoterapi uygulanabilmesi için bilirubin seviyesinin belli bir seviyenin altında olması gereklidir. Safra yolları tıkanıklıklarında perkütan biliyer drenaj ve stentleme palyatif tedavide uygulanmaktadır. Perkütan biliyer drenaj sonrası bilirubin seviyeleri düşmektedir. Bilirubin seviyelerinde belli miktara düşme zamanı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada biz işlem öncesi seviyesine bakılmadan 2 ay içinde 2 mg/dl' nin altına düşen bilirubin seviyesine sahip olgularda işlem sonrası kısa dönemdeki bilirubin seviyesindeki değişimi göstermeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2014- Aralık 2016 tarihleri arasında malign sebeplere bağlı tıkaçıcı sarılık gelişmiş ve PBD uygulanmış ve işlem sonrası 2 ay sonra bilirubin seviyesi 2 mg/ dl nin altına düşmüş olguların işlemden bir gün önceki, işlem sonrası 1.,7., ve 15. gündeki bilirubin miktarları kaydedildi. Tüm hastalarda safra tıkanıklığına yol açan tümör çeşidi ve tıkanıklığın seviyesine bakıldı.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 40 hasta değerlendirildi. İşlem öncesi ortalama bilirubin seviyesine göre ortalama bilirubin miktarında 1. gün %17,7, 7. gün %38,4 ve 15. Gün % 59,4 azalma izlendi. Bilirubin düşme miktarıyla sadece işlem öncesi bilirubin seviyesiyle ilişki mevcuttu ($p<0.001$). Tıkanma seviyesi, tıkanma etiolojisini oluşturan malignite ve karaciğer metastazı olup olmaması ile bilirubin düşüş miktarı arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Perkütan biliyer drenaj ve stentleme malign sebeplere bağlı safra yolu tıkanıklığında palyatif tedavide yer almakta olup işlemin amaçlarından biride bilirubin seviyelerini düşürerek hastaya kemoterapi uygulanabilmesine olanak sağlamasıdır. Bu çalışma ile perkütan biliyer drenaj ve stentleme sonrası 2. ayda 2 mg /dl nin altına bilirubin seviyesine inmiş olgularda 1. günde, 7. günde ve 15. günde bilirubin seviyelerindeki ortalama düşüşün sırasıyla %17,7, %38,4 ve % 59,4 olduğu ve işlem öncesi bilirubin seviyesinin erken dönem bilirubin miktarındaki değişiklik ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Perkütan biliyer drenaj, Bilirubin, Malign biliyer tıkanıklık

ABSTRACT

Introduction: Secondary bile duct obstruction and bilirubin elevation may be observed in malignancies. Bilirubin levels below a specified amount are required in order to administer chemotherapy. Percutaneous biliary drainage (PBD) and stenting are performed for palliative treatment of bile duct obstructions. Bilirubin levels decrease after percutaneous biliary drainage. In this study, we aimed to demonstrate the postoperative short-term change in bilirubin levels in cases whose bilirubin levels decreased below 2 mg/dL within 2 months, regardless of predrainage level.

Material and Methods: The amounts of bilirubin on the day before percutaneous biliary drainage, and on post percutaneous biliary drainage days 1, 7 and 15 were recorded for technically successful cases who had obstructive jaundice due to malignant causes on dates January 2014-December 2016 for cases whose bilirubin levels decreased to <2 mg/dL within 2 months after the procedure. The type and degree of tumor leading to bile obstruction was examined in all patients.

Results: In study period, 40 patients who met the criteria were found. A decrease by 17.7% on day 1, 38.4% on day 7 and 59.4% on day 15 was observed in the mean bilirubin amount compared to the pre PBD mean bilirubin level. The amount of bilirubin decrease was only correlated with predrainage bilirubin level. No correlation was found between the amount of bilirubin decrease and the degree of obstruction, the presence or absence of malignancy and liver metastasis that constitutes the etiology of obstruction.

Discussion and Conclusion: Percutaneous biliary drainage and stenting is considered as palliative treatment of bile duct obstruction due to malignant causes and purposes of the procedure include decreasing bilirubin levels to enable chemotherapy administration for the patient. For cases whose bilirubin levels had decreased to <2 mg/dL at 2 months after percutaneous biliary drainage and stenting, this study demonstrated the mean decrease in bilirubin levels on days 1, 7 and 15 as 17.7%, 38.4% and 59.4%, respectively.

Keywords: Percutaneous Biliary Drainage, Bilirubin, Malignant Biliary Obstruction

Giriş

Safra yollarındaki tıkanıklığa veya basıya bağlı sarılık, sık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Safra yollarında tıkanıklık taş gibi benign durumlarda olabildiği gibi safra yollarına tümoral yayılım veya tümoral bir kitlenin dıştan basısına ikincil de gelişebilir. Periamпуляр karsinom, kolanjiokarsinom, safra kesesi karsinomu, hepatik hilusda ve hepatoduodenal ligamanda bulunan metastatik lenf nodları, malign sebeplere bağlı gelişen safra yolu tıkanıklığının sık sebepleridir (1). Ana semptom sarılık olmakla beraber bazı hastalarda kolanjit ve sepsis de meydana gelebilir. Malignitelerde sarılık gelişmesi kötü prognozu göstermektedir (2,3) Maligniteli olgularda bazı kemoterapi ajanlarının uygulanabilmesi için normal karaciğer fonksiyonları gereklidir. Yüksek bilirubin seviyelerinde toksisiteye neden olabileceğinden, birçok kemoterapotik ajanın uygulanması kontrendikedir (4,5,6). Perkütan biliyer drenaj (PBD) ve safra yollarına yerleştirilen stentler malign sebeplere bağlı gelişen sarılığın palyatif tedavisinde önemli yere sahiptir. PBD ve/veya safra yollarına yerleştirilen stentler ile yüksek serum bilirubin seviyeleri düşer ve buna bağlı semptomlar geriler. Ayrıca yüksek serum bilirubin seviyelerinin düşmesi hastaların kemoterapi alabilmesine olanak sağlar. Hastanın kemoterapi alabilmesi için serum bilirubin seviyesinin 2 mg/dl'nin altına inmesi genellikle yeterlidir (6). PBD sonrası bilirubin seviyesinin 5 mg/dl, 2 mg/dl ve 1 mg/dl nin altına inme süresiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır (3,7). Ancak bu çalışmalarda işlem sonrası kısa dönemde ki bilirubin seviyelerindeki değişiklikler gösterilmemiştir.

Bu çalışmada Ocak 2014- Aralık 2016 tarihleri arasında malignitelere sekonder gelişmiş tıkanıcı sarılığın tedavisinde palyatif amaçla PBD yerleştirilmesi sonrası erken dönemde serum bilirubin miktarındaki düşme miktarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Adnan Menderes Üniversitesi etik kurulundan onay alındıktan sonra Ocak 2014- Aralık 2016 tarihleri arasında malign sebeplere bağlı tıkanıcı sarılık gelişmiş ve PBD uygulanmış olguların işlem görüntüleri radyoloji arşiv sisteminden ve işlemten bir gün önceki, işlem sonrası 1., 7., ve 15. gündeki bilirubin miktarları hastane arşiv sisteminden yararlanılarak kaydedildi. Tüm hastalarda safra yolu tıkanıklığına yol açan tümör çeşidi, tıkanıklığın seviyesi ve karaciğer metastaz durumu kaydedildi. Çalışmaya sadece teknik olarak başarılı olgular ve 2 ay sonra bilirubin seviyesi 2 mg/dl'nin altına düşmüş olgular alındı. Teknik başarı, kateterin ve stentin uygun yere yerleştirilebilmesi olarak kabul edildi. Perkütan biliyer drenaj işlemleri, konusunda 15 yıllık deneyimli girişimsel radyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. PBD işleminde; önce giriş yeri ultrasonografi ile belirlenip giriş yeri sterilizasyonu ve lokal anestezi uygulaması sonrası ultrasonografi ve skopi eşliğinde 21 G iğne ile uygun periferik safra yoluna girip dilüye edilmiş non iyonik kontrast madde verilerek safra yolları görüntülenmiş daha sonra iğne içerisinden 0.018 klavuz tel ilerletilmiş ve bu tel üzerinden 4F koaksiyel dilatör/kılıf sistemi (V stick vascular access set, Emergo Europe, Netherlands) safra yoluna ilerletilmiş ve hidrofilik klavuz tel ile problemli safra segmenti geçilerek bağırsağa ulaşılmaya çalışılmış olup bazı hastalarda değişik çapta damar kılıfları ve bunların içerisinden ilerletilen değişik uçlu kateterlerden faydalanılmıştır. Problemli segment geçilip bağırsağa ulaşılması durumunda amplatz tel üzerinden 50 cm 7F kalınlığında (Emergo Europe, Drainage Catheter, The Hague, Netherlands) çok delikli biliyer drenaj kateteri distal ucu barsakta, delikleri problemli segmentin hem proksimalinde hem de distalinde olacak şekilde yerleştirilmiştir. İşlem sonrası noniyonik kontrast madde verilerek kateter lokalizasyonu kontrol edilmiş ve kateter distal kesimi

duodenum içerisinde uygun şekilde bırakılmıştır. İşlemlerden yaklaşık 3-7 gün sonra olgulara uygun çapta ve boyutta kendiliğinden genişleyen metalik stent (Wallstent, Boston Scientific, USA) implantasyonu yapılmıştır. İşlemlerde Siemens artis zee DSA cihazı (Siemens; Erlangen, Germany) cihazı ile Aplio 80 (Toshiba, Tokyo, Japan) ultrasonografi cihazı kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel yöntemler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17,0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak tanımlandı. Bilirubin değişimleri ile diğer faktörler arasındaki ilişki pearson correlasyon testi ve bilirubin seviyesindeki düşüşü etkileyebilecek faktör analizi logistik regresyon testi ile yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmada belirtilen tarihler arasında PBD yapılmış 102 olguya ait veriler incelendi. 17 olgu teknik başarı yetersiz olduğu için, 16 hasta ilk iki ayda ex olduğundan ve 29 hastaya ait planlanan günlerdeki bilirubin seviyelerine ulaşamadığından çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak işlem sonrası 2. ayda 2 mg/dl veya altında bilirubin seviyesine sahip 40 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların 27 (%67.5) tanesi erkek, 13 (%32.5) tanesi bayandı. Yaş ortalamaları 65 (34-85) idi. Hastaların 13 (%32.5) tanesi pankreas malignitesi, 12 (%30) tanesi kolanjioselüler karsinom, 10 (%25) tanesi metastaz, 1 (%0.25) tanesi safra kesesi kanseri, 4 (%10) tanesi karaciğer kaynaklı maligniteydi. Tıkanma seviyesi 24 olguda koledok seviyesinde, 16 olguda ise sağ, sol veya ortak hepatik kanalda izlendi. Olguların 27'sinde (%52.9) işlem öncesinde karaciğer metastazı mevcuttu (tablo 1). Tüm hastalar incelendiğinde işlem öncesi bilirubin seviyesi ortalaması; 13.0 mg/dl, işlem sonrası 1. gün bilirubin seviyesi ortalaması 10.7 mg/dl, 7. gün bilirubin seviyesi ortalaması 8.02 mg/dl, 15. gün bilirubin seviyesi ortalaması 5.29 mg/dl bulundu (grafik1). İşlem öncesi ortalama bilirubin seviyesine göre ortalama bilirubin miktarında 1. gün %17,7, 7. gün %38,4 ve 15. gün % 59,4 azalma izlendi. Bilirubin düşme miktarıyla drenaj öncesi bilirubin seviyesiyle arasında ilişki saptanırken

($p<0.001$) tıkanma seviyesi, tıkanma etiyolojisini oluşturan malignite çeşidi ve karaciğer metastazı olup olmamasının bilirubin seviyesindeki düşme hızı ile ilişkisi olmadığı saptandı (tablo 2).

Tablo 1: Olguların ve lezyonların demografik özelliklerine işlem öncesi ortalama bilirubin seviyesi

Cinsiyet (erkek)(%)	27(%67.5)
Yaş (ortalama)	65
Primer Malignite	
Pankreas (%)	13 (%32.5)
Kolanjioselüler CA(%)	12 (%30)
Metastaz(%)	10 (%25)
Safra kesesi tümörü(%)	1 (%0.25)
Primer Karaciğer tümörü(%)	4 (%10)
Tıkanma seviyesi	
Koledok	24
Sağ,Sol veya Ortak hepatik kanal	16
Karaciğer metastazı (%)	27(%52.9)
İşlem öncesi ortalama bilirubin seviyesi	13.0 mg/dl



Grafik 1: İşlem öncesi ve işlem sonrası 1.,7. ve 15. günde bilirubin seviyesi ortalamasındaki değişiklikler

Tartışma

Safra yolu tıkanıklığı gastrointestinal, karaciğer ve safra yolu malignitelerinde sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Safra yolu tıkanıklığı sarılık ve kaşıntı gibi semptomlara yol açabileceği gibi kolanjit, malabsorbsiyon, ilerleyici karaciğer ve böbrek bozukluğuna da yol açabilir. Safra yolu tıkanıklığı olan olgularda serum bilirubin seviyeleri artmış olup yüksek bilirubin seviyeleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve radyofrekans ablasyon veya trans-arteriyel kemoembolizasyon gibi lokal tedaviler için kontrendikasyon oluşturmaktadır (1). Bilirubin seviyeleri ne kadar erken düşerse hastalar o kadar erken dönemde radikal antitümör tedavisi

alabilirler. Safra yolu tıkanıklığında hepatik klirens azaldığından dolayı uygulanacak ilaç metabolizması değişebilir ve bu sebeple ilaca bağlı toksik etkiler ortaya çıkabilir (4-6). Kolon, mide ve pankreas kanseri kemoterapi protokolünde olan 5-Fluorourasil uygulanabilmesi için bilirubin seviyesinin 5 mg/dl nin altında olması gerekmektedir (6). İrinotekan, serum bilirubini 2 mg/dl nin üstünde olanlarda kontrendikedir (3). Bazı kemoterapötiklerde ise bilirubin seviyesine göre doz ayarlamaları yapılmaktadır. Bu hastalarda kemoterapinin etkinliği azalabilir. Migita ve ark (8), metastatik mide kanseri olgularında perkütan biliyer drenaj sonrası kemoterapi uygulamasının hasta surveyini

Tablo 2: Perkütan biliyer drenaj ve stentleme sonrası ortalama bilirubin miktarındaki değişikliği etkileyebilecek faktörlerin 1., 7. ve 15. günlerdeki ortalama bilirubin miktarı ile ilişki analizi

	Ortalama bilirubin farkı 1. Gün	Ortalama bilirubin farkı 7. Gün	Ortalama bilirubin farkı 15. Gün
Tıkanıklık seviyesi	$p:0.358$	$p:0.230$	$p:0.305$
Karaciğer Metastaz Durumu	$p:0.924$	$p:0.911$	$p:0.821$
Malignite Çeşidi	$p:0.952$	$p:0.721$	$p:0.230$
İşlem Öncesi Bilirubin seviyesi	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.001$

Safra yolu tıkanıklıklarında endoskopik yaklaşım genellikle ilk tercih olmakla beraber özellikle yüksek yerleşimli tıkanıklarda endoskopik yaklaşım yetersiz kalmaktadır (7). Weston ve ark (11), endoskopik yöntemle plastik ve metal stent uygulayarak yaptıkları çalışmada, 2 mg/dl nin altı bilirubin seviyesine hastaların %80 ininde, 2-6 haftada ulaşılabildiğini bildirmişlerdir. Thornton ve ark (3), ise PBD ile ulaşmak istedikleri bilirubin seviyesini 1 mg/dl olarak belirleyip bu seviyeye 100 günde ortalama olarak hastaların ancak % 31'inin ulaştığını bildirmişlerdir. Lewy ve ark (7) , PBD ile istedikleri bilirubin seviyesini 2 mg/dl ve 5 mg/dl olarak belirlemiş ve 5 mg/dl bilirubin seviyesine 30 günde hastaların % 62'sinin, 60 günde ise %84'ünün ulaştığını, 2 mg/dl bilirubin seviyesine 30 günde hastaların %37'sinin 60 günde hastaların %70'inin

uzattığını bildirmişlerdir. Çok merkezli bir başka çalışmada ise kolanjiokarsinomlu olgularda perkütan biliyer drenajın mortalite oranını etkilemediği gösterilmiştir (9). Hatta pankreas başı tümörü olan olgularda PBD'nin cerrahi sonrası komplikasyonları artırdığını gösteren çalışma mevcut olup pankreas başı tümörü olanlarda PBD'nin gerekliliği tartışılmaktadır (10). Zhang ve ark (1), ise 102 hastayı içeren çalışmalarında biliyer drenaj sonrası cerrahinin hasta surveyini uzattığını bildirmiştir.

ulaşılabildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca yine bu çalışmada

istenilen bilirubin seviyelerine ulaşılmasında işlem öncesi bilirubin miktarının etkisi olmadığını sadece biliyer drenaj kateterinin boyutunun etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın aksine bilirubin seviyesinin istenilen düzeye inmesini işlem öncesi bilirubin miktarının etkilediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (3,6). Zhang ve ark (1), çalışmalarında karaciğer metastazı olmasının düşük karaciğer rezervi ve ilerlemiş hastalık nedeniyle bilirubin seviyesindeki düşüşü kötü yönde etkilediğini bununla beraber hasta yaşı, yüksek bilirubin seviyesi ve obstrüksiyon seviyesi ile bilirubin seviyesindeki düşme arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda bilirubin düşme miktarıyla drenaj öncesi bilirubin seviyesiyle arasında ilişki saptanırken tıkanma seviyesi, tıkanma

etiyojisini oluşturan malignite çeşidi ve karaciğer metastazı olup olmamasının bilirubin seviyesindeki düşme hızı ile ilişki saptanmadı. PBD sonrası erken dönemde bilirubin miktarını gösteren çalışma bulunmamakta olup bu çalışmada 2 ay sonra 2 mg/dl nin altında bilirubin seviyesine ulaşılan olgularda işlem öncesi ortalama bilirubin seviyesine göre ortalama bilirubin miktarında 1. gün % 17,7, 7. gün % 38,4 ve 15. gün % 59,4 azalma izlendi. Bu çalışma başarılı PBD işlemi sonrası kemoterapi planlanan olgularda bilirubin miktarının işlem öncesi bilirubin miktarına bağlı olarak ilk iki haftada istenilen düzeye düşebileceğini ve hastaya erken dönemde kemoterapi başlanabileceğini göstermiştir. Ayrıca bilirubin seviyesinin erken dönemde düşebileceğinin bilinmesi ile cerrahi, radyofrekans ablasyon veya trans-arteriyel kemoembolizasyon gibi daha agresiv tedavi seçenekleride erken dönemde planlanabilir.

Malign olgularda PBD sonrası darlık bölgesine palyasyon amaçlı stent uygulaması önerilmektedir (12,13). Stent uygulanmasının yalnız PBD uygulanmasına göre patensisi daha fazla olduğu ve yalnız PBD uygulanmasında kateter değişimi sırasında kanser disseminasyonu olabileceğini bildiren çalışmalar olmuştur (13-15). Bizim çalışmamızdaki olguların hepsine PBD sonrası metalik stent uygulaması yapılmıştır. Biloma, safra yolları dışına olan safranin loküle koleksiyonu olup iyatrojenik veya malignitelere sekonder ortaya çıkabilir ve safra yoluna basıya neden olabilir (16). PBD ayrıca malignitelere eşlik eden safra yoluna bası yapabilmekte da etkin bir yöntem olarak uygulanabilir (17).

Çalışmanın retrospektif dizaynı, az hasta sayısı içermesi, hastaların farklı malignitelere sahip olması, bilirubin seviyesinin 2 mg/dl'nin altına inme süresinin tam olarak bilinmemesi ve 2. ayda ki kontrolde 2 mg/dl üstünde bilirubin miktarına sahip olgu sayısının az olmasından dolayı bu olgularla karşılaştırma imkanımızın olmaması çalışmanın limitasyonlarını oluşturmaktadır

Sonuç olarak bu çalışma ile, malign safra yolu tıkanıklığı nedeniyle PBD-stentleme uygulanan, 2. ayda kemoterapi alabilecek düzeyde bilirubin seviyesine ulaşılabilen olguların bilirubin seviyelerinin işlem öncesi seviyelerine göre kısa dönemde belirgin düştüğü ve işlem öncesi bilirubin miktarının bilirubin düşüş hızını etkilediği gözlenmiştir.

Referanslar:

1. Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. *Oncol Lett.* 2014;7:1185-90.
2. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in perianillary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17: 991-97.
3. Thornton RH, Ulrich R, Hsu M, Moskowitz C, Reidy-Lagunes D, Covey AM et al: Outcomes of patients undergoing percutaneous biliary drainage to reduce bilirubin for administration of chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23: 89-95.
4. King PD. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6:162-76.
5. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006;33:50-67.
6. Eklund JW, Trifilio S, Mulcahy MF. Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction. *Oncology* 2005;19:1057-63.
7. Levy J.L, Sudheendra, D, Dagli M., Mondschein J.I, Stravopoulos S.W, Shlansky-Goldgerg R.D et al. Percutaneous biliary drainage effectively lowers serum bilirubin to permit chemotherapy treatment. *Abdom Radiol* 2016;41: 317-23.
8. Migita K, Watanabe A, Yoshioka T, Kinoshita S and Ohyama T: Clinical outcome of malignant biliary obstruction caused by metastatic gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33:2396-2402.
9. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013;100:274-83.
10. van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *New Engl J Med* 2010; 362:129-37.
11. Weston BR, Ross WA, Wolff RA, Evans D, Lee JE, Wang X, et al. Rate of bilirubin

- regression after stenting in malignant biliary obstruction for the initiation of chemotherapy. *Cancer* 2008; 112:2417-23.
12. Lammer J, Hausegger KA, Flückiger F, Winkelbauer FW, Wildling R, Klein GE, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology*. 1996 ;201:167-72.
 13. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugier R, Heresbach D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012;44:277-98.
 14. Mahgerefteh S, Hubert A, Klimov A, Bloom AI. Clinical impact of percutaneous transhepatic insertion of metal biliary endoprostheses for palliation of jaundice and facilitation of chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2015; 38:489-94.
 15. Kwang MK, Park JW, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Shim SG. A comparison of preoperative biliary drainage methods for perihilar cholangiocarcinoma: endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage. *Gut Liver* 2015; 9:791-99.
 16. Christoforidis E, Vasiliadis K, Goulimaris I, Tsalis K, Kanellos I, Papachilea T, et al. A single center experience in minimally invasive treatment of postcholecystectomy bile leak, complicated with biloma formation. *J Surg Res* 2007; 141:171-5.
 17. Aribaş B, Arda K, Yakut F, Yılmaz K, Doğan K, Şahin G, Coşar Y. Malign bilier obstrüksiyonlarda ve eşlik eden bilomalarda perkütan bilier drenaj. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9:16-21.

Distress, Anxiety and Depression in Patients Who Have Received Hematologic Cancer Diagnosis

Hematolojik Kanserli Hastaların Anksiyete, Depresyon ve Distres Yaşama Durumları

Elif Çalışkan¹, Nermin Gürhan², Ali İrfan Emre Tekgündüz¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Departmanı

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.03.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 27.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.70298

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, hematolojik kanser tanısı almış ve kemoterapi tedavisi görmekte olan hastalarda distres, anksiyete ve depresyon yaşama durumlarını belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Tanımlayıcı kesitsel tipte yapılan çalışmanın örneklemini, hematolojik kanser tanısı almış, hematoloji servisine yatışı yapılan veya ayaktan kemoterapi tedavisi görmekte olan 75 bireyden oluşmaktadır. Hastalara kişisel bilgi formu, Distres Termometresi (DT) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) testleri uygulandı.

BULGULAR: DT'ye göre 52 hastanın (%69,3) yüksek stres (≥ 4) yaşadığı, 23 hastanın (%30,7) düşük stres (< 4) yaşadığı belirlenmiştir. HAD ölçeğine göre, HAD-Anksiyete alt boyutu açısından 17 hastanın (%22,7) 10 ve üzeri olduğu belirlenmiştir. HAD-Depresyon alt boyutu açısından 47 hastanın (%62,7) 7 ve üzeri olduğu belirlenmiştir. DT ve HAD skalaları arasında pozitif yönlü korelasyon vardır. Bayanların anksiyete puan ortalamasının, erkeklerin anksiyete puan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastaların büyük çoğunluğu tanı anından itibaren tedavi süreci boyunca distres yaşamaktadır. Hastaların distresi arttıkça anksiyete ve depresyon seviyeleri de artmaktadır. Böylece hastaların fiziksel ve emosyonel yakınmaları artarken, tedaviye uyum zorlaşmakta, hastane yatış süreleri artmakta ve hastanın yaşam kalitesi azalmaktadır. Psikolojik sıkıntı yaşayan hastaların gözden kaçmaması, tespit edilmesi ve yönlendirilmesi için ve nicel olarak ölçüm yapan, zaman almayan tarama ölçekleriyle hastaların rutin olarak değerlendirilmesi literatür ışığında önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Kanser, Distres, Anksiyete ve Depresyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to determine distress, anxiety and depression in patients who have received hematologic cancer diagnosis and who are on chemotherapy treatment.

METHODS: The sample consisted of 75 individuals who were diagnosed with hematologic cancer and who were on chemotherapy treatment in the hematology department and in their home chemotherapy unit. Participant were applied personal information form, Distress Thermometer (DT) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

RESULTS: According to DT, 52 patients (69.3%) had highstress (≥ 4), 23 patients (30.7%) had lowstress (< 4). According to the HAD scale, HAD-Anxiety sub-dimension was found to be over 10 in 17 patients (22.7%). In terms of HAD-Depression sub-dimension, it was determined that 47 patients (62.7%) were over 7. There is a significant positive difference between DT and HAD scales. Theme an anxiety score of the ladies was found to be statistically higher than the average of the anxiety scores of the males.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The vast majority of patient are distressed during the treatment process from the time of diagnosis. Anxiety and depression levels increase as patients' distress increases. Thus, the physical and emotional complaints of the patient are increased, the compliance with the treatment becomes difficult, the length of hospital stay increases and the quality of life of the patient decreases. Patients should be screened routinely with easy screening scales to detect patients suffering from psychological distress.

Keywords: Hematological cancer, Distress, Anxiety and Depression

1. GİRİŞ

Kanser, tanı aşamasından terminal döneme dek, bireyin biyo-pisiko-sosyal tüm yaşantısını derinden etkilemektedir. Kişi kanser tanısı alması ile beraber kanser tanısının varlığı, kanser tedavisinin zorluğu, tedavinin yan etkileri, bilinmezlik korkusu, hastalık gerilese bile tekrar hastalığın nüks etme korkusu ve ölüm korkusu kişinin tüm yaşam dengesini değiştirmekte ve psikolojik sıkıntılar yaşamasına neden olmaktadır. Kanser sadece fiziksel bir hastalık değil ruhsal açıdan da bireyi etkileyen bir olgudur (Karakaş, 2007; Çapar, 2010).

Kanser tedavi sürecinde sıklıkla görülen azalmış sosyal işlevsellik, fiziksel ve bilişsel bozuklukların artması, somatik semptomların artması, kanserin nüksetme ihtimali, tedavinin işe yaramayacağı korkusu emosyonel distresle ilişkilidir (Boyes ve ark. 2013). “Distres” terimi NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) tarafından tanımlanmış bir terimdir(NCCN, 2016). Distres, kanserle baş etme yetisini engelleyen, hoş olmayan hisleri ve duyguları, bunların fiziksel belirtilerini ve ele alınış şeklini tanımlamak için kullanılmaktadır(Bultz ve Carlson 2005).Distres terimi, kanser hastaları için daha az damgalayıcı bir terimdir ve hastaların kendini daha rahat ifade etmesini sağlar (NCCN, 2016).Psikolojik distresin saptanmasının ve tedavi edilmesinin kritik önemine rağmen sağlık hizmeti verenler distres yaşayan hastaları saptamakta başarısızdırlar(Rankin ve ark. 2011). Çoğu kanser hastasının bakımında sadece sıkıntılı hastalara psikososyal bakım verildiği ve kanserli hastaların çoğunun psikososyal konulardaki yardım ihtiyaçlarının karşılanmadığı belirtilmektedir (Harison ve ark 2009). Oysa kanser süreci boyunca hastaların distres açısından da taranması gerektiği kaçınılmaz bir gerçektir. 2005’de Canadian Strategy for Cancer Control, distress ölçümünü nabız, tansiyon, solunum gibi rutin olarak ölçülmesi gereken bir vital bulgu olarak tanımlamıştır (Bultz ve Holland 2005).

Anksiyete, her bireyin yaşamı boyunca belirli dönemlerde yaşayabildiği, genellikle bilinmeyen ve anlaşılamayan huzursuzluk ve

gerginlik hissi olarak tanımlanır. Dış uyaranlarla organizmanın dengesini bozan stres ise anksiyete ile iç içe bir olgudur. Kişi için ruhsal dengesini tehdit eden bir stresöranksiyeteye, anksiyete ise ruhsal dengesini tehdit eden bir stresör gibi etki oluşturarak strese neden olabilmektedir (Öz, 2004). Kanser hastalarında anksiyete ve depresyonun, ruhsal açıdan hastaya zarar verdiği ve hastalığın prognozunu negatif yönde etkilediği(Giraldi ve ark, 2007), Nalepa’nın (1996) yaptığı çalışmada dakemoterapi alan kanser hastalarında anksiyete ve depresyon sıklığının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde pek çok alanda olduğu gibi hematolojik maligniteler konusunda da düzenli istatistiksel veriler bulunmamaktadır. Kulaksızoğlu ve ark (1999) yaptığı bir araştırmada; hematolojik kanseri bulunan geniş bir hasta grubunda ortaya çıkan psikiyatrik hastalıkların sıklığı ve dağılımının geriye dönük olarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların %35,9’u akut miyeloblastik lösemi, %25,4’ü akut lenfoblastik lösemi, %15,5’i kronik miyelositer lösemi, %8,7’si multiplmiyeloma tanısı ile tedavi görmektedir. Psikiyatrik tanıların dağılımlarında ise, %30,3’üne herhangi bir majör psikiyatrik bozukluk tanısı konmadığı, en sık görülen psikiyatrik bozukluğun uyum bozukluğu (%40,3) olduğu, bunumajör depresyon (%11,5), anksiyete bozuklukları (%5,9) ve deliryum (%5,6) tanılarının izlediği gözlenmiştir.

Hematolojik kanserlerin tedavi sırasında hastaların %35’inde yüksek düzeylerde anksiyete ve depresyon geliştiği ve tedavi boyunca da anksiyete ve depresyon geliştiği bildirilmiştir (Andrykowski ve ark, 1995). Hematolojik kanserlerde depresyonun göreceli olarak sık görülmesi ve klinik olarak eşlik eden bir hastalık olmasına rağmen bu hastalardaki anksiyete ve depresyona gösterilen tıbbi ilgi oldukça yetersizdir (Karahan, 2011).

Yapılan çalışmada,hematolojik kanserli hastalarda anksiyete, depresyon ve distres yaşama durumlarını incelemek ve araştırma bulgularının ışığında sağlık personeli

aydınlatılacak ve hastanın fiziksel ihtiyaçlarının yanı sıra psikolojik ihtiyaçlarının da sağlanmasına yardımcı olunacaktır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji servisine yatışı yapılan ve ayakta kemoterapi ünitesinde hematolojik kanser tanısı almış ve kemoterapi tedavisi görmekte olan bireyler oluşturmaktadır.

Araştırma tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Örneklemi, Mayıs 2016-Eylül 2016 tarihleri arasında serviste yatmış ve ayakta kemoterapi ünitesinde kemoterapi tedavisi görmüş 75 hasta oluşturmaktadır. Genel durumu bozuk olan, bilinci yerinde olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar örneklem alınmamıştır.

Veriler “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0” istatistik programında değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (yüzdelik, ortalama, standart sapma) yanı sıra, parametrik dağılıma sahip olan yöntemler için iki bağımsız grup karşılaştırmasında Independent-Sample t test (t değeri); üç veya daha fazla bağımsız grup için ANOVA (F değeri) ve bazı tablolarda Pearson korelasyon katsayısı yöntemi kullanılmıştır.

2.2.Veri Toplama Formları

Hasta Bilgi Formu: Araştırmaya katılacak gönüllülerin yaş, cinsiyet, gelir durumu, eğitim durumu, tanısı, klinik evresi, tedavi süresi ve hastalığa uyumunu belirleyecek sorular vardır. Kişisel Bilgi Formu, hastaların bazı sosyo-demografik ve tıbbi özellikler, hastalık ve tedaviye ilişkin özelliklerini belirlemek amacıyla konu ile

ilgili literatür taraması sonucunda oluşturulmuştur.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS): Hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen, dördümlük tip bir ölçektir. Toplam 14 soru içermekte ve tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar depresyonu ölçmektedir. Formun Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Aydemir tarafından yapılmış, ölçeğin bedensel hastalığı olanlarda depresyon ve anksiyete belirtilerini tarama açısından güvenli olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin, anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır. Anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddelerin puanları toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerinin puanları toplanır. Hastaların ve bakım verenlerin her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21’dir (Aydemir 1997)

Distres Termometresi (DT):

Kanser hastalarında psikososyal distresi ölçmek için Roth ve ark. tarafından 1998 yılında geliştirilen bir ölçektir. Distress seviyesi termometre analogisi ile 0–10 arasında derecelendirilmiştir. Bireylerin kendi kendilerine uygulayabilecekleri, yalnızca bir sorudan oluşan görsel analog bir skaladır. Ölçeğin üzerinde 0’dan 10’a

kadar rakamlar olan bir termometre bulunmaktadır. Uygulayıcı yaşadığı distresi bu termometre üzerindeki rakamlar aracılığıyla ifade etmektedir. 0 puan bireyin hiç distres yaşamadığını, 10 puan ise en üst sınırdaki distres yaşadığını göstermektedir. DT'nin ülkemizdeki geçerlilik güvenilirlik çalışması, Özalp ve ark. tarafından 2006 yılında yapılmıştır. Çalışmada ölçeğin duyarlılığı 0.73, özgüllüğü 0,49 bulunmuştur³⁰. Bu nedenle bu çalışmada da bu ölçek kullanılmıştır. Özalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölçeğin ülkemizdeki kesim noktası 4 bulunmuştur.

2003 yılında NCCN, distres termometresine problem listesini eklemiştir. Problem listesi, kanser hastalarında sıklıkla görülen sorunlardan oluşmaktadır. Hastalar listede olan sorunlardan hangisinin ya da hangilerinin, geçen bir hafta içinde kendisine sıkıntı yaşattığını işaretlemektedir. Listedeki sorunlar 5 ayrı grupta toplanmıştır. Birinci grup günlük yaşam sorunlarından oluşmaktadır. Bunlar; barınma, sosyal güvence, iş/okul, ulaşım, çocuk bakımı olarak sıralanmıştır. İkinci grupta ailevi sorunlar yer almaktadır. Eş ve çocuklar bu grubu oluşturmaktadır. Üçüncü grup duygusal sorunları içermekte, üzüntü, hüznün, depresyon ve sinirlilikten oluşmaktadır. Dördüncü grupta inançla ilgili sorunlara yer verilmiş, tanrı ile ilgili, inanç yitimi, diğer sorunlar ele alınmıştır. Beşinci ve son grup ise bedensel sorunlardan oluşmaktadır. Bedensel sorunlar içinde yer alan durumlar ise; ağrı, bulantı, yorgunluk, uyku, gezinti, banyo yapma/giyinme, nefes darlığı, ağız yaraları, yemek yeme, hazımsızlık, kabızlık/ishal, idrar sorunları, ateş, ciltte kuruma/kaşıntı, burun tıkanıklığı, el/ayakta karıncalanma, şişkinlik hissi ve cinsel sorunlardır. (Özalp 2007, Roth 1998, Özbaş 2008)

2.3.Araştırmanın Etik Yönü:

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Etik Kurulu'ndan ve Dr.

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi HematolojiBilimdalı'ndan yazılı izin ve araştırmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır. Araştırma süresince insan haklarına ve araştırma etik ilkelerine saygı gösterilerek çalışılmıştır.

3.BULGULAR

Tablo 1. Kişisel Bilgilere Ait Dağılım

Değişken	N=75	%
Yaş		
18-35 Yaş	26	34,7
36-60 Yaş	30	40,0
60 Yaş Üzeri	19	25,3
Cinsiyet		
Bayan	35	46,7
Erkek	40	53,3
Boy Grupları		
170 cm. Altı	39	52,0
170 cm. ve Üzeri	36	48,0
Kilo Grupları		
59 kg. ve Altı	16	21,3
60-70 kg.	27	36,0
71 kg. ve Üzeri	32	42,7
Eğitim Durumu		
Okur-yazar Değil	5	6,7
Okur-yazar	3	4,0
İlk-Ortaokul	41	54,7
Lise	16	21,3
Üniversite	10	13,3
Meslek		
Emekli	9	12,0
Memur	3	4,0
İşçi	7	9,3
Serbest Meslek	14	18,7
Çalışmıyor	42	56,0
Yerleşim Yeri		
Ankara	22	29,3
Ankara-İlçe	15	20,0
Ankara-Köy/Belde	3	4,0
Ankara Dışı	15	20,0
Ankara Dışı-İlçe	6	8,0
Ankara Dışı-Köy/Belde	14	18,7

Araştırmaya katılan 75 hastadan 30'unun (%40,0) 36-60 yaş grubunda olduğu ve hastaların 35'nin (%46,7) bayan, 40'ının ise (%53,3) erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların 41'inin (%54,7) İlk ve Ortaokul mezunu olduğu, 42'sinin (%56,0) çalışmadığı ve 14'ünün (%18,7) serbest meslekte çalıştığı belirlenmiştir.

