

Breast Cancer Detection In Patients Younger Than 40 Years Old In an Opportunistic Screening Population

Fırsatçı Tarama Yapılan 40 yaş altı Populasyonda Meme Kanseri Tespiti

Oğuz Uğur Aydın¹, Aydan Ercan²

¹Ankara Güven Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

²Ankara Güven Hastanesi Radyoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 25.09.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.62681

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri; Türkiye’de kadın kanserleri arasında en sık görülen tiptir. Bu çalışmada nonspesifik şikayetleri olan ve fırsatçı tarama yapılan 40 yaş altı kadınlarda meme kanseri oranlarını tespit etmeye çalıştık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2011 ile Nisan 2015 arasında Ankara Güven Hastanesi Meme merkezine başvuran 4112 hastaya öncelikli görüntüleme yöntemi olarak meme ultrasonografisi yapıldı. Geriye kalan 3403 (%82,8) olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kadınların rutin olarak klinik muayeneleri yapılmış; daha sonra USG ile değerlendirilmişler ve gerekli görülen durumlarda başka görüntüleme tekniklerine de başvurulmuştur. Biyopsilerin hepsi meme merkezinde USG eşliğinde yapılmış ve olguların hepsinde kalın iğne biyopsisi tercih edilmiştir.

BULGULAR: Ultrasonografide şüpheli lezyon tespit edilen 292 (%8,6) hastaya ileri inceleme yapılmıştır. Rutin meme muayenesi ve öncelikli görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilmiştir. Radyolojik inceleme sonrası 62 hastaya (%1,8) kor biyopsi yapılmış ve bunların 14’ünde (%0,4) meme kanseri tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim çalışmamızda 40 yaş altında herhangi bir şikâyeti olmayan ya da meme kanseri korkusu olan hastalarda meme kanserinin tespiti için ultrasonografi öncelikli görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. Genç popülasyonun ve meme kanseri oranının yüksek olduğu Türkiye’de meme kanserini erken evrede tespit edebilmek için ultrasonografinin öncelikli olarak kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, ultrasonografi, 40 yaş altı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common type of cancer in women in Turkey. In this study, we aimed to calculate the breast cancer detection rate in patients who have nonspecific complaints and younger than 40 years old in an opportunistic screening population.

METHODS: A total of 4112 breast ultrasonographies were performed as an initial imaging modality in women between 18 to 39 years old who applied to Ankara Güven Hospital Breast Unit during November 2011 and April 2015. 3403 (82.8%) cases were included for further examination. Routine breast examinations of these women were done and ultrasonography was performed as the initial imaging procedure. Patients who have lesions that need biopsy had mammography and some of them magnetic resonance imaging before the biopsy procedure and than core needle biopsy with ultrasonography guidance was performed in all of the cases.

RESULTS: Ultrasonography demonstrated 292 (8.6%) suspicious lesions for further evaluation. After the radiological evaluation was done, core needle biopsy was performed in 62 (1.8%) of these cases and breast cancer was diagnosed in 14 of them (0.4%).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study, the ultrasonography was used first for breast cancer diagnosis in women under the age of 40 who did not have any complaint or applied for control due to breast cancer fear. In Turkey, which has a high young population and therefore faced with breast cancers under the age of 40, the breast ultrasonography has a great role primarily for catching breast cancers in this age group at an early stage.

Keywords: Breast cancer, Ultrasonography, under age of 40

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the second most frequently seen neoplasm worldwide and the most common among women (1,2). This statement is also true for women in Turkey (3). Mostly, it affects the women over the age of 50 years old. Despite the fact that the risk of (BC) at the age of 30's is 0.04% per year, it is the most frequently seen malignancy at the ages younger than 35 (4).

The possible causes of increased risk of (BC) in younger patients are the late age of first pregnancy, the exogenous and endogenous hormonal effects and changes in nutritional habits (5). Furthermore, existence of a family history is another risk factor for (BC) development at young ages (6).

Breast cancers diagnosed under the age of 40 are more aggressive, progresses rapidly and their prognosis is worse (7). Although, better survival can be achieved in early phase of the disease, curative treatment is not possible in metastatic patients. Since, early diagnosis is vital, screening programs are very important in diagnostic setting. The lack of screening programs before the age of 40 is an important problem for this group. Screening mammography (MG) is the only established screening tool for (BC) (8). Although the start of (MG) screening varies in different countries, it starts generally after the age of 40.

The incidence of (BC) before the age 40 also varies among countries. The estimated rate of young (BC) patients is higher in Turkey than Europe or USA due to the rate of young population in our country (9,10).

In this group, diagnostic procedures usually start with ultrasonography (USG). In this study, we aimed to calculate the (BC) detection rate in patients younger than 40 years old in an opportunistic screening population.

MATERIAL AND METHOD

A total of 4112 breast (USG)'s were performed as an initial imaging modality in women between 18 to 39 years old who applied to Ankara Güven Hospital Breast Unit during

November 2011 and April 2015 with nonspecific complaints. All the retrospective data was analyzed and out of these 4112 (USG)'s, 709 (17.2%) were found to be repeated processes. After they were excluded from the study, the remaining 3403 (82.8%) cases were included for further examination. Routine breast examinations of these women were done and (USG) was performed as the initial imaging procedure. When necessary, other imaging techniques such as mammography (MG) and/or magnetic resonance imaging (MRI) were performed afterwards. Patients who were referred from another center, applied us for a second opinion, already had an excisional or core needle biopsy and had a (MG) as an initial procedure (because of having high-risk) were excluded.

Patients who have lesions that need biopsy had (MG) and some of them (MRI) before the biopsy procedure and than core needle biopsy with (USG) guidance was performed in all of the cases.

All USG and biopsies were done by the same radiologist.