Tablo 2. Hastalıklarla İlgili Özelliklerin Dağılımı

Değişken	N=75	%
Tedavi Görme Süresi		
0-30 Gün	29	38,6
1-6 Ay	24	32,0
1-4 Yıl	8	10,7
4 Yıl Üzeri	14	18,7
Tedavi Masrafları İçin Destek Alma		
Evet*	11	14,7
Hayır	64	85,3
Hastalığa Uyum Sağlama Durumu		
Evet	35	47,7
Hayır	23	30,6
Biraz	17	22,7
Hastalığı Algılama Durumu		
Tedavi Edilemeyen Bir Hastalık	5	6,7
Uzun Süre Tedavi Gerektiren Bir Hastalık	57	76,0
Kolay Tedavi Edilebilen Bir Hastalık	13	17,3
Stresli Yaşam		
Hayır	34	45,3
Evet**	40	53,3
Biraz	1	1,4
Hastalıkla İlgili Psikolojik Destek Alma		
Evet, Yararı Oldu	7	9,3
Evet, Yararı Olmadı	15	20,0
Hayır, Almadım	53	70,7

*Engelli Raporu, Keçiören Vakfı, Sağlık Bakanlığı, Sosyal Hizmetler. **Maddi Sebepler, Yakının Vefatı, Duygusal Sebepler, Şiddet, Sağlık Sebepleri, Huzursuzluk, Takıntılar, Ailevi Sebepler

Hastalardan 29'unun (%38,6) yeni tanı aldığı, 24'ünün (%32,0) 1-6 ay süredir tedavi gördüğü belirlenmiştir. Hastalardan 64 kişinin (%85,3) tedavi masrafları için destek almadığı, 35 hastanın (%47,7) hastalığına uyum sağladığı, 57 hastanın (%76,0) hastalığını uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık olarak gördüğü, 40 hastanın (%53,3) stresli bir yaşama sahip olduğu belirlenmiştir. Hastalıkla ilgili 53 hastanın (%70,7) psikolojik destek almadığı belirlenmiştir.

Tablo 3. Distres Termometresine Göre Stresin Ana Neden/Nedenleri

Değişken*	N	%
Günlük Yaşam Sorunları		
Barınma	8	26,7
Sosyal Güvence	4	13,2
İş ya da Okul	8	26,7
Ulaşım	5	16,7
Çocuk Bakımı	5	16,7
Ailevi Sorunlar		
Eş	7	30,4
Çocuklar	16	69,6
Duygusal Sorunlar		
Üzüntü	35	32,3
Hüzün	26	24,1
Depresyon	18	16,7
Sinirlilik	29	26,9
İnançla İlgili Sorunlar		
Tanrı ile İlgili	3	25,0
İnanç Yitimi	2	16,7
Diğer Sorunlar	7	58,3
Bedensel Sorunlar		
Ağrı	21	7,3
Bulantı	32	11,1
Yorgunluk	28	9,8
Uyku	18	6,3
Gezinti	14	4,9
	17	5,9

Banyo	Yapma	16	5,6
Giyinme		13	4,5
Nefes Darlığı		21	7,3
Ağız Yaraları		15	5,2
Yemek Yeme		17	5,9
Hazımsızlık		8	2,8
Kabızlık		19	6,6
İdrar Sorunları		12	4,2
Ateş		7	2,4
Ciltte Kuruma Kaşıntı		12	4,2
Burun Tıkanıklığı		12	4,2
El-Ayak		5	1,8
Karıncaalanması			
Şişkinlik Hissi			
Cinsel Sorunlar			

*Distres termometresi sorularına birden fazla cevap verilebildiği için “n” değişmiş ve yüzdelere bu “n” üzerinden hesaplanmıştır.

Hastaların en sık yaşadığı günlük yaşam sorununun 8’er kişiyle (%26,7) barınmak ve iş ya da okul olduğu, ailevi sorunun çocukları (%69,4) olduğu, duygusal sorunların 35 kişiyle (%32,3) üzüntü olduğu, inançla ilgili sorunun 7 hastanın (%58,3) diğer sorunlar olduğu, bedensel olarak en sık yaşanan sorunun 32 kişiyle (%11,1) bulantı ve 28 kişiyle (%9,8) yorgunluk olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Kişisel Bilgilerin HAD Ölçeği Açısından Karşılaştırılması

Değişken	N=75	Anksiyete Alt Boyutu	Depresyon Alt Boyutu
Yaş			
18-35 Yaş	26	6,65±3,39	7,62±3,63
36-60 Yaş	30	6,40±4,27	7,57±4,66
60 Yaş Üzeri	19	5,94±3,84	7,21±3,51
İstatistiksel Analiz* Olasılık		F=0,183 p=0,833	F=0,063 p=0,939
Cinsiyet			
Bayan	35	7,97±4,05	8,23±3,81
Erkek	40	4,98±3,04	6,85±4,09
İstatistiksel Analiz Olasılık		t=3,579 p=0,001	t=1,502 p=0,137
Eğitim Durumu			
Okur-yazar ve Altı	8	7,88±5,69	8,50±4,10
İlk-Ortaokul	41	6,24±3,54	7,59±4,29
Lise	16	6,56±3,95	7,88±3,14
Üniversite	10	5,40±3,27	5,70±3,89
İstatistiksel Analiz Olasılık		F=0,643 p=0,590	F=0,892 p=0,450
Meslek**			
Emekli	9	3,89±3,76	4,56±3,81
İşçi	7	5,29±2,29	6,14±2,27
Serbest Meslek	14	6,00±3,37	7,50±4,20
Çalışmıyor	42	7,40±3,98	8,26±4,03
İstatistiksel Analiz Olasılık		F=2,427 p=0,056	F=1,965 p=0,109
Medeni Durum			
Evli	55	6,35±3,56	7,58±3,91

Bekar	11	6,27±4,17	7,09±4,23
Dul/Boşanmış	9	6,67±5,34	7,44±4,67
İstatistiksel Analiz Olasılık		F=0,031 p=0,970	F=0,068 p=0,934
Çocuk Sayısı			
0	16	6,25±4,16	6,44±4,03
1 Çocuk	5	5,20±0,83	6,80±3,27
2 Çocuk	18	6,50±3,98	7,89±3,91
3 ve Üzeri Çocuk	36	6,53±3,95	7,86±4,17
İstatistiksel Analiz Olasılık		F=0,181 p=0,909	F=0,572 p=0,635
Sigara/Alkol Kullanımı			
Hayır	54	6,54±4,09	7,78±4,24
Evet	21	5,95±3,14	6,76±3,27
İstatistiksel Analiz Olasılık		t=0,590 p=0,557	t=0,988 p=0,326

*Parametrik dağılıma sahip olan yöntemler için iki bağımsız grup karşılaştırmasında Independent-Sample t test (t değeri); üç veya daha fazla bağımsız grup için ANOVA (F değeri) yöntemi kullanılmış ve ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir.
**Memurların örnek sayısı (n=3) düşük olduğundan analize dahil edilmemiştir.

Hastaların cinsiyetlerine göre anksiyete alt boyutundan alınan puanlar

Tablo 5. Hastalıkla İlgili Bilgilerin HAD Ölçeği Açısından Karşılaştırılması

Ölçekler (N=75)	Distress Termometresi	HAD Ölçeği	
		Anksiyete Alt Boyutu	Depresyon Alt Boyutu
Distress Termometresi	#	r=0,367 p=0,001	r=0,268 p=0,020
Anksiyete Alt Boyutu	#	#	r=0,561 p=0,000
Depresyon Alt Boyutu	#	#	#

*Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Distres termometresi ile anksiyete alt boyutu arasında pozitif yönlü, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,367; p=0,001).

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (t=3,579; p=0,001). Bayanların anksiyete puan ortalamasının, erkeklerin anksiyete puan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Diğer değişkenler açısından HAD ölçeğinden alınan puanlar açısından farklılık yoktur (p>0,05).

Distres termometresi puanı zayıf derecede arttıkça, anksiyete alt boyutu da zayıf derecede artacaktır; aynı şekilde anksiyete alt boyutu zayıf derecede arttıkça, distres termometresi puanı da zayıf derecede artacaktır.

Distres termometresi ile depresyon alt boyutu arasında pozitif yönlü, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,268$; $p=0,020$). Distres termometresi puanı zayıf derecede arttıkça, depresyon alt boyutu da zayıf derecede artacaktır; aynı şekilde depresyon alt boyutu zayıf derecede arttıkça, distres termometresi puanı da zayıf derecede artacaktır.

Anksiyete alt boyutu ile depresyon alt boyutu arasında pozitif yönlü, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,561$; $p=0,000$). Anksiyete alt boyutu orta derecede arttıkça, depresyon alt boyutu da orta derecede artacaktır; aynı şekilde depresyon alt boyutu orta derecede arttıkça, anksiyete alt boyutu da orta derecede artacaktır.

Tablo 6. Ölçeklere İlişkin Bilgiler

Ölçek	N=75	%
Distress Termometresi Puanı		
<4	23	30,7
≥4	52	69,3
HAD-Anksiyete Puanı		
<10	58	77,3
≥10	17	22,7
HAD-Depresyon Puanı		
<7	28	37,3
≥7	47	62,7

Ölçeğe ait bulguların değerlendirilmesinde 52 hastanın (%69,3) yüksek stres (≥ 4) yaşadığı, 23 hastanın (%30,7) düşük stres (< 4) yaşadığı belirlenmiştir.

HAD-Anksiyete alt boyutu açısından 58 hastanın (%77,3) anksiyete puanının 10'dan az olduğu, 17 hastanın (%22,7) 10 ve üzeri olduğu belirlenmiştir. HAD-Depresyon alt boyutu

açısından 28 hastanın (%37,3) depresyon puanının 7'den az olduğu, 47 hastanın (%62,7) 7 ve üzeri olduğu belirlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Araştırmamızda katılımcıların distres düzeyi, distres termometresi ölçeğine göre %69,3'ü 4 ve üzeri puan almış olup ve distres yaşamakta iken %30,7'si düşük düzeyde stres yaşadığını belirtmiştir. Bultz ve Carlson (2006), kanserli hastalarda distres düzeyinin %70'e kadar çıkabildiğini belirtmişlerdir. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada (Musiella ve ark, 2017), tarama aracı olarak DT (Distres Termometresi) ve klinik görüşmeler kullanılmıştır. 68 katılımcının %40'ı yüksek distres bildirmiştir. DT'de bulunan problem listesinde bütün hastalar fiziksel problem yaşadıklarını bildirmiştir ve hastaların %72'si duygusal problemler bildirmiştir. Ülkemizde Özalp ve ark (2007) yaptığı çalışmada, kanser türü gözetmeksizin hastaların %59,3'nün distres yaşadığı bildirilmiştir. Özbaş'ın (2008) çalışmasında ise hastaların distres yaşama durumları %70,4'tür.

Araştırmamızda distresin ana nedenleri distres termometresi ölçeğine göre; birinci sırada fiziksel sorunlar kısmı, ikinci sırada ise duygusal sorunlar kısmıdır. Özalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim araştırmamızla aynı doğrultuda en fazla sorun yaşanan alan birinci sırada fiziksel sorunlar ikinci sırada ise duygusal sorunlar olduğu bildirilmiştir. Özbaş'ın çalışmasında birinci sırada duygusal sorunlar, ikinci sırada fiziksel sorunlar olduğu bildirilmiştir. Musiella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bütün katılımcılar fiziksel sorun bildirmiştir ve hastaların %72'si de duygusal sorunlar bildirmiştir.

Çalışmamızda en az sıklıkta bildirilen sorun fiziksel sorunlar başlığındaki cinsel sorunlardır.

Katılımcıların sadece 5 tanesi işaretlemiştir ve %1,8 oranındadır. Bu oran hastaların cinsel sorunlarını paylaşmakta sıkıntı yaşadıklarını ve bu konuya değinmek istemediklerini düşündürmektedir. Benzer şekilde en az sorun bildirilen alanlardan diğeri de dini inançlar bölümüdür. Kanser tanısına sahip olmak kişinin inancını olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hastalığın varlığı Tanrı'ya karşı öfke ve isyan duygularını uyandırabileceği ve Tanrı'dan uzaklaştırabileceği gibi tam tersi bir etki ile Tanrı ile pazarlık içinde kendini bularak iyileşme umudunu artırabilir ve böylece hasta kendini manevi olarak rahatlatılabilir. Her iki durumda da olumlu veya olumsuz, hastalar Tanrı'nın rolünün büyük olduğunu düşünerek bu konuya değinmekten kaçınmış olabilir veya dini inançlarının ne yönde olduğunu sorgulanmasını hoş karşılamadıkları için yaşadıkları sıkıntıyı çok fazla bildirmek istememiş olabilirler.

Araştırmamızda, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğine göre, hastaların %22,7'si HAD-Anksiyete alt boyutu açısından 10 ve üzeri puana sahiptir. HAD-Depresyon alt boyutu açısından ise %62,7'sinin 7 ve üzeri puan aldığı tespit edilmiştir. Hastaların klinik tanısının, evresinin, hastalığa uyum sağlama durumlarının, stresli bir yaşama sahip olma durumunun ve hastalıkla ilgili psikolojik bir destek alma durumunun HAD ölçeğinden alınan puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Distres termometresi ile anksiyete alt boyutu arasında pozitif yönlü, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,367$; $p=0,001$). Distres termometresi puanı zayıf derecede arttıkça, anksiyete alt boyutu da zayıf derecede artacaktır; aynı şekilde anksiyete alt boyutu zayıf derecede arttıkça, distres termometresi puanı da zayıf derecede artacaktır. Distres termometresi ile depresyon alt boyutu arasında pozitif yönlü, zayıf derecede ve istatistiksel olarak

anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,268$; $p=0,020$). Distres termometresi puanı zayıf derecede arttıkça, depresyon alt boyutu da zayıf derecede artacaktır; aynı şekilde depresyon alt boyutu zayıf derecede arttıkça, distres termometresi puanı da zayıf derecede artacaktır.

Avusturalya'da (Cliton-McHarg ve ark.,2014) hematolojik kanserli hastaların anksiyete ve depresyon prevalansını belirlemek amacıyla üç hematoloji kliniğinde ayaktan tedavi gören hastalarda HADS ölçeği kullanılarak yapılan çalışmada; 304 katılımcının %27'sinde anksiyete, %17'sinde depresyon bildirilmiştir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada (Bergerot ve ark.,2015) hematolojik kanserli hastalarda distres, anksiyete ve depresyon seyrinin hastaların cinsiyetleri ve neoplazm dereceleriyle arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma, 104 hematolojik kanseri hastadan oluşmuştur ve kohort yöntemiyle prospektif olarak yapılmıştır. Hastalar kemoterapi kürlerini alırken kemoterapi tedavisinin başlangıcı (T1), kemoterapi tedavisinin ortası (T2) ve tedavi bitimi (T3) olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme aracı olarak DT (Distres Termometresi) ve HAD (Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği) kullanılmıştır. Yüksek derecede distres yaşayan hastaların oranı tedavinin başından sonuna kadar azalmıştır. T1'de hastaların %50'sinde distres, %47,1'inde anksiyete ve %26'sında depresyon belirtilmiştir. T2'de distres yaşayan hastaların anksiyete oranı %60,8 ve depresyon oranı %48,5 azalmıştır. T1'den T3'e kadar toplamda %80'e yakın azalma olmuştur. En sık fiziksel ve duygusal sorular bildirilmiştir. Cinsiyet ve fiziksel problemler arasında belirgin bir etkileşim bulunmuştur. Literatürde distres puanı ile anksiyete ve depresyon arasından anlamlı bir farklılık vardır. Distres arttıkça anksiyete ve depresyon da artmaktadır. Genellikle distres puanı yüksek olanların anksiyete puanları depresyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bizim

araştırmamızda ise distres puanı yüksek olanların depresyon oranları (%62,7) anksiyete oranlarından (%22,7) daha yüksek bulunmuştur.

Hastaların cinsiyetlerine göre anksiyete alt boyutundan alınan puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=3,579$; $p=0,001$). Bayanların anksiyete puan ortalamasının, erkeklerin anksiyete puan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bulunan bu sonuç literatürle uyumludur. Literatür incelendiğinde kadınların erkeklere göre anksiyete seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Scheier ve ark. 2004, Pandey ve ark 2006, Wellisch ve ark 1999). Ülkemizde Tokgöz ve ark. (2008), kanser hastalarında depresyon varlığını %22 olarak saptamış ve kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmaya yalnızca Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Ayaktan Kemoterapi Ünitesi'ne kemoterapi almak için başvuran ve yetişkin hematoloji servisinde yatışı olan hastaların alınması bu araştırmanın sınırlılığıdır. Bu nedenle araştırmanın sonuçları yalnızca Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Ayaktan Kemoterapi Ünitesi'ne kemoterapi almak için başvuran ve yetişkin hematoloji servisinde yatışı olan hastalara yöneliktir. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar tüm kemoterapi alan kanser hastalarına genelleme yapılamaz. Bu çalışmada depresyona direkt etki edecek bir faktör olan komorbiditenin değerlendirilmemiş olması çalışmanın zayıf yönleri arasındadır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, hematolojik kanser tanılı ve kemoterapi tedavisi görmekte olan hastalarda distres, anksiyete ve depresyon

seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hastaların büyük çoğunluğu tanı anından tedavi süreci boyunca distres yaşamaktadır. Hastaların distresi artıkça anksiyete ve depresyon seviyeleri de artmaktadır. Böylece hastaların fiziksel ve emosyonel yakınmaları artmakta, tedaviye uyumu zorlaşmakta, hastane yatış süreleri artmakta, hastanın yaşam kalitesi azalmaktadır. Buna bağlı olarak hem tedavi maliyetleri hastanede uzun süre kalmaya bağlı hem de enfeksiyon riskleri de artmaktadır.

Tanı anından terminal döneme dek hastaların psikolojik sıkıntı yaşadıkları bilinmektedir. Normal sürecin dışındaki psikolojik bozulmalar sağlık ekibi tarafından gözlenmeli ve tespit edilmelidir. Kanser tanısı almış tüm hastalar için psikiyatri konsültasyonu istemenin ve liyezon boyutunun sürdürülmesinin mümkün olmadığı, kanser gibi kronik hastalıklarda beklenen doğal olarak kabul edilensüreçlerin psikolojik bozukluklardan ayırt edilmesi için konsültasyon liyezon ekibininüyelerinden konsultan liyezon psikiyatri hemşirelerinin çalışan ekibe, özelliklede hemşirelere eğitim ve destek vermesi gerekmektedir. Psikolojik sıkıntı yaşayan hastaların gözden kaçmaması, tespit edilmesi ve yönlendirilmesi açısından ve nicel olarak ölçülebilecek zaman almayan tarama ölçekleriyle hastaların rutin olarak taranması literatür ışığında önerilmektedir.

6.KAYNAKÇA

1. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R, et al. Quality of life following bone marrowtransplantation: findingsfrom a multicentrestudy. Br J Cancer 1995;71(6):1322-9.
2. Aydemir, Ö. (1997). Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi, 8(4): 280-287.
3. Boyes A., D'este C., Carey M., Lecathelinais C., Örgis A. (2013) How does the Distress

- Thermometer compare to the Hospital Anxiety and Depression Scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *SupportCareCancer* 21:119–127
4. Bultz B D, Holland J C. (2006) Emotional distress in patients with cancer: The sixth vital sign. *Community Oncology*; 3 (5) 311-314.
 5. Bultz B D, Carlson E L., (2006) Emotional Distress: The Sixth Vital Sign-Future Directions In Cancer Care. *Psycho-Oncology* 15: 93–95.
 6. Çapar S. (2010) Kemoterapi Gören Kanserli Hastalarda Ağrı ile Anksiyete Ve Depresyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne.*
 7. Giraldi T, De Vanna M, Malagoli M et al. (2007) Mental adaptation to cancer: depression and blood platelet monoamine oxidase activity in breast cancer patients. *Anticancer Research*; May-Jun. 27 (3b).
 8. Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ (2009) What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *SupportCareCancer* 17:1117–1128
 9. Karahan B. (2011) Multipl Miyelomlu Türk Hastalarda EORTC QLQ Kullanılarak Hayat Kalitesi Değerlendirilmesi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Edirne.*
 10. Karakaş S. (2007). Kanser Hastalarının Hastalığı Değerlendirme Biçimlerinin Anksiyete Depresyon Ve Yaşam Kalitesine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.*
 11. Kulaksızoğlu IB., Olgun T., Kaçmaz Z., Akkaş S., Özkan S. (1999) Hematolojik Kanserlerde Psikiyatrik Bozuklukların Değerlendirilmesi Ve Uyum Bozuklukları. *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi BD., İstanbul. Türk Onkoloji Dergisi.* 1999, Cilt 14, Sayı 2, Sayfa(lar) 080-085
 12. Nalepa P. (1996) Level of Anxiety in Patients with Lung Cancer. *Pneumonol Alergol Pol*; 64: 315-22.
 13. Öz F. (2004) Anksiyete ve korku. *Sağlık Alanında Temel Kavramlar. İmaj İç ve Dış Ticaret AŞ, Ankara* 157-179.
 14. Özalp E, Cankurtaran E S, Soygür H. Geyik Özdemir P, Jacobsen P B, Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. *Psycho-Oncology* 2007; 16(4): 304–11.
 15. Özbaş AA. (2008) Meme Kanseri Hastalarının Distres Ve Algılanan Sosyal Destek Düzeylerinin Belirlenmesi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı, Yüksek Lisans Tezi, Kasım; Ankara*
 16. Rankin NM, Barron JA, Lane LG, Mason CA, Sinclair S, Bishop JF (2011) Psychosocial oncology services in New South Wales. *Aust Health Rev* 35:156–163
 17. Roth A J, Kornblith A B, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland J C. (1998) Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer*; 82: 1904–1908.
 18. Tokgöz G., Yalug İ., Yazıcı A., Uygun K., Aker T. (2008). Kanser hastalarında majör depresyon yaygınlığı ile ilişkili etmenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 9:59-66.
 19. Pandey M., Sarita GP., Devi N., et al. (2006). Distress, anxiety and depression in cancer patients undergoing chemotherapy. *World J of Surgical Oncology* 4:68.
 20. Wellisch DK., Hoffman A., Goldman S., et al. (1999). Depression and Anxiety symptoms in women at high risk for breast cancer: pilot study of a group intervention. *Am J Psychiatry* 156:1644-1645.
 21. Scheier AM., Williams SA. (2004). Anxiety and quality of life of women who receive radiation or chemotherapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum* 31(1):127-130.
 22. Clinton-McHarg T., Corey M., Sanson-fisher R., Tzelepis F., Bryant J., Williamson A. (2014). Anxiety and depression among hematological cancer patients attending treatment centers: Prevalence and predictors. *Journal of affective disorders* 165,176-181. Australia.
 23. Musiello T., Dixan G., O'connor M., Cock D., Miller L., Petterson A., Saunders C., Joske D., Jhonson C. (2017). A pilot study of routine screening for distress by a nurse and psychologist in an outpatient hematological oncology clinic. *Applied Nursing Research* 33:15-18. Australia.
 24. Volmer TC., Wittmann M., Schweiger C., Hiddeman W. (2011). Preoccupation with death as predictor of psychological distress in patients with hematological malignancies. *European Journal of Cancer Care* 20:403-411. Germany.
 25. Bergerot DC., Clarck KL., Nanino A., Waliany S., Busa MM., Loscalzo M. (2015). Course of



distress, anxiety and depression in
hematological cancer patients: association between
gender and grade of neoplasm.
Palliative and supportive care 13:115-123. Brazil.

26. Fang C.-K., Chang M.-C., Chen P.-J., Lin C.-C.,
Chen G.-S., Lin J., Hsieh R.-L., Chang Y.-F.,

Chen H.-W., Wu C.-L., Lin K.-C., Chiu YU-J.,
Li Y.-L. (2014). A correlational study of
suicidal ideation with psychological distress,
depression and demoralization in
patients with cancer. Supportive care cancer 22:2165-
3174. Taiwan.

Alternative Treatment Option Therapeutic Apheresis Diagnosis and Clinical Approach 5 Year Experience

Alternatif Bir Tedavi Seçeneği Terapötik Aferez Tanı ve Klinik Bazlı Yaklaşım 5 Yıllık Deneyim

Mehmet Hilmi Doğu¹, Sibel Kabukcu Hacıoğlu²

¹İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği İstanbul

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Denizli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.03.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 15.05.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.86158

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Terapötik aferez işlemi kanda bulunun ve hastalık nedeni olduğu düşünülen patolojik maddelerin özel işlemler ve gerekli replasman sıvıları kullanılarak uzaklaştırma işlemidir. Terapötik aferez hematolojik, nörolojik, nefrolojik, romatolojik, dermatolojik ve metabolik bozukluklar gibi birçok endikasyon listesine sahiptir. Güncel pratikte özellikle aferez ünitesi olmayan kliniklerde göz ardı edilebilen terapötik aferez işleminin farkındalığını arttırmak adına 5 yıl süre ile terapötik aferez ünitesi bünyesinde yapılan işlemleri ve özellikleri ile birlikte incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırmamız retrospektif olarak hastanemiz aferez ünitesinde farklı kliniklerden hastalara uygulanan terapötik aferez işlemlerine ait 5 yıllık veriler kullanılarak yapılmıştır. Yapılan işlemler tanı bazlı ve klinik bazlı gruplara ayrılarak incelenmiştir.

BULGULAR: Klinik bazlı inceleme yapıldığında en fazla hematoloji bölümü bünyesinde terapötik aferez işlemi uygulanmıştır. İkinci sırada nefroloji bölümü yer almakta olup bunu yoğun bakım ve nöroloji klinikleri takip etmektedir. Tanı bazlı inceleme yapıldığında ise ilk sırada hematolojik hastalıklar yer alırken bunu takiben nefrolojik, nörolojik ve romatolojik hastalıklar gelmektedir. Yapılan işlemler koyulan endikasyonlara göre değişim göstermektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, terapötik aferez işlemi günümüzde giderek artan bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Daha öncesinde destek veya yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olan terapötik aferez işlemi günümüzde yeni geliştirilen teknik donanımlar sayesinde hastalık spesifik işlemlerin yapılabilmesi nedeniyle ana tedavinin bir parçası olma yolunda ilerlemektedir. Bu nedenle klinikler ile aferez ünitelerinin birlikte ortak hareket etmesine ve multidisipliner konseylerin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aferez çeşitleri, Plazmaferaz, Terapötik aferez

ABSTRACT

INTRODUCTION: Therapeutic apheresis is a procedure, which removes pathologic substances, that are the causes of the diseases in the plasma of patients, by separation of plasma from the blood and exchange it with replacement fluid via special technics. Therapeutic apheresis is indicated in a number of hematologic, neurologic, nephrologic, rheumatologic, dermatologic and metabolic disorders. In order to increase the awareness of the therapeutic apheresis process which can be overlooked in the current practice, especially in the clinics which do not have the apheresis unit, we examined the procedures and technics carried out within the therapeutic apheresis unit of our hospital.

METHODS: Our study was performed retrospectively using 5 years data of therapeutic apheresis treatments applied to the patients from various clinics, in our hospital apheresis unit. The procedures performed were investigated according to the diagnosis of the patients and the departments whose patients were applied the procedure.

RESULTS: Therapeutic apheresis treatment was applied mostly in the hematology department when compared with other clinics. Respectively, nephrology, intensive care unit and neurology departments were the other clinics whose patients needed therapeutic apheresis treatment frequently.. When a diagnosis-based examination was performed, hematological diseases were in the first place, subsequently followed by nephrological, neurological and rheumatologic diseases. The procedures performed varied according to the indications.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Therapeutic apheresis, which has been previously used as a supportive or adjunctive treatment option, is now becoming a part of the main treatment due to the availability of disease-specific

treatments through newly developed technical equipments. For this reason, there is a need for coordination of multidisciplinary councils with the cooperation of clinics and apheresis units

Keywords: Apheresis types, Plasmapheresis, Therapeutic apheresis

Giriş:

Aferez kelime olarak ayırmak uzaklaştırmak anlamına gelmektedir. Gönüllü vericilerden daha konsantre kan komponentleri elde etmek üzere kullanılması donör aferezi olarak tanımlanmaktadır (1). Terapötik aferez ise tedavi amacıyla kanda bulunun istenmeyen unsurların özel işlemler ve gerekli replasman sıvıları kullanılarak uzaklaştırma işlemidir. Bu konuda ilk uygulamalar 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Manuel aferez yöntemleri ile başlayan işlemler, günümüzde devamlı akımın kullanılması ile kolay uygulanabilir hale gelmiştir (2).

Terapötik aferez işlemi ilk planda hematolojik hastalıklarla ile birlikte anılmakla birlikte nöroloji, romatoloji, nefroloji, yoğun bakım üniteleri gibi farklı birçok klinikte farklı tanılarda kullanılmakta ve bazı durumlarda hayat kurtarıcı olabilmektedir (3-5). Bir tedavi seçeneği olarak kullanılan terapötik aferez özellikle büyük moleküler ağırlıklı maddeleri (immünkompleksler, endotoksinler ve lipoproteinler gibi) plazmadan temizlemek amacıyla kullanılmaktadır. Terapötik aferez işlemi esnasında farklı filtrasyon teknikleri tercih edilmekte olup, birçok endikasyonda kullanım alanı bulmaktadır. Tercih edilen teknikler açısından çalışmalar olmakla birlikte üstünlükleri konusunda klinik çalışmalar sınırlıdır. Hangi hastalıkta hangi işlemin daha

etkin olacağının net bir şekilde seçilebilmesi için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (6). Bu bilgiler ışığında güncel pratikte özellikle aferez ünitesi olmayan hastanelerde göz ardı edilebilen terapötik aferez işleminin farkındalığını arttırmak adına 5 yıl süre ile terapötik aferez ünitesi bünyesinde yapılan işlemleri, tanıları ve takip edildikleri klinikleri birlikte incelemeyi amaçladık.

Yöntem:

Araştırmamız, retrospektif olarak üniversite hastanesi aferez ünitesinde farklı kliniklerde ve farklı tanılarla uygulanan terapötik aferez işlemlerine ait 5 yıllık veriler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmamızın herhangi bir hasta bilgisi içermemesi, kan örneği alınmaması, laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmemesi, anket yapılmaması nedeniyle onam formu bulunmamaktadır. Yapılan işlemler tanı bazlı ve takip edilen klinik bazlı gruplara ayrılarak incelenmiştir.

Bulgular:

Hematoloji bölümü bünyesinde hizmet veren aferez ünitesi tarafından yapılan 5 yıllık işlemler incelendiğinde tüm hastaların işlem yapılmadan önce bir hematoloji uzmanı tarafından değerlendirildiği görülmüştür. Klinik bazlı inceleme yapıldığında en fazla hematoloji bölümü

bünyesinde terapötik aferez işlemi uygulanmıştır. İkinci sırada nefroloji bölümü yer almakta olup bunu yoğun bakım ve nöroloji klinikleri takip etmektedir. Genel bakıldığında ise yoğunluğun dahili branşlarda olduğu görülmektedir (Tablo 1). Tanı bazlı inceleme

yapıldığında ise ilk sırada hematolojik hastalıklar yer alırken bunu takiben nefrolojik, nörolojik ve romatolojik hastalıklar gelmektedir (Tablo 2). Yapılan işlemler koyulan endikasyonlara göre değişim göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 1: Terapötik aferez işlemi uygulanan klinikler

Klinik adı	Yapılan hasta sayısı
Hematoloji	132
Nefroloji	29
Yoğun bakımlar	21
Nöroloji	17
Romatoloji	15
Kemik iliği ve Organ nakli	11
Çocuk Nefroloji	4
Endokrinoloji	4
Dermatoloji	4
Diğer	12
(Gastroenteroloji, Kardiyoloji, Onkoloji, vb)	
Toplam	249

Tablo 2: Terapötik aferez işlemi uygulanan tanıları

Tanı	Yapılan hasta sayısı
Multiple Myeloma/WaldenS. Mak.	71 (68/3)
TTP/aHÜS	52
Nörolojik Hastalıklar	17
(Myasteni Graves, Guillan Barre, Multiple Sklerozis, CIDP, Transvers myelit, Otoimmün ensefalit)	
Lökoferez (AML, KLL)	14
Hiperbilirubinemi	14
Glomerulonefritler	12
Vaskülitler	12
Otoimmun Hemolitik Anemi	10
Wegener	9
HELLP	7
Hiperlipidemi	6
SLE	5

Toksik Epidermal Nektolizis (TEN)	3
Paraneoplastik Sendromlar	3
Hipertiroidi	3
Soğuk Aglutinin	2
Diğer	9
(Pemfigus, Allogreft rejeksiyon, Goodpasture, Sucid, Viral uzaklaştırma vs.)	
Toplam	249

Tablo 3: Terapötik aferez amaçlı yapılan işlemler

İşlem adı	Yapılan hasta sayısı
Terapötik Plazma Değişimi	204
Çift Filtrasyon Plazma Değişimi	16
İmmunoadsorbsiyon	14
Lökoferez	10
Ekstrakorporal Fotoferaz	2
Seçici Plazma Değişimi	2
Terapötik Eritrosit Değişimi	1
Toplam	249

Tartışma:

Aferez kelimesi yunan dilinden köken almakta olup ayırmak çıkarmak anlamına gelmektedir. Kan ürünü elde etmek amacıyla kullanılabileceği gibi bu işlemin tedavi amaçlı yapılması durumunda terapötik aferez olarak adlandırılmaktadır. Terapötik aferez işleminde kullanılan teknik ve tercih edilen replasman sıvısına göre farklı tanımlamalar yapılmaktadır. Sıklıkla karşımıza çıkan ve terapötik aferez denince ilk akla gelen plazmaferez işleminde

öncelikle antikorlar olmak üzere plazmada bulunan zararlı bileşenin vücuttan uzaklaştırılması hedeflenmektedir. Tedavi amacıyla yapılması nedeniyle de terapötik plazma değişimi olarak da adlandırılabilmektedir. İşlemin yapılmasına sebep olan hastalığa göre ve hastanın klinik durumuna göre replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma, albumin yada farklı bileşenler tercih edilebileceği gibi replasman sıvısı kullanılmadan da yapılabilmektedir (7).

Hematoloji pratiğinde terapötik aferez kullanımı birçok farklı tanıda karşımıza çıkmaktadır. Özellikle trombotik trombositopenik purpura, hiperviskositeye neden olabilecek multipl myelom ve waldenström makroglobulinemisi, lökostat semptomlarının eşlik ettiği lökosit yükseklikleri, standart tedavilere yanıtızsız immun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıklar ve orak hücreli anemi krizleri, transplant ilişkili komplikasyonlar ve nefroloji ile iş birliği içinde takip edilen atipik hemolitik üremik sendrom dahil sayılabilecek bir çok farklı durumda kendine yer bulmaktadır (8). 5 yıllık verilemizi incelediğimizde en fazla işlemin hematoloji kliniği tarafından yapıldığı görülmektedir. Hematolojik hastalıklar içinde de ilk sırayı multipl myelom/waldenström makroglobulinemisi almaktadır. Bunu TTP/aHUS ve akut myeloid lösemi ve kronik lenfositik lösemi nedeniyle yapılan lökoferez takip etmektedir. Hematoloji kliniği bünyesinde yer alan kemik iliği nakil ünitesinde yapılan allojenik nakil sayısının az olması ve buna bağlı olarak takip edilen graft versus host hastalığının az olması nedeniyle hematolojik hastalıklar ile ilişkili ekstrakorporal fotoferez yapılmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca kliniğin bulunduğu bölge nedeniyle orak hücreli anemi sıklığı az olması ve aynı şekilde yapılan allojenik nakil sayısının az olmasından dolayı (ABO uyumsuz nakil açısından) terapötik eritrosit aferez yapılma oranının çok düşük olduğu görülmüştür.

Terapötik aferez nörolojik hastalıkların tedavisinde yer almakta olup özellikle Guillain

Barre Sendromu ve Myastenia Gravis tanılarında yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmekle birlikte günümüzde ana tedavinin bir parçası olarak yerini almıştır (9,10). Çalışma verilerimizden de anlaşıldığı gibi güncel kabul görmüş endikasyonlarda nöroloji kliniğinde kullanım alanı bulmuştur.

Otoimmun hastalıklar, romatolojik hastalıklar, vaskülit ve glomerulonefrit gibi bazı hastalık gruplarında da immunsupresif tedaviler ile yeterli yanıt alınamaması durumunda tedaviye terapötik aferez işlemi eklenebilmektedir. Bazı gruplarda özellikle immunabsorbsiyon tekniği sıkça kullanılmaktadır (11-13). Çalışma verilemizde de kullanım sıklığı açısından hematolojik ve nörolojik hastalıklardan sonra yerini aldığı görülmektedir. Terapötik aferez nakli kolaylaştırmak amacıyla solid oran nakli planlanan hastalarda destek tedavisi olarak sıkça kullanılabilmektedir (14,15). Hastanemiz bünyesinde karaciğer nakil merkezi olmaması renal transplantın sayıca az yapılması nedeniyle nakil öncesi ve sonrası dönemde sıkça kullanılabilen terapötik aferezin hiç yapılmadığı sadece hiperbilirubinemisi olan bazı hastalarda nedeniyle destek amaçlı yapıldığı görülmüştür.

Sonuç olarak, terapötik aferez işlemi günümüzde giderek artan bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Daha öncesinde destek veya

yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olan terapötik aferez işlemi günümüzde yeni geliştirilen teknik donanımlar sayesinde hastalık spesifik işlemlerin yapılabilmesi nedeniyle ana tedavinin bir parçası olma yolunda ilerlemektedir. Bu nedenle uygun hastaların seçilmesi ve uygun işlemin yapılabilmesi adına klinikler ile aferez ünitelerinin birlikte ortak hareket etmesine ve multidisipliner konseylerin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir

Teşekkür: Terapötik aferez ekibinde yer alan Kübra Uçar, Ekrem Özdemir ve Özkan Tekeci'ye teknik desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Referanslar:

1. Petil NB. Donör aferezi. Hematolog 2015;5:319-324.
2. Öngören S. Terapötik aferez uygulamaları. Herkes için transfüzyon tıbbı Sempozyum dizisi. 2005;44:189-201.
3. Kaya E, Keklik M, Sencan M, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases : multicenterretrospective analysis. Transfus Apher Sci. 2013;48(3):349-352.
4. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci. 2013 Jun;48(3):353-358.

5. Li QY, Yu F, Zhou FD, Zhao MH. Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy: A Case Series Study. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(18):e3595.
6. Kozanoglu I, Solmaz S. Terapötik plazma değişimi veya filtrasyon plazmaferezi: Ne zaman hangisini tercih edelim?. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):1-4.
7. Kaynar L. Terapötik aferezde prosedür ve komplikasyonlar. Hematolog 2015;5:325-334.
8. Özgür G, Nevruz O. Erişkin hematolojik hastalıklarda terapötik aferez uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):69-74.
9. Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. J Neuroimmunol 2011;231:61-69.
10. Gwathmey K, Balogun AR, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. J Clin Apher 2014;29(4):211-219
11. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. J Clin Apher 2000;15:18-27.
12. Zeuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2002;39(1):28-35.
13. Yıldız F. Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda terapötik aferez. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):83-89.
14. Heeger PS, Dinavahi R. Transplant immunology for non-immunologist. MMt Sinai J Med 2012;79(3):376-387.
15. Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody mediated kidney rejection. J Clin Apheresis 2012;27(4):173-177.

Breast cancer or an insidious disease? Idiopathic granulomatous mastitis, its ultrasonographic, dynamic contrast-enhanced MR and diffusion MR characteristics with a literature review

Meme kanseri mi yoksa benign bir antite mi? İdyopatik granülomatöz mastit; Ultrason, difüzyon MR ve dinamik kontrastlı MR özellikleri ve literatür derlemesi

Şehnaz Tezcan¹, Funda Ulu Öztürk¹, Nihal Uslu¹, Eda Yılmaz Akçay²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.09.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 05.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.97268

ÖZET

Giriş: İdyopatik granülomatöz mastit, radyolojik olarak meme kanserini taklit edebilen, nadir görülen, benin iltihabi bir meme hastalığıdır. Ultrason ve manyetik rezonans bulguları tanıda yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada idyopatik granülomatöz mastitin ultrason, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı MR bulgularını irdelemeyi amaçlamaktayız.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 12 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara ultrason, difüzyon ağırlıklı MR ve dinamik kontrastlı MR tetkikleri uygulanmıştır. Lezyonların morfolojik özellikleri, görünür difüzyon katsayıları ve zaman-sinyal intensite eğrileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ultrason ve MR incelemesinde hastalarda heterojen kitleler ve bunlara eşlik eden dilate duktal yapılar izlenmiştir. Dinamik kontrastlı MR'da; lezyonlar içerisinde kitlesel kontrastlanma, kitlesel olmayan kontrastlanma ve halkasal kontrastlanma paternleri gözlenmiştir. Zaman-sinyal intensite eğrilerinde tip 1, tip 2 ve tip 3 kontrastlanma özellikleri izlenmiştir. 1 hastada zaman-sinyal eğrisinin steroid tedavisi sonrasında tip 3'den tip 1'e gerilediği dikkati çekmiştir. Lezyonların ortalama görünür difüzyon katsayısı değeri $1.01 \pm 0.06 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ olarak hesaplanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: İdyopatik granülomatöz mastit ile meme kanseri ayrımında dinamik kontrastlı MR bulguları genelde tanıya yardımcı olsa da, idyopatik granülomatöz mastit seyrek de olsa meme kanserine benzer olarak tip 3 kinetik eğriler gösterebilmektedir. Bununla beraber kanserden farklı olarak idyopatik granülomatöz mastitte izlenen tip 3 kinetik eğri ilaç tedavisi sonrası tip 1 eğriye dönüşebilmektedir. İdyopatik granülomatöz mastitte lezyonlardan elde edilen görünür difüzyon katsayısı ise kanserlere benzerlik göstermektedir. İdyopatik granülomatöz mastitin tanısının kesinleşmesinde hala biyopsi önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: İdyopatik granülomatöz mastit, dinamik kontrastlı MR, difüzyon MR, görünür difüzyon katsayısı

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic granulomatous mastitis is a rare, benign inflammatory breast disease which can mimic breast carcinoma radiologically. Ultrasound and magnetic resonance imaging findings may help for diagnosis. The aim of this study is to evaluate ultrasound, MRI, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI findings of idiopathic granulomatous mastitis.

Material and Methods: 12 patients were enrolled in this study. All patients were examined with ultrasound, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. Morphological characteristics, apparent diffusion coefficient values and time-intensity curves of lesions were evaluated.

Results: Ultrasound and non-contrast magnetic resonance imaging showed heterogenous masses and dilated ducts. Non-mass-like enhancement, mass-like enhancement and ring-like enhancement were identified on dynamic contrast-enhanced MRI. Lesions showed type 1, type 2 or type 3 enhancement patterns. Type 3 curve changed into type 1 curve after steroid therapy in one patient. The mean apparent diffusion coefficient value of lesions was $1.01 \pm 0.06 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$.

Discussion and Conclusion: Dynamic contrast-enhanced MRI findings may generally help to differentiate malignancy from idiopathic granulomatous mastitis, however, idiopathic granulomatous mastitis can show type 3

kinetic curves rarely, similar to malignancy. Nevertheless, type 3 curves can change to type 1 curves after drug therapy in idiopathic granulomatous mastitis contrast to malignancy. Apparent diffusion coefficient values of idiopathic granulomatous mastitis were similar to malignancies. For definite diagnosis, biopsy still remains its importance of diagnosis for idiopathic granulomatous mastitis.

Keywords: Idiopathic granulomatous mastitis, dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI, apparent diffusion coefficient

Introduction

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare, chronic inflammatory breast disease of unknown etiology. It's ability to mimic breast carcinoma clinically and radiologically underlines its importance. IGM can impair the life quality due to high recurrence rates after treatment, often resulting in multiple re-operations or drug therapies to achieve cure. It's characterized pathologically by the presence of chronic granulomatous inflammation of the lobules without necrosis (1). Breast mass, pain and skin lesions are the most common symptoms of IGM (2). It is difficult to treat IGM especially if presented with fistula and abscess formation, thus early diagnosis of IGM can increase the rate of treatment success and decrease the recurrence rate. Histopathology is essential to make a definitive diagnosis to reduce frequency of unnecessary mastectomies. Therefore, adequate recognition of its radiological patterns is vital to differentiate it from malignancy. Even though, mammography, ultrasound (US) and noncontrast magnetic resonance imaging (MRI) findings of IGM have been previously reported, diffusion-weighted MRI (DWI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) findings of IGM have not been clearly described until now (1, 2). The purpose of this study to evaluate US, MRI, DWI and DCE-MRI findings of IGM in twelve patients prior to biopsy and compare imaging findings with breast malignancy.

Material and Methods

Between April 2011 and December 2015, 12 women with histopathological diagnosis of IGM were evaluated with US, DCE-MRI and diffusion MRI prior to biopsy. The diagnosis was established with US-guided tru-cut biopsy in ten cases and excisional biopsy in two patients.

All patients were examined with US, DCE-MRI and diffusion MRI. High resolution real-time US images were obtained with a 9.4 MHz

linear-array transducer (Siemens Acuson 3000). MRI was performed with 1.5 T MRI system ((Siemens Magnetom Avanto, Erlangen, Germany) by using a dedicated breast coil with the patient in the prone position. Standard protocol for breast imaging including: axial scout images, precontrast axial T1-weighted (TR/TE, 450/9.6; matrix, 257x384; NEX,2; slice thickness, 4 mm) and T2-weighted (TR/TE, 5600/59; matrix, 314x320; NEX,2; slice thickness, 4 mm) were performed. Before and after intravenous contrast material injection 6 sequential fat-suppressed 3D T1-weighted images were obtained and subtraction was performed. A bolus of gadoversetamide (Optimark) was injected intravenously at dose of 0.2 mmol/kg of body weight. The scanning parameters for dynamic contrast-enhanced MRI were TR/TE, 4.43/1.73; matrix, 336x448; NEX, 1; slice thickness, 1.2 mm; flip angle, 10°; FOV, 3.4x3.4 cm, respectively. TIC patterns were categorized into three types on the images obtained during phases of contrast-enhanced dynamic imaging: the persistent pattern (type 1), in which the signal intensity continues to increase over time; the plateau pattern (type 2), in which the signal intensity does not change over time after its initial increase during the delayed phase; and the washout pattern (type 3), in which the signal intensity decreases after reaching the highest point of its initial increase during the delayed phase. Before the dynamic analysis, echo-planar images were obtained with diffusion gradients in the x, y, z planes at b values of 0, 50, 200, 500 and 800 s/mm². DWI sequences were obtained with the following parameters: TR/TE, 8700/109; matrix, 96x192; NEX,2; slice thickness, 4 mm. ADC maps were created automatically. Calculations were made based on mean ADC maps of the circular sampling region of interest (ROI), with care taken to perform measurements in solid rather than necrotic/cystic areas. The ROIs were 10–100 mm² in size. Morphological features, ADC values and calculation of time-intensity curves (TIC) of the enhancing regions at several areas were evaluated in all patients. All MRI and US

studies were examined by the same experienced radiologist.

MRI findings were classified according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS 5th edition) MRI lexicon developed by the American College of Radiology.

Results

The mean age of the patients was 37.5 years (range 20-52 years). History of breastfeeding has been reported in 6 patients and use of oral contraceptive has been reported in 5 patients. In all patients, a palpable painful breast lump was the initial clinical presentation. Additional findings include erythema (n=2), thickening of the skin (n=1), axillary lymphadenopathy on the same side (n=2) and nipple discharge (n=3). Histopathologic evaluation was performed following US and MR imaging and analysis was compatible with IGM in all cases (Fig 1).

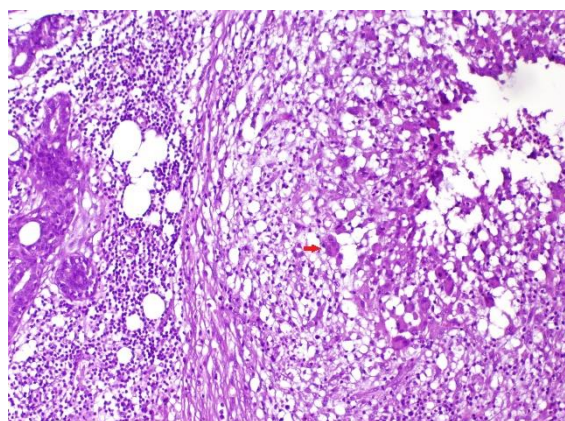


Figure 1: Lobular chronic inflammation and noncaseating granuloma with lymphocytes, plasma cells, epithelioid histiocytes, multinucleated giant cells. Right arrow indicates the multinucleated giant cells. (H&E, ×200).

US showed inflammation findings and lesions in all patients. Single or multiple irregular margined, heterogenous, hypoechoic masses which were connected to dilated tubular ductal structures with fingerlike aspects and hyperechoic debris within the ducts, were identified in 6 patients (Fig 2a). Four of patients had just indistinct bordered, different sized hypoechoic masses at the same quadrant without dilated ducts (Fig 2b). There was also increased arterial and venous flow in within all hypoechoic masses at color doppler US imaging compared to normal tissue. In three patients

there were dilated ductal structures associated with surrounding parenchymal and skin edema. Fistula formation, opening to skin, connected with fluid-filled dilated ducts was noted in two patients. There were increased parenchymal echo pattern around the hypoechoic masses and dilated ductal structures which were compatible with parenchymal and periductal inflammation in 7 patients. In one patient, there were multiple complex cysts with internal echoes in the affected area without any surrounding parenchymal inflammation or dilated ducts. Associated axillary adenopathy was seen in 2 patients.

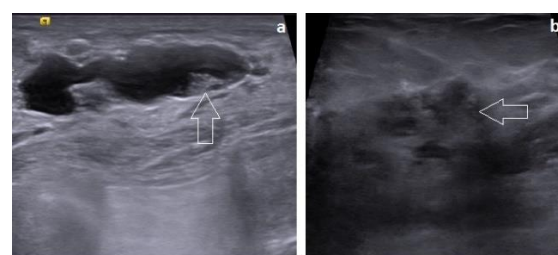


Figure 2: **a** US image shows hyperechoic debris within the dilated duct (open arrow). **b** US reveals indistinct bordered hypoechoic mass (open arrow).

The lesions of IGM showed low signal intensity on T1 images, high signal intensity on T2 images on non-contrast MR imaging series. On DCE-MRI, we observed non-mass-like enhancement in eleven patients and mass-like enhancement in one patient. The patient with mass-like enhancement, had two homogeneous contrast enhancing masses (Fig 3a). Non-mass-like enhancement has involved one or two quadrants of the breast. Segmental-heterogeneous enhancement pattern (n=7/12), segmental homogeneous enhancement pattern (n=2/12) and diffuse heterogeneous enhancement pattern (n=2/12) were identified in the patients (Fig 3b). In addition, two patients had ring-like enhancement pattern. The other common finding was ductal dilatation. In nine patients, there were ductal dilatation with periductal enhancement within or around the enhancing areas. TIC of the enhancing regions were established in all patients. Kinetic curves were obtained from the centre of lesions. Non-mass-like enhancement or periductal enhancement areas usually showed type 1 or type 2 enhancement patterns or both (Table 1). Type 3 enhancement pattern was also seen in 6 patients besides the type 1 and type 2 enhancement patterns (Fig 4). Type 2 kinetic

curves has been observed in the case with mass-like enhancement (Table 1). Type 3 kinetic curve was seen in 6 patients (50%) , type 2 kinetic curve was seen in 11 patients (91.6%). In one patient, kinetic curves changed from type 3 to type 1 after 6 months following steroid therapy (Fig 5). Histopathologic analysis was consistent with diffuse granulomatous inflammation prior to steroid therapy (Fig 6).

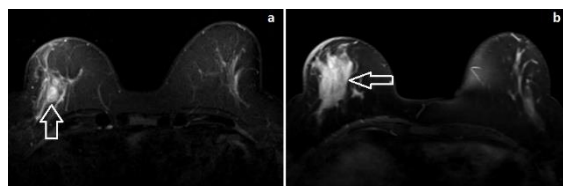


Figure 3: a DCE-MRI shows well-margined, contrast-enhancing mass (open arrow) in the right breast. b DCE-MRI reveals heterogeneous non-mass-like enhancement pattern in the right breast.

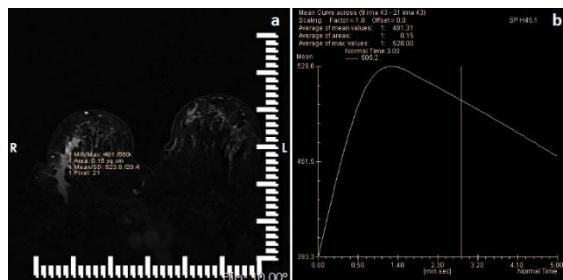


Figure 4: 49-year-old woman with breast tenderness. DCE-MRI (a), TIC of the lesion (b). DCE-MRI shows non-mass-like enhancement in the outer-lower quadrant (a). Type 3 enhancement curve is seen on TIC (b).

Diffusion images and ADC values were obtained in all patients. ADC values were calculated within the mass like, non-mass-like enhancing regions and periductal enhancement areas. ADC values were shown in the Table 1. The mean ADC value of the lesions was $1.01 \pm 0.06 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ of this study.

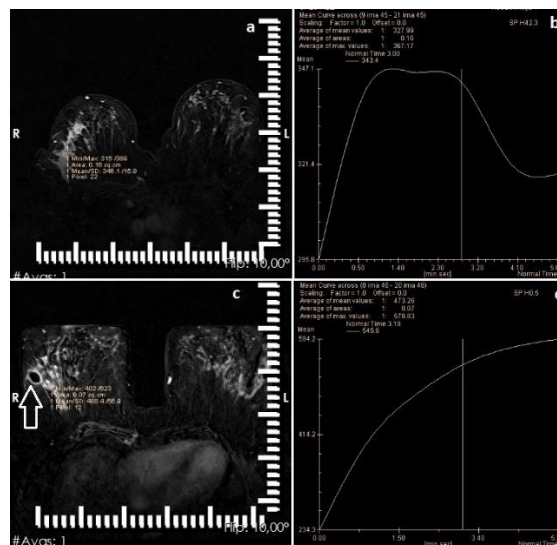


Figure 5: 32-year-old-woman with palpable breast lump. DCE-MRI (a, c), TIC of the lesion (b, d). (a) and (b) images reveal MRI findings of initial presentation, (c) and (d) images show MRI findings of patient after 6 months following steroid therapy. DCE-MRI (a) shows non-mass-like enhancement in the outer quadrant and Type 3 curve was obtained within this area on TIC (b). After 6 months, abscess formation (open arrow) has developed besides non-mass-like enhancement area (c) and kinetic curves changed from type 3 to type 1 within the lesion (d).

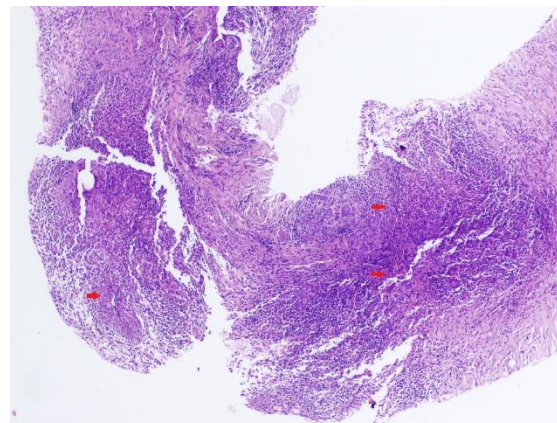


Figure 6: Diffuse granulomatous inflammation; The breast stroma is involved by a dense inflammatory process consisting of granulomas (right arrows) and a background of acute and chronic inflammatory cells. Left arrow showing residual asini of a lobule.(H&E, $\times 40$).

The BI-RADS MRI scores of the lesions were BI-RADS 4 in all cases.

Table 1. The contrast enhancement patterns and ADC values of cases

Case	Non-mass-like enhancement	Mass-like enhancement	Periduc tal enhancement	Mean ADC* (x 10 ⁻³ m ² /s)
1	-	-	Type 2	1.065
2	Type 1-2	-	Type 1-2	1.154
3	Type 1-2	-	-	0.974
4	-	Type 2	-	0.979
5	Type 1-2-3	-	Type 1	0.924
6	Type 1-2-3	-	Type 1	1.047
7	Type 1-2	-	Type 1-2	0.949
8	Type 1-3	-	Type 1	1.029
9	Type 1-2	-	Type 1-2	0.985
10	Type 2-3	-	Type 1	0.997
11	Type 1-2-3	-	Type 1	1.052
12	Type 1-2-3	-	-	0.982

Discussion

IGM is a chronic inflammatory benign disease of breast which was initially reported by Kessler and Wolloch (3). It predominantly affects women of childbearing age. Women with IGM typically present with palpable breast mass, pain, tenderness, and skin ulceration. The pathogenesis is not clear. The postulated causes have included autoimmune disease, use of oral contraceptives, undetected organism and breastfeeding (4, 5). No autoimmune disease has been seen in our cases, however use of oral contraceptives and history of breastfeeding have been reported in some of our patients.

Imaging modalities include mammography, US and MRI for the diagnosis of IGM. Mammography findings are considered nonspecific. US features of IGM are inhomogenous, indistinct margined, irregular hypoechoic masses associated with tubular structures, posterior shadowing, parenchymal heterogeneity or hypoechogenity in the surrounding tissue and abcess formation with or

without sinus tracts to the skin (1, 2, 6-8). The Doppler US usually reveals increased vascularity in the affected area (2, 7, 9, 10). In our study, the most common finding was hypoechoic, heterogenous mass with ductal dilatations. Increased vascularity within the lesions was seen in all patients compared to normal tissue. In contrast to relevant reports, there were increased parenchymal echo pattern in the surrounding tissue due to inflammation in our report (11, 12). Han et al. reported that increased echo pattern in the surrounding tissue corresponded to a fibrous wall of confluent granulomas. Fistula formation, opening to skin was found in two patients. Although US findings of IGM are varied and nonspecific, multiple hypoechoic masses with tubular extensions, collections, inflammation in the surrounding tissue and clinical findings can be helpful for the diagnosis of IGM. Nevertheless, US and mammography findings can not usually differentiate malignity from IGM.

MRI, DCE-MRI and diffusion MRI findings have been commonly used for the diagnosis and characterization due to morphologic attributes, contrast enhancement patterns and ADC values of the suspected lesions identified by mammography or US. MRI features are also helpful for detection of the extension of the masses and the lesions which has not been identified by mammography or US. Hitherto MRI features of IGM have been identified in a few reports (2, 6, 7, 9-11, 13-16). Imaging features of IGM are highly variable. In the literature, non-contrast MRI of IGM showed tubular dilatations with segmental heterogeneity which was hypointense on T1 images and hyperintense on T2 images concordant to our report (6, 9, 11, 13).

DCE-MRI is useful for identification of enhancement patterns and kinetic curves by using TIC, as well as morphological characteristics and extension of the lesion. Contrast enhancement patterns are differed due to histopathologic stage of IGM (11). Both mass-like and non-mass-like enhancement patterns may be seen in IGM, however non-mass-like heterogeneous enhancement pattern is the most frequent enhancement pattern in IGM (2, 6, 13). The other enhancement patterns of IGM are segmental, diffuse, ductal, clumped, reticular, ring-like and grape-like enhancement patterns. In our report, non-mass-like enhancement pattern was the most common

pattern. The order of frequency of non-mass-like enhancement patterns was segmental-heterogeneous, segmental homogeneous and diffuse heterogeneous enhancement patterns (n=5, n=2, n=2, respectively). Grape-like enhancement pattern has been seen in 2 patients, which suggests the abscess formation or collection. No clumped, reticular and ring-like enhancement patterns were noted in this study.

Morphologic features can be indistinguishable for malignancy and IGM. Unlike mass lesions, non-mass-like enhancement lesions exhibit poorly defined boundaries, leading to difficulty in the analysis of morphology. Malignant lesions such as ductal carcinoma in situ (DCIS), invasive lobular cancer and benign fibrocystic changes are likely to present as non-mass-like enhancement like IGM. TICs are very useful for differentiating malignancy from benign lesions. Type 1 curve is regarded as benign, Type 2 is suspicious for malignancy and Type 3 is highly suggestive for malignant lesions (17, 18). Several studies reported that the sensitivity for the detection of breast carcinomas, have ranged from 83% to 96% (19). Breast malignancy can manifest with various morphological features and enhancement patterns. Spiculated margin, rim enhancement for masses, and segmental or clumped ductal enhancement for non-mass lesions and type 3 curves are a hallmark of malignancy on MR images (17). The most commonly reported MR imaging manifestation of ductal carcinoma in situ is clumped non-mass-like enhancement in a ductal, linear, segmental, or regional distribution (20). There is wide variability in the reported enhancement kinetic curve of DCIS, with the most common pattern being early enhancement with plateau kinetics (type 2); the plateau enhancement kinetic curve is more commonly seen than type 3 or type 1 enhancement kinetics (20). Although IGM generally show benign kinetic curves; in our report, similar to malignancy or DCIS, type 2 and type 3 kinetic curves have been seen in some of the lesions. In the literature, some reports also showed type 2 and type 3 kinetic curves in IGM (2, 6, 7, 10, 11). Nevertheless, change of kinetic curves from type 3 curves to type 1 curves after drug therapy, may help to differentiate IGM from malignancy.

DWI help to differentiate benign lesions from malignancy due to cellularity of the lesion by calculating ADC values on masses

and non-mass-like lesions. Previous studies have shown an inverse correlation between cellular density and ADC values, with malignancies having higher cellularity and lower ADC values than benign lesions (21). The mean ADC values of malignant and benign tumors from previous studies, were 0.99 and $1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, respectively and threshold value of ADC was at around $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in breast MRI (22). Although IGM is a benign disease, our results showed that ADC values of IGM were similar to malignancies previously reported. (22, 23). Epithelioid cells, lymphocytes, noncaseating, nonvasculitic granulomatous inflammatory reaction and microabscess formation may lead to lower ADC values due to higher cellular density in IGM. Thus, DWI findings can not always differentiate malignancy from IGM. Evaluating DWI findings with US and DCE-MRI findings may increase accuracy of diagnosis.

The other causes of chronic inflammatory diseases, such as Wegener granulomatous, fat necrosis, tuberculosis, fungal infection and abscess should be excluded pathologically in the diagnosis of IGM (5). Fat necrosis is benign nonsuppurative inflammatory disease of breast adipose tissue which occurs most commonly after trauma. The most common mammography findings of fat necrosis are oil cysts, coarse calcifications, microcalcifications or focal asymmetries and spiculated masses. US usually shows cystic masses with mural nodules or internal echogenities or hypoechoic solid masses. MRI findings of fat necrosis ranges from lipid cysts to round, oval masses is the result of the amount of fat, inflammatory process and fibrosis. Fat necrosis is generally isointense to fat tissue on T1 and T2 images, however signal intensities can change due to hemorrhagic or inflammatory content of fat necrosis. On DCE-MRI, fat necrosis shows homogeneous or heterogeneous enhancement. The imaging findings of fat necrosis can mimic breast malignancy or IGM and biopsy should be needed for the diagnosis (6, 24). Isolated abscess formation can also mimic IGM. Presence of dilated ducts, fistula formation or microabscess can help differentiate IGM from isolated abscess formation (6).

The limited number of patients and retrospective design of the study are the main

limitations of this study. Statistical analysis could not be performed due to number of patients. Histopathologic stage of the lesions were not described, hence correlation between histopathologic stage of disease and kinetic curves, ADC values could not be evaluated in this study.

Conclusion

We conclude that US findings and morphological features of IGM on MRI are variable and nonspecific. DCE-MRI and DWI features may help for diagnosis of IGM. IGM can sometimes show type 3 kinetic curves like malignancies, however changing type 3 curves to type 1 curves after treatment, may be suggestive for diagnosis of IGM. ADC values of IGM are generally similar to malignancy. Although, the combination of morphological characteristics, diffusion and DCE-MRI features of the lesion may be helpful for the diagnosis of IGM, biopsy still remains the main method of definite diagnosis for IGM.

References

1. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Aug;193(2):574-81.
2. Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, et al. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiol*. 2007 Mar;48(2):150-5.
3. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972;58:642-646
4. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, et al. Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol* 40:535-540
5. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 274-277
6. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, et al. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med*. 2012 Jun;117(4):529-38.
7. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Imaging of granulomatous mastitis: assessment of three cases. *Breast*. 2004 Dec;13(6):510-4.
8. Han BK, Choe YH, Park JM, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Aug;173(2):317-20
9. Yıldız S, Aralasmak A, Kadioglu H, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason*. 2015 Mar;17(1):39-44.
10. Al-Khawari HA, Al-Manfouhi HA, Madda JP, et al. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast J*. 2011 Nov-Dec;17(6):645-50.
11. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, et al. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis. A review with emphasis on magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Sep-Oct;28(5):635-41.
12. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, et al. Granulomatous Mastitis: Imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol*. 2002 Nov;57(11):1001-6.
13. Aslan H, Pourbagher A, Colakoglu T. Idiopathic granulomatous mastitis: magnetic resonance imaging findings with diffusion MRI. *Acta Radiol*. 2016 Jul; 57(7):796-801
14. Van Ongeval C, Schraepen T, Van Steen A, et al. Idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol*. 1997;7(7):1010-2.
15. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, et al. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Aug; 97 (2): 260-262
16. Tokunaga E, Kimura Y, Kitamura K, et al. Granulomatous lobular mastitis misdiagnosed as breast carcinoma. *Breast J*. 2004 May-Jun;10(3):261-2
17. Tse GM, Chaiwun B, Wong KT, et al. Magnetic resonance imaging of breast lesions-a pathologic correlation. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 May;103(1):1-10. Epub 2006 Oct 11.
18. Yang S-N, Li F-J, Chen J-M, et al. Kinetic curve type assessment for classification of breast lesions using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *PLoS One* 2016 7;11(4):e0152827. Epub 2016 Apr 7.
19. Kvistad KA, Rydland J, Vainio J, et al. Breast Lesions: Evaluation with Dynamic Contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2*-weighted First-Pass Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2000 Aug;216(2):545-53.
20. Heather I. Greenwood, Samantha L. Heller, Sunghoon Kim, et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breasts: Review of MR Imaging Features. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1569-88.
21. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. *Radiographics*. 2011 Jul-Aug;31(4):1059-84.
22. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Aug;30(2):249-55.
23. Lacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol*. 2010 Dec;76(3):386-90.
24. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, et al. Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. *Radiol Res Pract*. 2015;2015:613139.

Reconstruction with Modular Endoprosthesis in Elbow Joint due to Oncological and Non-Oncologic Causes

Dirsek Eklemine Onkolojik ve Onkolojik Dışı Nedenlere Bağlı Yapılan Modüler Endoprotez İle Rekonstrüksiyon Uygulamalarımız

Güray Toğral, Bedii Şafak Güngör

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 19.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.87049

ÖZET

Giriş ve Amaç: Dirsek eklemi; primer ve metastatik kemik tümörleri için nadir bir tutulum bölgesidir. Bu bölgeyi ilgilendiren tümörlerin cerrahisi tedavisinde bölgedeki damar sinir yapıları nedeniyle ameliyat öncesi ve sonrası planlama çok dikkatli yapılmalıdır. Dirsek eklemi ve distal humerusu ilgilendiren tümör ve tümör dışı nedenlerle rezeksiyon ve sonrasında modüler endoprotez ile rekonstrükte edilen hastaların tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: 2005-2016 yılları arasında kliniğimizde; dirsek eklemine onkolojik ve non-onkolojik nedenlerle rezeksiyon yapıp modüler megaprotez ile rekonstrüksiyon yapılan 12 hastayı retrospektif olarak demografik, tümör protezi yapılıma etiolojisi, tümör özellikleri ve fonksiyonel alçıdan inceledik.

Bulgular: Çalışmaya 12 olgu dahil edildi, ortalama yaş 53(18-75)'ti. Hastaların 7'si erkekti. Ortalama takip süresi 33 ay(4-120 ay) dı. Hastalardan 10 tanesine kemik tümör rezeksiyonu (7 hastada metastatik, 3 hastada primer) sonrası dirsek rekonstrüksiyonu yapılırken 2 hastaya daha önce geçirilmiş başarısız dirsek protezi nedeniyle uygulanmıştı. Ortalama Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skor 77(67-93) iken ortalama Mayo Elbow Performance Score (MEPS) skor 63 (45-80) olarak hesaplanmıştı. Hastaların operasyon öncesi görsel analog skala (VAS) skoru ortalama 7(6-9) iken operasyon sonrası bu değerler 5(4-6) olarak ölçülmüştü. 4 olguda komplikasyon (biri hastada geçici radial palsy, yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 2 hastada ise ulnar komponentde periprotez kırık) gözlenmişti. Metastaza bağlı endoprotez yapılmış 6 hasta malesef ortalama 23 ay (9-35 ay) içinde kaybedilmiştir, kalan 6 hasta takip altındadır. Yumuşak doku fibrosarkomu tanılı hastada operasyon bölgesinde damar sinir pakisini tutan yumuşak doku nüksü nedeniyle rezeksiyon protezinden 14 ay sonra yüksek dirsek üstü amputasyon yapılmıştı.

Tartışma ve Sonuç: Dirsek eklemine modüler megaprotez uygulanan hastalarda yüksek oranda ağrısız bir dirsek, ön kol ve el bileği eklemi elde edilmekte, hasta ameliyattan sonra kısa süre içinde ilgili ekstremitelerini kullanmaya başlamaktadır. Dahası yeterli cerrahi sınır elde edilmesini sağlayan agresif bir rezeksiyon; bu bölgeyi tutan primer lokal agresif tümörlerde potansiyel bir kür sağlayabilmektedir, ancak metastatik tümörlerde yeterli bir fonksiyonel sonuç sağlamasına karşın total yaşam beklentisine çok katkı sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dirsek Eklemi, Modüler Endoprotez, Rekonstrüksiyon

ABSTRACT

Introduction: Elbow joint is a rare site of involvement for primary and metastatic bone tumors. Surgery involving this area should be done carefully because of the vascular structures and nerve related with the region. We aimed to evaluate the outcome of patients who were reconstructed with a modular endoprosthesis involving the elbow joint and distal humerus due to tumor resection and other causes.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the demographics, tumor prosthesis etiology, tumor characteristics and functional plaster of 12 patients who underwent resection with oncologic and non-oncological reasons for the elbow joint and reconstruction with modular megaprosthesis between 2005-2016 in our clinic.

Results: Twelve cases were included in the study, with a mean age of 53 (18-75) years. Seven of the patients were male. The mean follow-up period was 33 months (4-120 months). Elbow reconstruction was performed due to bone tumor resection in 10 patients(7 patients metastatic, 3 patients primer) while following previous unsuccessful elbow prosthesis in 2 patients. The mean Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) score was 77 (67-93) while the mean Mayo Elbow Performance Score (MEPS) score was 63 (45-80). The preoperative visual analog scale (VAS) score of the patients was 7 (6-9), whereas these values were reduced to 5 (4-6) postoperatively. Complications were observed in 4 cases: transient radial palsy in 1, superficial wound infection in 1 and periprotez fracture in ulnar component in 2 patients.

Discussion and Conclusion: In patients who have applied modular megaprosthesis to the elbow joint, a painless elbow, forearm and wrist joint are obtained at a high rate and the patient begins to use the extremity shortly after the operation. Furthermore, an aggressive resection ensuring that adequate surgical margin is achieved; provides a potential cure for primary local aggressive tumors, although for metastatic tumors it provides satisfactory functional result but do not contribute much to the total life expectancy.

Keywords: Elbow, Modular Endoprosthesis, Reconstruction

Giriş

Dirsek eklemi primer ve metastatik kemik tümörlerinin yerleşimi için yaygın bir bölge değildir (1). Yerleşim sıklığı olarak bütün kemik tümörlerinin % 1ini oluşturmaktadır (2,3). Primer ve metastatik kemik tümörlerine bağlı üst ekstremitte tutulumu olan hastaların cerrahi tedavisinde rekonstrüktif cerrahi 1970 lerden sonra başlamıştır. Tümör dışı nedenlerle modüler dirsek eklem protezleri yaşlı hastaların komplike kırıklarında, şiddetli osteoartrit ve romatoid artirite bağlı dirsek eklemi dejenerasyonlarında da yapılabilmektedir(4). Günümüzde üst ekstremitte tümörlerinin tedavisin de koruyucu cerrahideki amaç tümörün lokal kontrolünü sağlamak ve maksimum fonksiyonel bir dirsek eklemi elde ederek hastayı amputasyondan kurtarmaktır. Dirsek çevresini tutan metastatik tümörlerin palyatif tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi gibi seçenekler olmasına rağmen büyük çaplı kemik yokluğuna neden olan lezyonlar zamanla ekstremitede şiddetli ağrı ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Tümör rezeksiyonu sonrası oluşan kemik defektleri prostetik materyal veya segmental allogreftler kullanılarak rekonstrükte edilebilmektedir. Fakat allogreft kullanımı insitabilite, enfeksiyon, nonunion gibi multipl komplikasyonlara yol açarken başarısız bir eklem artroplastisi ise kötü fonksiyonel sonuçlara yol açabilmektedir. Üst ekstremitte tümör rezeksiyonu distal humerus veya proksimal ulna nın eklem kısmının rezeksiyonunu çoğunlukla gerektirmekte bu bölgede bulunan hayati damar sinir yapıların zarar görmesi ise el bileği , dirsek eklemi ve elde ciddi fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir. Dirsekte modüler protez uygulamaları nedeniyle çok yaygın olmaması nedeniyle bu çalışmadaki amacımız dirsek eklemine tutan tümör ve tümör dışı nedenlerle yapılan rezeksiyon protezlerin klinik ve fonksiyonel sonuçları hakkında klinik tecrübelerimizi aktarmaktır. Klinik uygulamalarda çoğunlukla damar- sinir yapılarına daha kolay ulaşılacağı düşünülerek anterior yaklaşım kullanılmaktadır. Biz

kliniğimiz de daha sonrasında gerekli olduğu vakalarda total humerus protezi yapılması için de uygun ve kullanımı da kolay olan uzatılmış lateral yaklaşımı tercih etmekteyiz.