Breast ultrasounds were obtained on a dedicated breast ultrasound unit (Toshiba Aplio™ PLT-805 AT8) with a high-resolution linear-array transducer (6–15 MHz)

RESULTS

During 42 months, (USG) demonstrated 292 (8.6%) suspicious lesions for further evaluation among 3403 patients and all these patients had (MG) as a second imaging procedure and some of them (MRI) before pathological examination. After the radiological evaluation was done, core needle biopsy was performed in 62 (1.8%) of these cases and breast cancer was diagnosed in 14 of them (0.4%).

The age distribution of the patients diagnosed with breast cancer ranged between 29 and 39. There was no serious family history in any of the cases. The smallest tumor size was 5 mm and the largest tumor size was 30 mm. The pathological findings of the study group were presented in Table 1.

	Opportunistic Screening Population under the age of 40
Patients evaluated by the USG	3403
Patients evaluated by the MG	292
Patients went under core needle biopsy	62 (1,8%)
Breast Ca	14 (0,4%)
Average age	34
Family history	None
Average tumor size	17,5 mm (5-30 mm)
Axillary LN+	9 (64,28%)
Axillary LN-	5 (35,72%)
T1 tumor	5 (35,72%)
T2 tumor	9 (64,28%)
Stage 1a	2 (14,28%)
Stage 2a	11 (78,57%)
Stage 3a	1 (7,14%)

DISCUSSION

During the past 20 years, it is envisaged that the frequency of (BC) is increased 2 folds in Turkey (11-13).

Despite the fact that the risk of developing (BC) increases with age, it is the most frequently seen malignancy under the age 40 in women (14). Based on the American Cancer Society (ACS) data, only 5% of new women (BC)'s were seen under 40 years old (15). Differing from the western countries, the rate of young (BC) in Turkey and Asian-African countries is higher and this rate reached 30% in some studies (16). In a study conducted by Özmen et al, involving 11208 (BC) patients, it was designated that 20.2% of these patients were under the age of 40 and moreover, stage 1 and 2 cancer rate was found as 21% at the eastern Turkey and it was 83% at the west (17). In our study group, 92% of the patients diagnosed with breast cancer were at stage 1 and stage 2. In a study conducted by the same researcher investigating the clinical and histopathological features of 13240 cases with (BC), it was shown that 17% of the patients were under 40 years old (10). Though it seems like the breast cancer rate under the age of 40 in Turkey is high, considering that the population of the women under the age of 40 makes up 68% of the total women population, it can be stated that it is at similar rates with the west when correction is made for age distribution for this population. In other words, the reason for this illusion is the high young people population in Turkey.

Breast cancer in young women is usually diagnosed at a more advanced stage because the lack of screening methods, due to dense breast structure and low level of patient awareness (18). Tumors seen in young people have large diameter generally and have higher lymphatic metastasis possibility and higher hormone receptor negativity (19-20). Moreover, high nuclear grade and proliferation rates are some of the features of these tumors (21). It is known that the hormone receptors of breast cancers seen especially under the age of 30 have negative and bad prognosis (22). The diagnosis of breast cancer is delayed in young patients and this in turns causes the occurrence of the disease at advanced stages. The most important reasons of the delay are that young

women care less about breast masses and physicians regard these masses less suspicious (23). Again, in Özmen's study, 71.5% of breast cancers seen in Turkey under the age of 40 were at an early stage (stage 0, 1 and 2) and in our study this rate was found as 92%. This rate was exhibited as 77.5% at the ages over 40 however it was reported that they were younger than the ones in developed countries, they had more advanced-stage breast cancer and worse prognostic factors (10). However, only 1 patient was evaluated at a locally advanced stage (3a) and the remaining patients were diagnosed at the early stages (1a, 2a) in our study.

The (USG) plays an important role for diagnosis of BC at an early stage in women who are in high-risk group for (BC) and in patients with dense breasts (24-26). It has a sensitivity of more than 95%, and is the preferred initial imaging technique in this patient group. There are studies reporting that its sensitivity is higher than that of the (MG) for malignant lesions in this patient group (16). Therefore, the (USG) must be the first research method to be used for palpable breast masses in young patients however the results must be correlated with the (MG) when needed. There is significant increase in breast screening rates with the USG in the western countries (27). The most significant difficulties concerned with the ultrasonography are that it is an examination based on individuals and it has no uniform malignancy criteria. Hence, setting up breast centers specialized in young age breast cancer diagnosis and employing experienced breast radiologists in these centers would improve early diagnosis rates in this age group.

In our study, the (USG) was used first for breast cancer diagnosis in women under the age of 40 who did not have any complaint or applied for control due to breast cancer fear. The (USG) was performed in 3403 patients and the (MG) was found necessary for 292 of them. The pathologic diagnosis was acquired by performing thick needle biopsy in 62 patients with suspicious lesions when confirmed with the (MG). Though it is seen only scarcely numerically in Turkey, which has a high young population and therefore faced with breast cancers under the age of 40, the breast (USG) has a great role primarily for catching breast cancers in this age group at an

early stage.