Yöntem ve Gereçler

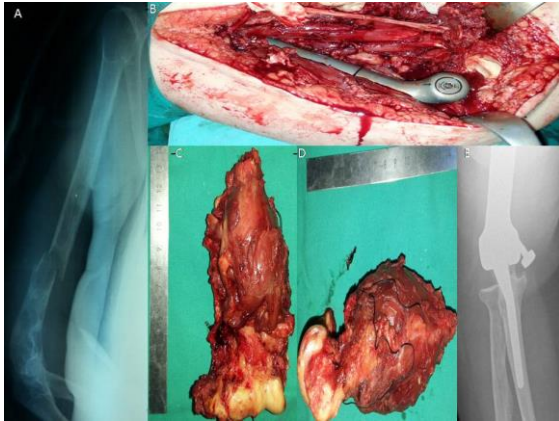
2005-2016 yılları arasında kliniğimizde; dirsek eklemine onkolojik ve non-onkolojik nedenlerle rezeksiyon yapıp modüler endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılan 12 hastayı retrospektif olarak demografik, tümör protezi yapılma etiyojisi, tümör özellikleri ve fonksiyonel eklem değerleri açısından inceledik. Bütün hastalarda distal humerusta büyük çapta kemik kaybı olması nedeniyle klasik dirsek protezi yapma imkanı yoktu. Çalışmaya 12 olgu dahil edildi. Ortalama yaş 53(18-75)'tü. Hastaların 7'si erkek, 5 i bayandı. Ortalama takip süresi 33 ay(4-120 ay) dı. Hastalardan 10 tanesine kemik tümör rezeksiyonu (7 hastada metastatik, 3 hastada primer) sonrası dirsek protezi ile rekonstrüksiyon yapılırken 2 hastaya daha önce geçirilmiş başarısız dirsek protezi nedeniyle uygulanmıştı(Resim1). Hastaların evrelendirilmesi ve tümör yayılımının değerlendirilmesi direk grafi, BT(Bilgisayarlı Tomografi), MRG(Manyetik rezonans görüntüleme) ve sintigrafi ile yapıldı. PET(Pozitron Emisyon Taraması) ancak 2012 den sonraki takibe aldığımız hastalarda uygulanabildi. Hastaların tamamına açık biyopsi yapıldı.

3 hastanın kliniğimize başvuru nedeni patolojik kırık(Resim 2). Primer tümör olarak 1 hasta dirsek eklemi medyalinde yumuşak doku fibrosarkomunun kemik invazyonu, 1 hasta ewing sarkomu ve yine bir hasta kemiğin lokal invaziv dev hücreli tümörü nedeniyle opere edilmişti(Resim 3,4). Kemik metastazı olan hastalardan 3 tanesinde meme ca metastazı 1 er hastada sırasıyla renal hücreli karsinom(RCC), adenokarsinom, akciğer karsinomu, karsinom metastazı mevcuttu. Tümörler dirsek eklemine çok yakın olması nedeniyle eklem koruyucu küretaj ve sementleme gibi tedavileri yapma imkanı

yoktu. Operasyonlar klasik anterior yaklaşım yerine uzun anterolateral yaklaşım ile gerçekleştirilmiştir. Olgularda TIPSAN (TIPSAN Tıbbi Aletler İzmir /TÜRKİYE) marka modüler dirsek eklemi protezi kullandık.



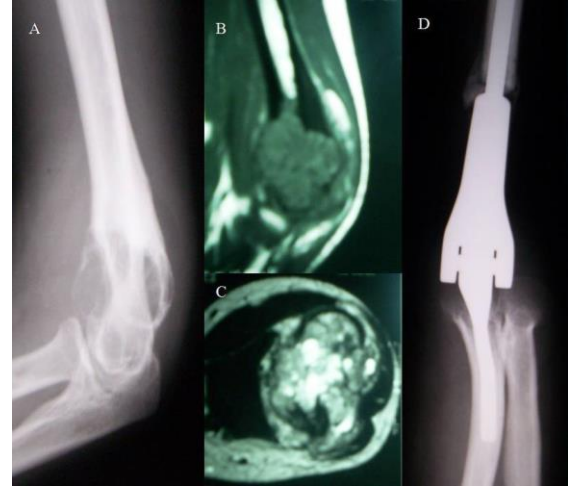
Resim 1. A.Preop AP grafi B.Preop lateral grafi C. Post op AP grafi D. Post op Lateral grafi



Resim 2. A.Metastaza bağlı patolojik kırık AP grafi B. Ameliyat görüntüsü C,D. operasyon Materyali D. Post op AP grafi menteşe vidasında gevşeme mevcut.

Cerrahi Teknik

Hasta; ilgili ekstremita 30 derece abduksiyon da supin pozisyonunda yatırılarak steril bir şekilde örtülür. Skapulanın altına 1 adet yükseltici konulması operasyon sırasında kolaylık sağlayacaktır. Enfeksiyon açısından cerrahi drep kullanılması uygun olacaktır. Kliniğimizde proksimalde; deltopektoral doğru uzanan lateralde ulna kemiği boyunca devam eden uzatılmış longitudinal lateral cerrahi yaklaşımı tercih etmekteyiz.



Resim 3. Dev Hücreli Tümörlü Hastanın A. Preop Lateral Grafi B. MR koronal görüntü C.MR aksiyel görüntü D.Post op AP grafi



Resim 4. Dev hücreli tümör nedeniyle opere edilen hastanın A,B,C Post op dirsek eklemi hareketleri

İnsizyon sonrası katlar anatomik planda geçilerek radial sinir; brakial ve brakiradyal kaslar arasından bulunarak serbestleştirilir. Proksimalde biceps ve triceps kasları arasındaki aralıktan girilerek nörovasküler yapılar ortaya çıkartılır. Median, ulnar ve medial antebrakial sinirler izole edilerek askıya alınır. Brakial arter ve ven dikkatli bir şekilde tümörün yumuşak dokusundaki pseudokapsülden diseke edilir. Bu sırada median sinirin zarar görmemesine özen gösterilmelidir. Biseps kası korunmaya çalışılmalıdır. Genellikle burada tümör tutulumu olmaz. Tutulum olduğu durumlarda biseps çıkarılmalıdır. Buda kişide fleksiyon kaybında yol açacaktır. Pronator teres ve ortak fleksör kaslar mediale deviye edilmelidir. Eğer lateral kısımda brakiradialis ve ortak estensör gurupta rezeksiyon olursa posterior intraosseöz sinirin el bileği ekstansiyonunun sürdürülmesi için korunmalıdır. Triceps kası distal humerustan serbestleştirilir ve genellikle

tümör yayılımına bağlı olarak medyal başı komple veya parsiyel eksize edilir. Lateral ve uzun başı genellikle korunur. Triceps tendonun olekranona yapışma yeri korunmalıdır. Osteotomize edilmemelidir. Sonrasında humerus tümörün intramedüller uzanımından 2-3 cm üzerinden osteotomize edilmelidir. Devamında eklem kapsülü açılarak humeroulnar ve radiohumeral eklemler dezartiküle edilir. Oluşan boşluğun tedavisinde modüler segmental distal humerus rezeksiyon protezi kullanılır. Proksimal humerus intarmedüller olarak oyulur. Devamında uygun büyüklükteki stem çimentolu olarak yerleştirilir. Ulnar komponentte aynı seansta olekranon ve proksimal ulnaya çimentolu olarak yerleştirilir. Ulnar kemikte stemin girmesi için yer hazırlanırken burr kullanılabilir. Stem yerleştirildikten sonra skopi kontrolü yapılması uygun olacaktır. Çünkü sistemin yerleşimi sırasında ulnada periprostatik kırık olabilmektedir. Yumuşak dokunun iyi kapanabilmesi için uzun bir stem konulmamasına dikkat edilmelidir. Devamında distal humerus ve proksimal ulnayı birbirine bağlayacak menteşe protez takılır. Eklem hareketleri kontrol edilir. İyi bir kanama kontrolü mutlaka yapılmalıdır. Brakioradialis ve ekstensör carpi radialis kasları kalan biceps ve triceps kaslarına stüre edilir ve dirsek eklem protezi üzeri örtülür. Bu işlemler yapılırken dirsek 60 derece fleksiyonda ve tam supinasyon da olmalıdır. Dren konmasını takiben katlar anatomik planda kapatılır. Postoperatif dönemde ödem kontrolü son derece önemlidir. Dirsek eklemi 60 derece fleksiyonda olacak şekilde atelde kalmalıdır. Dirsek eklem hareketleri yeterli yumuşak doku iyileşmesinin sağlanacağı 6. haftaya kadar engellenmelidir. Pasif ROM hareketlerine operasyondan hemen sonra başlanabilir. 6. hafta sonunda dirsek eklemine 30-130 derece fleksiyona izin verecek şekilde hareket verilebilir. 12. haftada ise tam hareket başlanabilir.

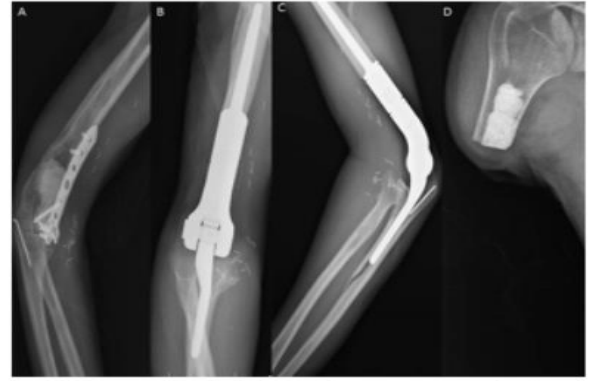
Bulgular

Hastalardan 9 tanesinde sağ, 3 tanesinde sol dirsek eklemi tulumu mevcuttu. Ortalama rezeke edilen tümör boyutu 9.7 cm(5.5-14.5cm) idi. Ortalama Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)(5) skor 77(67-93)(Resim 5) iken ortalama Mayo Elbow Performance Score (MEPS)(6) skor 63 (45-80) olarak

hesaplanmıştı. Ewing sarkomlu hasta dışında omuz abduksiyon derecemiz 45 derecenin üzerinde idi. Hastaların operasyon öncesi görsel analog skala (VAS) skoru ortalama 7(6-9) iken operasyon sonrası bu değerler 5(4-6) olarak ölçülmüştü (7). 4 olguda komplikasyon (biri hastada geçici radial sinir palsi, yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 2 hastada ise ulnar komponentde periprostatik kırık) gözlenmişti. Radial sinir palsi gelişen hasta konservatif tedavi ile takip edildi. Ameliyat sonrası 6. ayda sekelsiz olarak iyileşti. Yara yeri enfeksiyonu gelişen 1 hasta ise pansuman ve antibiyotik tedavisi devam ederken kontrollerde protezin menteşe eklemine vidada çıkma olması nedeniyle revizyon yapılmak zorunda kaldı(Resim 3). Operasyon sırasında ulnar komponentte periprostatik kırık olan iki vakadan operasyon sırasında fark edilen olgu; serklaj tel ile onarılmış ameliyat sonrası görülen olgu ise atelde takip edilerek ve eklem hareketlerine geç başlanarak takip edildi. Ameliyat sonrası 6 haftada yeterli kaynama olduğu görüldü. Metastaza bağlı endoprotez yapılmış hastalardan 6 tanesi ortalama 23 ay (9-35 ay) içinde kaybedilmiştir. Kalan 6 hasta sağ ve takip altındadır. En uzun takipli hastamız 120 ay ile kemiğin dev hücreli tümörü nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastamızdır. Bu hastamızda kür sağlanmıştır. Ewing sarkom tanılı hastamızın takibin de ise humerus proksimalin de skip metastaz saptanması üzerine, total humerus protezine geçilmiştir. Yumuşak doku fibrosarkomu tanılı hastada ise operasyon bölgesinde damar sinir yumağını tutan yumuşak doku nüksü olması nedeniyle rezeksiyon protezinden 14 ay sonra yüksek dirsek üstü amputasyon yapılmak zorunda kalınmıştır(Resim 6).



Resim 5. Meme Kanseri metastazı nedeniyle opere edilen hastanın A,B,C post op dirsek eklemi hareketleri



Resim 6. yumuşak doku sarkomu mevcut hastanın A. Preop lateral grafi B. Post op AP grafi C. Post op Lateral grafi D. Nüks nedeniyle ampute edilen hastanın post op grafisi.

Tablo 1: Hastaların Demografik Dağılımı

HASTA	TANI	YAŞ	CİNSİYET	DURUM	BAŞVURU ŞİKAYET	KOMPLİKASYON	MSTS SKOR (%)	MEPS SKOR (%)	VAS SKOR	
									ÖNCE	SONRA
1	Metastaz (Meme)	39	K	Ex(17 AY)	Kitle	Yok	93	70	8	5
2	Metastaz (Meme)	65	K	Ex(34 ay)	Patolojik kırık	Radial sinir zedelenmesi	67	65	7	5
3	Ewing sarkom	15	E	Yaşıyor(66 ay)	Kitle	Skip metastaz nedeniyle total humerus protezi	67	60	8	4
4	Metastaz (adeno ca)	71	E	Ex(3 ay)	Kitle	Yok	80	65	7	5
5	Metastaz (RCC)	58	E	Ex(35 ay)	Patolojik Kırık	Yok	76	45	9	6
6	Metastaz (Meme)	65	K	Yaşıyor(38 ay)	Kitle	Yara yeri enfeksiyonu	93	70	7	4
7	Metastaz (Karsinom)	61	K	Ex(9 ay)	Kitle	Yok	76	65	8	4
8	Metastaz (Akciğer)	71	E	Ex(12 ay)	Patolojik kırık	Yok	67	45	9	5
9	Yumuşak doku(Fibrosarkom)	24	E	Yaşıyor(21 ay)	Kitle	Ulnada periprostetik kırık	80	75	8	5
10	Dirsek protezi gevşeme	75	K	Yaşıyor(6 ay)	Ağrı	Yok	76	65	6	4
11	Dirsek protezi gevşeme	54	E	Yaşıyor(4 ay)	Ağrı	Ulnada periprostetik kırık	67	60	6	4
12	Dev hücreli tümör	18	E	Yaşıyor(120 ay)	Kitle	Yok	93	80	6	4

Tartışma

Dirsek çevresi tümörleri yerleşim yeri olarak nadir olması nedeniyle geniş serilere ulaşmak zordur. Bu bölgenin anatomik olarak kompleks ve hayati damar sinir yapıları içermesinden dolayı operasyonları güçlük göstermektedir. Pek çok malign primer veya metastatik kemik tümörünün bu bölgede damar sinir tutulumu yapması nedeniyle ilgili ekstremitelerde fonksiyonel kayıplar gözlenebilmektedir. Radyoterapi ve kemoterapi tedavileri gelişmeden önce tümörün lokal kontrolü sağlanması oldukça güç olmakta ve çoğunlukla bu tür vakalarda amputasyon yapılmak zorunda kalınmaktaydı. Günümüzde çok yönlü tedavi yaklaşımı bu hastaların çoğunda ekstremiteleri koruyucu kemik rezeksiyonu ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılma imkânını vermektedir.

Geleneksel dirsek protezleri tümör çıkarılması sonucu oluşacak büyük kemik defeklerinin tedavisi için yeterli olamamaktadır. Bu boşlukların tedavisinde osteoartiküler allograft, allograft-prostetik kompozit custom-made yada modüler megaprotezden artrodeze kadar çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur(8,9). Artrodez ile önemli derecede ağrı şikayetini tedavi etmiş olsa da dirsek eklemi hareketsiz olmaktadır(10,11). Özellikle onkolojik hastalar radyoterapi ve kemoterapi alması nedeniyle zaten allograftla yapılan tedavilerde kemik kaynaması operasyonlarda beklenen sonuç alınamamaktadır. Enfeksiyon ve insitabilite allograft ile yapılan rekonstrüksiyonlar da en sık görülen komplikasyonlardır. Günümüz şartlarında artrodezden bir tedavi seçeneği olarak kaçınılmalıdır. Dirsek eklem protezi ile rekonstrüksiyon kozmetik ve duygusal olarak artrodezden her zaman hasta tarafından daha çok kabul edilebilir olmaktadır.

Lokal nüks oranları özellikle tümör grade ve histolojisi ile değişkenlik göstermekle beraber bu oran osteosarkomda %5 iken yumuşak doku sarkomların da % 30 kadar çıkmaktadır. En yüksek nüks oranı metastazlara bağlı olarak gerçekleşmektedir(%20-50)(12). 1987'de Ross(13) ve arkadaşları ilk kez 26 hasta ile tümör ve kronik kaynamamaya bağlı custom-made dirsek protezi yaptıkları seriyi yayınlamışlardır. Bu çalışmada ortalama dirsek ekstansiyonu 35 derece, fleksiyonu ortalama 117 derece olurken 3 hastada derin enfeksiyona

bağlı protez, gevşeme nedeniyle çıkarılmıştır. 3 hastada sinir palsi gelişmiştir. 1999'da Sperling(14) ve arkadaşları ilk kez semiconstrained Coonrad-Morrey total dirsek protezi ni(Zimmer Corporation, Warsaw) distal humerus tutulumlu kemik tümörlerinin tedavisinde kullanmıştır. 13 hasta(7 primer, 6 metastatik) opere edilmiştir. Primer tümörlü hastalarda metastatik hastalara göre fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğunu belirtmiştir. Aseptik gevşeme ve enfeksiyon bildirmemişlerdir.

2003'de Weber ve arkadaşları(15) segmental total dirsek protezini(Stryker Howmedica, Biomed) kullanmışlardır. 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 6 hastada(%26) lokal nüks saptamışlardır. 4 hastada sinir palsi gelişmiştir.

Dirsek eklemi protez cerrahisinin de enfeksiyon ve cilt nekrozu diğer önemli bir komplikasyonlardır. Cerrahi operasyon süresi ve protez çevresinin yumuşak doku ile yeterli derecede örtülmesinin bu komplikasyonların önlenmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bizim bir vakamızda yüzeysel yara yeri enfeksiyonu görüldü. Medikal tedavi ile düzeldi.

Uzatılmış lateral yaklaşımın primer ve metastatik dirsek eklemi tümörlerinde, modüler distal semiconstrained endoprotez ile ekstremiteleri koruyucu cerrahinin; ağrının azaltılması, fonksiyonel bir dirsek eklemine sahip olunmasında, düşük komplikasyon oranıyla posteriyor veya anteriyor yaklaşım kadar etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Ekstremiteleri koruyucu cerrahide amaç hastalığın lokal kontrolünü sağlayarak fonksiyonel bir dirsek eklemi elde etmektir. Özellikle humerus distalinde dirsek eklemine uzanan kemikte yıkım yapan, küretaj ve çimentolama gibi kemik koruyucu operasyon yapılamayan hastalarda bir seçenek olmaktadır. Kemik metastazlarına bağlı rekonstrüksiyon yapılan hastalarda beraberinde akciğer metastazı varlığı olması sonuçları ve hayatta kalma beklentilerini etkilemektedir. Ama bu hastalarda yapılacak bu cerrahi tedaviye ilaven akciğer metastazların temizlenmesi hayatta kalmaya önemli katkı sağlamaktadır. Hastalarda lokal nüks sıklığı primer veya metastatik hastalığın biyolojik davranışı ve yapılan cerrahi rezeksiyonun kalitesine bağlıdır. Bu operasyonlara bağlı gelişen en sık

komplikasyon sinir zedelenmeleridir. Bu oran %17-31 arasında değişmektedir(16,17,18). Bizim 1 hastamızda operasyon sırasında traksiyona bağlı radial sinir zedelenmesi gelişmiş oda 6 ay içinde spontan düzelmiştir. Hiç bir hastamızda enfeksiyona bağlı protez çıkarılmasını gerektirecek bir durum olmamıştır. Özellikle operasyonlardan sonra rotasyonel yada serbest doku flebi kullanılması enfeksiyon oranını düşürmektedir.

Hastalarımızda ortalama MSTS skoru 77(67-93) ile iyi sonuç olarak gerçekleşmiştir. En kötü sonuç elde ettiğimiz hastamız Ewing sarkom nedeniyle ameliyat ettiğimiz ve sonrasında humerus proksimalin de skip metastaz gelişmesi nedeniyle total humerusa dönüş yaptığımız genç hastamızdı. Literatürde metastatik olgular da fonksiyonel sonucun daha kötü olduğu bildirilse de bizim sonuçlarımız her iki grupta da aynıydı. Dean ve arkadaşları(19) allogreft ile rekonstruksiyon yaptıkları 23 hasta ile ilgili çalışmada % 70 komplikasyon bildirmişler ve bu tür büyük kemik defekti oluşan vakalar da allogreft kullanımını önermemişlerdir. Nitekim bizim vakalarımızda da olduğu gibi dirsek protezi ile başarı oranları daha yüksek olduğu kadar revizyon oranları da son derece düşüktür. Hastaların çoğunluğun da fonksiyonel ağrısız bir dirsek eklemi, ön kol ve el bileği eklemi sağlamak mümkündür.

Sonuç olarak dirsek eklemine modüler endoprotez uygulanan hastalarda yüksek oranda ağrısız bir dirsek, ön kol ve el bileği eklemi elde edilmekte, hasta ameliyattan sonra kısa süre içinde ilgili ekstremitesini kullanmaya başlamaktadır. Dahası yeterli cerrahi sınır elde edilmesini sağlayan agresif bir rezeksiyon; bu bölgeyi tutan primer lokal agresif tümörlerde potansiyel bir kür sağlayabilmektedir, ancak metastatik tümörlerde yeterli bir fonksiyonel sonuç sağlamasına karşın total yaşam beklentisine çok katkı sağlamamaktadır.

Referanslar:

1. Pritchard DJ, Dahlin DC: Neoplasms of the Elbow. In Morrey BF (ed). The Elbow and Its Disorders Philadelphia, WB Saunders 1985;713-35
2. Hanna SA, David LA, Aston WJ, et al. Endoprosthetic replacement of the distal humerus
19. Dean GS, Holliger EH IV, Urbaniak JR: Elbow allograft for reconstruction of the elbow with massive bone loss: Long term results. Clin Orthop. 1997; 341:12-22

- following resection of bone tumors. J Bone Joint Surg Br. 2007;89:1498-503
3. Sperling JW, Pritchard DJ, Morrey BF. Total elbow arthroplasty after resection of tumors at the elbow. Clin Orthop Relat Res. 1999;367:256-61
4. Morrey BF, Adams RA. Semiconstrained arthroplasty for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. J Bone Joint Surg Am. 1992;74:979-90.
5. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ: A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop 286:241-246, 1993.
6. Morrey BF, Adams RA. Semiconstrained arthroplasty for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. J Bone Joint Surg Am. 1992;74:479-90
7. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing & Health 1990; 13:227-36
8. Mansat P, Adams RA, Morrey BF. Allograft-prosthesis composite for revision of catastrophic failure of total elbow arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2004;86:724-35
9. Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, Abdel MP, Morrey BF. Allograft-prosthetic composite reconstruction for massive bone loss including catastrophic failure in total elbow arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2013;95:1117-24
10. Koller H, Kolb K, Assuncao A, Kolb W, Holz U. The fate of elbow arthrodesis: indications, techniques, and outcome in fourteen patients. J Shoulder Elbow Surg. 2008;17:293-306.
11. Moghaddam-Alvandi A, Dremel E, Guven F et al. Arthrodesis of the elbow joint. Indications, surgical technique and clinical results. Unfallchirurg 2010;113:300-7
12. Weber KL, Lin PP, Yasko AW. Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. Clin Orthop Relat Res. 2003;415:31-44.
13. Ross AC, Sneath RS, Scales JT. Endoprosthetic Replacement of the humerus and elbow joint. J Bone Joint Surg Br. 1987;69:652-5
14. Sperling JW, Pritchard DJ, Morrey BF. Total elbow arthroplasty after resection of tumors at the elbow. Clin Orthop Relat Res. 1999 ;367:256-61
15. Weber KL, Lin PP, Yasko AW. Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. Clin Orthop Relat Res. 2003;415:31-44
16. Dean GS, Holliger EH IV, Urbaniak JR: Elbow allograft for reconstruction of the elbow with massive bone loss: Long term results. Clin Orthop 1997;341:12-22
17. Hildebrand KA, Patterson SD, Regan WD, MacDermid JC, King GJ: Functional outcome of semiconstrained total elbow arthroplasty. J Bone Joint Surg. 2000; 82:1379-86
18. Ross AC, Sneath RS, Scales JT: Endoprosthetic replacement of the humerus and elbow joint. J Bone Joint Surg. 1987; 69:652-55

Magnetic Resonance Imaging Findings of Primary Synovial Osteochondromatosis

Primer Sinovial Osteokondromatozis te Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Burcu Şahin¹, Elif Aktaş¹, Murat Arıkan², Güray Toğral², Nazan Çiledağ¹, Emrah Çağlar³, Bilgin Kadri Arıbaş¹

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

²Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Bölümü

³Bülent Ecevit Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.72792

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sinoviyal osteokondromatozis sinovial dokunun mezenkimal kalıntılarının kartilajinöz metaplazisi sonucu gelişir. Genellikle eklem aralıklarında ve tenosinoviyumda kalsifiye kartilajinöz oluşumlar ile karakterizedir. Tek eklem tutulumu yapar ve sıklıkla diz, kalça ve el bileği tutulur. Nadir de olsa kondrosarkoma malign dejenerasyon gösterebilmektedir. Patolojik olarak ispatlanmış farklı anatomik lokalizasyonlardaki sinoviyal osteokondromatozisli on olgumuza ait MR bulgularını sunmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Sinoviyal osteokondromatozis tanısı almış on olgunun MR incelemeleri retrospektif olarak iki farklı radyolog tarafından birlikte tekrar değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ve lezyonların yerleşimi, şekli, uzanımı ve MR sinyal özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Tanı alan 10 olgunun 6'sı erkek, 4'ü kadın olup yaş ortalaması 50 bulunmuştur. (14-70 yaş) Hastaların geliş yakınmaları eklem ağrısı (n: 5), şişlik (n: 5) olarak belirtilmiştir. İki lezyon ayak bileğinde, 4 lezyon diz ekleminde, 2 lezyon omuz ekleminde ve 1 lezyon kalça ekleminde ve 1 lezyon dirsek ekleminde tespit edilmiştir. Röntgenografide tüm olguların ilgili eklem aralığında milimetrik noduler kalsifikasyonlar izlenmiştir. Sadece 1 olguda kemik tutulumu da izlenmiştir. Omuz eklemi tutulumu olan olgularda ekstraartiküler bursal ve tenosinovial tutulum da izlenmiştir. Kalça eklemi tutulan olguda iliopsoas ve eksternal obturator bursalar da tutulmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Sinoviyal osteokondromatozisin direkt grafi ve MR bulguları genellikle tipiktir. Sinoviyal osteokondromatoziste MR intraartiküler lezyonun bursalara uzanımını ve kemik erozyonlarını göstermekte de oldukça başarılıdır.

Anahtar Kelimeler: sinovial osteokondromatozis, manyetik rezonans görüntüleme, kalsifikasyon

ABSTRACT

Introduction: Primary synovial chondromatosis is an uncommon benign monoarticular disorder. It is characterized by proliferation and metaplastic transformation of the synovium. It is generally characterized by calcified cartilagenous structures in the joint space or in the tenosynovium. It involves one joint and knee, hip, wrist are commonly affected joints. Malignant degeneration into chondrosarcoma has been reported but is rare. Here, we aimed to present MR images of 10 patients with primary synovial osteochondromatosis.

Material and Methods: We retrospectively reviewed 10 pathologically confirmed cases of synovial chondromatosis. Patients' demographics and clinical presentations were reviewed. Imaging was evaluated by two musculoskeletal radiologists with agreement by consensus. Images were evaluated for lesion location, shape, extent and signal characteristics on MR.

Results: Among the ten patients, 6 were male, 4 were female with a mean age of 50. (14-70 years) Lesion locations included knee (n=4), ankle (n=2), shoulder (n=2), elbow (n=1), hip (n=1). Radiographs commonly showed milimetric nodular calcifications. Only one lesion involved adjacent bone. The two patients with shoulder involvement also involved extraarticular bursa and tenosynovium. The case with the hip involvement also involved iliopsoas and external obturator bursa.

Discussion and Conclusion: The radiographic and magnetic resonance imaging findings of synovial osteochondromatosis is typical. MRI is successful in determining the bone erosions and bursal extent of the intraarticular lesion.

Keywords: synovial osteochondromatosis, magnetic resonance imaging, calcification

Giriş

Sinoviyal osteokondromatozis sinoviyal dokunun mezenkimal kalıntılarının kartilajinöz metaplazisi sonucu gelişir. Genellikle eklem aralıklarında ve tenosinoviyumda kalsifiye kartilajinöz oluşumlar ile karakterizedir. Tek eklem tutulumu yapar. Sıklıkla diz ve kalça eklemi tutulur. Sinoviyumun uzandığı bursa ve tendonlar boyunca da görülebilir ve tenosinoviyal, bursal osteokondromatozis olarak adlandırılır. Primer ve sekonder formları vardır. Sekonder formu osteoartrit gibi eklem patolojileri ile ilişkilidir. Primer osteokondromatozis 3-5. dekatta ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı en sık görülen semptomlardır. Görüntüleme bulguları genellikle spesifiktir. Radyografide halkasal kalsifikasyon gösteren çok sayıda intraartiküler kondral cisimler görülmektedir. Ekleme komşu kemik yüzlerde ekstrasik erozyon görülebilir (1,2). Nadir de olsa kondrosarkoma malign dejenerasyon gösterebilir. Bu makalede, patolojik olarak ispatlanmış farklı anatomik lokalizasyonlarda görülen sinoviyal osteokondromatozisli 10 olgumuza ait manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

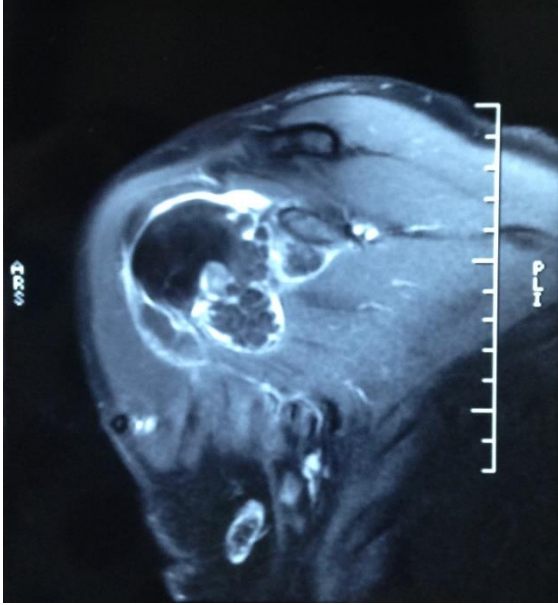
Patolojik olarak tanı almış sinoviyal osteokondromatozisli on olgunun MR incelemeleri retrospektif olarak iki farklı radyolog tarafından birlikte tekrar değerlendirildi. Tüm vakalar 1.5 T manyetik alan gücüne sahip tarayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir (GE Excite Scanner, GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wis). Tüm taramalarda standart protokol uygulanmış olup en az bir planda T1 (TR/TE, 900/7ms) ve T2 (TR/TE 2740/42ms) ağırlıklı spin eko sekansları elde edilmiştir. Kesit kalınlığı 4 mm/0.5 mm, görüntüleme matriksi 256x128, eksitasyon sayısı 1-2, görüntüleme alanı taranan alana göre değişmekte olup 16-40cm arasında belirlenmiştir. Taranacak bölgeye göre incelemelerde yüzeyel ve vücut sarmalları kullanılmıştır. Hastaların klinik özellikleri, lezyonların yerleşimi, şekli, kalsifikasyon varlığı, kemik tutulumu, bursal-tenosinoviyal uzanımları ve MR sinyal özellikleri değerlendirildi.

Sonuçlar

Ocak 2013 ve Mart 2016 tarihleri arasında patolojik olarak sinoviyal osteokondromatozis tanısı almış on hastanın 6'sı erkek, 4'ü kadın hasta olup yaş ortalaması 50 bulunmuştur. Hastaların geliş yakınmaları eklem ağrısı (n:5), şişlik (n:5) olarak belirtilmiştir. İki lezyon ayak bileğinde, 4 lezyon diz ekleminde, 2 lezyon omuz ekleminde, 1 lezyon kalça ekleminde ve 1 lezyon dirsek ekleminde tespit edilmiştir. Röntgenogramlarda tüm olguların ilgili eklem aralığında milimetrik noduler kalsikasyonlar izlenmiştir. Sadece 1 olguda omuz eklemi ile birlikte glenoid kemik tutulumu da izlenmiştir. Her iki omuz eklemi tutulumu olan olgularda ekstraartiküler bursal ve tenosinoviyal tutulum da izlenmiştir. Kalça eklemi tutulan olguda iliopsoas ve eksternal obturator bursalar da tutulmuştur. MRG'da sekiz olguda sinoviyal hipertrofi, sinoviyal kontrastlanma ve hipointens kartilajinöz cisimler izlenmiştir (Resim 1-2). İki olguda sadece kartilajinöz cisimler izlenmiştir.



Resim 1: Omuz eklemi aksiyal MR görüntüsünde eklem düzeyinde milimetrik kartilajinöz cisimler



Resim 2: Omuz eklemi koronal MR görüntülerinde eklem düzeyinde milimetrik kartilajenöz cisimler

Tartışma

Sinoviyal osteokondromatozis etyolojisi bilinmeyen, sinoviyumun proliferasyonu ve metaplastik değişimi ile karakterize benign bir süreçtir. Nadiren spontan regresyon gösterebileceği bildirilmiştir (1).

Radyografide eklem aralığı içerisinde çok sayıda şekil olarak birbirine benzer nodüler kalsifikasyonlar patognomoniktir. Halka-yay tarzı mineralizasyon tipiktir. Eklem aralığında sıvı artışı görülebilir. Ekleme komşu kemik yüzlerde ekstresek erozyon görülebilir. Ekstresek erozyon agresif sürece işaret edebilir. %5-30 olguda radyografi normal olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), kalsifikasyonların tespit ve karakterizasyonu ile ekstresek erozyonu göstermek için en uygun modalitedir (1,2). Ancak üstün yumuşak doku kontrastı ve multiplanar tarama kapasitesi nedeniyle sinoviyal patolojilerin değerlendirilmesinde MR daha üstün bir modalitedir.

Kramer ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada primer sinoviyal osteokondromatozisin MR'da 3 ayrı radyolojik paternini tanımlamışlardır (3). Bu paternler Milgramın tanımladığı histopatolojik gradeleme ile koreledir (4). Milgram'ın tanımladığı histopatolojik evrelemeye göre birinci evrede aktif sinoviyal hastalık mevcuttur, ikinci evrede aktif sinoviyal hastalık

ile birlikte eklem fareleri bulunur, üçüncü evrede ise sadece eklem fareleri görülür. MR da en sık görülen patern Milgramın ikinci fazıdır. Bu fazda T1 ağırlıklı görüntülerde kas ile izointens T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde lobule, homojen görünümde intraartiküler yumuşak doku ve tüm fazlarda hipointens eklem fareleri izlenmektedir. Bizim olgularımızın tümünde eklem fareleri izlenmekte olup 8 vakada sinoviyal bulgular eşlik etmekteydi. Dolayısıyla bu seride de literatürle uyumlu olarak sinoviyal osteokondromatoziste en sık, kartilajenöz cisimlerle sinoviyal bulguların birlikte izlendiği görülmüştür.

Sinoviyal osteokondromatozisin röntgenografi ve MRG bulguları genellikle tipik olmakla birlikte nadir de olsa non-mineralize ekstraartiküler manifestasyonları da olabilir (1-6). MR intraartiküler lezyonun bursalara uzanımını ve kemik erozyonlarını göstermekte de oldukça başarılıdır. Ayrıca bazen röntgenografi ve BT'de görülemeyen kondral cisimleri uzun TR değerlerinde kum taneleri şeklinde görmek mümkün olabilmektedir. Bizim de omuz eklemi tutulan bir olgumuzda glenoid kemik tutulumu MRG incelemede tespit edildi. Ayrıca yine omuz ve kalça eklemi tutulumu olan vakalarımızdaki ekstraartiküler bursal tutulumlar da MRG'da tespit edilebildi.

Sinoviyal osteokondromatozisin radyolojik bulguları oldukça tipik olmakla birlikte ayırıcı tanıda pigmente villonoduler sinovit, sinoviyal hemanjiyoma, lipoma arboresens, sinoviyal kondrosarkom ve siderotik sinovit düşünülmelidir.

Primer sinoviyal osteokondromatozis tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Geniş serilerle yapılan çalışmalarda rekürrens oranı %3-23 arasında değişmektedir. Rekürrensin çoğunlukla yetersiz rezeksiyona sekonder olduğu düşünülmektedir (5,6).

Malign transformasyon oranı %5 olarak bildirilmiştir. Rekürren primer sinoviyal osteokondromatozis ve kondrosarkom malign transformasyonu benzer radyolojik özellikler gösterebilir. Çevre yumuşak dokuya, bursalara uzanım ve ekstrinsik kemik erozyonu her iki durumda da görülebilir. (1-4)

Bertoni ve arkadaşlarının belirttikleri gibi gerçek kortikal destrüksiyon ile birlikte kemik iliği invazyonu malignite işareti olarak

düşünülmelidir. Kemik iliği invazyonunu göstermede en başarılı yöntem MRG'dır(7).

Sonuç olarak, sinoviyal osteokondromatozis tipik radyolojik bulgulara sahiptir. Çoğu zaman röntgenografi tek başına hastalığı tanımaya yeterli olmaktadır. BT kalsifikasyonların varlığını ve eşlik eden kemik erozyonunu göstermede önemlidir. MRG lezyonun ekstraartiküler yayılımı dışında malign transformasyon takibi açısından da gereklidir.

Referanslar

1. Murphey MD, Vidal JA, Fanburg-Smith JC, Gajewski DA. Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(5):1465-88.
2. Kim SH, Hong SJ, Park JS, Cho JM, Kim EY, Ahn JM, Park YS. Idiopathic synovial osteochondromatosis of the hip: radiographic and MR appearances in 15 patients. *Korean J Radiol*. 2002 ;3(4):254-9.
3. Kramer J, Recht M, Deely DM, et al. MR appearance of idiopathic synovial osteochondromatosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:772-776.
4. Milgram JW. Synovial osteochondromatosis: a histopathological study of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:792-801.
5. Rasheed S, Peh WC, Chin TW. Clinics in diagnostic imaging (122). *Singapore Med J*. 2008 ;49(5):430-3; quiz 434.
6. Wittkop B, Davies AM, Mangham DC. Primary synovial chondromatosis and synovial chondrosarcoma: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2002 ;12(8):2112-9.
7. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcomas of the synovium. *Cancer* 1991; 67:155-162.

Experience One Center Of Ipilimumab in Metastatic Malign Melanoma

Metastatik Malign Melanomda İpilimumab Tek Merkez Deneyimi

Ferit Aslan, Ömür Berna Öksüzöğlu, Fatih Yıldız, Hüseyin Kanmaz, Fatma Buğdaycı Başal, Emrah Eraslan, Erkan Erdur, Ahmet Özgen Yıldırım, Ülkü Yalçıntaş Arslan, Necati Alkış

Ankara Dr Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 24.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.67799

ÖZET

Giriş ve Amaç: Metastatik malign melanom son yıllarda sıklığı artan ve yeni tedavi modaliteleri ile karşımıza çıkan bir tümördür. Yeni tedavi modalitelerinde immunoterapiler önemli bir yer tutmaktadır. İpilimumab ile immunoterapinin temelleri atılmıştır. Literatürde; metastatik malign melanomda ipilimumab ile 3 yıllık %22 dolayında sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır. Biz de kendi metastatik malign melanomlu hastalarımızdaki ipilimumab etkinliği ve yan etkileri konusunda deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2015 yılları arasında metastatik melanom tanısı ile ipilimumab alan 17 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu seride, hastaların %65'i M1c, %35'i mukozal primerli, %52 performans durumu 2 olan ve sadece %41'i (7 hasta) 4 uygulama ipilimumabı tamamlayabilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Tüm seride 3 ay olan ortanca sağkalım, 4 uygulama ipilimumab alan hastalarda 7 aydır. Tedaviyle hastaların % 23 ünde ön planda immunolojik olduğu düşünülen grad 3-4 yan etkiler meydana gelmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak, seçilmemiş hasta grubunda immunoterapilerin yakaladığı başarı oranları literatürden daha düşük saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik malign melanom, ipilimumab, İmmunolojik yan etki

ABSTRACT

Introduction: Metastatic malign melanoma is a tumor type, which has emerged with new treatment modalities, and its frequency has increased in recent years. Immunotherapies have an important place in new treatment modalities. The basis of the immunotherapy has been established with Ipilimumab. In the literature, 22 % survival rates have been obtained in 3 years with Ipilimumab in metastatic malign melanoma.

Material and Methods: Between the years 2013-2015 in Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Education and Research Hospital, the data of 17 patients diagnosed with metastatic melanom and given ipilimumab were evaluated retrospectively.

Results: In this series, 65 % of the patients consisted of M1c, 35 % of mucosal primer, 52 % performance status 2, and only 41 % (7 patients) completed 4 applications of Ipilimumab. In all series, the overall survival rate was 3 months; however, it is 7 months in patients who receive 4 applications of Ipilimumab. Grade 3-4 side effects were observed in 23 % of the patients, which is considered as being immunological.

Discussion an Conclusion: As a conclusion, the success rates in immunotherapies in non-selected patient group may be detected as lower than those in the literature.

Keywords: Metastatic malign melanoma, Ipilimumab, İmmunologic side effect

Giriş

Malign melanom tüm dünyada insidansı hızla artan morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir malignitedir. Dünya'da 1990 yılında erkeklerde ve kadınlarda insidansı 2.3 ve 2.2/100000 iken 2012 'de insidansı 21.6/100000 ' lara kadar çıkmıştır.(1,2)

Tanıda hastaların % 2-5'i metastatik evrede başvurur. Metastatik evrede 5-yıllık ortanca sağ kalım (OS) %10'un altındadır. (3) Metastatik evrede ortanca sağkalım kabul edilmiş tedavilerle 8-10 ay civarındadır. Son yıllarda metastatik melanom tedavisinde immunoterapi ve MAP kinaz yolağını hedefleyen tedavilerde önemli gelişmeler olmuştur. İpilimumab tedavisi immunoterapi ile ilişkili ortaya çıkmış olan güncel gelişmelerden biridir.

İpilimumab, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ' e etki eden monoklonal antikordur. Randomize faz 3 klinik çalışmasında metastatik malign melanomlu hastalarda istatistiksel önemli sağkalım avantajı sağlamıştır. İpilimumab kullanan hastalarda immun ilişkili yan etkiler ön plandadır. (4)

İpilimumab ile ilgili faz 2 ve faz 3 çalışmaları içeren 1861 hastanın değerlendirildiği toplu bir analizde 3 yıllık sağ kalım % 22 dolayında saptanmıştır. OS 11.4 ay (aralık: 10.7-12.1) saptanmıştır. (5)

Biz de kendi metastatik malign melanomlu hastalarımızdaki ipilimumab etkinliği ve yan etkileri konusunda deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Material and Methods

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2015 yılları arasında metastatik melanom tanısı ile ipilimumab alan 17 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18 programı kullanıldı. Grup ortalamaları için student T testi kullanıldı.

Tedavi şekli olarak İpilimumab 3mg/kg/gün' den 21 günde bir olarak maksimum 4 uygulama kullanıldı. Tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna kadar geçen süre ; progresyonsuz sağ kalım (PFS), ölüme kadar geçen süre; toplam sağ kalım (OS) olarak tanımlandı.

Sonuçlar

Hasta Özellikleri

Dokuz (%52.9) erkek, sekiz (%47.1) kadın olmak üzere toplam 17 hastanın ortalama yaşı 56 idi. Bir hasta (%5.9) M1a, 5 hasta (%29.4) M1b, 11 hasta (%64.7) M1c evresinde idi. Hastaların Primer tümör lokalizasyonları altı hastada (%35.3) mukozal (anorektal, mesane, üvea, damak, nazal) melanom idi. Yedi hasta (%41.2) BRAF mutasyonu saptanmış olup biri BRAF V600K, diğerleri BRAF V600E vardı. İpilimumab alan hastalarda ECOG performans skoruna(PS) bakıldığında 8 (%47.1) hasta PS 1, 7 (%52.2) hasta PS 2 idi.

Tedavi Özellikleri

Tedavi basamaklarına göre bakıldığında 1. basamakta 1 (%5.9) hasta 2. basamakta 12 (%70) hasta, 3. basamakta 4 (% 23.5) hasta

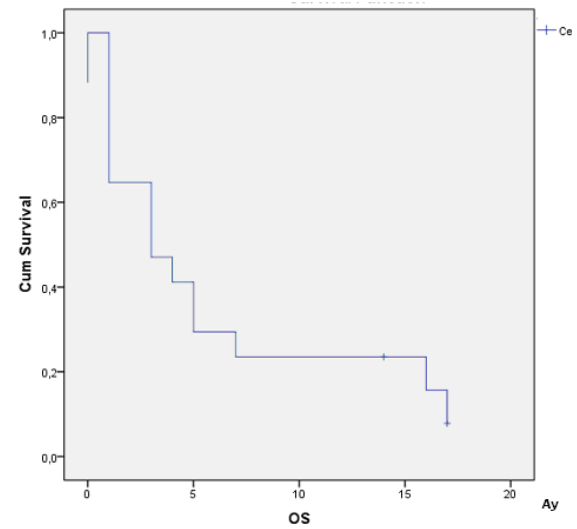
ipilimumab alabildi. Hastalar ortalama 3 uygulama (aralık:1-4) alabildi. Dört uygulama alabilen hasta sayısı 7 (%41.2) idi.

Yan Etki Profili

Önemli görülebilecek yan etkilere bakıldığında immunolojik kökeni olduğu düşünülen 2 hastada grade 4 ve grade 2 akut böbrek yetmezliği ABY (1 hasta bu yan etkiden dolayı kaybedildi), 1 hastada otoimmun hemolitik anemi (grade 3 anemi), 1 hastada otoimmun tiroidit (grade 3 hipotroidi), 1 hastada otoimmun hepatit (grade 3 karaciğer fonksiyon testi bozukluğu) , 2 hastada grade 1 maküler cilt lezyonları saptandı. 5 hastada immun ilişkili yan etkiler yönetiminde 1-2 mg/kg metilprednizolon en fazla 1 hafta kullanıldı.

PFS ve OS Sağkalım Analizleri

Tüm ipilimumab alan hastalarda ortalama PFS 3 (aralık 0-17 ay) ve OS 3 aydı (aralık 0-17 ay) . Dört uygulama alabilen hastalarda ortalama PFS 6 aydı (aralık 3-17) . Dört uygulama alabilen hastalarda ortalama OS 7 aydı (aralık 3-17) aydı.



Resim 1:İpilimumab kullanan hastalarda Kaplan meier sağ kalım eğrisi

Tüm ipilimumab alan hastalarda en iyi yanıt stabil olmak üzere % 29 oranındaydı. 4 uygulama alabilen hastalarda en iyi yanıt stabil olmak üzere %71 oranındaydı. Yazı hazırlanırken 3 hasta (%17'si) halen yaşıyordu. Metastatik tanısından itibaren tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda ortalama OS 12 ay, 4 uygulama ipilimumab alabilen grupta 13 aydı. Tanıdan itibaren tüm hastalarda ortalama izlem süresi 27 aydı.

Tartışma

İpilimumabın İlk faz 3 çalışmasında anrezektabl metastatik hastalık veya sistemik tedavi alırken progresyon gösteren metastatik hastalığı olan 676 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar ipilimumab ve glikoprotein 100 (gp 100), ipilimumab monoterapi, gp 100 olmak üzere 3:1:1 randomize edilmiş. Ortanca OS, gp 100 monoterapi koluyla karşılaştırıldığında ipilimumab artı gp100 kombinasyon kolunda OS:10 ay (HR: 0.68 , p:0.001) ipilimumab monoterapi kolunda 10.1 ay, (HR:0.66, p:0.003)olarak raporlanmıştır. (4)

İpilimumabın diğer bir faz 3 çalışmasında daha önce tedavi edilmemiş 502 metastatik melanom hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar ipilimumab ve dakarbazine karşı dakarbazin monoterapisine randomize edilmiştir. İpilimumab kolunda ortanca OS 11.1 ay iken dakarbazin monoterapi kolunda 9.2 ay olarak saptanmıştır. İpilimumab kolunda 3 yıllık sağ kalım sonuçları % 20.8 iken yalnız dakarbazin kolunda %12.2 olarak bildirilmiştir (HR: 0.72, p:0.001). (6)

Her iki faz 3 çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu düşük tümör yükü ve ECOG performans durumu (PS) 0-1 olan hastalardan oluşuyordu. İmmunoterapilerin etkinliğinin uzun vadede beklenebileceği hastalar çoğunlukta idi. (4,6)

Bizim kendi klinik pratiğimizde mevcut tedavi seçeneklerin kısıtlılığı, BRAF *wild* tip hastalarda tümör yükünden bağımsız olarak ve anti BRAF tedaviler sonrasında ulaşılabilir en önemli tedavi seçeneği ipilimumabın varlığı mevcuttu. Dolayısıyla hastalarımız klinik araştırmalardaki hastalardan farklı özelliklere sahipti. Hastalarda PS'ye bakıldığında 8 (% 47.1) hasta PS 1, 9 (%52.2) hasta PS 2 idi. Oysa faz çalışmalarında PS 0 olan hastalar çoğunluğu oluşturuyordu.

Bizim hastalarımızda toksisite ve hastalığın hızlı progresyonu nedeni ipilimumab başladığımız 17 hastanın ancak 7 (%41) si 4 uygulama alabildi. İlk basamakta ipilimumab alan hasta sayımız 1 (%5) idi. Hastalarımız çoğunluğu 2 ve daha sonraki basamaklarda ipilimumab aldı. Dört uygulama ipilimumab alan hastalarımızdaki ortanca OS 7 ay (aralık:3-17) idi.

İpilimumab T hücrelerini uyarır ve buna bağlı olarak immün ilişkili yan etkilerin artışına yol açar. Otoimmün hastalığı olan ve yatkınlığı olanlarda ciddi reaksiyonlara neden

olabilir. Pivotal çalışmasında hastaların %60'ında immün ilişkili yan etkiler görülmüştür. %15 hastada grade 3-4 yan etki saptanmıştır. (4) Yine bir diğer faz 3 çalışmada ipilimumab ile ilişkili grade 3-4 yan etki oranı %56 oranındaydı (6). ipilimumab kullanan bu çalışmadaki hastalardaki yan etkilere bakıldığında grade 3-4 yan etki % 23 olarak saptadık. Yan etkiler, klinik araştırmalardaki yan etkiler ile benzerdi.

Sonuç olarak immunoterapileri etkinliğinin geç ortaya çıktığı düşünüldüğünde; ipilimumabın PS 0-1, düşük volümlü hastalığı olan ve mümkünse erken tedavi basamaklarında kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Gelecekte ipilimumabın diğer immunoterapi ve hücre içi sinyal yolağını hedefleyen ajanlarla kullanılması etkinliğinin daha geniş popülasyonlarda araştırılması için araştırma konusu olacaktır.

Referanslar

1. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB . Sober AJ Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. Arch Dermatol. 1994;130(8):999.
2. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (Accessed on April 04, 2016).
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799. Epub 2009 Nov 16.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1290.
5. Dirk Schadendorf, F. Stephen Robert, Caroline Robert et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma JCO Jun 10, 2015;1889-1894; DOI:10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5.

Endometriosis Within the Rectus Muscle and Cesarean Scar: Analysis of 21 Cases and Assessment Potential of Malignancy

Sezaryan Skarında ve Rektus Kası İçerisinde Görülen Endometrioizis: 21 Olgunun Analizi ve Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Ahmet Karayığit¹, Mehmet Akif Üstüner¹, Haluk Pulat², Cihangir Özasan¹

¹Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 16.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.62634

ÖZET

Giriş ve Amaç: Endometrioizis endometrium dokusunun uterus dışında başka bir anatomik bölgede bulunmasıdır. En sık overlerde olmak üzere batin içinde apendiksten karaciğere kadar her organda görülebilir. Sezaryan skarı(c/s) yada rektus kası içerisinde nadir olarak görülür. Bu çalışmada sezaryan skarı ve rektus kası içerisinde görülen 21 olgumuzu sunduk.

Yöntem ve Gereçler: 2008-2015 yılları arasında karın ön duvarındaki rektus kası içerisinde veya sezaryan skarında kitle nedeniyle opere ettiğimiz ve patoloji sonucu endometrioizis olarak değerlendirilen hastaları retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: Çalışmaya alınan kadın hastaların yaş ortalaması 34.5(24-52) olarak hesaplandı. Hastaların 11'inde endometrioizis dokusu eski sezaryan skarında, 9 hastada batin ön duvarında rektus kası içerisinde görülürken 1 hastada umbikal herni kesesi içerisinde gözlemlendi. Patoloji piyeslerindeki endometrioizis kitlesinin ortalama büyüklüğü 3.4 cm(1.8cm-7.5 cm)olarak ölçüldü. Çalışmamızda hastaların 2'si genel anestezi altında 19'u lokal anestezi altında opere edildi. Hastaların 15'inde görüntüleme yöntemi olarak ultrason(USG) yapılırken, bu hastaların altısına USG sonrası ileri tetkik olarak manyetik rezonans(MR) tetkiki yapıldı. Hastalarda mortalite gözlenmezken, iki hastada yara yeri enfeksiyonu görüldü. Nüks gözlenmeyen hastalar halen takip ediliyor.

Tartışma ve Sonuç: Endometrioizis olguları sezaryan skarı ve karın ön duvarında nadir olarak görülmekte olup palpe edilebilen kitle ile birlikte ağrıya yol açar. Cerrahi eksizyon etkin bir tedavi yöntemidir. Nüksü engellemek için en az 1 cmlik cerrahi sınırla kitleyi çıkartmak gerekir. Batin ön duvarında ve sezaryan skarında kitle şikayeti ile gelen üreme çağındaki kadınlarda endometrioizis akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrioizis, Rektus Kası, Sezaryan Skarı

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is characterized by the growth of endometrial tissue outside the uterus. Although it most frequently localized in the ovaries, it can affect every organ in the abdomen from the appendix to the liver. It is rarely seen in the cesarean scar(c/s) or rectus muscle. Herein, we report 21 case of endometriosis within the rectus muscle and cesarean scars.

Material and Methods: Between 2008 and 2015, a total of 21 patients who were operated for the mass within the rectus muscle or cesarean scar in the abdominal wall and whose pathological result was consisted with endometriosis were retrospectively analyzed.

Results: Median age of women in the study group was 34.5(24-52). Endometriosis localisation in 11 of the patients were found on the c/s scar, in 9 of them were on the rectus abdominis muscle, and one of them was in the umbilical hernia sac. Median size of the endometriosis tissue was measured as 3.4 cm (1.8-7.5 cm) in the specimens. In our study, 2 of the patients were given general anesthesia while 19 of them were operated under local anesthesia. Ultrasound imaging were done in all cases and 6 patients were further evaluated using magnetic resonance imaging(MRI). No mortality was reported. As for morbidity, 2 patient had local wound infection. Study group is followed up without any recurrence reported.

Discussion and Conclusion: Endometriosis cases are presented as palpable painful masses and rarely found on C/S scar or on anterior abdominal wall. Surgery is a effective treatment option. To avoid any recurrence, masses must be removed a minimum 1 cm margin. In differential diagnosis of palpable and painful masses on the abdominal wall or C/S scar in reproductive women, we should consider endometriosis.

Keywords: Endometriosis, rectus muscle, cesarean scar

Giriş

Endometriozis endometriyal dokunun uterus dışında başka bir anatomik bölgede bulunmasıdır(1). İlk olarak 1860 yılında Avustralyalı patalog Karl Freiherr von Rokitansky tarafından adenomiyom olarak tanımlanmıştır(2). Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-%10 kadarını etkiler,%50-60 oranında pelvik ağrıya %50 oranında infertiliteye sebep olabilir (3).

Endometriozis yerleşim yerine göre pelvik yada extrapelvik olarak ikiye ayrılır. Pelvik endometriozis daha sık görülmekte olup; overlerde, sakrouterin ligamanda, peritoneal yüzde, fallop tüblerinde, üriner trackta, rektumda gözlenir. Extra pelvik endometriozis nadir görülmekte olup akciğer, mide, dalak, safra kesesi ve skar dokusunda gözlenmektedir (4,5). Skar endometriozisler %0.03-%1.08 oranında görülmekte olup genellikle jinekolojik operasyonlardan,özellikle sezaryanlardan sonra gözlenir (6-9). Rektus abdomis kası içerisinde endometriozis görülmesi oldukça nadir bir durum olup ilk olarak Ameto ve arkadaşları tarafından 1984 yılında tarif edilmiştir (10).

Biz bu çalışmamızda sezaryan skarında ve rektus kası içerisinde kitleyle başvuran ve patoloji sonucu endometriozis olarak değerlendirilen extrapelvik yerleşimli 21 olgumuzu sunduk. Pelvik endometriozisler kadın doğum kliniklerince genellikle non-operatif şekilde tedavi edildiği ve birçoğuna doğumda yada laparoskopi sırasında tanı konulduğu için toplam endometriozis sayısına ulaşamadık.

Yöntem ve Gereçler

2008-2015 yılları arasında karın ön duvarında rektus kası içerisinde veya sezaryan skarında kitle nedeniyle opere ettiğimiz ve patoloji sonucu endometriozis olarak değerlendirilen hastaları retrospektif olarak inceledik.

Bulgular

Çalışmaya alınan 21 kadın hastaların yaş ortalaması 34.5(24-52) olarak hesaplandı.

Hastaların 11'inde endometriozis dokusu eski sezaryan skarında, 9 hastada batın ön duvarında rektus kası içerisinde görülürken 1 hastada umbikal herni kesesi içerisinde gözlemlendi.

Patoloji piyeslerindeki endometriozis kitlesinin ortalama büyüklüğü 3.4 cm(1.8cm-7.5 cm)olarak ölçüldü. Hastaların 2'si genel anestezi altında 19'u lokal anestezi altında opere edildi. Genel anestezi alan hastalardan biri umbikal herni diğeri akut batın(akut apendisit?) ön tanılarıyla operasyona alındı.Hastaların 15 'inde görüntüleme yöntemi olarak ultrason(USG) yapılırken, bu hastaların altısına USG sonrası ileri tetkik olarak manyetik rezonans tetkiki(MR) yapıldı(Tablo 1). Hastalarda mortalite gözlenmezken, iki hastada yara yeri enfeksiyonu görüldü. Nüks gözlenmeyen hastalar halen takip ediliyor.

Tartışma ve Sonuç

Kadınların yaklaşık olarak %11'i endometriozisle karşılaşmaktadır ancak gerçek prevalansı belirlemek güçtür(11-14). Endometriozisin gelişiminde 3 önemli teori öne sürülmüştür. Birinci teoride endometrial hücreler hematojen yolla, lenfatik yolla yada cerrahi işlemlerle çevre dokulara göç etmektedir (metastatik teori). İkinci teoride primitif pluripotent mezenkimal hücreler farklılaşıp zamanla endometrial dokuya dönüşür (metaplastik teori). Üçüncü teoride endometrial dokular menstruasyon döneminde retrograd olarak pelvise göç eder(5,15-17).

Skar dokusunda ve rektus kası içerisinde gözlenen endometriozis olgularımızın %76'sında sezaryan operasyonu öyküsü mevcut.Bu yüzden bizim olgularımızdaki endometriozis gelişiminin daha çok birinci teorideki gibi cerrahi manuplasyonlarla, iatrojenik olarak gerçekleştiğini düşünüyoruz. Doğum sonrası uterusun kapatılması esnasında endometriumun yeterince içeri invert edilememesi bu olayın bir sebebi olabilir. Amniosentez sırasında iğnenin ilerlediği yol boyunca endometriozis gözlenmesi de birinci teoriyi destekler niteliktedir(18).

Tablo 1: Opere edilen kitlelerin, yerleşim yerleri, boyutları, yapılan operasyonları ve radyolojik bulguları

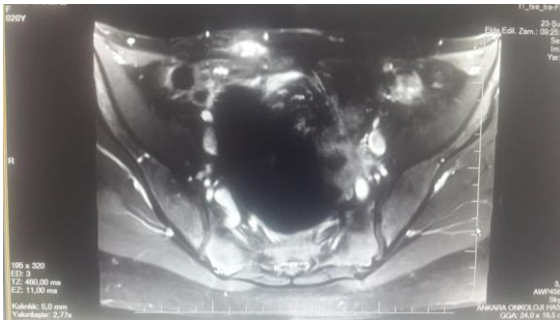
NO	YAŞ	YERLEŞİM YERİ	BOYUT	OPERASYON	İLK OPERASYON	USG	BT	MR
1	28	Sezaryan skarı	2 cm	Total eksizyon	Sezaryan	—	—	—
2	24	Rektus kası arasında	4 cm	Total eksizyon	---	pozitif	—	pozitif
3	29	Sezaryan skarı	2.5 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
4	41	Sezaryan skarı	3.5 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
5	37	Rektus kası arasında	4 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
6	32	Rektus kası arasında	2.7cm	Total eksizyon	—	pozitif	pozitif	—
7	25	Rektus kası arasında	4 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
8	36	Sezaryan skarı	1.8 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	pozitif
9	33	Rektus kası arasında	2 cm	Total eksizyon	—	—	—	—
10	31	Sezaryan skarı	2 cm	Total eksizyon	Sezaryan	—	—	—
11	29	Sezaryan skarı	4 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	pozitif
12	37	Rektus kası arasında	6.6 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	pozitif
13	29	Sezaryan skarı	2 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
14	52	Umbikal herni kesesi içerisinde	7.5 cm	Primer Herni tamiri	—	pozitif	—	—
15	37	Rektus kası arasında	5.3 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	pozitif
16	34	Sezaryan skarı	4.5 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
17	32	Sezaryan skarı	2 cm	Total eksizyon	Sezaryan	pozitif	—	—
18	38	Rektus kası arasında	3.7 cm	Total eksizyon	—	pozitif	—	pozitif
19	36	Rektus kası arasında	2.5 cm	Total eksizyon	Sezaryan	—	—	—
20	37	Sezaryan skarı	3 cm	Total eksizyon	Sezaryan	—	—	—
21	49	Sezaryan skarı	2 cm	Total eksizyon	Sezaryan	—	—	—

Aynı zamanda ilk operasyonla lezyonun ortaya çıkış zamanı arasındaki zaman dilimi bir çok seride 3 ay ile 10 yıl arasında değiştiği

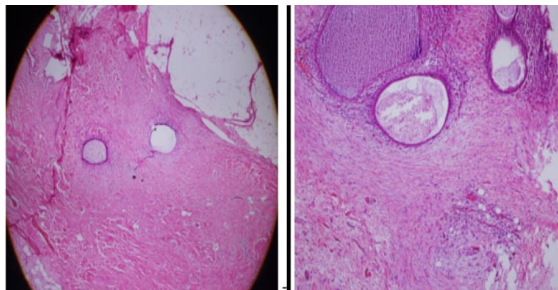
bildirilmiştir(19). Çalışmamız retrospektif olduğu için bu zaman dilimi net olarak değerlendirilememiştir.

Extrapelvik ve intrapelvik endometriozis arasındaki ilişki net değildir. Garwood ve arkadaşları extrapelvik endometriozisli hastaların %26'sında aynı zamanda intrapelvik endometriozis geliştiğinden bahsetmektedir (14). Bizim olgularımızın hiç birinde intrapelvik endometriozis saptanmadı.

Endometriozisli hastalar genellikle menstruel dönemde gelişen siklik ağrıdan şikayet eder. Ancak skar endometriozislerde ağrı atipiktir (11). Hastalarda devamlı ağrı şikayeti olabileceği gibi, hiç ağrı olmadan ele gelen kitle ile de hastaneye başvuru olabilirler. Çalışmamızda hastaların birçoğu daha önce en az bir kez non-streoid antiinflatuar tedavi almış, ancak sonuç alamamışlardır. Endometriozis ağrısı akut batın tablosunu da taklit edebilir yada umbikal bölgeye yerleşip herni görüntüsü verebilir (20,21). Bizim serimizdeki genel anestezi altında opere edilen hastalardan biri umbikal herni (no:14), diğeri akut apendisit (no:15) ön tanılarıyla operasyona alındılar.



Şekil 1: Rektus kası lateralinde endometriozis dokusunun İV kontrastlı MR tetkikinde hipointens sinyalle karakterize görüntüsü



Şekil 2: Çıkarılan piyesteki endometrium dokusunun Hemotoksilen Eozinle boyanmış 400 büyütmedeki görüntüsü(A) Endometrium dokusu etrafındaki enflamasyon ve kanama alanlarının Hemotoksilen Eozinle boyanmış 200 büyütmedeki görüntüsü(B).

Hastalar abdominal duvar abseleri, hematoma, lipoma, suture granuloma, kist sebace, desmoid tumor, sarkoma, lenfoma, primer ve sekonder metastatik kanser ve hernilerle karıştırılabilir(22). Hasta için seçilecek cerrahinin genişliği ve operasyon öncesi doğru tarama ve evreleme yapabilmek için batın ön duvarı primer ve metastatik tümörleri mutlaka akılda tutulmalıdır. Endometriozisin malign potansiyel riski çok bilinmez ve % 1'in altındadır. Malignite geliştiği zaman genellikle clear cell carcinoma olarak karşımıza çıkar ve 5 yıllık sağkalımı yaklaşık olarak %80'dir(28-29). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama 3 yıllık takiplerinde malignite saptanmadı.

Görüntüleme yöntemi olarak ultrason (USG), batın tomografisi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. Ultrasonda spesifik bir bulgu yoktur lezyonlar kistik, solid yada miks olabilir; ancak BT ve MR yüksek sensitivite (%90-92) ve yüksek spesiviteye sahiptir (%91-98) (23-25).

Bizim çalışmamızda 15 hastaya (%71) USG, 1 (%5) hastaya BT, USG sonuçlarında şüpheli lezyonları bulunan 6 hastaya (%28) MR tercih edildi (Figure: 1).

Görüntüleme yöntemleri dışında tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir. Ancak duyarlılığı yine de %100 olmaz ve endometriozisin yayılmasına neden olabilir(26). Kesin tanı patolojik olarak mikroskop altında çıkarılan piyeste endometrium dokusunun görülmesiyle konulur (Figure 2).

Endometriozis tanısında kanser antijen-125(CA-125), C-reaktif protein(CRP), anti müllerien hormon, follistatin gibi biyokimyasal belirteçler daha önceki çalışmalarda faydalı bulunmuştur. Bizim olgularımızda sınırlı sayıdaki hastalarda bakılan CA-125 değerleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan güncel çalışmalarda düşük vücut kitle indeksi (BMI)'ne sahip kadınların endometriozis için yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir(27). Bizim serimizde sınırlı sayıda ölçülen BMI'de böyle bir sonuca ulaşamamıştır.

Sezaryan skarı yada batın ön duvarındaki endometriozisler için etkin tedavi cerrahi rezeksiyondur. Nüksü engellemek için en az 1 cmlik temiz cerrahi sınırla total olarak eksizyon yapılmalıdır(30). Cerrahinin yanı sıra ağrının etkisini ve süresini azaltmak için

medikal tedavi uygulanabilir. Medikal terapi olarak non-steroidal anti-inflamatuarlar, oral kontraseptivler, aramatöz inhibitörleri, gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) analogları kullanılabilir. Radyofrekans ablasyon da alternatif bir tedavi seçeneğidir (31).

Sonuç olarak eski sezaryan skarında yada batin ön duvarında ağırlı kitle ile başvuran, fertil çağıdaki kadınlarda endometriozis akılda tutulmalıdır. Akut batin, umbikal herni gibi

farklı klinik presentasyon gösterebilir. Sensivite ve spesivitesi en yüksek tetkik olan MR, endometriozisin ayırıcı tanısında fikir verebilir. Malignite riski her zaman akılda tutularak, olası nüksünde önüne geçmek için en az 1 cm'lik cerrahi sınırla çıkartılmalıdır. Özellikle jinekolojik vakalarda endometriumun batin duvarıyla iatrojenik teması engellenmelidir.

Referanslar

1. Goel P, Sood SS, Romilla, Dalal A. Cesarean scar endometriosis - Report of two cases. *Indian J Med Sci.* 2005;59(11):495-498.
2. Khamechian T, Alizargar J, Mazoochi T. 5-Year data of patients following abdominal wall endometrioma surgery. *BMC Women's Health.* 2014;14:151.
3. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362:2389-98.
4. Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis: a clinico pathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24:804-808.
5. Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2001;21:193-216.
6. Çöl C, Yılmaz EE. Cesarean scar endometrioma: Case Series. *World J Clin Cases.* 2014;2(5):133-136.
7. Teng CC, Yang HM, Chen KF, Yang CJ, Chen LS, Kuo CL. Abdominal wall endometriosis: an overlooked but possibly preventable complication. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47:42-48.
8. Gunes M, Kayikcioglu F, Ozturkoglu E, Haberal A. Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005; 31:471-475.
9. Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186:616-620.
10. Amato M, Levitt R. Abdominal wall endometrioma: CT findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1984 Dec;8(6):1213-1214.
11. Solak A, Genç B, Yalaz S, Şahin N, Sezer TÖ, Solak İ. Abdominal Wall Endometrioma: Ultrasonographic Features and Correlation with Clinic Findings. *Balkan Med J.* 2013;30:155-160.
12. Bachir JS, Bachir NM. Scar endometrioma: awareness and prevention. *WMJ.* 2002;101:46-49.
13. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011;96:360-365.
14. Garwood E, Kumar A, Moes Gregory. Abdominal scar endometrioma mimicking incisional hernia. Published Online: Wednesday, August 8, 2007. <http://www.hcplive.com/publications/surgicalrounds>. Accessed August 8, 2007.
15. Aimakhu VE. Anterior abdominal wall endometriosis complicating a uteroabdominal sinus following classical cesarean section. *Int Surg.* 1975; 60: 103-104.
16. Singh KK, Lessells AM, Adam DJ, et al. Presentation of endometriosis to general surgeons: a 10-year experience. *Br J Surg.* 1995; 82: 1349-1351.
17. Tanrikulu Y, Temiz A, Özmen SA, Aslan OB. Skar endometriozis: 3 olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Genel Tıp Derg.* 2013;23(2):59-62.
18. Kauntz A, Di Sant'Agnes PA. Needle tract endometriosis: an unusual complication of amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1979; 54:753-755.
19. Gupta P, Gupta S. Scar Endometriosis: a Case Report with Literature Review. *Acta Medica Iranica.* 2015;53:12.
20. Ulucanlar H, Ağaç A, Kutun S, Demir A, Çetin A. Rectus Abdominis Endometrioma Mimicking Acute Abdomen. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2008;9:1.

Denosumab Therapy in Giant Cell Bone Tumor: Review of Literature

Dev Hücreli Kemik Tümöründe Denosumab Tedavisinin Yeri: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Orhan Balta¹, Recep Kurnaz², Kürşad Aytekin³, Murat Aşçı¹, Mete Gedikbaş¹, Bora Bostan¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D, Tokat

²Acıbadem Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Eskişehir

³Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji A.B.D, Giresun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi:21.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.46036

ÖZET

Denosumab kemik dev hücreli tümörünü yönetmek için etkili ve kullanışlı bir ilaçtır. İnoperable veya metastatik dev hücreli tümörlü hastalar için birinci basamak tedavide altın standart olarak düşünülmektedir. Dev hücreli kemik tümöründe denosumabın etkinliği prospektif randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır. Nörovasküler yapılara yakın büyük dev hücreli tümörde daha fazla morbiditeye yol açacak rezeksiyona yönelmek yerine denosumab ile neoadjuvan tedavi dev hücreli tümörde intralezyonel cerrahiye kolaylaştırabilir. Farklı sebeplerden dolayı tedaviyi bıraktıktan sonra yapılan biyopside psödosarkomatöz değişiklikler görülebileceği unutulmamalıdır. Dev hücreli tümörde denosumab tedavisi sonrası kalınlaşmış korteks ve subkondral kemik içerisinde tümör hücrelerinin gizlenmesi sonucu lokal tümör rekürrensi görülebilir. Denosumab çenede osteonekroz oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu makalede denosumab tedavisi alan hastaların sistematik değerlendirilmesi, risk faktörleri, tanı-tedavi yararlığı, tedavi seçeneklerini öngören kılavuzlar sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: denosumab, dev hücreli tümörü, cerrahi

ABSTRACT

Denosumab is an effective and usefull drug for managing the giant cell bonetumor. It is considered the gold standard for treatment of the inoperable or metastatic giant cell tumors. The efficacy of denosumab in giant cell bone tumors has been demonstrated in prospective randomized trials. Neoadjuvant therapy with denosumab may facilitate intralesional surgery in giant cell tumor instead of resection leading to more morbidity in a large giant cell tumor close to the neurovascular structure. It should not be forgotten that pseudosarcomatous changes in biopsies may occur after denosumab treatment due to different reasons. Giant cell tumor may result in dense cortex after denosumab treatment and local tumor recurrence after concealment of tumor cells within the subchondral bone. Denosumab is associated with jaw osteonecrosis formation. In this article, guidelines for systematic evaluation, risk factors, diagnostic-therapeutic usefulness and treatment options for patients treated with denosumab are presented.