Conflict of interest: None

References

1. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist*. 2002; 7(6): 547-554.
2. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed ^[1]SEP H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer*. 2002; 94(3): 606-614.
3. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri http://kanse.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf
4. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with the breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 3355-3377
5. Fancher TT, Palesty JA, Paszkowiak JJ, Kiran RP, Malkan AD, Dudrick SJ. Can breast self-examination continue to be touted justifiably as an optional practice. In *J Surg Oncol* 2011; 96: 54-64
6. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 86.
7. Gefewel H, Salhia B. Breast cancer in adolescent and young adult women. *Clin Breast Cancer*. 2014; 14(6): 390-395
8. World Health Organisation (WHO) WHO position paper on mammography screening. Switzerland: WHO; 2014.
9. Stewart BW, Wild C. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. *World Cancer Report 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014.
10. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Clinical and histopathological Characteristics (Analysis of 13240 patients) *J. Breast Health* 2014; 10: 98-105
11. Kartal M, Özçakar N, Hatipoğlu S, Tan MN, Guldal AD. (2014). Breast cancer risk perceptions of Turkish women attending primary care: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*, 14: 152.
12. Tuncer M. (2009). Ulusal kanser programı 2009–2015. [National cancer program 2009–2015]. Ankara: Cancer Fighting Department of Health Ministry of Turkey
13. Köse MR, Bora Başara B, Güler C, Yentür GK. (2015). [Health Statistics Yearbook 2014].
14. Cancer Incidence in Sweden 2008. National Board of Health and Welfare. 2009.
15. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2013.
16. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal Y, Yip CH, Cheung PS. Spectrum of breast cancer in Asian women. *World J Surg* 2007; 31: 1031-1040.
17. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. *J Breast Health* 2008; 7–12.
18. Goksu SS, Tastekin D, Arslan D, Gunduz S, Murat A, Tath DU, et al. Clinicopathologic features and molecular subtypes of breast cancer in young women (age ≤35). *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6665-6668.
19. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36: 237-249.
20. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Frederiksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4: e7695.
21. Eugenio DS, Souza JA, Chojniak R, Bitencourt AG, Graziano L, Souza EF. Breast Cancer features in women under the age of 40. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62: 755-761
22. Yongqiang Yao, Mingqian Cao, Hong Fang, JiPing Xie. Breast cancer in 30 year old or younger patients: clinicopathologic characteristics and prognosis. *World J. Surg Oncol*. 2015 Feb. 12; 13:38.
23. Jassem J, Ozmen V, Bacanu F, Drobnienė M, Eglitis J, Laksmiah KC, et al. Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: a multinational analysis. *Eur J Public health* 2014; 24:761-767
24. Cilotti A, Bagnolesi P, Moretti M, Gibilisco G, Bulleri A, Macaluso AM, et al. Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound as a first- or second-line diagnostic tool in non-palpable lesions of the breast. *Eur Radiol* 1997; 7: 1240–1244.
25. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, Bergonzini R, Bellarosa S, Angelini O, et al. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med* 2006; 111: 440–448.
26. Vercauteren LD, Kessels AG, van der Weijden T, Koster D, Severens JL, van Engelshoven JM, et al. Clinical impact of the use of additional ultrasonography in diagnostic breast imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 2076–2084.
27. Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. *Breast J* 2013; 19: 64–70.

The efficacy of gemcitabine alone versus gemcitabine plus cisplatin in the treatment of metastatic pancreatic cancer

Metastatik Pankreas Kanserinde Gempitabin-Sisplatin Kombine Kemoterapisi Etkinliğinin Yalnızca Gempitabin Kemoterapisi ile Karşılaştırılması

Gökmen Umut Erdem¹, Mutlu Doğan¹, Zeynep Tuğba Güven², Nebi Serkan Demirci¹, Yakup Bozkaya¹, Nurullah Zengin¹

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

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:11.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:29.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.20092

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı metastatik pankreas kanserinin tedavisinde gempitabin-sisplatin (GP) kombine kemoterapisine (KT) karşı gempitabin (G) kemoterapisinin etkinliğini değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2005 ile Kasım 2015 tarihleri arasında merkezimizde histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı almış metastatik pankreas kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalıma (PS) ve genel sağkalıma (GS) etki eden faktörler (klinikopatolojik özellikler, tedaviler, bazal tümör markırları, serum albümin, kreatinin ve bilirubin düzeyleri) retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Üç kür ve üzerinde KT alan toplam 99 hastanın (74 hasta GP, 25 hasta G) yanıt değerlendirmesi yapıldı. Gruplar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında kombine KT alan hastalar daha genç, daha iyi ECOG performans skoruna ve daha az komorbid hastalığa sahipti. Hastaların %41.4'ü progresyondan sonra ikinci basamak KT almış olup, bu G grubunda %28.0, GP grubunda ise %45.9'du. GP ve G grupları arasında GS farkı saptanmadı (sırasıyla; 8.3 aya karşı 6.0 ay, P=0.13). Ortanca PS GP alan hastalarda G alan hastalara kıyasla daha uzundu (sırasıyla; 5.1 ay ve 3.9 ay, P=0.01) ve bu fark çok değişkenli analizle de doğrulandı. ECOG performans skoru daha iyi (8.3 aya karşı 6.3 ay) ve ikinci basamak KT alan hastalar (12.1 aya karşı 5.9 ay) daha uzun GS ile ilişkili saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Gempitabin-sisplatin tedavisi ile daha iyi PS elde edilirken GS farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tanı anında ECOG performans durumunu daha iyi ve ikinci basamak KT alabilen hastalar daha iyi genel sağ kalıma sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, Gempitabin, Sisplatin

ABSTRACT

INTRODUCTION: The purpose of this trial was to evaluate the efficacy of gemcitabine (G) alone versus gemcitabine plus cisplatin (GP) in the treatment of metastatic pancreatic cancer.

METHODS: In ninety-nine patients with a histopathologically confirmed diagnosis of metastatic pancreatic cancer from April 2005 to December 2015, factors affecting progression-free (PFS) and overall survival (OS) (clinicopathological features, treatments, basal tumor markers, serum albumin, creatinine and bilirubin levels) were retrospectively evaluated.

RESULTS: Response evaluations were performed in 99 patients (74 patients for GP group, 25 patients for G group) who received three cycles and more chemotherapy (CT). When the groups were compared in terms of their demographic characteristics, the patients in the group receiving GP were younger with a better performance status and had less comorbid disease. About 41.4% of the patients received second line CT after progression (28.0% in the G group, 45.9% in the GP group). The median OS was 8.3 months in the GP group and 6.0 months in the G group (P=0.13). The median PFS was 5.1 months in the GP group and 3.9 months in the G group (P=0.01). In multivariate analysis, combination CT was associated with longer PFS (5.1 vs. 3.9 months). Patients with a good performance status (8.3 vs. 6.3 months), and those who received second-line CT (12.1 vs. 5.9 months) were associated with longer OS.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Compared with G, GP significantly improved PFS without any significant difference in OS. Patients with a good performance status and those receiving second-line CT had longer median OS.