Keywords: denosumab, giant cell bone tumor, surgery

Giriş

Dev hücreli kemik tümörü benign fakat lokal olarak agresif davranış gösteren ve genellikle genç erişkinleri etkileyen bir lezyondur (1). Dev hücreli kemik tümöründen etkilenen hastaların % 1-4 ünde çoğu benign olmak üzere akciğer metastazı görülür (2, 3). Dev hücreli kemik tümörleri tüm primer kemik tümörlerinin % 4-5'ini ve tüm benign tümörlerin % 20'sini oluşturur. Kadınlarda 1,5-2 kat daha fazla görülür ve genellikle genç kadınları (20-40 yaş arası) etkiler (1, 4). Dev hücreli kemik

tümörünün distal femur, proksimal tibia, distal radius ve proksimal humerus en sık rastlanan tutulum yeridir (5). Aksiyel iskelette en fazla sakrumda görülür (1, 4, 5). Kemiğin korteksini genellikle inceltir, çoğunlukla ekspanse olur. Yumuşak doku genişlemesi ile veya yumuşak doku genişlemesi olmadan kortekste lizis yapabilir (6). Anterior vertebral kolon tutulumu sıklıkla nörolojik defisit ile prezente olur. % 1 olgu multifokal tutulum gösterir. % 10 olgu patolojik kırık ile başvurur. Akciğer metastazı tanıdan ortalama 3-4 yıl sonra ortaya çıkar (2).

Akciğer metastazı lokal nüks gelişenlerde, distal radius yerleşiminde daha fazladır (2).

Histopatolojik olarak histiositlere benzer neoplastik olmayan (oval/yuvarlak/poligonal) mononükleer stromal hücreler, multinükleer osteoklastik dev hücreler ve mitotik figürler görülür. Atipik mitoz yoktur. Tümör boyunca dağılmış olan çok çekirdekli dev hücreler kemik absorpsiyonundan sorumludurlar. Tek çekirdekli fibröz hücreler oval veya fusiform bir şekle sahiptir (7). Yalnızca proliferatif bir aktivite ve neoplastik sitogenetik anomaliler sunmakla kalmayıp aynı zamanda öncül hücrelerden dev hücrelerin oluşumunu ve aktivasyonunu desteklerler (7).

Küretaj ile tedavi edilen Campanacci 3 lezyon, Campanacci 1 veya 2 lezyonlara kıyasla daha yüksek lokal nüks oranları ile ilişkilidir (8, 9). Lokal rekürrens oranı vakaların % 19-50'sinde olduğu ve genellikle 2 yılda ortaya çıktığı bildirilmektedir (10-12). Standart tedavi mümkün olduğunca büyük morbidite olmadan tümörün hemen hemen tamamen çıkarılmasıdır (13). Dev hücreli tümör lezyonlarında tümörün yumuşak dokuları ve eklem kıkırdağını tutulumuna eklenmesi durumunda genellikle etkili bir küretaj mümkün olmaz. İleri dev hücreli tümörde tümör lezyonu basit küretaj için fazla geniş olduğu için ilgili kemiğin ve eklem enblok eksizeyosunu gerektirir (14). Enblok rezeksiyonundan sonra rekürrens riski % 16'ya kadar düşer. Rekürren dev hücreli kemik tümörü, rezeke edilemeyen tümörler, eklem veya geniş kortikal yıkım ve belirgin yumuşak doku ilişkisi olan tümörlerin tedavisinde öncelikle enblok tümör rezeksiyon sonrasında endoprotez veya allogreft ile defektin rekonstrüksiyonu için endikasyon oluşturabilir. Genç hastalarda belirgin morbiditeye neden olabilir. Rekonstrüksiyon için farklı cerrahi teknikler mevcut olsa da önemli işlevsel bozukluk ve cerrahi morbidite tamamen önlenemez (15). Tedavide küretaj, rezeksiyon veya hatta amputasyona ihtiyaç duyabilir. Çoğu olguda enblok rezeksiyon fazla morbidite ve fonksiyonel bozulmaya sebep olacağı için intralezyoner küretaj tercih edilir (16). Kemik defektinin kemik çimentosu veya kemik grefti ile doldurulması ve profilaktik internal fiksasyon yapılıır. Adjuvan tedavi olarak ameliyat sırasında kemik çimentosu, fenol, etanol, kriyoterapi veya sonrasında intravenöz ve oral bisfosfonatların birlikte kullanımı yaygındır (9, 16-19).

Denosumab genel kullanım endikasyonları

Ağır osteoporozda, androjen yoksunluğu tedavisi veya aromataz inhibitörü tedavisine bağlı olarak kırık riski altındaki kişilerde, prostat veya meme kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda kemik kütlesini arttırmak ve iskeletle ilgili olayların önlenmesi için kullanılmaktadır. Denosumab solid tümörlerden kemik metastazı olan hastalarda iskeletle ilgili olay riskini azaltır ve genellikle iyi tolere edilir. Denosumab, kemik erimesini engeller kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır. Denosumab kesilmesi şiddetli bir kemik döngüsü ve hızlı bir kemik mineral yoğunluğu kaybıyla ilişkilidir (20). Postmenapozal osteoporozda denosumab ve teriparatid kombinasyonu kalça ve omurgada kemik mineral yoğunluğunu monoterapidenden daha fazla artırır (21). Denosumab tedavisi lomber ve femoral kemik mineral yoğunluğunu arttırmaktadır. Spinal kord hasarlı bireylerde kemik yıkımı belirteçlerini azaltmaktadır. Bu ilaç ile spinal kord hasarı ilişkili osteoporozda umut verici bir tedavi seçeneği olabilir (22). Ghermandi ve ark. Denosumab ile tedavi edilen selektif arteriyel embolizasyona yanıt vermeyen vertebral anevrizmal kemik kistinde de kullanılabileceğini ifade etmişlerdir(23).

Thomas ve ark. 2010 yılında yayınladıkları faz 2 çalışmalarında dev hücreli tümör denosumab tedavisi sonrası radyolojik değerlendirme veya histolojik değerlendirme ile tanımlanan 35 hastanın 30' unda (% 86) denosumab tedavisine yanıt izlendi (24). Haziran 2013'te dev hücreli tümörü sonucu morbid cerrahi gerektiren veya metastatik hastalığı olan yetişkinlerde kullanılmak için onayı aldı (25). Denosumab metastatik akciğer hastalığının kontrolünde başarıyla kullanılmıştır (26-28).

Denosumab etki mekanizması

Denosumab reseptör aktivator nükleer faktör kappa b ligand'a (RANKL) karşı tamamen hümanize bir monoklonal antikordur. Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B (RANK) ve RANKL osteoklastların oluşumu, fonksiyonu ve sağ kalımı için gereklidir (24, 29). Osteoklast benzeri dev hücreler RANK içerir. Denosumab osteoklast aktivitesinin ana aracı olan RANK-RANKL etkileşimini inhibe ederek, osteoklast

maturasyonunu, osteoklast olgunlaşmasını engelleyerek osteoklastla indüklenen kemik yıkımının azalmasına neden olur (24, 30, 31).

Normal koşullarda osteoblastlar RANKL üretir. Dev hücreli kemik tümörü de RANKL, osteoblastik-tip mononükleer stromal tümör komponenti tarafından üretilir (13, 32, 33). Dev hücreli kemik tümörünün neoplastik stromal hücreleri aşırı RANKL eksprese eder. Osteoklast benzeri dev hücreleri aktive eder (32, 34, 35). Dev hücreli kemik tümöründeki denosumab tedavisinin tümör dev hücrelerinin ve neoplastik stromal hücrelerin sayısını azalttığı ve yeni kemik oluşumuna izin verdiği gösterilmiştir (30). Denosumab tümör stromal hücreleri tarafından sürekli olarak eksprese edilen RANKL ile RANK arasındaki etkileşimi inhibe ederek kemik rezorpsiyonu ve osteolitik tümör genişlemesi progresyonu reversibl olarak bloke olur (36).

Histopatolojik olarak denosumab tedavisi sonrasında proliferatif olmayan yoğun fibröz doku ve yeni kemiğinin oluşumuna ek olarak reaktif osteoklast benzeri dev hücrelerin (≥ 90) güçlü bir şekilde azalması ve azalan neoplastik stromal hücreler görülür (30). Denosumab kitle çevresinde periferik bir rim oluşturarak, intraoperatif kanamayı azaltarak ve kitlenin derecesini agresiften aktif veya latent hastalığa çevirerek cerrah için önemli bir yardım oluşturur (37). Denosumab tedavisi mikrovasküler yoğunluğu azaltarak intraoperatif kanamayı azaltır (37). Watanabe ve ark. denosumabın pelvik dev hücreli tümörde tümör hacmini azaltmanın faydasına ek olarak, intralezyonal küretajından kan kaybını azaltma potansiyeli olduğuna dikkat çekmiştir(38).

Girolamive ark. denosumab ile tedavi edilen tümörlerin neoplastik stromal hücrelerin azalmış anjiyojenezi olan bir fibroz matrise dönüştüğünü göstererek denosumabın tümör vaskülaritesini azalttığını kanıtladılar (39).

Denosumab tedavisi tamamlandıktan sonra oluşan yeni kemiğin sınırları yeniden aktif hale gelebilecek neoplastik hücreler içerebilir (40). Girolami ve ark. denosumabın tümör hücrelerini ortadan kaldırmadığı hipotezini destekleyen tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik dev hücreli tümöründe H3F3A mutasyonunu bulmuşlardır (39).

Denosumab Kemik Dev Hücreli Tümörü Uygulaması

Tedavinin ilk ayında 8 ve 15. Günlerinde yükleme dozu sonrası ayda bir subkutan 120 mg denosumab uygulaması önerilmektedir (24). Denosumab subkutan uygulama sonrası 1. saatte serumda artar. İlaç 9 ay serumda saptanabilir. Maksimum serum konsantrasyonuna 5-21 günde ulaşır. Plato evresi 20,5 mikrogram/ml 6 ay da ulaşır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 28 gündür. Dubory ve ark. 6 aylık tedaviden sonra denosumabın kemik oluşumuna ve tümör gerilemesine maksimum etkinlik gösterdiğini ifade etmiştir (41).

Osteoklastlar tarafından salgılanan bir kemik rezorpsiyon markeri olan tartarat dirençli asidfosfataz osteoklastik aktivitenin belirteci olarak kullanılabilir. Bu tür biyolojik belirteçler denosumabın sistemik dolaşımdan tamamen uzaklaştırıldığını ve tekrar eden dönemde tümör nüksünü göstermede yardımcı olabilir(38). Üriner n-telopeptid ve serum c-telopeptid miktarı denosumab tedavisine başlandıktan sonra hızlı düşüş gösterir (24).

Genel olarak denosumab için ameliyat öncesi neoadjuvan kısa bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir (42). Denosumab tedavisine yanıt olarak konvansiyonel grafilerde ve tomografide skleroz ve kortikal kemiğin yeniden oluşturulması görülür (43). Tedaviye yanıt kriterleri lezyonun boyutunun azalması, yumuşak dokunun kalsifikasyonu, sklerozun derecesi, matriks kalsifikasyonu-ossifikasyonu, kortikal septa oluşumu, kortikal kalınlaşma ve subkondral kemik kalınlığı ile değerlendirilir (42). Patolojik yanıt olarak dev hücreler kaybolur. Osteoblast aktivasyonu vardır ancak mitoz yoktur. İmmatür kemik oluşumu görülür. RANKL ekspresyonunda azalma saptanır (40). Denosumab tedavisinden sonra florodeoksiglukoz- pozitron emisyon tomografisinde (fdg-pet) azalmış tutulum gözlemlenmektedir. Fdg-pet'in tedaviye cevap için hassas bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (24).

Denosumab ile yapılan tedaviden sonra serum kalsiyumunun izlenmesi şiddetle önerilir. Hipokalsemi, çene osteonekrozu ve atipik kırık,denosumab tedavisinin dikkat gerektiren potansiyel ve önemli toksisiteleridir.

Toksisiteleri önlemek için, tedavi boyunca kalsiyum ve d vitamini takviyesi önerilir.

Denosumabın Dev Hücreli Tümörde Kullanım Endikasyonları

Denosumab preoperatif olarak daha az morbid cerrahiye olanak sağlamak için geniş yumuşak doku yayılımı bulunan tümörleri daha düşük evrelere getirmek için kullanılır (44, 45). Yumuşak doku yayılımı ve/veya nörovasküler tutulum nedeniyle primer küretaj mümkün değilse denosumab ile neoadjuvan sistemik hedefli tedavi düşünülmelidir (24, 46). Denosumab tedavisi için standart endikasyon kafatası, omurga veya metastatik tümörler gibi tümörün komple çıkarılamayacağı durumdur (46, 47). Mattei C2 omurga gövdesi ve odontoidin dev hücreli tümöründe 16 aylık izlemle denosumab ile başarıyla tedavisini bildirdi (45).

Dev hücreli tümör denosumab tedavisi ilgili faz 2 çalışmada dev hücrelerin % 90' ının histolojik değerlendirmede yok edilmesi, lezyonun radyografik olarak progresyonu olmaması hastaların % 86' ında (35 hastanın 30' unda) mevcutmuş. Denosumab tedavisine objektif bir yanıt var olarak bildirmişlerdir (24). Chawlas yaptığı çalışmada da denosumabın dev hücreli tümör tedavisinde yüksek etkinliğini teyit etmiştir (46). Chawla ve ark. faz 2 klinik çalışmada ameliyat edilemeyen dev hücreli tümörlü hastalarda yaşam kalitesinde iyileşme ve iyi yanıt olduğunu gösterdi. Daha büyük bir cerrahiye olan ihtiyacı azalttı, 35 hastanın 30'unda (% 86) tümör yanıtı doğrulandı (46). Yüksek cerrahi morbidite bulunan hastaların % 74'ünde cerrahi ertelenebilmiş. Yüksek cerrahi morbidite bulunan hastaların % 62'sinde cerrahi düşük evre elde edilmiştir (46).

Müller ve ark. denosumab tedavisi sonrası % 40'lık bir cerrahi “downstaging” gözlemlenmişler, büyük rezeksiyon oranını % 64' den % 24' e düşürmüşler. Ayrıca hiçbir evre düşüşü olmayan hastalarda cerrahi işlem intraoperatif kanamayı azalttığı için ve artmış kemik yoğunluğu intraoperatif manipülasyonu basitleştirdiği için cerrahiyi kolaylaştırmıştır (30, 48). Bu vakalarda radyoterapiyi gereksiz hale getirebilir, denosumab intralezyonel ameliyatlara izin verebilir.

Rekhi ve ark. çoğu durumda osteoklast benzeri dev hücrelerin kaybolmasına yol açan denosumabı, çoğunlukla büyük boyutlu, sınırdaki

kurtarılabılır vakalarda cerrahi prosedürünün morbiditesini azaltmak için önermişlerdir (3). Chawla ve ark. yaptığı çalışmada inoperabl dev hücreli tümör olgularında olguların % 96'sında progresyonu engellediğini göstermiştir (46).

Denosumab ve Sarkomatöz Değişim

Kısmen tedavi edilen dev hücreli tümörünün histolojik değerlendirilmesindeki güçlükler mevcuttur (49). Sanchez-parej ve ark. denosumab tedavisi alan distal ulnadaki dev hücreli kemik tümörü vakalarında histolojik psödosarkomatöz değişiklikler gösterdiler (49). Wojcik ve ark. denosumab ile tedavi edilen dev hücreli tümör hastalarında yapılan histolojik incelemede osteosarkom ile histolojik benzerliğini vurgulamışlardır (50). Fakat dev hücreli kemik tümörü CDK4 ve mdm2 amplifikasyonunun olmaması nedeniyle osteosarkomdan histolojik olarak ayırt edilebilir (51). H3F3A geninin 3.3 histon mutasyonları son zamanlarda kemik dev hücreli kemik tümöründe tanımlanmıştır ve zorlu vakalarda tanıyı aydınlatmada faydalı olabileceğini kanıtlamıştır (47).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada çok çekirdekli osteoklastik dev hücrelerin ortadan kalkması mononükleer tümör hücrelerinin çoğalması, osteoit birikimi ve yeni kemik oluşumu sonrasında lezyonun konvansiyonel bir dev hücreli tümörden çok farklı bir yapıya sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Çok çekirdekli osteoklastik dev hücrelerin kaybolması sonrasında osteoblastoma benzer içeriğe sahip olan, histolojik ve radyografik açıdan belirgin bir fibrovasküler stroma içerisinde yeni kemik oluşumunun görüldüğü bir ara dönem görülür. Bu yüzden çalışmalarında bu ara devrenin patoloğlar, radyologlar ve cerrahlar için yanıltıcı olabileceği ve ara dönemin farkında olmaları gerektiğini vurgulamışlardır (52).

Zhang ve ark. tek başına denosumab tedavisinin için uygun bir tedavi olmadığını ifade etmişlerdir (52). Literatürdeki birçok çalışmada cerrahi gerçekleştirilmeksizin tek başına denosumab kullanımı yerine tümör cerrahisi öncesinde kısa dönemli denosumab kullanımı önerilmektedir.

Park ve ark. yaptığı çalışmada pelvik dev hücreli tümörlü hastada 20 ay denosumab terapi sonrası rezeksiyon uygulanmış. 7 ay sonra, hastanın ilk lezyon alanındaki

osteosarkomun yanı sıra pulmoner metastaz olduğu tespit edilmiş fakat diğer çalışmalarla uyusmamaktadır. Post-denosumab ile tedavi edilen dev hücreli tümör olguları histopatolojik incelemede düşük dereceli osteosarkom olarak görülmekle birlikte bir osteosarkomun klinik davranışından yoksun olduğundan, bu nedenle psödomalign kemik lezyonlar olarak düşünülmelidir (3). Denosumab tedavisi erken döneminde yapılan biyopsilerde kemikteki histolojik değişiklikler osteosarkom taklit edebilir. Tedavi edilen tümörler tedavi öncesi dev hücreli tümöre çok az benzerlik gösterdiğinden, tedavide önemli bir etkiye sahip olan yanlış tanıdan kaçınmak için denosumab uygulamasının öyküsüne dikkat edilmelidir. Osteosarkomdan farklı olarak mdm2 negatiftir ve infiltratif bir büyüme paterninden yoksundur (50). Bir H3F3A p.g34w'nin tanımlanması başlangıç dev hücreli tümör tanısında en tutarlı, dev hücreli tümör tanısına için son derece hassas ve spesifiktir. H3F3A ekson 2 p.G34 noktasının varlığı maligniteyi ekarte ettirmez. Zira p.G34 H3F3A mutasyonları 2/116 osteosarkomda ve malign osteoklastta tanımlanmışlardır(49).

Denosumab Tedavisi Sonrası Dev Hücreli Tümörde Tekrarlama

Rekürrens tedaviyi bıraktıktan genellikle 7-9 ay sonra içinde ortaya çıkar. Denosumab tedavisinden vazgeçmenin yüksek oranda tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu konusunda büyük bir endişe vardır (53). Zoledronik asit, neoplastik stromal hücreler tarafından RANKL'nin mRNA ekspresyonunu inhibe ederken, denosumab bu etkiye sahip değildir. Lau ve arkadaşlarının denosumabın dev hücreli tümör stromal hücre dizileri üzerinde sadece minimal inhibitör etkiye neden olduğunu ve herhangi bir apoptoza neden olmadığını savunmaktadır (54). Bu denosumabın kesilmesinden sonra tekrarlanmanın meydana gelebileceği hipotezini güçlendirmektedir. Girolami ve ark. ilacın tümör hücrelerini ortadan kaldırmadığı hipotezini destekleyen tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik dev hücreli tümöründe H3F3A mutasyonunu bulmuşlardır. Mak ve ark. dev hücreli kemik tümörü hücre kültürlerini inceledi ve denosumab ile muamele edilen örneklerin herhangi bir dev hücre görmediler, ancak neoplastik stromal hücrelerin devam ettiğini ve

tedavi edilmemiş dev hücreli tümöre göre daha yavaş da olsa çoğalmaya devam ettiğini keşfetti (53).

Denosumab tedavisi sonrası oluşan sert, fibröz, sklerotik dokunun intralezyonel küretajı oldukça zordur (40). Denosumab periferik bir rim oluşturarak ve aşamayı agresiften aktif veya latent hastalığa çevirerek onkolojik cerraha yardımcı olabilir. Canlı tümör hücrelerinin kalması nedeniyle akut tedavi edilebilen bir hastalığın kronik bir hastalığa çevirebilir (37, 42). Denosumab tedavisinden sonra gelişen septaların duvarında canlı hücreler kalabilir tümör hücreleri yeni oluşan kemikte kaldığından dolayı küretajın cerrahi tekniği, daha yüksek lokal nüks oranları önlemek için daha agresif olarak uygulanmalıdır (37). Yeniden kemikleşmiş bölgelerde kalan tümöre ulaşmak için ve lokal kontrolün artırılması için intraoperatif yüksek hızlı burr kriyoterapi ,fenol, sıvı azot kullanımı önerilmektedir (9, 16, 55, 56).

222 hastayı değerlendiren faz II klinik çalışmada ameliyat sonrası hastaların çoğunluğu 6 ay boyunca adjuvan denosumab aldı. Cerrahi geçiren 116 hastanın (sadece 13 aylık ortalama cerrahi sonrası takip) 17' sinde (% 15) lokal nüks mevcuttu ve bu hastaların büyük çoğunluğunda sadece intralezyoner cerrahi ile tedavi edildiler (57).

İn vitro çalışmalar dev hücreli kemik tümörünün denosumaba tepki verdiğini göstermektedir. Denosumab tedavisi kesildikten sonra dramatik tümör yeniden büyümesi bildirilmiştir (58). Farklı sebeplerden dolayı tedaviyi bıraktıktan sonra dev hücreli tümörün tekrarlanması sonrasında denosumabın yeniden kullanılması etkili bir seçenek gibi gözükmemektedir (59). Borkowska ve ark. bazı vakalarda denosumab tedavisi sırasında tümör ilerlemesi gözlemlenmiştir (60).

Denosumab Yan Etkileri

Denosumab kullanımında bildirilen ciddi advers olaylar arasında şiddetli hipokalsemi, çene osteonekrozu ve atipik stres kırıkları bulunmaktadır (46). Stopeck ve ark. zoledronik asit ve denosumabı karşılaştırdıkları çalışmada hipokalsemi oranları benzerdi. İki ilaç içinde çene osteonekrozu saptandı (61). Çene osteonekrozu riskinin denosumabın füzyonlarının süresi ve miktarı ile arttığı bildirilmiştir (62). Deoliveira

ve ark. yaptığı çalışmada çene osteonekrozu vakalarının en fazla 60 yaş ve üstü kadın hastalarda meydana geldiği sonucuna varmıştır. En çok etkilenen bölge mandibula posterioru olarak bulunmuştur (63).

Şiddetli hipokalsemik olaylar zoledronik asit ile karşılaştırıldığında denosumab tedavisinden sonra daha sık ortaya çıktığını saptayan yayınlarda mevcuttur (64). Denosumab parathormonu (PTH) yükseltir (65).

Böbrek transplantasyonundan sonraki ilk yılda enfeksiyonların görülme sıklığı ve şiddeti üzerine bu ilacın etkisini değerlendirdikleri çalışmada böbrek nakli sonrasında kemik kaybını önlemek için bir yıl denosumab tedavisi alan hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (49, 66).

Denosumab gebe kalmayı isteyen kadınlarda, büyük bir endişe kaynağı olacaktır, zira denosumabın hayvanlar üzerinde artmış ölü doğum ve azalmış büyüme ile ilişkili olduğuna dair kanıt vardır. Denosumab kullanan kadınların ilaç kullanırken uygun kontraseptif önlemleri almaları önerilir (67).

Sonuç olarak, yumuşak doku tutulumu yaygın olan dev hücreli kemik tümörü (Campanacci 3) ve aksiyel iskelet kemiklerindeki dev hücreli kemik tümörü tedavisi daha zordur ve daha yüksek lokal tekrarlama oranları olduğu bildirilmiştir (8, 68, 69). Omurga ve kafatasının dev hücreli tümörü hayati yapıların yakın olması nedeniyle inoperable olarak kabul edilebilir ve ameliyatla tümörün tamamen çıkarılması imkansızdır (69, 70). Denosumab zor vakalarda tümör yükünü azaltmak için kullanılmaktadır. Farklı sebeplerden dolayı tedaviyi bıraktıktan sonra dev hücreli tümörün tekrarlayabileceği, tedavi alan hastalarda biyopsi tekrarı durumunda sarkamotöz değişikliklerin görülebileceği akıldan tutulması gerekmektedir. Denosumab tedavisi alan hastalarda periferik bir rim oluşturarak ve aşamayı agresiften aktif veya latent hastalığa çevirmesine rağmen, septalarda canlı tümör hücreleri görülebileceği, yeniden kemikleşmiş bölgelerde kalan tümöre ulaşmak için ve lokal kontrolün artırılması için intraoperatif yüksek hızlı burr kriyoterapi, fenol, sıvı azot kullanımı gerektiği unutulmamalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Referanslar

1. Picci PM MM, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D. Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions. 1 edn. Cham heidelberg dordrecht london new york: springer international publishing; 2014.
2. Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. J Bone Joint Surg Br. 1998;80(1):43-7.
3. Rekhi B, Verma V, Gulia A, Jambhekar NA, Desai S, Juvekar SL, et al. Clinicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. Pathol Oncol Res. 2016.
4. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. Curr Opin Oncol. 2009;21(4):338-44.
5. Vigorita V. Orthopedic pathology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: wolters kluwer/lippincott williams & wilkins; 2008
6. Resnick D KM, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. Diagnosis of bone and joint disorders. 3rd ed. Philadelphia: saunders; 1995. P. 3628-3938.
7. Cowan RW, Singh G. Giant cell tumor of bone: a basic science perspective. Bone. 2013;52(1):238-46.
8. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? Clin Orthop Relat Res. 2005(435):211-8.
9. Gaston CL, Bhumbra R, Watanuki M, Abudu AT, Carter SR, Jeys LM, et al. Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone? J Bone Joint Surg Br. 2011;93(12):1665-9.
10. Brinklov S, Kalko EKV, Surlykke A. Intense echolocation calls from two 'whispering' bats, Artibeus jamaicensis and Macrophyllum macrophyllum (Phyllostomidae). J Exp Biol. 2009;212(1):11-20.
11. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbuerger A, Koehler G, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(9):969-78.
12. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(2):591-9.
13. Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. Curr Treat Options Oncol. 2014;15(3):507-18.
14. Szendroi M. Giant-cell tumour of bone. J Bone Joint Surg Br. 2004;86(1):5-12.

15. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993(286):241-6.
16. van der Heijden L, Dijkstra PD, van de Sande MA, Kroep JR, Nout RA, van Rijswijk CS, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *Oncologist.* 2014;19(5):550-61.
17. Gouin F, Rochwerger AR, Di Marco A, Rosset P, Bonneville P, Fiorenza F, et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone. *Eur J Cancer.* 2014;50(14):2425-31.
18. Jones KB, DeYoung BR, Morcuende JA, Buckwalter JA. Ethanol as a local adjuvant for giant cell tumor of bone. *Iowa Orthop J.* 2006;26:69-76.
19. Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study. *Bone.* 2008;42(1):68-73.
20. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;jc20163170.
21. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, et al. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2023-30.
22. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, et al. Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):405-10.
23. Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(17):3692-5.
24. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275-80.
25. Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *P T.* 2013;38(8):443-5.
26. Demirsoy U, Karadogan M, Selek O, Anik Y, Aksu G, Muezzinoglu B, et al. Golden bullet-denosumab: early rapid response of metastatic giant cell tumor of the bone. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(2):156-8.
27. Gossai N, Hilgers MV, Polgreen LE, Greengard EG. Critical hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy for metastatic giant cell tumor of bone. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):1078-80.
28. Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, Manivel JC, Skubitz KM, Lipsitz E. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year-old girl. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):e200-2.
29. Steensma MR, Tyler WK, Shaber AG, Goldring SR, Ross FP, Williams BO, et al. Targeting the giant cell tumor stromal cell: functional characterization and a novel therapeutic strategy. *PLoS One.* 2013;8(7):e69101.
30. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4415-24.
31. Xu W, Li X, Huang W, Wang Y, Han S, Chen S, et al. Factors affecting prognosis of patients with giant cell tumors of the mobile spine: retrospective analysis of 102 patients in a single center. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):804-10.
32. Huang L, Xu J, Wood DJ, Zheng MH. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. *Am J Pathol.* 2000;156(3):761-7.
33. Roudier MP K-GK, Huang LY. Rank and rankl expression in giant cell tumours of the bone: an immunohistochemical study. 12th annual connective tissue oncology society meeting; nov 2-4, 2006; venice, italy.
34. Atkins GJ, Kostakis P, Vincent C, Farrugia AN, Houchins JP, Findlay DM, et al. RANK Expression as a cell surface marker of human osteoclast precursors in peripheral blood, bone marrow, and giant cell tumors of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(9):1339-49.
35. Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(4):397-403.
36. Kim Y, Nizami S, Goto H, Lee FY. Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor. *Clin Orthop Surg.* 2012;4(2):107-16.
37. Muller DA, Beltrami G, Scoccianti G, Campanacci DA, Franchi A, Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):281.
38. Watanabe N, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Tanizawa T, Gokita T, et al. Early evaluation of the therapeutic effect of denosumab on tartrate-resistant acid phosphatase 5b expression in a giant cell tumor of bone: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:608.
39. Girolami I, Mancini I, Simoni A, Baldi GG, Simi L, Campanacci D, et al. Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):240-7.
40. Gaston CL, Puls F, Grimer RJ. The dilemma of denosumab: Salvage of a femoral head giant cell tumour. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(11):783-6.

41. Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of Denosumab for the Treatment of Giant-cells Tumors and Aneurysmal Bone Cysts of the Spine. About Nine Cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(11):E654-60.
42. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016;59:1-12.
43. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR, Jr. Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment. *Radiographics*. 2013;33(1):197-211.
44. Agarwal A, Larsen BT, Buadu LD, Dunn J, Crawford R, Daniel J, et al. Denosumab chemotherapy for recurrent giant-cell tumor of bone: a case report of neoadjuvant use enabling complete surgical resection. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:496351.
45. Mattei TA, Ramos E, Rehman AA, Shaw A, Patel SR, Mendel E. Sustained long-term complete regression of a giant cell tumor of the spine after treatment with denosumab. *Spine J*. 2014;14(7):e15-21.
46. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):901-8.
47. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet*. 2013;45(12):1479-82.
48. Hakozaiki M, Tajino T, Yamada H, Hasegawa O, Tasaki K, Watanabe K, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Diagn Pathol*. 2014;9:111.
49. Sanchez-Pareja A, Larousserie F, Boudabbous S, Beaulieu JY, Mach N, Saiji E, et al. Giant Cell Tumor of Bone With Pseudosarcomatous Changes Leading to Premature Denosumab Therapy Interruption: A Case Report With Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(4):366-72.
50. Wojcik J, Rosenberg AE, Bredella MA, Choy E, Hornicek FJ, Nielsen GP, et al. Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone Exhibits Morphologic Overlap With Malignant Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):72-80.
51. Chow LT. Giant cell rich osteosarcoma revisited-diagnostic criteria and histopathologic patterns, Ki67, CDK4, and MDM2 expression, changes in response to bisphosphonate and denosumab treatment. *Virchows Arch*. 2016;468(6):741-55.
52. Zhang Y, Zheng Y, Xiong W, Peng C, Zhang Y, Duan R, et al. Morphological Transformation between Nanocoils and Nanoribbons via Defragmentation Structural Rearrangement or Fragmentation-recombination Mechanism. *Sci Rep*. 2016;6:27335.
53. Mak IW, Evaniew N, Popovic S, Tozer R, Ghert M. A Translational Study of the Neoplastic Cells of Giant Cell Tumor of Bone Following Neoadjuvant Denosumab. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(15):e127.
54. Lau CP, Huang L, Wong KC, Kumta SM. Comparison of the anti-tumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone. *Connect Tissue Res*. 2013;54(6):439-49.
55. Gortzak Y, Kandel R, Dehesi B, Werier J, Turcotte RE, Ferguson PC, et al. The efficacy of chemical adjuvants on giant-cell tumour of bone. An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(10):1475-9.
56. Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin Orthop Relat Res*. 1999(359):176-88.
57. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SP, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2860-8.
58. Silpa Poola-Kella SES, Scott E. Strome and Elizabeth A. Streeten. . Sat-341: giant cell tumor of the bone: combined treatment with denosumab and zoledronic acid.(2016)
59. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Dei Tos AP, Gelderblom H, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6(1):15.
60. Borkowska A, Goryń T, Pieńkowski A, Wągródzki M, Jagiełło-Wieczorek E, Rogala P, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. *Oncology Letters*. 2016;12(6):4312-8.
61. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):447-55.
62. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, et al. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(12):1850-5.
63. de Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(4):e431-9.
64. Kinoshita Y, Arai M, Ito N, Takashi Y, Makita N, Nangaku M, et al. High serum ALP level is associated with increased risk of

denosumab-related hypocalcemia in patients with bone metastases from solid tumors. *Endocr J.* 2016;63(5):479-84.

65. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Recknor CP, Lewiecki EM, et al. Differential Effects of Teriparatide and Denosumab on Intact PTH and Bone Formation Indices: AVA Osteoporosis Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1353-63.

66. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, et al. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the RANKL inhibitor denosumab. *Transplantation.* 2016.

67. Bussiere JL, Pyrah I, Boyce R, Branstetter D, Loomis M, Andrews-Cleavenger D, et al. Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol.* 2013;42:27-40.

68. Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, Scarborough MT. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(423):196-207.

69. Martin C, McCarthy EF. Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature. *Iowa Orthop J.* 2010;30:69-75.

70. Bhatia S, Miszczyk L, Roelandts M, Nguyen TD, Boterberg T, Poortmans P, et al. Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study. *Rare Tumors.* 2011;3(4):e48.

Struma Ovarii: A Report of Two Cases

Struma Ovari: İki Olgu Sunumu

Funda Atalay¹, Gülay Bilir Dilek², Kadir Çetinkaya¹

¹Dr.A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Dr.A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:10.05.2017 Dergiye Kabul Tarihi:30.06.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.44366

ÖZET

Struma ovarii, yumurtalık dermoid tümörlerinin nadir görülen bir varyantı olup, tiroid doku komponentleri başlıca bileşenidir. Cerrahiden önce teşhis koymak zordur. Bu makalede, 2 adet struma ovarii vakası bildirilmektedir. Birincisi 41 yaşında kronik pelvik ağrı sendromlu hasta salpingo-oferektomi ile tedavi edilmişti. İkinci hasta ise postmenopozal kadında total abdominal histerektomi, bilateral salphingo-ooferektomi uygulanmıştı. En son patolojik tanıları, tipik morfolojik kriterlere ve immün boyamaya dayanan struma ovarii idi.

Anahtar Kelimeler: Teratom, struma ovarii, tiroid

ABSTRACT

Struma ovarii is a rare variant of dermoid tumors of the ovary in which thyroid tissue components is the major constituent. It is difficult to make a diagnosis before surgery. The current study reports 2 cases of struma ovary. The first case was a 41 year-old patient with chronic pelvic pain, treated with salpingo-oophorectomy. The second case was a postmenopausal woman treated with total abdominal hysterectomy bilateral salpingo-oophorectomy. The final pathological diagnoses were struma ovarii based on typical morphologic criteria and immune staining.

Keywords: Teratoma, struma ovarii, thyroid

Introduction

Struma ovarii is a rare ovarian tumor that has been reported to represent 1% of all ovarian tumors and 3 to 5% of all dermoid tumors of ovary (1-2). Struma ovarii is the most common type of monodermal teratoma, to be classified as a struma ovarii, teratoma must be composed predominantly of mature thyroid tissue (>50%) (3). It predominantly occurs between 30-50 years of age, most often in the unilateral ovary, and occasionally in combination with contralateral ovary mature teratoma and cystadenoma (4). As it is a rare tumor, there has been controversy about its diagnosis and also treatment. We present two cases of struma ovarii in this report.

Case 1

A 41 year-old female patient (gravida: 3, para: 3) was admitted to gynecology department with complaints of pelvic pain. She has normal menstrual periods. Her medical history included

a thyroid nodule (12x11mm) a year before, which had been biopsied and report as a nodular hyperplasia but her thyroid functional tests were normal. Her gynecological examination revealed a large right adnexial mass. Transvaginal ultrasonography revealed a 15 cm right ovarian tumor composed of multilocular cysts. Tumor markers were in normal ranges (CEA 0, Ca15-3 23.7 U/ml; Ca19-9 6.73 U/ml; Ca125 15 U/ml; β hCG 0; AFP 1.4 ng/ml). Exploratory laparotomy was performed. Peroperatively nearly 15 cm a multicystic mass in right ovary was seen, uterus and left ovary and tube were normal. There was no ascites. Right salpingo-oophorectomy was performed and intraoperative frozen section was reported as benign tumor. Macroscopic pathologic examination revealed a tumor 15x8x6 cm in size and reported as struma ovarii, monodermal teratoma immunohistochemically positive staining with thyroglobulin and TTF-1. Figure1. Postoperative period was uneventful. After the pathologic diagnosis of struma ovarii, thyroid tests were performed and all were reported as

normal. Follow-up examinations every 4-6 months were planned and at time of writing, there was no problem with the patient.