Keywords: Pancreatic cancer, Gemcitabine, Cisplatin

GİRİŞ

Pankreas kanseri, dünyada kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Hastaların yaklaşık yarısı metastatik dönemde tanı alır ve 5 yıllık sağkalım oranları %2.7'dir (1). Metastatik pankreas kanseri için günümüzde *Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)* ve Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu (European Society for Medical Oncology, ESMO) klavuzlarında FOLFİRİNOX (folinik asid, 5-fluorourasil, irinotekan, ve oksaliplatin) ve Nab-paklitaxel (nano parçacıklı *albumin bağlı paklitaksel*)-Gemsitabin standart tedavi olarak önerilmektedir (2, 3). Yaş, performans durumu ve diğer klinik faktörler göz önüne alındığında kombine kemoterapi (KT) almaya uygun olmayan hastalarda ise gemsitabin (G) tercih edilir (3).

Pankreas kanseri KT dirençli kanserlerden birisidir. Yapılan preklinik çalışmalarda gemsitabinin sisplatinin neden olduğu DNA hasarını artırdığı gösterilmiştir (4, 5). Yapılan metaanalizlerde de Gemsitabin ve sisplatin (GP) kombinasyonu, G monoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı gösteren (6) ya da göstermeyen (7,8) sonuçlar mevcuttur.

Ülkemizde toksisitesi (FOLFİRİNOX) ve ilaca birinci basamakta erişim zorluğu (nab-P) nedeni ile performansı kötü hastalarda G, performansı daha iyi olan hastalarda ise G ile kombine rejimler tercih edilmektedir. Çalışmamızın retrospektif olması ve yeni tedavi seçenekleri nedeni ile lokal ileri hastalık grubu dışlanarak metastatik hastalıkta G ile GP tedavisinin etkinliği değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Nisan 2005 ile Kasım 2015 tarihleri arasında histopatolojik olarak (primer kitle ya da metastaz bölgesinden) pankreas adenokarsinom tanısı almış metastatik pankreas kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

ECOG performans skoru 2 ve altında, 18 yaş üzerinde, daha önce KT almamış, yeterli

renal, hepatik ve hematolojik fonksiyonlara sahip (mutlak nötrofil sayısı $>1500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $>100\,000/\text{mm}^3$, total bilirubin, AST, ALT $<1.5 \times$ normalin üst sınırı, serum kreatinin düzeyi $<1.25 \times$ normalin üst sınırı), ez az 3 kür KT almış olan metastatik pankreas kanserli hastalar çalışmaya alındı. Adenokarsinom dışı patolojiye sahip olan, G temelli KT dışında tedavi alan, ikinci primer malignitesi olan, ciddi comorbidite, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, birinci ve ikinci basamak tedavide aldığı tedaviler, KT ilişkili toksisite, takipler sırasında görülen progresyon ve ölüm açısından değerlendirildiler. Sağkalıma etki eden prognostik faktörler araştırıldı. Hastaların son durumları son kontrol tarihlerine göre ve hastane ölüm kayıt bildirim sistemi incelenerek belirlendi.

Tedavi ve toksiste değerlendirilmesi

Tedavi şemasında; G: $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ KT'nin 1. ve 8. gününde her 3 haftada bir uygulandı. GP: [G: $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. ve 8. günler] + [P: $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. gün], 3 haftada bir uygulandı. Tedavi hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite ve hastanın tedavi reddi istemesi durumunda kesildi. Dozların modifikasyonu (%25'e kadar) ve ertelenmesi, hematolojik veya non-hematolojik toksik olaylara uygun olarak düzenlendi. Üç kür KT sonunda (her 8 haftada bir) tam, parsiyel ya da stabil hastalık gösteren hastaların tedavisine devam edildi. Ek olarak, herhangi bir KT döngüsünden sonra klinik durumu bozulan hastalar radyolojik olarak değerlendirildi. Radyolojik ilerleme oluşursa, tedavi kesildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Parametreler ki-kare testi ile kıyaslandı. Sağkalım analizi Kaplan- Meier yöntemi ile yapıldı ve istatistiksel farklar Log-rank testi ile doğrulandı. Sağkalım üzerine etkili faktörleri ortaya çıkarmak için tek değişkenli ve

çok değişkenli Cox regresyon analiz modeli uygulandı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Toplam 145 metastatik pankreas kanserli hastanın, 130’una (%89.2) birinci basamak KT uygulanmış olup bunların 122’si G ve GP içeren KT almıştı. Bu hasta grubunun da 99’u (%81.1) en az 3 kür KT almıştı. Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın tanı anında ortalama yaşı 59 yıl (aralık; 28-80) ve erkek/kadın oranı 2.8:1 (73 erkek, 26 kadın) idi. ECOG performans durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde 57 hasta (%57.6) ECOG 0-1, 42 hasta (%42.4) ECOG 2 performansına sahipti. Ailesinde birinci derecede akrabalarında pankreas kanseri olan 3 (%3.0) hasta mevcuttu. Hastaların %60’ında sigara kullanımı mevcut olup, %46’sında komorbid (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı) hastalık mevcuttu. Tümör yerleşim yeri sırası ile baş, kuyruk ve gövde kısmındaydı. En sık metastaz yeri karaciğerdi (%87.9).

Hastaların 25’ine (%25.3) G, 74’üne (%74.7) GP KT’si verildi. Gruplar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında GP alan grupta hastalar daha genç (ortalama yaş 56.5 ve 70 yaş, $P < 0.001$), daha iyi ECOG performans skoruna (%66.2 ve %32.0, $P = 0.003$) ve daha az komorbid hastalığa sahipti (%39.2 ve %68.0, $P = 0.01$).