Case 2

A 70 year-old postmenopausal women presented with an ovarian tumor, which was identified during routine medical check-up for menopause. Her medical history with this tumor began 6 months before the surgery. A 20x11 mm simple cyst with thin septum in left ovary seen with transvaginal ultrasound, Ca 125 was 12.0 U/ml. Then she was called for control 3 months later. There was no difference in the first control and then she was controlled 3 months later, too. But as the cyst persists MRI was performed. MRI showed 27x20 mm septated cyst in left ovary with positive contrast substance in peripheral wall of the cyst. Ca125 was within normal ranges. The patient underwent a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy (TAH+BSO). Intraoperatively frozen-section biopsy reported struma ovarii. The final histopathological examination was also reported as struma ovarii and immune histochemical positive staining with thyroglobulin and TTF-1. During the patients follow up no complications occurred.

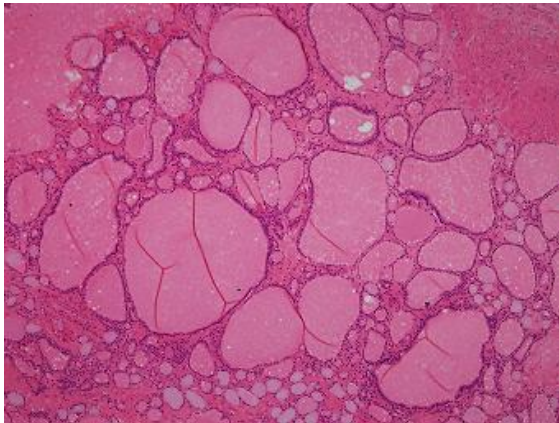


Figure 1: Photomicrograph of struma ovarii- clearly showing thyroidal acini lined with low cuboidal epithelium and filled with colloid along with ovarian stromal tissue. X100 H-E.

Discussion

Struma ovarii is a rare benign form of ovarian germ cell tumor which is a monodermal teratoma and composed of mature thyroid tissue

(more than 50%). It occurs in reproductive age group (4, 5). According to the previous studies, patients with struma ovarii are largely without symptoms, or are accompanied by non-specific symptoms like as abdominal pain, palpable adnexial mass, abnormal vaginal bleeding with ascites and hydrothorax (6,7).

The ultrasonographic findings of struma ovarii are nonspecific; there are multilocular cysts with solid components with different signals from high to low on MRI (6).

It is not easy to diagnose struma ovarii preoperatively. The diagnosis can be managed intraoperatively via frozen section or postoperatively pathologically. It is possible to have a diagnosis for struma ovarii preoperatively, if patients have hyperthyroidism and ovarian mass but only 5-8% of patients with struma ovarii have thyroid hyperfunction. It has been recommended that thyroid function tests be analyzed in the presence of symptoms and signs related to thyroid hyperfunction (4, 7, 8).

Surgical management is the treatment option for struma ovarii. Conservative surgery is recommended for patients desiring fertility. Ovarian cystectomy or salpingo-oophorectomy seems to be optimal. For postmenopausal women or after completion of childbearing TAH+BSO is recommended. (2-4, 8).

In conclusion, struma ovarii is a rare condition which the diagnosis is difficult because of clinical manifestations or imaging studies as the presenting clinical features are widely diverse. Conservative surgery (cystectomy or USO) in childbearing age and definitive treatment (TAH+BSO) in postmenopausal is sufficient for struma ovarii. Standard surgical follow up is sufficient and the prognosis is excellent.

Financial disclosure: We did not receive financial support for this article.

Conflict of interest: In the article, there is no conflict of interest in any.

References

1. Wee JYS, Li X, Chern BSM, Chua ISY. Struma ovarii: management and follow-up of a rare ovarian tumour. Sing Med J 2015; 56:35-39.

2. Shanthi E, Parimala, Chander RV, Jayashree, Sulochana S. Ovarian struma - report of a rare case. *J Clin Diagn Res.* 2015 Apr;9(4):QJ01.
3. Yücesoy G, Cakiroglu Y, Muezzinoglu B, Besnili B, Yucesoy I. Malignant struma ovarii: a case report. *J Korean Med Sci.* 2010 Feb;25(2):327-9.
4. Qiao PF, Gao Y, Niu GM. Struma ovarii accompanied by mature cystic teratoma of the other ovary: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2015 May;9(5):2053-2055.
5. Sinha NK. Struma ovarii with elevated ca-125 levels and ascites mimicking advanced ca ovary. *J Clin Diagn Res.* 2014 Mar;8(3):140-1.
6. Nurliza Binti Md Nor, Kusumoto T, Inoue S, Nakamura K, Seki N, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. Three cases of struma ovarii underwent laparoscopic surgery with definite preoperative diagnosis. *Acta Med Okayama.* 2013;67(3):191-5.
7. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, Chang SJ, Ryu HS, Kim HS. Clinical characteristics of struma ovarii. *J Gynecol Oncol.* 2008 Jun;19(2):135-8.
8. Tanimanidis P, Chatzistamatiou K, Nikolaidou A, Kaplanis K. Struma ovarii. A case report. *Hippokratia.* 2014 Oct-Dec;18(4):357-8.

Gingiva Metastasis of Renal Cell Carcinoma: A Rare Case Report

Renal Hücreli Karsinomun Gingiva Metastazı: Nadir Bir Olgu Sunumu

Erdem Öztürk¹, İsmail Selvi¹, Taha Numan Yıkılmaz¹, Halil Çağrı Aybal¹, Ayşegül Erol², Halil Başar¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.09.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 28.09.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.66376

ÖZET

Renal hücreli karsinom, meme ve akciğer kanserlerinden sonra oral kaviteye metastaz yapan en sık üçüncü malignite olsa da, oldukça nadir görülmektedir. Gingivada metastaz yapması ise oransal olarak daha azdır ve bu tümörlerin ayırıcı tanıda akla gelmesi oldukça zordur. Genel olarak baş boyun bölgesine metastaz yapmış renal hücreli karsinomların prognozu oldukça kötü olup, bu aşamadan sonra beklenen sağ kalım 1 yıldan daha azdır. Tanıdan 1 ay sonra kosta metastazı gelişen renal hücre karsinomlu 51 yaşında bir erkek hastada, hedefe yönelik tedavilere rağmen, 42. ayda oluşan gingiva metastazı olgusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Çene kemiği osteonekrozu, gingiva, metastaz, oral kavite, renal hücreli karsinom

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is the third most common malignancy that metastasizes to the oral cavity after breast and lung cancers, but it is rarely seen. Metastasis to the gingiva is proportionally less and it is difficult for these tumors to come to mind in the differential diagnosis. Generally, the prognosis of renal cell carcinoma metastasizing to the head and neck region is quite poor and the expected survival is less than 1 year. We presented a 51-year-old male patient with renal cell carcinoma, developing costa metastasis 1 month after diagnosis and showing gingiva metastasis at 42th months despite targeted treatment.

Keywords: Gingiva, jaw bone osteonecrosis, metastasis, oral cavity, renal cell carcinoma

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK), erişkin tümörlerin %3'ünü oluşturmakta ve oldukça ölümcül seyretmektedir. Tanı anında olguların yaklaşık %20-30'u metastatiktir. Yüksek vaskülarite özelliğinden dolayı, uzak anatomik lokalizasyonlara metastaz olma eğilimindedir. Metastazlar en çok akciğer, kemik ve lenf nodlarına olmaktadır. Baş boyun bölgesine metastaz yaygın değildir, olguların yaklaşık % 6-18' inde görülür (1). Oral kavite metastazı ise çok daha nadirdir ve tüm oral kavite malign tümörlerinin ancak %1'ini oluşturur. Oral kaviteye metastaz yapan en sık infraklaviküler malignite erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanseridir. RHK ise en sık gözlenen üçüncü malignitedir. Maksillofasiyal bölgede, RHK

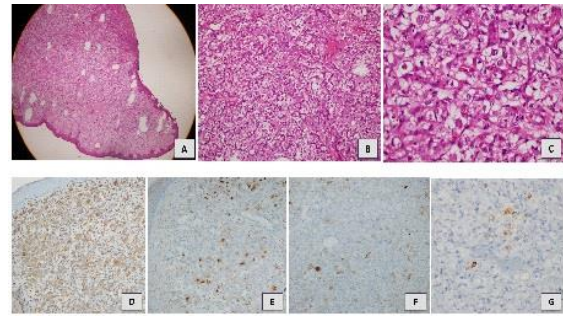
metastazından en sık etkilenen alan nazal kavite ve paranazal sinüslerdir ve bunları oral kavite izler. RHK öyküsü olan hastalarda, yeni gelişen oral kavite ve maksillofasiyal kitle varlığında, RHK metastazı akla gelmelidir. Metastatik RHK tanısı nedeniyle hedefe yönelik tedavi başlanmasına rağmen, progresyon gösteren ve 42 ay sonra gingiva metastazı yapan bir olgu sunduk.

Olgu Sunumu

Birkaç aydır var olan hematüri, istem dışı aşırı kilo kaybı (15 kg), halsizlik nedeniyle başvuran 51 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde her hangi bir patoloji saptanmadı. 20 paket/ yıl sigara kullanımı dışında özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanın, biyokimyasal

tetkiklerinde sadece malign hiperkalsemi (Kalsiyum: 13.4 mg/dl) saptandı. Yapılan üriner ultrasonografide sol böbrek üst polde 12 cm çaplı şüpheli solid kitle saptanan hastanın abdomen tomografisinde (BT), sol böbrek üst polde 12x8 cm boyutlu lobüle kontürlü, yer yer nekrotik alanlar içeren solid kitle izlendi. Kitle dalak, pankreas kuyruğu ve posteriordaki kas yapılarına invazyon göstermekteydi. Sol renal vende ve renal ven seviyesinde vena kava inferiorda tümör trombusu, sol paraaortik alanda en büyüğü 2x1.5 cm çaplı birkaç adet lenf nodu (LN) mevcuttu. Hospitalize edilen hastaya malign hiperkalsemi nedeni ile intravenöz hidrasyon ve zolendronik asit medikal tedavisi verildi. Sol böbrekteki kitlesine yönelik radikal nefrektomi önerilen hasta cerrahi müdahaleyi kabul etmedi. Bunun üzerine böbrekteki kitleye tru-cut biyopsi yapıldı ve patolojisi berrak hücreli RHK olarak yorumlandı. Medikal onkoloji tarafından interferon alfa (IFN α) tedavisi planlandı. IFN α tedavisini tolere edemeyen hastada, 1 ay sonra tüm vücut kemik sintigrafisinde (TVKS) sağ 10. kostada metastaz saptandı ve sorafenib+ zolendronik asit başlandı. 13. ayda her iki akciğerde birkaç adet 1 cm boyutlu metastatik nodüller gözlemlendi ve progresyon olması nedeniyle sorafenib kesilip everolimus başlandı. 32. ayda akciğer ve kemik metastazlarında progresyon olunca aksitinib başlandı. 40. ayda zolendronik asit tedavisine bağlı çene kemiği osteonekrozu gelişince, zolendronik asit kesildi. Genel durumu bozulan, karında şişlik, kaşıntı, nefes darlığı gelişen ve ağrı yakınması artan hastanın kontrol BT’ de karaciğerde büyüğü 8 cm çaplı multipl metastatik lezyonlar, sol surrenalde invazyon ve paraaortik LN boyutlarının 4 cm’ ye kadar büyüdüğü izlendi. Hastaya nivolumab tedavisi planlandı. 42. ayda ağız içinde mukozal kanama ve ağrı yakınması ile polikliniğimize başvuran hastanın yapılan muayenesinde sol mandibulada çene kemiği osteonekrozuna komşu alanda 1. molar diş hizasında gingivada 1 cm boyutlu polipoid kitle gözlemlendi. Kulak-Burun-Boğaz kliniğine danışılan hastanın,

mevcut kitlesi eksize edildi. Mikroskopik incelemede; akantotik çok katlı yassı epitelyum ile örtülü kitlenin yüzeyinde ülserasyona yol açan şeffaf vakuoler sitoplazmalı, pleomorfik veziküler nükleuslu, belirgin atipik nükleoller içeren tümöral infiltrasyon izlendi ve tümör cerrahi sınır ile devamlılık göstermekteydi. İmmünohistokimyasal olarak; tümör hücrelerinin vimentin, CD10, EMA, RCC ile boyandığı; PAX8 ve CK7 ile boyanmadığı saptandı. Bu bulgularla berrak hücreli RHK infiltrasyonu olarak yorumlandı (Resim 1). Takiplerinde genel durumu giderek kötüleşen ve mevcut hali ile sistemik tedaviyi kaldıramayacak olan hasta, nefes darlığı, halsizlik, yaygın kemik ağrısı nedeniyle destek tedavisi amaçlı palyatif bakım ünitesine yatırıldı ve 44. ayda hasta kaybedildi.



Resim 1: Gingivaya ait mukozal doku örneğinde, çok katlı yassı epitelde ülserasyona neden olan, büyük bir kısmı şeffaf vakuole sitoplazmalı, pleomorfik, veziküler nükleuslu, nükleollerini belirgin, diffüz atipik hücre infiltrasyonu izlenmektedir (A,B,C). İmmünohistokimyasal olarak Vimentin ile yaygın (D), CD10 (E) ve EMA (F) ve RCC (G) ile fokal boyanma izlenmektedir.

Tartışma

RHK tüm erişkin kanserlerin yaklaşık % 3’ ünü, primer böbrek malignitelerinin ise % 90-95’ ini oluşturur. Olguların % 25-30’ u tanı anında metastatiktir. En sık metastaz yaptığı yerler; akciğer (% 33-72), intraabdominal LN (% 3-35) ve kemiktir (% 21-25) (2). Baş boyun bölgesine % 15 oranında metastaz yapmakta olup çoğu hematojen yolla olmaktadır (3). İntraabdominal ve intratorasik basınçta artış olduğunda, buradaki venöz sistemden prevertebral ve vertebral venöz pleksusa (Batson venöz

pleksusu) geri akım oluşmakta, bu sayede tümör hücreleri pulmoner kapiller filtrasyonu atlayarak, baş boyun bölgesine metastaz yapabilmektedir(4). Özellikle berrak hücreli RHK' un primer tümör rezeksiyonundan yıllar sonra bile, bu hematolojik yayılım yolunu kullanarak alışılmışın dışında anatomik bölgelere metastaz yaptığı gözlenmiştir.

Baş boyun bölgesine metastazlar en sık paranazal sinüslere olurken, bunu oral kavite takip eder. Daha az oranlarda ise burun, larinks, temporal kemik ve tiroid bezinde gözlenmektedir. Oral kavite içerisinde metastazlar en sık gingiva ve alveoler mukozada (% 54.8) olmakta, ikinci sıklıkta ise dilde (% 27.4) görülmektedir(5). Gingival inflamasyon varlığı, metastatik hücrelerin oral mukozaya yerleşmesini kolaylaştığından, bu hastalarda oral hijyen önem taşımaktadır. Bizim olgumuzda da, zolendronik asit tedavisine bağlı olarak hastamızda gelişen çene kemiği osteonekrozu, bu duruma katkı sağlamıştır.

Oral kavitedeki metastatik tümörler, tüm oral kavite malign tümörlerinin %1'ini oluşturduğundan, tanısız zorluklara neden olmaktadır. En sık meme, akciğer ve böbrekten kaynaklanırlar. Bu metastatik lezyonlar, biçim olarak basit ağrısız bir fibromayı, lokalize hiperplazik bir mukozal lezyonu taklit edebileceği gibi; hassas, kanama eğilimi gösteren damarsal benign bir lezyon olan pyojenik granülom şeklinde de ortaya çıkabilir. Özellikle öncesinde bilinen primer bir tümör öyküsü olmayan olgularda, başvuru semptomu oral kavitede kitle veya atipik mukozal lezyon olduğunda, ayırıcı tanıya gitmek oldukça zordur. Nitekim, Yoshitomi ve ark. başvuru semptomu olarak pyojenik granülomu taklit eden bir lingual kitle ile gelen hastaya, başlangıçta yanlış tanı koyup sonradan bunun RHK'a ait lingual metastaz olduğunu anladı (6).

İlk kez 1980' de Buchner ve ark. gingival yerleşimli hiperplastik bir lezyonu taklit eden metastatik RHK olgusu sundu(7). Oral kavite içerisinde, gingiva (8) ve dil(9) dışında diğer

metastaz görülen yerler; bukkal mukoza, mandibula, orofarinks, tükürük bezleri (10) olarak bildirilmiştir. Majewska ve ark. tükürük bezlerini tutan berrak hücreli RHK metastazını içeren 9 olguluk seride; 7 olgunun parotis bezini, 1 olgunun submandibular bezi, 1 olgunun ise oral kavitedeki minor tükürük bezini tuttuğunu bildirdi (10) Oral kavite metastazlarında ilk belirtiler ağrı, şişlik, diş mobilitesi, kanama, çene eklemine spasm, trismus iken; kitlenin büyümesine ve lokalizasyonuna bağlı ileri dönemlerde konuşma, yutma, çiğneme güçlüğü, ağız içerisinde tükürük birikmesi gibi bulgular gözlenebilmektedir.

Bolat ve ark. metastatik RHK tanılı hastalarında, IFN α tedavisi altındayken, literatürde ilk kez tedaviye rağmen, gingiva metastazı geliştiğini belirttiler(11). Bizim olgumuzda ise 42 aylık sürede kullanılan IFN α , sorafenib, everolimus, aksitinib tedavilerine rağmen sürekli progresyon gelişmiş ve en sonunda nivolumab tedavisi başlanması planlanmışken gingiva metastazı oluşmuştur. Bu durum bize, hedefe yönelik tedavilerin ileride gelişebilecek bir gingiva metastazına engel olmadığını göstermektedir.

Primeri bilinmeyen oral kavite metatazlı olgularda, immunhistokimyasal belirteçlerin tanısız değeri büyüktür. Özellikle metastatik berrak hücreli RHK ayırıcı tanısında; tükürük bezlerinin berrak hücreli karsinomları, odontojenik berrak hücreli karsinomlar, berrak hücreli myoepitelyal tümörler tanısız zorluğa neden olmaktadır. Berrak hücreli RHK, karakteristik olarak CD10, PAX8, RCC belirteçleri ile pozitif boyanmaktadır. Yine diğer metastatik tümörlerden farklı olarak, RHK olgularında sitokeratin ve vimentin pozitifliği mevcuttur. Bizim olgumuzda gingival yerleşimli kitle PAX8 ile boyanma göstermese de, hastanın bilinen RHK tanısının olması ve tümöral kitlenin vimentin, CD10 ve RCC ile boyanması, RHK metastazını destekleyen bulgulardır.

Her ne kadar Kyan ve Kato, lingual metastazlı bir RHK olgusunda, eksizyonu takiben INFα ve interlökin 2 (IL2) tedavisi ile 2 yıllık rekürrensiz sağ kalım elde etmiş olsalar da (12); baş boyun bölgesine metastatik RHK olgularında prognoz oldukça kötüdür ve metastaz saptandıktan sonra sağ kalım süresi ortalama 6-9 aydır. Bizim olgumuzda da gingivada metastaz saptandıktan 2 ay sonra genel durumu kötüleşen hasta kaybedildi.

Oral kavite metastazlarında tedavide lokal eksizyon önerilmektedir. Burada primer amaç, metastatik kitlenin neden olacağı ağrı, kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonları önlemek; konuşma, çiğneme, yutma gibi fonksiyonel işlevlerdeki sorunlara palyatif amaçlı destek sağlamaktır. Bu lezyonlar, ana tümör olan RHK gibi radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir. Ancak uygulanan

lokal radyoterapi, semptomlarda kısa süreli rahatlama sağlayabilir(13). Metastatik RHK olgularında kullanılan hedefe yönelik immunoterapötik ajanlar, bu olgularda kullanılsa da sağ kalıma katkısı azdır.

Sonuç

RHK' un baş boyun bölgesine metastazı oldukça nadir görülmekteyken, gingiva metastazı daha da azdır. Yine de hastada bilinen RHK öyküsü varsa, baş boyun bölgesinde yeni oluşan kitle veya tümöral lezyon varlığında, ayırıcı tanıda metastaz akla gelmelidir. Kesin tanı immunhistopatolojik olarak ortaya konulmaktadır. Prognosu çok kötü olduğundan, tedavi yaklaşımları sağ kalım avantajı sağlamaktan ziyade, palyatif amaçlı olmaktadır.

Conflict of interest: None

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar:

1. Lieder A, Guenzel T, Lebentrau S et al. Diagnostic relevance of metastatic renal cell carcinoma in the head and neck: An evaluation of 22 cases in 671 patients. *Int Braz J Urol*. 2017;43(2):202-208.
2. Mai KT, Landry DC, Robertson SJ, et al. A comparative study of metastatic renal cell carcinoma with correlation to subtype and primary tumor. *Pathol Res Pract* 2001;197: 671-5.
3. Selvi F et al. Three Synchronous Atypical Metastases of Clear Cell Renal Carcinoma to the Maxillary Gingiva, Scalp and The Distal Phalanx of the Fifth Digit: A Case Report *J Oral Maxillofac Surg*. 2016.
4. Tosco L, Palazzetti A, Crivellaro S et al. Batson's paravertebral venous plexus and single vertebral metastases from renal cell carcinoma. *Urologia*. 2010;77:42-6.
5. Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A. Metastases to the oral mucosa: analysis of 157 cases. *J Oral Pathol Med* 1993;22:385-90.
6. Yoshitomi I, Kawasaki G, Mizuno A et al. Lingual metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma. *Med Oncol*. 2011;28(4):1389-94.
7. Buchner A, Begleiter A. Metastatic renal cell carcinoma in the gingiva mimicking a hyperplastic lesion, Case report. *J Periodontol*. 1980; 51(7):413-5.
8. Rusha AEA, Kamal EHM. Metastatic clear cell renal cell carcinoma presenting with a gingival metastasis. *Clinics and Practice* 2016;6:847.
9. Altınel D, Etit D, Tan A et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma Initially Presented as a Tongue Mass. *Turkish Journal of Pathology* 2010;26:261-3.
10. Majewska H, Skálová A, Radecka K et al. Renal clear cell carcinoma metastasis to salivary glands - a series of 9 cases: clinico-pathological study. *Pol J Pathol*. 2016 Mar;67(1):39-45
11. Bolat D, Bolat E, Duzcan SE et al. Gingival Metastasis of Renal Cell Carcinoma: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Urology* 2012;3:52-5
12. Kyan A, Kato SN: Renal cell carcinoma to the base of tongue: a case report. *Hinyokika Kyo* 2004, 50(11):791-793.
13. Will TA, Agarwal N, Petruzzelli GJ. Oral cavity metastasis of renal cell carcinoma: A case report. *J Med Case Rep* 2008;2:313.

Development of Acute Myelogenous Leukemia in an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantated Patient with Fanconi Anemia

Fankoni Anemisi Olan Bir Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hastada Akut Miyeloid Lösemi Gelişimi

Alparslan Merdin¹, Jale Yıldız¹, Mehmet Sinan Dal¹, Merih Kızıl Çakar¹, Ali Hakan Kaya¹, Emre Tekgündüz¹, Aykut Onursever², Fevzi Altuntaş¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ankara, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.05.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 19.11.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.83997

ÖZET

Fankoni Anemisi (FA) aplastik aneminin kalıtsal bir formudur. Hastaların solid kanserler ve lösemiler geliştirmeye artmış eğilimleri vardır. FA ile ilişkili kemik iliği yetmezliği yüzünden yapılan allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra akut miyeloid lösemi (AML) tanısı konulan 40 yaşındaki bir kadını anlatıyoruz. Özellikle AML ile ilişkili anormal kromozomları varsa, FA hastaları lösemi gelişimi açısından yakın takip altında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fankoni anemisi, akut miyeloid lösemi, allojenik kök hücre transplantasyonu

ABSTRACT

Fanconi Anemia (FA) is an inherited form of aplastic anemia. Patients have an increased tendency to develop solid cancers and leukemias. We describe a 40-year-old woman who was diagnosed with acute myelogenous leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to FA related bone marrow failure. FA patients should be under close follow-up in terms of leukemia development, especially if they have AML-related abnormal chromosomes.

Keywords: Fanconi anemia, acute myelogenous leukemia, allogeneic stem cell transplantation

Introduction

Fanconi Anemia (FA) is an inherited form of aplastic anemia. FA is a disease associated with bone marrow failure and characterized with increased sensitiveness to chromosomal breakage. There are different genes known in the etiology of FA. As FA patients are unable to repair chromosomal damage induced by genotoxic agents, mitomycin C or diepoxy butane induced chromosomal breakage tests are used for diagnosis. In most of the cases, FA is an autosomal recessive disorder. However, FA may also be inherited as an X-linked disease if the causing gene is FANCB (Fanconi Anemia Complementation Group B). Patients may also have congenital abnormalities such as short stature, kidney or thumb malformations and abnormal genitalia resulting in infertility. FA

patients have an increased tendency to develop malignancies. If the competing risks of aplastic anemia and leukemia could be censored, the estimated cumulative probability of development of a solid tumor in FA patients is reported as 76 % by the age of 45 years (1). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is the preferable treatment option of FA patients who presents with severe aplastic anemia or AML (2-3). Here, we report a case with FA who received AHSCT because severe bone marrow failure and later developed AML.

Case Report

A 40 year old woman presented to the emergency department with fever and fatigue. Eight months ago, she received AHSCT for FA

induced severe aplastic anemia in Germany. She had one healthy child. Physical examination revealed short stature and paled skin. She had no organomegaly or lymphadenopathy. Her body temperature was 38,5° C. Laboratory findings at diagnosis revealed hemoglobin 9,3 (12-18) g/dl, total leukocyte count : 17710/mm³ (4200-11000), neutrophil count: 860/mm³ (1900-8000), platelet count: 6000/mm³ (130000-400000), LDH : 341(125-220) U/l. Echocardiography revealed normal left ventricular function. Hand X-ray revealed normal skeletal findings. Abdominal ultrasonography showed no remarkable abnormality. 90 % myeloblast was seen on the bone marrow imprint smear. Pathological evaluation of bone marrow biopsy showed increased reticulin fibers (Grade 2/3) and infiltration with CD33 weak positive blasts that were negative for myeloperoxidase and CD15, which were compatible with AML (Figure 1-2). Flow cytometry analysis detected two cell populations of 33 % myeloblast and 48 % monoblast/monocytes in the CD45dim gate. Peripheral blood Real-Time PCR analysis for WT1 was positive. Peripheral blood PCR analysis for t(8;21), t(9;22), t(15;17), FLT-3 ITD and inv16 tests showed negative results.

The patient had undergone AHSCT with cyclophosphamide, fludarabine and ATG conditioning approximately 8 months ago. She developed AML after the procedure. She had a “46, XX, del(11)q23, t(3;21) (q26;q22)” karyotype before transplantation. The patient was advised to receive a second AHSCT. According to her preference she went to her primary transplant center in Germany for further treatment and follow-up.

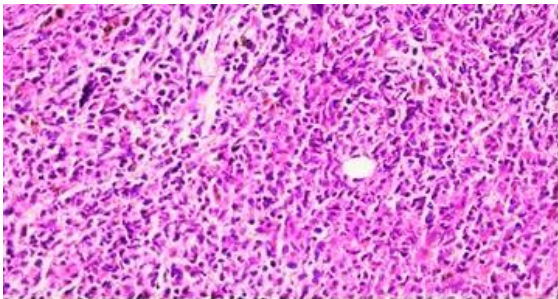


Figure 1. Diffuse blastic infiltration in the fibrotic ground

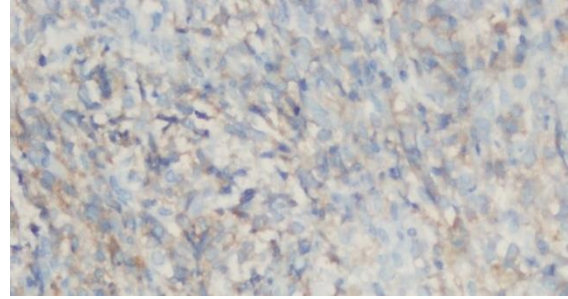


Figure 2. CD33 weak positive blasts

Discussion

We should always keep in mind the probability of coexistent FA in patients presenting with AML who have one of the malformations associated with FA. FA should also be searched in AML patients who have a history of multiple primary tumors. Rochowski et al. estimated the probability of undiagnosed FA in newly diagnosed AML patients in a treatment trial as around 0.18 % (4). It was also reported in the literature that chromosomes 1, 3, and 7 were more frequently involved in clones in FA associated AML patients than in *de novo* AML cases (5,6). Besides, abnormalities in chromosomes 8,21,15,17,9,11 and/or 16 could be seen in *de novo* AML cases. Alter BP et al. reported the median age for cancer in FA patients (including leukemia) as 16 years old in comparison of 68 years old in the general population (1). Our patient had both chromosomal anomalies in chromosomes 3 and 11. On the other hand, she developed AML in the age of 40 and had also chromosome 11 aberration. Therefore the etiology of AML in our patient might be related to multiple chromosomal abnormalities and epigenetic influences.

Curative treatment of the both FA induced aplastic anemia and high risk AML is AHSCT. The management of AML in the course of FA is a difficult issue and evidence-based recommendations are largely lacking (3).

The patient in this report developed AML after treatment of FA induced aplastic anemia with AHSCT. Although she received a reduced-intensity regimen, the impact of conditioning on the development of AML in a patient with background clonal abnormalities can not be overemphasized. Although there is no firm data for the management of such cases,

the application of a second AHSCT seems to be the only curative option.

In conclusion, FA patients are prone to develop leukemias and solid cancers. Leukemia could develop even after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in FA patients and FA patients should be under close follow-up in terms of leukemia development, especially if they have AML-related abnormal chromosomes.

Conflicts of interest: All authors declare that there is no conflict of interest or financial support in this study.

References

1. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 2003 15;97:425-40.
2. Ayas M, Saber W, Davies SM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31:1669-1676.
3. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood* 2016;127:2971-2979.
4. Rochowski A, Rosenberg PS, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Alter BP. Estimation of the prevalence of Fanconi anemia among patients with de novo acute myelogenous leukemia who have poor recovery from chemotherapy. *Leuk Res*. 2012;36:29-31.
5. Rochowski A, Olson SB, Alonzo TA, et al. Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:922-924
6. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: An International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994;84:1650-1655.

Is re-biopsy necessary for benign breast cytology? – a case report of an occult rare malignancy: marginal zone lymphoma of the breast

Benign meme sitolojilerinde biyopsi tekrarı gerekli midir? – Nadir görülen bir gizli malignitenin olgu sunumu: marjinal zon lenfoma

Funda Ulu Öztürk, Şehnaz Tezcan, Nihal Uslu

Department of Radiology, Başkent University, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.09.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 11.09.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.84856

ÖZET

Primer meme lenfoması spesifik görüntüleme özellikleri olmayan nadir bir antitedir. Tek taraflı veya bilateral meme tutulumu izlenebildiği gibi bölgesel lenf nodu tutulumu ile de prezente olabilir. Radyolojik algoritma meme kitlelerinin tanısı için olduğu kadar takipler için de önem taşımaktadır. Olgumuz 77 yaşında kadın hasta olup sol memesinde ele gelen şişlik ile başvurmuştur ve biyopsisi benign sitoloji olarak sonuçlanmıştır. Kontrol takibinde kitlenin büyümesi üzerine tekrar biyopsi yapılmış ve sonuç marjinal zon lenfoma olarak rapor edilmiştir. Evreleme çalışmasının evre IE lokal hastalık olarak belirlenmesi üzerine hastaya tedavi için sadece radyoterapi verilmiştir. Hasta 13 aydır takip edilmekte olup komplet remisyondadır. Tek başına ince iğne aspirasyon biyopsisi, lenfoid hücreleri reaktif lenfositlerden ayırt etmede güçlüğü sebep olduğu için primer meme lenfoması için yetersiz bir yöntemdir. Bu sebeple bu vakada olduğu gibi şüpheli meme kitlelerinde kor biyopsi, eksizyonel biyopsi ya da yakın takiplerle hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: primer meme lenfoması, marjinal zon lenfoma, kor biyopsi

ABSTRACT

Primary breast lymphoma is a rare entity which does not have specific imaging features. It can involve one or both breasts as well as regional lymph nodes. Radiological algorithm is essential for breast lumps as well as follow-ups. We report here a case of a 77 year-old woman with a mass in her left breast, which was lead to biopsy priorly and resulted in benign cytological findings. Re-biopsy due to the enlargement of the mass in follow-up revealed marginal zone lymphoma. After a staging work-up she was found to have a local disease in stage IE. She was treated only with radiotherapy and is now in complete remission after 13 months. Fine needle aspiration alone is inadequate for primary breast lymphoma, regarding the difficulty of its defect of distinguishing lymphoid cells from reactive lymphocytes. Either adequate tissue biopsy, by a core needle or excisional biopsy, or close follow-ups are needed for suspicious breast masses, presented as in this case.

Keywords: primary breast lymphoma, marginal zone lymphoma, core biopsy.

Introduction

Primary breast lymphoma (PBL) is a rare malignancy of the breast which includes about 0.5% of all primary malignant neoplasms of the breast. It is also an unusual location for extranodal lymphoma which represents less than 1% of all non-Hodgkin's lymphomas. Diagnostic approach to PBL is similar to that of breast carcinoma. The difference is that PBL is more indolent than carcinoma and the treatment strategies are not standard in guidelines regarding to its scarce incidence (1, 2). We report here a case of marginal zone lymphoma in breast, which could not be recognized by fine needle aspiration, but later suspected for

enlargement during the follow-ups and diagnosed with a re-biopsy.

Case

A 77 year-old woman with a lump in the left breast admitted to general surgery department of our hospital. History of the patient revealed that she has been followed-up in another clinic for this breast mass. In her prior breast ultrasounds, no notice of grow of the mass was observed, but regarding to the size and lobulated contours biopsy procedure was planned. The mass biopsy resulted in benign histopathological findings and the patient was

recalled in routine follow-up time. After a long gap of 4 years, the patient visited our hospital and detailed physical examination was done. She did not have any symptom or finding other than the lump in her breast. She also had negative family history of breast cancer. The general surgeon requested a mammography control. The mammography revealed an asymmetric tissue field in the upper internal quadrant of her left breast with unclear margins superposed with glandular tissue and ultrasound was suggested (Figure 1). The ultrasound findings were much similar to that of performed in 2012 priorly, except that the mass in her left breast grew in size and was hypervascular (Figure 2). No axillary lymphadenopathy was detected. Re-biopsy was suggested. Ultrasound guided tru-cut biopsy was performed in the radiology department with 16G needle. The specimen obtained was evaluated as atypical lymphoid infiltration which was interpreted as a suspicious low grade lymphoproliferative malignancy, and excisional biopsy was suggested. Immediately afterwards, the mass was removed followed by stereotactic breast biopsy. Histopathological and immunohistochemical findings in the mass confirmed the diagnosis of a extranodal marginal zone lymphoma with CD20+, CD3+, bcl2+, CD23+, CD10-, CD5-, CD43-, bcl6-, Cyclin D1-. Paraffin-section studies were positive for Ki-67 highly in the residual germinal centers. There were no abnormalities in computerized tomography (CT) of the thorax and abdomen. No peripheral lymphadenopathy was detected in the ultrasound of cervical lymphatic chains and inguinal regions. PET/CT scan showed no significant uptake. Bone marrow analysis was performed for the last step of staging and it did not reveal lymphoma infiltration. Therefore, the patient was diagnosed with stage IE according to the Ann Arbor classification. Regarding the limited stage of the disease, only radiation therapy was introduced and no complication was noted during the treatment. Control breast ultrasound examination after 6 months defined a hypoechoic region in the surgery zone and breast magnetic resonance imaging (MRI) confirmed benign postoperative changes in this area. No other abnormalities were found and thus, this was considered as complete remission. During a 7 month follow-up period no relapse was observed.

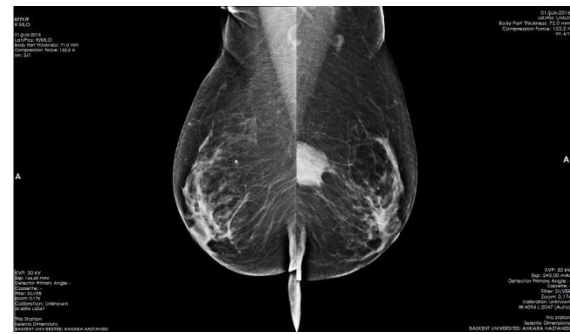


Figure 1. Mediolateral oblique mammograms of both breasts. There was asymmetric tissue field in the upper part of her left breast with unclear margins superposed with glandular tissue

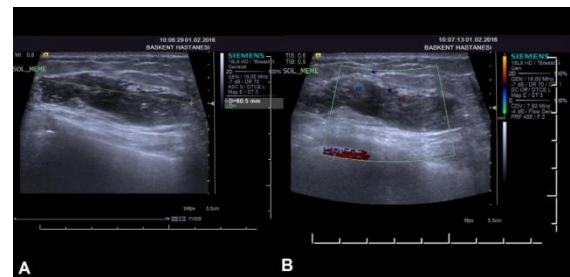


Figure 2. Ultrasound and Doppler ultrasound images of the mass. **a**, Ultrasound images. There was an oval shaped, well-defined, heterogeneously hypoechoic large mass in the left breast **b**, Color Doppler ultrasound images. There were peripherally vascularised areas within the mass

Discussion

Primary breast lymphoma (PBL) is a rare entity of the breast and a rare location for extranodal lymphoma (2). It was first defined by Wiseman and Liao in 1972, described as the lymphoma infiltration of breast tissue in patients who did not have any nodal or extranodal lymphoma and systemic disease until the time of diagnosis. Regional lymph nodes may be present or not (3). The presentation of PBL is mostly a painless growing breast mass in elderly patients. The median age ranges from 60 to 65 years. Bilateral involvement is not very rare, which is 11% of all breast lymphomas. Male cases are very few (less than 5%), where women are affected predominantly (2, 4, 5).