Toksiste

Hastalar grade 3-4 hematolojik toksiste açısından değerlendirildiğinde grade 3-4 anemi, trombositopeni ve nötrojeni istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kombinasyon kolunda daha fazlaydı (sırası ile %10.8 & %8.0, %16.2 & 4.0, %16.2 & %8.0).

Etkinlik ve Prognostik faktörler

Hastaların ortalama takip süresi 7.1 ay olup, bu süre G alan hastalar için 6.0 ay, GP alan hastalar için 8.3 aydı. Analiz sırasında hastaların hepsinde progresyon gelişmiş olup yaşayan hatta yoktu. Hastaların %41.4’ü progresyonda ikinci basamak KT almış olup, bu G alan grupta %28.0, GP alan grupta %45.9’dü.

Genel cevap oranı G kolunda %16.0, GP kolunda %37.8’di. Hastalık kontrol oranı ise

sırayla %60.0 ve %64.8 olarak tespit edildi. Parsiyel cevap oranı GP kolunda daha fazlaydı.

Ortanca progresyonsuz sağkalım (PS) 4.4 ay olup, tek değişkenli analizde GP kullanan hastalarda daha iyi PS sağlandı (5.1 ay ve 3.9 ay, $P = 0.01$) (Şekil 1). ECOG performans skoru 0-1 olan hastalar (5.4 ay ve 4.1 ay, $P = 0.06$) ve komorbid hastalığı olmayan hastalarda (5.7 ay ve 4.1 ay, $P = 0.06$) PS farkı istatistiksel anlamlılığa yakındı. Çok değişkenli analizde PS üzerine etkili olan değişken kombine KT kullanımıydı (Tablo 2).

Ortanca genel sağkalım (GS) 7.1 ay olup, tek değişkenli analizde tanı anında CA 19-9 düzeyi normal olan (10.6 ay ve 7.3 ay, $P = 0.04$), ikinci basamak KT alan (12.1 ay ve 5.9 ay, $P < 0.001$) hastalarda daha iyi GS saptandı. 65 yaş altında olan hastalar da ise daha iyi GS saptandı ve fark istatistiksel anlamlılığa yakındı (8.5 ay ve 6.1 ay, $P = 0.08$). GP kombinasyonu ve G alan hastalar GS açısından değerlendirildiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (8.3 ay ve 6.0 ay, $P = 0.13$) (Şekil 2). Çok değişkenli analizde GS için bağımsız değişkenler hastaların performans durumunun iyi olması ve ikinci basamak KT alabilmeleridir (Tablo 3).

Tablo 1: Hastaların Genel Özellikleri

Özellikler	Gemsitabin n=25 (%)	Gemsitabin+ Sisplatin n=74 (%)	Toplam n=99 (%)	P değeri
Yaş; ortalama (yıl)	70 (56-79)	56.5 (28-80)	59 (28-80)	<0.001
Cinsiyet				
Erkek	18 (72.0)	55 (74.3)	73 (73.7)	0.81
Kadın	7 (28.0)	19 (25.7)	26 (26.3)	
ECOG performans durumu				
0-I	8 (32.0)	49 (66.2)	57 (57.6)	0.003
II	17 (68.0)	25 (33.8)	42 (42.4)	
Sigara kullanımı				
Evet	13 (52.0)	47 (63.5)	60 (60.6)	0.30
Hayır	12 (48.0)	27 (36.5)	39 (39.4)	
Diyabetes Mellitus				
Var	13 (52.0)	26 (35.1)	39 (39.4)	0.13
Yok	12 (48.0)	48 (64.9)	60 (60.6)	
Komorbidite				
Var	17 (68.0)	29 (39.2)	46 (46.5)	0.01
Yok	8 (32.0)	45 (60.8)	53 (53.5)	
Tümör Yerleşim				
Baş	10 (40.0)	39 (52.7)	49 (49.5)	0.80
Kuyruk	6 (24.0)	14 (18.9)	20 (20.2)	
Gövde	5 (20.0)	14 (18.9)	19 (19.2)	
Gövde-Kuyruk	3 (12.0)	5 (6.8)	8 (8.1)	
Baş-Gövde	1 (4.0)	2 (2.7)	3 (3.0)	
Bazal CEA				
Normal	10 (40.0)	27 (36.5)	37 (37.4)	0.92
Yüksek	14 (56.0)	43 (58.1)	57 (57.6)	
Bilinmiyor	1 (4.0)	4 (5.4)	5 (5.1)	
Bazal CA 19-9				
Normal	3 (12.0)	12 (16.2)	15 (15.1)	0.87
Yüksek	20 (80.0)	58 (78.4)	78 (78.8)	

Bilinmiyor	2 (8.0)	4 (5.4)	6 (6.0)	
Metastaz Yeri				
Karaciğer	21 (84.0)	66 (89.2)	87 (87.9)	0.49
Akciğer	7 (28.0)	10 (13.5)	17 (17.2)	0.12
Periton	5 (20.0)	8 (10.8)	13 (13.1)	0.30
Ortalama KT sayısı	5 (3-14)	6 (3-9)	6 (3-14)	0.45
Birinci Basamak KT yanıtı				
Tam cevap	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0.03
Parsiyel cevap	3 (12.0)	28 (37.8)	31 (31.3)	
Stabil hastalık	11 (44.0)	20 (27.0)	31 (31.3)	
Progresive hastalık	10 (40.0)	26 (35.1)	36 (36.4)	
İkinci basamak KT				
Var	7 (28.0)	34 (45.9)	41 (41.4)	0.11
Yok	18 (72.0)	40 (54.1)	58 (58.6)	
Serum albumin (ortanca)	3.7	3.8	4.4	0.60
Serum kreatinin (ortanca)	0.83	0.80	0.80	0.44
Serum bilirubin (ortanca)	0.80	0.80	0.80	0.44
Biliyer stent	6 (24.0)	18 (24.3)	24 (24.2)	0.97
Derin ven trombozu	3 (12.0)	9 (12.2)	12 (12.1)	0.98

CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), KT: Kemoterapi

Tablo 2: Progresyonsuz sağkalım için tek ve çok değişkenli analiz

Özellikler	Hasta sayısı (%)	PS için tek değişkenli analiz (Ay)	P değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş (yıl)				
<65	64 (64.6)	5.1	0.39	
≥65	35 (35.4)	4.2		
Cinsiyet				
Erkek	73 (73.7)	4.3	0.56	
Kadın	26 (26.3)	5.2		
ECOG performans durumu				
0-1	57 (57.6)	5.4	0.06	P=0.24
2-3	42 (42.4)	4.1		1.29 (0.838-2.016)
Sigara kullanımı				
Evet	60 (60.6)	4.8	0.37	
Hayır	39 (39.4)	4.2		
Diyabetes Mellitus				
Var	39 (39.4)	4.3	0.26	
Yok	60 (60.6)	4.7		
Komorbidite				
Var	46 (46.5)	4.1	0.06	P=0.33
Yok	53 (53.5)	5.7		1.24 (.796-1.938)
Tümör Yerleşim				
Baş	49 (49.5)	4.6	0.97	
Kuyruk	20 (20.2)	3.8		
Gövde	19 (19.2)	4.7		
Gövde-Kuyruk	8 (8.1)	3.9		
Baş-Gövde	3 (3.0)	4.4		
Bazal CEA				

Normal	37 (37.4)	4.8	0.40	
Yüksek	57 (57.6)	4.3		
Bilinmiyor	6 (5.1)			
Bazal CA 19-9				
Normal	15 (15.1)	6.4	0.17	
Yüksek	78 (78.8)	4.4		
Bilinmiyor	6 (6.0)			
Kemoterapi				
Gemcitabin	25 (25.3)	3.9	0.01	P=0.02
Gemcitabin+Sisplatin	74 (74.7)	5.1		1.7 (1.087-2.792)
İkinci basamak KT				
Var	41 (41.4)	5.6	0.52	
Yok	58 (58.6)	4.2		
Serum albumin (ortanca)				
<3.8	49 (49.5)	4.2	0.63	
≥3.8	50 (50.5)	4.7		
Serum kreatinin (ortanca)				
<0.8	45 (45.5)	4.7	0.35	
≥0.8	54 (54.5)	4.0		
Serum bilirubin (ortanca)				
<0.8	47 (47.5)	4.6	0.33	
≥0.8	52 (52.5)	4.3		
Derin ven trombozu				
Yok	87 (87.9)	4.7	0.37	
Var	12 (12.1)	3.5		
Biliyer stent				
Yok	75 (75.8)	4.6	0.78	
Var	24 (24.2)	4.1		

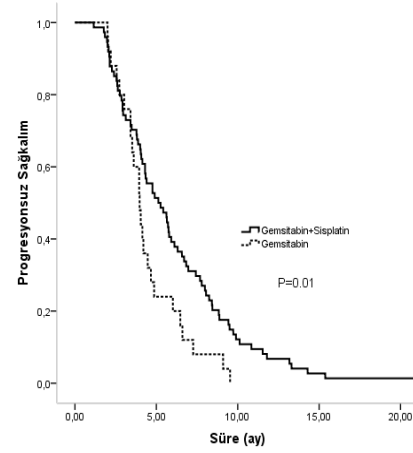
CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), KT: Kemoterapi, PS: Progresyonsuz sağkalım

Tablo 3: Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli analiz

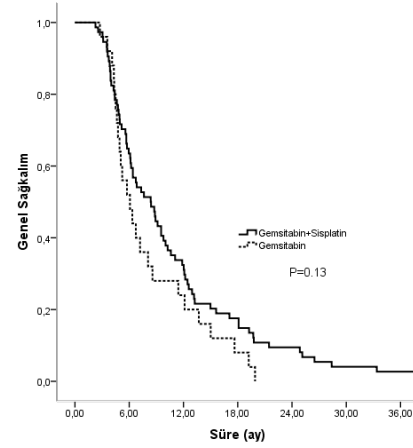
Özellikler	Hasta sayısı (%)	GS için tek değişkenli analiz (Ay)	P değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş (yıl)				
<65	64 (64.6)	8.5	0.08	P=0.92
≥65	35 (35.4)	6.1		0.97 (0.580-1.637)
Cinsiyet				
Erkek	73 (73.7)	6.4	0.48	
Kadın	26 (26.3)	8.3		
ECOG performans durumu				
0-1	57 (57.6)	8.3	0.15	P=0.02
2-3	42 (42.4)	6.3		1.66 (1.077-2.585)
Sigara kullanımı				
Evet	60 (60.6)	8.4	0.47	
Hayır	39 (39.4)	6.7		

Diyabetes Mellitus	39 (39.4)	6.7	0.18	
Var	60 (60.6)	8.3		
Yok				
Komorbiditye				P=0.72
Var	46 (46.5)	6.3	0.11	0.91
Yok	53 (53.5)	8.8		(0.562-1.497)
Tümör Yerleşim	49 (49.5)	8.8		
Baş	20 (20.2)	5.0	0.57	
Kuyruk	19 (19.2)	8.0		
Gövde	8 (8.1)	5.7		
Gövde-Kuyruk	3 (3.0)	5.5		
Baş-Gövde				
Bazal CEA				
Normal	37 (37.4)	8.0	0.26	
Yüksek	57 (57.6)	7.3		
Bilinmiyor	5 (5.1)			
Bazal CA 19-9				P=0.14
Normal	15 (15.1)	10.6	0.04	1.59
Yüksek	78 (78.8)	7.3		(0.845-3.016)
Bilinmiyor	6 (6.0)			
Kemoterapi				P=0.76
Gemcitabin	25 (25.3)	6.0	0.13	1.08
Gemcitabin+Sisplatin	74 (74.7)	8.3		(0.651-1.800)
İkinci basamak KT				P<0.001
Var	41 (41.4)	12.1	<0.001	2.56
Yok	58 (58.6)	5.9		(1.616-4.000)
Serum albumin (ortanca)	49 (49.5)	7.6		
<3.8	50 (50.5)	6.7	0.31	
≥3.8				
Serum kreatinin (ortanca)	45 (45.5)	8.7	0.22	
<0.8	54 (54.5)	6.1		
≥0.8				
Serum bilirubin (ortanca)	47 (47.5)	6.3	0.27	
<0.8	52 (52.5)	7.3		
≥0.8				
Derin ven trombozu	87 (87.9)	7.1	0.86	
Yok	12 (12.1)	5.6		
Var				
Biliyer Stent				
Yok	75 (75.8)	6.7	0.92	
Var	24 (24.2)	8.9		

CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), KT: Kemoterapi, PS: Progresyonsuz sağkalım



Figür 1: Gemcitabin-Sisplatin ile Gemcitabin alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri



Figür 2: Gemcitabin-Sisplatin ile Gemcitabin alan hastaların genel sağkalım eğrileri

TARTIŞMA

Pankreas kanseri kemoresistan kanserlerden birisidir. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda G ile %5.4-%10.1 objektif cevap oranları, %28.0-%48.5 hastalık kontrol oranları sağlanırken (9-13), GP ile bu oran sırası ile %4.8-%31.0 ve %33.4-%75.0 arasındadır (9-11, 13-16). Bu çalışmalarda GP'nin tek başına G'ye oranla daha yüksek cevap oranlarına (10) sahip olduğu gösterilmekle birlikte benzer etkinlikte olduğu da gösterilmiştir (9, 11, 13). Çalışmamızda da GP tek başına G ile karşılaştırıldığında daha iyi objektif cevap oranlarına (%37.8 & %16.0) sahip iken, hastalık kontrol oranları (%64.8 & %60.0) arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda objektive cevap oranlarımızın daha yüksek olmasının sebebi;

çalışmaya en az 3 kür KT alan hastaların dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

Gemcitabin ve sisplatin kombinasyonunun PS ve GS üzerine etkinliği açısından farklı veriler mevcuttur. Colucci ve arkadaşları (10) tarafından yapılan bir çalışmada GP kombinasyonu tek başına G'den daha uzun PS (20 hafta & 8 hafta, P=0.04) avantajı sağlarken, GS istatistiksel olarak anlamlı değildi. Takibinde yapılan başka bir faz 3 çalışmada da lokal ileri hastalıkta kombinasyon kolunda PS (8.6 ay & 3.2 ay) farkı saptanırken, metastatik hastalıkta PS (4.2 ay & 3.1 ay) ve GS (7.2 ay & 4.7 ay) farkı saptanmadı (11). Takibinde yapılan çalışmalarda GP kombinasyonu cevap oranı, klinik yarar ve sağkalım açısından bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (9, 13, 17). Yapılan metaanalizlerde de kombinasyon KT'si G monoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı gösteren (6, 18) yada göstermeyen (7, 8, 19) sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmalarda GP ile 3.6 ay-7.4 ay arasında PS ve 6.8-9.6 arasında GS, sadece G ile 1.8-4.6 arasında PS ve 4.6-8.3 arasında GS sağlanmıştır (9-11, 13-16). Bizim çalışmamızda ise tek başına G yerine GP teavisi verilmesi PS açısından avantaj sağlarken, GS avantajı göstermemiştir. Monoterapi ve kombinasyon kolunda elde edilen sağkalım verilerimiz literatür ile uyumluydu.

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda kombinasyon kolunda sağkalım farkının lokal ileri hastalıkta (11, 20) ve ECOG performans skoru (11) daha iyi olan hastalarda anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamıza sadece metastatik hasta grubu alındı ve daha uzun PS sağlayan bağımsız değişken kombinasyon şeklinde KT verilmesi (5.1 ay & 3.9 ay), daha uzun GS sağlayan faktörler ise literatür ile uyumlu olarak ECOG performans skorunun daha iyi olması (8.3 ay & 6.3 ay) ve ikinci basamak KT almış olmalarıdır (12.1 ay & 5.9 ay).

BRCA ile ilişkili pankreatik duktal adenokarsinomlu hastaların standart tedaviye platin ajanlarının eklenmesinden fayda görebileceği gösterilmiştir (21). Çalışmamızda ise hastaların BRCA ilişkili mutasyon durumu incelenmemiş olması çalışmamızdaki kısıtlayıcı durumdur. Çalışmamızın diğer kısıtlayıcı durumları; retrospektif doğası gereği hematolojik grade 3-4 toksisite dışında toksisitenin ve doz azaltımının değerlendirilememesi, yine retrospektif doğası

gereği daha güncel tedavilerin verilememiş olmasıdır.

SONUÇ

Metastatik pankreas kanserli hastalarda gemcitabin ve sisplatin kombinasyon tedavisi tek ajan gemcitabine göre genel sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamasa da daha iyi progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamaktadır. Tanı anında ECOG performans durumunun iyi olan, ikinci basamak KT alabilen hastalar daha iyi genel sağkalıma sahiptir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat facts sheets: pancreas cancer. [Accessed September 15, 2016]. updated 2016. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. PubMed PMID: 26314780.
3. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2017 Aug;15(8):1028-61. PubMed PMID: 28784865.
4. Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Peters GJ. Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 1996 Mar;2(3):521-30. PubMed PMID: 9816199.
5. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in