Diffuse large B-cell lymphoma represents the majority of PBLs. Marginal zone lymphoma (MZL), a very rare variant, is considered as low

grade histological subtype of PBL together with follicular lymphoma, which comprises 9% and 14% of all primary breast lymphomas, respectively (6). Low grade tumors, such as MZL, do not present with symptoms of advanced disease including “B” symptoms (fever, night sweats, 10% weight loss within half a year), central nervous system symptoms, and bulky lymphadenopathy. It is important to distinguish PBL from breast carcinoma for the clinician, regarding the difference of treatment and prognosis between the two entities. PBLs are usually greater in size compared to epithelial breast cancers and tend to enlarge rapidly (2, 5).

The radiological diagnostic algorithm includes mammography, ultrasonography, MRI and positron emission tomography. Mammographic features are reported as solitary, uncalcified soft-tissue mass by Liberman et al. The borders might be well or partially circumscribed (7). Our case revealed a solitary asymmetric tissue field with unclear margins superposed with glandular tissue. Ultrasound features are not specific for any lymphomatoid disease. Contours range from sharp to poor, the echo pattern vary from hypo- to hyperechoic, but mostly hypoechoic, whereas involvement can be focal or diffuse (4, 8). In our case, there was a solitary, oval shaped, well-defined, large (6 cm), heterogeneously hypoechoic mass with peripherally vascularised areas. MRI features include ill-defined, non-spiculated, hypointense masses in T1W images. In dynamic study there is rapid and strong enhancement with peripheral rim. These are similar findings with breast carcinoma, therefore not specific for PBL (8). In our case, the mass was excised right after core biopsy, therefore MRI could not be performed before surgery.

Fine needle aspiration, core biopsy and excisional biopsy are used to evaluate cytological and histopathologic features in diagnosing PBL. Fine needle aspiration cytology can show atypical lymphoid cells suggestive of malignancy but it also can be insufficient alone distinguishing between lymphoid cells and reactive lymphocytes. Therefore, core biopsy or surgical biopsy with sufficient tissue material is essential in order to make a proper histopathologic evaluation and immunophenotyping (2, 5). In our case, the

patient had a fine needle biopsy priorly, which resulted in benign pathological findings. Therefore she was put in a follow-up program. We think that if she had a tru-cut biopsy or an excisional biopsy, the diagnosis of this low grade tumor could have been made even earlier.

For staging PBL, physical examination together with a careful history and a series of studies are recommended such as thoracoabdominal CT or PET-CT, bone marrow aspiration, biopsy and laboratory findings (CBC, comprehensive metabolic panel). Luganos modification of the Ann Arbor staging system is used for defining the stage of extranodal lymphoma. According to this system, without “B” symptoms, disease limited to breast only is stage IE and if there is an ipsilateral lymph node involvement together with lesion limited to breast, then it is stage IIE (2). Considering Ann Arbor criteria, we defined our case as stage IE.

The management strategies for PBL include surgery, chemotherapy and radiotherapy alone or in combination. There is no up to date standard guideline treatment. The biological behavior of the lymphoma guides to choose the appropriate protocol. Systemic therapy (chemotherapy) or local treatment (surgery and/or radiotherapy) are of the options. For best survival rates, chemotherapy alone or combined with local treatment is offered for aggressive subtypes, such as diffuse large B-cell lymphoma. On the other hand, for low grade lymphomas, local treatment alone would be enough (2). Mastectomy is not recommended, because there is no better survival rates nor reduced risk of recurrence reported. Besides, as a major surgery it has a high risk of morbidity, while axillary dissection doesn't provide any therapeutic advantage. Most of the surgical procedures are carried out either for obtaining tissue diagnosis by a minor surgery or for misdiagnosed lesions which are thought to be poorly differentiated breast carcinoma (2, 5). The most common chemotherapy agents used for PBL are those in CHOP regimen (4). The treatment for the ultimate control of the disease in localized stage MZL is recommended as radiotherapy alone in stage IE and combined chemotherapy in stage IIE. MZL is reported to have a better prognosis compared to diffuse large B-cell lymphoma and follicular

lymphoma (2). In our case, we performed an excisional biopsy and since being only in stage IE, radiation therapy was used alone after the surgery. The patient is free of relapse after 13 months following the surgery and radiotherapy, which is considered to be complete remission.

Conclusion

In conclusion, PBL is a rare form of extranodal lymphoid neoplasm, and its indolent subtype

MZL is even rarer. Although there is a lack of a standard treatment in PBLs, chemotherapy is still the basis of systemic disease, where low grade tumors and resected disease can be treated with radiotherapy. Radiological investigations are essential but not specific for the diagnosis of PBL, which should finally be confirmed by pathology. This case emphasizes the necessity of close follow-up and re-biopsy in patients even diagnosed as benign by fine needle aspiration, especially considering slowly enlarging breast masses.

Conflict of interest: None

References:

1. Franco Pérez F, Lavernia J, Aguiar-Bujanda D, Miramón J, Gumá J, Álvarez R, et al. Primary Breast Lymphoma: Analysis of 55 Cases of the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017 Mar;17(3):186-191. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.004.
2. Koganti SB, Lozada A, Curras E, Shah A. Marginal zone lymphoma of the breast: A diminished role for surgery. *Int J Surg Case Rep* 2016;25:4-6. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.05.041.
3. Wiseman C, Liao K. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29:1705-12.
4. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma - a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci* 2011 Feb;7(1):27-33. doi: 10.5114/aoms.2011.20600.
5. Jabbour G, El-Mabrok G, Al-Thani H, El-Menyar A, Al Hijji I, Napaki S. Primary Breast Lymphoma in a Woman: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep* 2016 Feb 19;17:97-103.
6. Martinelli G, Ryan G, Seymour JF, Nassi L, Steffanoni S, Alietti A, et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2009 Dec;20(12):1993-9. doi: 10.1093/annonc/mdp238.
7. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Louie DC, Deutch BM. Non-Hodgkin lymphoma of the breast: imaging characteristics and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 1994;192:157-60.
8. Demirkazik FB. MR imaging features of breast lymphoma. *Eur J Radiol* 2002 Apr;42(1):62-4.

Pulmonary cancer case with unique radiological findings

İlginç radyolojik görünümü olan akciğer kanseri olgusu

Mustafa Kuzucuoğlu

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Balıkesir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 28.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.98698

ÖZET

Akciğer kanserlerinin tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır. İleri tetkiklerin planlanmasında bilgisayarlı tomografiler yol gösterici olmaktadır. Bu yazıda nefes darlığı ve öksürük yakınmaları olan 66 yaşında akciğer kanseri tanısı konan kadın olgunun atipik radyolojik bulguları sunuldu ve literatür eşliğinde akciğer kanserinin radyolojik bulguları değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, bilgisayarlı tomografi, tanı

ABSTRACT

Radiological findings have important role in diagnosis of lung cancers. Computerized tomography works as a guide for planning further examinations. In this article, unique radiological findings of 66 years old female patient with shortness of breath and cough are presented; also radiological findings of lung cancer are explained with the help of literature.

Keywords: Lung cancer, computer tomography, diagnosis

Giriş

Akciğer kanserlerinin tanısall yaklaşımı genellikle radyolojik tetkikler ile başlar. Akciğer grafisi ve akciğerin bilgisayarlı tomografisi (BT) ile elde edilen bulgular tanı konusunda yönlendirici olmaktadır. Son yıllarda gelişmekte olan görüntüleme yöntemleri ile elde edilen radyolojik bulgular ile tanıya ulaşmak daha da kolaylaşmıştır.

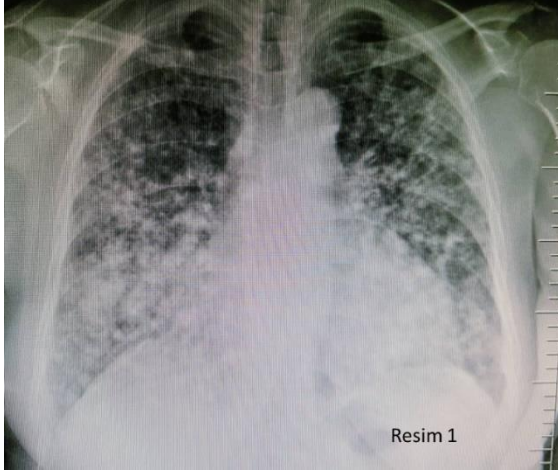
Bu çalışmada net kitle bulgusu saptanamayan ilginç radyolojik görünümü nedeniyle bir akciğer kanseri hastası sunulmuştur.

Olgu Sunumu

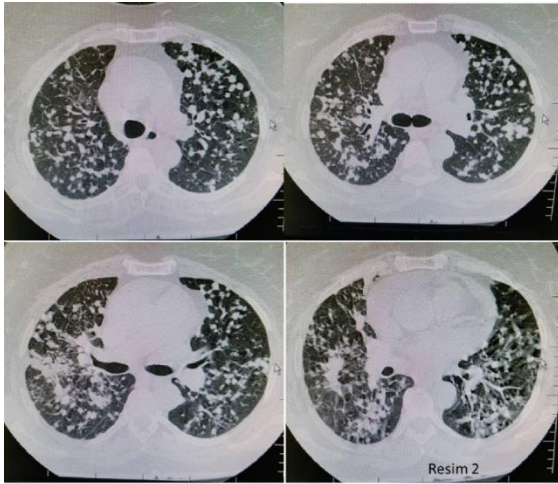
Altmışaltı yaşında kadın hasta diz protezi ameliyatı hazırlığı için çekilen akciğer grafisinde bilateral yamasal infiltratif lezyonları olması üzerine göğüs hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş (Resim 1). Burada alınan öyküsünde uzun zamandır geçmeyen öksürüğü ve nefes darlığı olduğunu söyleyen hastaya toraksın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YÇBT) istenmiş. YÇBT’de her iki akciğerde rastgele dağılım gösteren nodüler

lezyonlar saptanmış. Hastanın metastaz, enfeksiyon hastalıkları ve interstisyel akciğer hastalıkları yönünden araştırılması önerilmiş (Resim 2). Yapılan tetkiklerinde C-reaktif protein ve hafif lökositoz dışında patoloji saptanmamış. Hastaya bronkoskopi yapılmış. Endobronşial lezyon saptanmamış. Alınan lavaj örneklerinde patolojik tanı konulamamış. Primer odak arama amaçlı hastaya batin BT ve boyun ultrasonografisi istenmiş. Tiroid bezinde nodül saptanan hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmış. Benign olarak raporlanmış. Hasta tanısall amaçlı biyopsi yapılması için göğüs cerrahisi polikliniğine yönlendirilmiş. Hastaya sağ lateral mini torakotomi uygulandı. Yapılan eksplorasyonda akciğerin sertleşmiş olduğu, alt ve üst lobda yer yer daha sert nodüler lezyon alanları olduğu görüldü. Üst ve alt lobun fissüre bakan yüzlerinden küçük wedge rezeksiyonlar uygulanarak doku biyopsisi alındı. Hastanın üst lobdan alınan biyopsi patolojisi ‘Squamo Hücreli Karsinom’, alt lobdan alınan biyopsi ise ‘Adenokarsinom’ olarak raporlandı. Hastaya evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) istendi. PET/BT’de her iki akciğerdeki nodüler lezyonlarda

SUVmax:4,91-6,34 arasında değişen tutulum, mediastinal lenf nodlarında SUVmax:3,3-6,9 arasında değişen tutulum saptandı. Tedavi amaçlı onkolojiye sevk edilen hasta tedavi başlanmadan solunum sıkıntısı nedeniyle exitus oldu.



Resim 1: Olgunun geliş akciğer grafisi



Resim 2: Olgunun geliş toraks bilgisayarlı tomografisi

Tartışma

Bilgisayarlı tomografi akciğer kanserinde temel görüntüleme yöntemidir. Klinik şüphe ya da akciğer grafisinde şüpheli görünüm olması durumunda mutlaka istenmelidir. Kabaca görüntüleme tetkiklerinde saptanan lezyonlar pulmoner nodül ya da kitle, buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Akciğer kanserinin yerleşim yeri ve histopatolojik alt tipine göre görüntüleme bulguları değişiklik gösterir (1,2).

Periferik yerleşimli tümörler akciğer kanserlerinin yaklaşık %42'sini oluştururken, bunların %20-30'u periferik nodül şeklinde başlar (1). Nodül şeklinde ortaya çıkan akciğer tümörü; çapı 1-3 cm arasında değişen, genellikle düzgün sınırlı, oval şekilli, lobüle yapıda 'coin lezyon' olarak adlandırılan görünüme yol açarlar (3).

Segmenter ve subsegmenter bronşlardan köken alan tümörler bronşta tıkanmaya ve mukus birikimine yol açarak bronkosel oluşumuna neden olurlar. Hava bronkogramları ise alveolar dolum gösteren durumlarda gözlenir (1,4).

Santral yerleşimli akciğer kanserleri endobronşial lezyonlar ve perihiler lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. Genellikle hiler genişleme ve bronş tıkanmasına bağlı tümörün periferinde kollaps ve konsolidasyon şeklinde kendini gösterir. Kollaps olan alanda pnömoni tabloya eşlik eder. Santral tümörleri sıklıkla squamoz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (1,4).

Histolojik alt tiplerine göre ise adenokarsinomlar akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve radyolojik olarak ince kesit BT incelemelerinde kısmen solid yapı içeren buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir (5). Squamoz hücreli karsinomlar ise radyolojik olarak genellikle kaviteye gösteren santral kitleler ve bronşial tıkanmaya bağlı postobstruktif pnömoni şeklinde bulgu verirler. Sıklıkla küçük hücreli akciğer karsinomunun radyolojik bulgularında sınırları belirgin kitle lezyonu ile birlikte multiple patolojik mediastinal lenf nodlarında saptanmaktadır (1). Bronkoalveolar karsinomlarda ise lezyon tek bir nodül şeklinde görülebileceği gibi lobun konsolidasyonu ya da multifokal yamasal konsolidasyon şeklinde de ortaya çıkabilir (6).

Squamoz hücreli karsinomlarda volüm kaybı olmaksızın konsolidasyon gelişmesi ender gelişen bir durumdur (7). Bizim olgumuzda da endobronşial lezyon olmaksızın ve periferik atelaktazi gelişmeksizin bilateral yaygın konsolidasyon alanları görülmektedir. Hastaya atipik pnömoni ya da interstiyel akciğer hastalığı olabilir şüphesi ile antibiyotik ve steroid tedavileri uygulandı. Solunum sıkıntısı olan hastada belirgin rahatlama sağlanamadı. Malignite tanısının da ekarte edilememesi üzerine hastaya tanı açık akciğer biyopsisi ile konuldu.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Referanslar

1. Akciğer kanserinde radyolojik bulgular. Balcı P, Altay C. Trd Sem 2014; 2:304-15.
2. Erol S, Şen E. Radyolojik olarak akciğer kanserinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken enfeksiyon ve malignite dışı pulmoner hastalıklar. Toraks Cerrahisi Bülteni 2015; 9: 303-6.
3. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. Eur Respir J 2002; 19: 722-42.
4. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Higashiyama M, Kodama K, Inoue E, et al. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors. AJR Am J Roentgenol 1991;156: 921.
5. Prokop CS. Conventional and CT diagnostics of bronchial carcinoma. Radiologe 2010; 50: 675-83.
6. Köktürk N, Gürsel G, Köktürk O, Memiş L, Numan E. İlginç radyolojisi nedeniyle bir yassı hücreli akciğer kanseri olgusu. Akciğer Arşivi: 2005; 1: 37-39.
7. Meysman M, Schoors DF, Reynaert H, Nappen M, Pierre E, Vincken W. Respiratory Failure with Diffuse Patchy Lung Infiltrates: An Unusual Presentation of Squamous Cell Carcinoma. Thorax 1994; 49 (12): 1271-2.

Angiomyofibroblastoma of the retrorectal region: a case report

Retrorektal bölge angiomyofibroblastomu: Olgu Sunumu

Hülya Ayık Aydın¹, Alaattin Aydın², Muhittin Yaprak², Zeynep Bayramoğlu³, Elif İnanc Güler³, Tayup Şimşek¹

¹Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi

²Akdeniz Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 14.09.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 08.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.65365

ÖZET

Angiomyofibroblastoma nadir benign subkutanöz mezenkimal lezyondur. Sıklıkla reproduktif yaş ve erken menopozdaki kadınlarda vulvovajinal bölgede tanımlanır, diğer kadın ürogenital traktus alanlarında da tanımlanmıştır; erkek inguinokrotal bölgede de tanımlanmaktadır. Bartolin gland kisti ya da lipoma ile klinik olarak karışabilir. 44 yaşında bayan hasta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji bölümüne Aralık 2016 tarihinde başvurdu. 8 aydır devam eden pelvik ağrı şikayeti mevcuttu. Palpabl, sol lateral vajinal duvara protrude solid hassas olmayan lezyon gözlendi. Bimanuel muayenede retrorektal bölgede vajina ile ilişkili 8x7 cm mobil kitle gözlendi. Hasta Ocak 2017 tarihinde genel cerrahi bölümü ile birlikte opere edildi. Ameliyat sonrası dönemde problem yaşamayan hasta kontrol ve takip önerilerek hastaneden taburcu edildi. Spesimenin patolojik incelemesinde opak beyaz 7x 6 cm solid kitle gözlendi, kitlenin mikroskopik incelemesinde iyi sınırlı spindle ve epiteloid hücre içeren lezyon gözlendi. Histolojik bulgulara dayanarak angiomyofibroblastom tanısı konuldu. Yakın postoperatif takip planlanan hastanın ameliyat sonrası 7. ay kontrolünde anormal bulguya rastlanılmadı.

Özet olarak, retrorektal bölge angiomyofibroblastomu oldukça nadir ve tanısı zor bir tümördür. AMFB'nin benign davranışı, nadir lokal rekürrensi nedeniyle diğer neoplazileri dışlamak ve histolojik özelliklere dayanarak doğru tanıyı koymak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Angiomyofibroblastom, mezenkimal tümör, alt genital traktus

ABSTRACT

Angiomyofibroblastoma (AMFB) is a rare benign subcutaneous mesenchymal lesion. AMFB is mostly described in the vulvovaginal region with occasional cases reported in other female urogenital tract sites in women of reproductive age and early menopause, and in the male inguinoscrotal region. AMFB can clinically be misdiagnosed for Bartholin's gland cyst or lipoma. A. 44-year-old female patient admitted firstly in December 2016 to gynecologic oncology department of Akdeniz University Medical Faculty. She had complaints of pelvic pain for the previous 8 months. A palpable, nontender solid mass lesion protruding to the left lateral wall of the vagina was observed. Bimanual examination detected a mobile mass measuring 8 x 7 cm in the retrorectal region, communicating with vagina. The patient was operated in January 2017 in collaboration with department of general surgery. Her postoperative period was uneventful, and she was discharged and future control visit was arrange. Surgical specimen appeared as an opalescent-white solid mass measuring 7 x 6 cm. Its microscopic examination revealed a well-circumscribed lesion containing spindle, and epitheloid cells. Based on histological findings, the diagnosis of angiomyofibroblastoma was made. Close postoperative follow-up was decided for the patient. Postoperative 7. month gynecologic controls of the patient did not reveal any pathologic finding. In summary, AMFB of the retrorectal region is extremely rare and is diagnostically challenging. Because of the benign behavior of AMFB with rare local recurrence, excluding other neoplasms and making the accurate diagnosis based on histological features is important.

Keywords: Angiomyofibroblastoma, mesenchymal tumor, lower genital tract.

Introduction

Angiomyofibroblastoma (AMFB) is a rare benign subcutaneous mesenchymal lesion first described in 1992 (1). Term “angiomyofibroblastoma” is established on 2 parts of the tumor: prominent vasculature comprising plentiful small/medium sized blood vessels, and mesenchymal cells condensed around vessels (1).

Angiomyofibroblastoma is mostly described in the vulvovaginal region with occasional cases reported in other female urogenital tract sites in women of reproductive age and early menopause, and in the male inguinoscrotal region (2).

To the best of our knowledge, this is the second reported case of AMFB (3) that arise from retrorectal region occurring in a 44-year-old woman.

Case report

A 44-year-old female patient admitted firstly in December 2016 to gynecologic oncology department of Akdeniz University Medical Faculty. She had complaints of pelvic pain for the previous 8 months. A palpable, nontender solid mass lesion protruding to the left lateral wall of the vagina was observed. Bimanual examination detected a mobile mass measuring 8 x 7 cm in the retrorectal region, communicating with vagina. On pelvic magnetic resonance imaging, a mass protruding into vagina was observed. The mass appeared as a soft tissue containing heterogenous internal tissue with regular contours. On gynecological examination, normal adnexial, and cervical structures were observed without parametrial involvement.

The patient was operated in January 2017 in collaboration with department of general surgery. Sacral region was opened through mediolateral incision with the patient in the prone jack-knife position. Pelvic floor muscles were retracted to one side, the layers were dissected to get contact with the mass lesion. The mass was dissected away from the rectum, and excised with surrounding soft tissue, and a part of posterior wall of vagina. Her postoperative period was uneventful, and

she was discharged and future control visit was arranged.

Surgical specimen appeared as an opalescent-white solid mass measuring 7 x 6 cm (**Figure 1**). Its microscopic examination revealed a well-circumscribed lesion containing spindle, and epitheloid cells. It contained hypo-, and hypercellular areas (**Figures 2 A, and B**). Randomly dispersed blood vessels, and perivascular stromal cell condensations were found. Based on histological findings, the diagnosis of angiomyofibroblastoma was made. Immunohistochemical examination revealed the presence of desmin-vimentin positive stromal cells. Stromal cell was Actin and S100-negative, but estrogen receptor-, and progesterone receptor- positive (**Figures 3 A, and B**). Blood cells were made conspicuous with smooth muscle actin. The stromal cells were kaldesmon, CD 34, ALK, S-100, CD 31, Pan CK-negative, and Ki-67 proliferation index was 5 percent.

Close postoperative follow-up was decided for the patient. Postoperative 7. month gynecologic controls of the patient did not reveal any pathologic finding.



Figure 1. A solid, and pearlescent-white surgical specimen with dimensions of 7 x 6 cm.

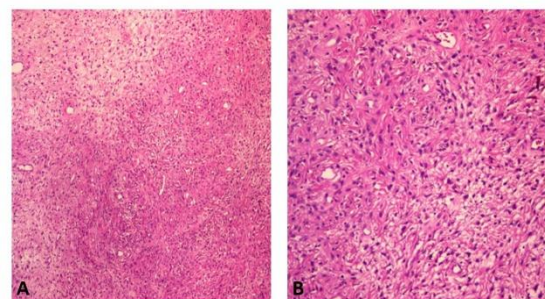


Figure 2. Angiomyofibroblastoma of vulva, admixed with small blood vessels. (H&E stain **A.** x5, **B.** x10). hypercellular, hypocellular and myxoid areas

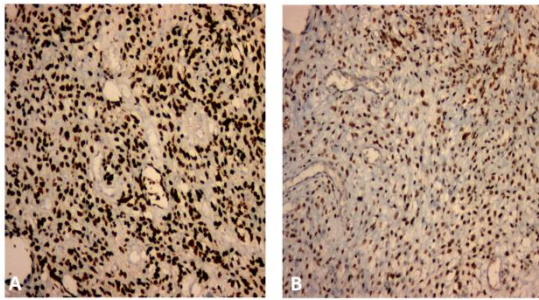


Figure 3. Nuclear immunoreactivity for **A.** estrogen receptor protein (x10), **B.** progesterone receptor protein (x10).

Discussion

Angiomyofibroblastoma was became largely known by Fletcher et al., who defined 10 AMFB cases primarily involving the vulvovaginal area of middle-aged women (1). To our knowledge, just four pelvic AMFB cases have been described up to now (3-7). **Table 1** reviews the main clinicopathological characteristics of reported cases. To the best of our knowledge, first time Menendez et al. reported a case of AMFB in the ischiorectal fossa sized 5.5x 4.3x2 in a 49-year-old woman (3).

The occurring mean age of the female patients is 45.8 years and somewhat slow-growing without pain (8). It is slow growing tumor with before seeking treatment about 29 months (8). The present case was 44-year-old who had complaints of pelvic pain for the previous 8 months.

Macroscopically, a AMFB has a tan-pink in color and a soft uniformity; also, well-circumscribed however not encapsulated. Most AMFBs present as a painless, slow-growing, sharply demarcated mass ranging from 0.5 to 12 cm in size (9). Typically, AMFB can clinically be mistaken for a lipoma or a Bartholin's gland cyst. In the present case, the surgical specimen appeared as an opalescent-white solid mass measuring 7 x 6 cm.

Microscopically, abundant thin-walled blood vessels with hypocellular and hypercellular areas are the main histological findings of the tumor (10). Well-developed Golgi apparatus and prominent rough endoplasmic reticulum are the leading fibroblastic differentiation of the stromal cells. In the present case, the microscopic

examination revealed a well-circumscribed lesion containing spindle, and epitheloid cells with hypo-, and hypercellular areas. Randomly dispersed blood vessels, and perivascular stromal cell condensations were found.

The immunophenotype of AMF is variable and of limited value in diagnosis (11). Conservative zones of AMFB are usually positive for desmin, vimentin, estrogen receptor and progesterone receptor. Expression of smooth muscle actin is variable. This immunophenotype intersects with further mesenchymal tumors in differential diagnosis (11). CD34 is frequently negative in AMFB, a feature beneficial in distinction from cellular angiofibroma and spindle cell lipoma, which are usually positive. S100 is just appear in lipomatous AMFB and was negative in our case. In the present case, immunohistochemical examination revealed that stromal cells were desmin, vimentin, estrogen receptor-, and progesterone receptor- positive; but actin and S100-negative. Blood cells were made conspicuous with smooth muscle actin. The stromal cells were also kaldesmon, CD 34, ALK, S-100, CD 31, Pan CK-negative, and Ki-67 proliferation index was 5 percent.

Only a single case of AMFB showing malignant/sarcomatous transformation has been reported to date (12). AMFB is characteristically treated with local excision and radiation and chemotherapy play no role in the treatment. Recurrence may occur if the lesion is incompletely excised and long-term follow-up management are recommended. The present case underwent simple excision with clear margin of the lesion without any pathologic findings on the postoperative 7th month.

Conclusion

In summary, AMFB of the retrorectal region is extremely rare and is diagnostically challenging. Because of the benign behavior of AMFB with rare local recurrence, excluding other neoplasms and making the accurate diagnosis based on histological features is important.

Conflict of interest: None

References:

1. Fletcher CD, Tsang WY, Fisher C, Lee KC, Chan JK. Angiomyofibroblastoma of the vulva: a benign neoplasm distinct from aggressive angioyoxoma. *Am J Surg pathol.* 1992;6:378-82.
2. Roncati L, Pusiol T, Pisciolli F, Barbolini G, Maiorana A. Undetermined cervical smear due to angiomyofibroblastoma of the cervix uteri. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(6):829-830.
3. Menendez SP, Villarejo CP, Padilla VD, Munoz AV, Gonzalez LL, Martin FJ. Angiomyofibroblastoma of the right ischiorectal fossa. *Cir Cir* 2010;78:448-50.
4. Quintero C, Sasken H, Houck KL, Hernandez E. Angiomyofibroblastoma of the retroperitoneum: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:741-4.
5. Lim KJ, Moon JH, Yoon DY, Cha JH, Lee IJ, Min SJ. Angiomyofibroblastoma arising from the posterior perivesical space: a case report with MR findings. *Korean J Radiol* 2008;9:382-5.
6. Kobayashi T, Suzuki K, Arai T, Sugimura H. Angiomyofibroblastoma arising from the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1999;94:83;3-4.
7. Cetinkaya K, Al RA, Gursan N. Angiomyofibroblastoma of the vulva during pregnancy. *J. Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1162-5
8. Nucci MR, Fletcher CD. Vulvovaginal soft tissue tumors: update and review. *Histopathology.* 2000;36(2):97-108.
9. Laskin WB, Fetsch JF, Mostofi FK. Angiomyofibroblastoma-like tumor of the male genital tract: analysis of 11 cases with comparison of female angiomyofibroblastoma and spindle cell lipoma. *Am J Surg pathol.* 1998;22:6-16.
10. Nielsen GP, Rosenberg AE, Young RH, Dickersin GR, Clement PB, Scully RE. Angiomyofibroblastoma of the vulva and vagina. *Mod Pathol.* 1996; 9(3):284-91.
11. McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. *Histopathology* 2009;54:156.
12. Neilsen GP, Young RH, Dickersin GR, et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva with sarcomatous transformation "angiomyofibrosarcoma". *Am J Surg Pathol* 1997;21:1104-8.

Hand foot syndrome associated with docetaxel treatment in metastatic prostate cancer: A case report

Dosetaksel tedavisi ile ilişkili El Ayak Sendromu gelişen metastatik prostat kanserli bir hasta

Erdem Şen, İrem Öner, Özlem Ata

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.05.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 18.08.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.58671

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir. Dosetaksel ve prednison tedavisi prostat kanserli hastalarda standart kemoterapi tedavisi olarak kabul edilmektedir. Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümöral etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisinin sistemik yan etkilerinin yanında kutanöz yan etkilere yol açtığı da bildirilmiştir. Dosetaksel kullanımı ile en sık görülen kutanöz yan etkiler alopesi, el ayak sendromu, fiks plak eritrodizestezisi, tırnak değişiklikleridir. El ayak sendromu el ve ayaklarda bilateral, simetrik yerleşim gösteren eritemden, deskuamasyon gösteren ödemli plaklara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. El ayak sendromu kemoterapi tedavisinin ilerleyen hafta veya aylarında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Biz metastatik prostat kanserli hastalarda sık kullanılan dosetaksel kemoterapi tedavisi ile ilişkili el ayak sendromu gelişen olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, El ayak sendromu, Dosetaksel

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common tumors in men. Docetaxel and prednisone treatment are accepted as standard chemotherapy in prostate cancer patients. Docetaxel is a chemotherapeutic drug of the taxane group that inhibits the depolymerization of tubulin and has an antitumoral effect through the stabilization of microtubules. It has also been reported that docetaxel therapy lead to cutaneous side effects besides systemic side effects. The most common cutaneous side effects of docetaxel are alopecia, hand foot syndrome, fixed plaque erythrodysesthesia, nail changes. Hand foot syndrome can be confronted with clinical tables ranging from bilateral, symmetrical erythema to desquamated plaques on hands and feet. It has been reported that hand foot syndrome occurred in the following weeks or months of chemotherapy treatment. We would like to present our case of hand foot syndrome associated with docetaxel chemotherapy treatment which is commonly used in patients with metastatic prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, Hand foot syndrome, Docetaxel

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir (1). Metastatik prostat adenokanserli hastaların tedavisinde kastrasyon amaçlı androjen deprivasyon tedavisi (ADT) önemli yer tutmaktadır. ADT ile kastrasyona rağmen prostat kanserinde progresyon görülmektedir ve kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) olarak tanımlanmaktadır. 3 haftalık dosetaksel ve prednison tedavisi KDPK hastalarında standart tedavi olarak kabul edilmektedir (2). Dosetaksel ve prednison tedavisi aynı zamanda kastrasyon sensitif,

tümör volümü yüksek, metastatik prostat kanserli hastalarda da ADT ile beraber standart tedavi haline gelmiştir. Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümöral etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisi ile nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati gibi sistemik yan etkiler görülmektedir. Ciltte görülen yan etkiler çok çeşitli olmakla beraber fotosensitivite, infüzyon bölgesi reaksiyonları, alopesi, tırnak değişiklikleri, el-ayak sendromu (EAS), lupus benzeri döküntü ve radyasyon geri

çağırma (recall) fenomeni şeklinde görülebilmektedir (3). Biz bu çalışmamızda KDPK tedavisinde sık olarak kullandığımız dosetaksel tedavisine bağlı bilateral el dorsal yüzlerde daha belirgin görülen, EAS gelişen olgumuzu sunduk.

Olgu Sunumu

66 yaşında erkek hastaya dış merkez üroloji bölümünde prostat adenokarsinomu tanısı konulmuş definitif radyoterapi ve ADT tedavisi verilmiştir. 2 yıl ADT tedavisi sonrası izleme alınan hastada, izlem sürecinin 2. yılında prostat spesifik antijen (PSA) artışı saptanmıştır. ADT tekrar başlanan hasta tedavisinin 7. ayında PSA progresif artması nedeni ile kliniğimize başvurdu. Evreleme tetkiklerinde kemik metastazları saptandı. Total Testosteron kastre düzeyde idi. KDPK kabul edilen hastaya ADT tedavisine ilaveten zoledronik asit ve 3 haftada bir dosetaksel-prednisolon tedavisi(75 mg/m²:720 mg toplam doz) başlandı. Biyokimyasal yanıtı olan hastada 6. kür sonunda bilateral el dorsal yüzlerde daha belirgin olmak üzere el palmar ve dorsal yüzlerde eritemli, skuamli, hafif ödemli cilt lezyonları gelişti. Kseroderma mevcuttu. Grade 2 EAS olarak kabul edildi. Özellikle el tırnaklarında distrofik değişiklikler vardı (Resim 1,2,3,4,5). Dosetaksel tedavisi kesilerek, dermatolojik tedavisi açısından nemlendirici krem, topikal steroid uygulandı.



Resim: Dosetaksel tedavisinin 6. Kürü sonrasında ortaya çıkan özellikle el dorsal yüzü etkileyen bilateral El ayak sendromu. Kseroderma mevcut. Eritemli, skuamli, hafif ödemli lezyonlar

görülmektedir. El tırnaklarında distrofik değişiklikler mevcuttur.

Tartışma

EAS el ve ayaklarda bilateral, simetrik yerleşim gösteren eritemden, deskuamasyon gösteren ödemli plaklara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Dosetakselin tek başına kemoterapi tedavisi olarak verildiğinde EAS insidansı %1 ve altında olduğu bildirilmiştir (4). Genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında görülmekle beraber el veya ayak sırtında da lezyonlar görülebilmektedir. Kontakt dermatit, el dorsal yüze ilaç uygulama öyküsü olmayan hastamızda EAS bilateral el dorsal yüzde belirgindi. EAS başlangıç zamanı değişmekle beraber genellikle kemoterapi tedavisinin ilerleyen hafta veya aylarında ortaya çıkmaktadır. Genellikle haftalık dosetaksel uygulaması ile EAS görülürken olgumuzda bu toksisite 3 haftalık uygulamada görülmüştür. EAS Gelişen hastada tedavide topikal keratolitikler, antibiyotikler, analjezikler, antiseptikler kullanılabilir. Ayrıca EAS gelişimine koruyucu olarak nemlendirici kremler, üre içerikli losyonlar kullanılabilir. Hastaların sıcak su, alkol içerikli solüsyonlardan, sıkı ayakkabılardan uzak durması gerekmektedir. Choukri Elm'hadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada 81 vakada orijinal dosetaksel ve 3 ayrı dosetaksel muadili ilaç toksisiteleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre cilt toksisiteleri (özellikle grade 3), tırnak değişiklikleri, anormal cilt toksisiteleri (orijinal ilaçta hiç görülmeyen) dosetaksel muadili ilaçlarda orijinal ilaca göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (5). Bizim hastamızda da muadil ilaç kullanımı olmuştur.

Olgumuz, EAS'ın her zaman palmoplantar bölge ile sınırlı kalmadığını gösteren bir örnektir. Haftalık dosetaksel tedavisi ile daha sıklıkla görülen EAS olgumuzda olduğu gibi 3 haftalık rejim ile de görülebilmektedir. Orijinal ilaçlarda az veya hiç görülmeyen toksisitelerin muadil ilaçlar ile daha fazla görülmesi, ülkemizdeki mevcut durumlar nedeni ile ilerleyen zamanda karşımıza sık olarak çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek almadığını bildirmişlerdir.

Referanslar

1. Jemal A, Bray F, Centre MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61 (2):69-90.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Gort J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351 (15):1502-12.
3. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15 (1):29-34.
4. Farhat HM, Nagi S, Saghir EL. Hand foot syndrome with docetaxel: a five case series. *Ann Saudi Med* 2008; 28 (5): 374-7.
5. Choukri Elm'hadi, Rachid Tanz, Mohamed Reda Khmamouche, Mehdi Toreis, Tarik Mahfoud, Khaoula Alaoui Slimani et al. Toxicities of docetaxel: original drug versus generics—a comparative study about 81 cases. *Springer Plus* 2016; 5:732.