- vivo. *Seminars in oncology*. 1995 Aug;22(4 Suppl 11):72-9. PubMed PMID: 7481849.
6. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jun 20;25(18):2607-15. PubMed PMID: 17577041.
 7. Hu J, Zhao G, Wang HX, Tang L, Xu YC, Ma Y, et al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of hematology & oncology*. 2011 Mar 26;4:11. PubMed PMID: 21439076. Pubmed Central PMCID: 3079694.
 8. Xie de R, Liang HL, Wang Y, Guo SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chinese journal of digestive diseases*. 2006;7(1):49-54. PubMed PMID: 16412038.
 9. Chao Y, Wu CY, Wang JP, Lee RC, Lee WP, Li CP. A randomized controlled trial of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013 Sep;72(3):637-42. PubMed PMID: 23912692.
 10. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):902-10. PubMed PMID: 11920457.
 11. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Aug 20;24(24):3946-52. PubMed PMID: 16921047.
 12. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Jun;15(6):2403-13. PubMed PMID: 9196156.
 13. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Apr 01;28(10):1645-51. PubMed PMID: 20194854.
 14. Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, Clemens M, Konig H, Illiger HJ, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2000 Nov;11(11):1399-403. PubMed PMID: 11142479.
 15. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, Arlauskas P, Chaplen R, Heilbrun LK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2001 Aug 01;92(3):569-77. PubMed PMID: 11505401.
 16. Brodowicz T, Wolfram RM, Kostler WJ, Tomek S, Vaclavik I, Steger GG, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with cisplatin in patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Anti-cancer drugs*. 2000 Sep;11(8):623-8. PubMed PMID: 11081453.

Histopathological Results of the Eyelid Tumors

Göz Kapağı Tümörlerinde Histopatolojik Sonuçlarımız

Reşat Duman¹, Zübeyir Yozgat¹, Mustafa Doğan¹, Sibel İnan¹, Serkan Özcan¹, Betül Demirciler Yavaş², Çiğdem Özdemir²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi:11.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:29.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.28290

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Göz Hastalıkları polikliniğine göz kapağında kitle nedeniyle başvuran ve ameliyat edilen olguların retrospektif olarak klinik ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Göz Hastalıkları polikliniğine Mart 2012- Mart 2016 yılları arasında göz kapağında kitle nedeniyle başvuran ve ameliyat edilen 50 olgunun klinik ve histopatolojik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaşı ve cinsiyeti, kitlenin lokalizasyonu ve histopatolojik tanıları kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 28' i (%56) kadın, 22' si (%44) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 54,3 (9- 89) yıl idi. Eksize edilen göz kapağı tümörlerinin histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde; 13 olgu (%26) malign, 37 olgu (%74) benign olduğu görüldü. Malign olanlardan 10 olgu (%76.9) bazal hücreli karsinom (BHK), 2 olgu (%15.3) skuamöz hücreli karsinom (SHK), bir olgu ise malign epitelyal (%7.6) tümördü. Benign tümörlerde ise; 13 olgu (%35.1) skuamöz papillom, 5 olgu (%13) nevüs, 4 olgu (%10.8) seboreik keratoz, 3 olgu (%8.1) verruka vulgaris, 2 olgu (%5.4) hemanjiom, 2 olgu (%5.4) epidermal kist, 1 olgu (%2.7) pilomatrikoma, 1 olgu (%2.7) ksantolezma, 1 olgu (%2.7) dermoid kist, 1 olgu (%2.7) moll gland kist, 1 olgu (%2.7) epidermal nodul, 1 olgu (%2.7) fibroepitelyal polip, 1 olgu (%2.7) sebaceöz adenom, 1 olgu (%2.7) duktal kist idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastanemize başvuran göz kapağı kitlerinin büyük çoğunluğu benign karakterde idi. Malign göz kapağı tümörleri içerisinde bazal hücreli karsinom, benign göz kapağı tümörlerinden ise skuamöz papillom en yaygın alt tanıyı oluşturmaktaydı.

Anahtar Kelimeler: göz kapağı, bazal hücreli karsinom, papillom, nevüs

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the clinical and histopathologic results of the patients who were admitted to the Ophthalmology clinic due to a mass on the eyelids retrospectively.

METHODS: Clinical and histopathologic results of 50 patients who were admitted to ophthalmology polyclinic between March 2012 and March 2016 were evaluated retrospectively. The age and sex of the cases, localization of the mass, and histopathological diagnosis were recorded.

RESULTS: Twenty - eight (56%) women and 22 (44%) men were included in the study. The mean age of the cases was 54.3 (9-89) years. When the histopathological results of excised eyelid tumors are evaluated; 13 cases (26%) were malignant and 37 cases (74%) were benign. Malignant tumors were basal cell carcinoma (BHK) in 10 cases (76.9%), squamous cell carcinoma (SHC) in 2 cases (15.3%) and malignant epithelial tumor (7.6%) in one case. Benign tumors were squamous papilloma in 13 cases (35.1%), nevus in 5 cases (10.8%), seborrheic keratosis in 3 cases (8.1%), verruca vulgaris in 2 cases (5.4%), epidermal nodule, 1 (2.7%) epidermal nodule, 1 case (2.7%) xanthole, 1 case (2.7%) dermoid cyst, 1 case (2.7%) fibroepithelial polyp, 1 case (2.7%) sebaceous adenoma and 1 case (2.7%) ductal cyst.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The majority of eyelid masses who applied to our hospital were benign. Basal cell carcinoma in malignant eyelid tumors and squamous papilloma in benign eyelid tumors were the most common subtypes.

Keywords: eyelid, basal cell carcinoma, papilloma, nevus

GİRİŞ

Göz kapağı tümörleri oftalmoloji pratiğinde en sık görülen tümör grubunu oluşturmaktadır. Tüm deri tümörlerinin %90'ı baş ve boyun çevresinde görülürken; bunlarında yaklaşık %5 - %10'u göz kapağı çevresinde yerleşim göstermektedir.^{1,2} Göz kapaklarını oluşturan temel yapılar; cilt ve cilt altı dokular, orbikularis okuli kası, orbital septum, alt ve üst kapak retraktörleri, tars ve konjonktivadır.³ Bu nedenle göz kapağında çok farklı histopatolojik tipte tümör tespit edilebilmektedir.

Göz kapağı tümörleri lezyonun benign ya da malign ayrımı yapıldıktan sonra, alt tiplerine uygun şekilde tedavi edilmelidir. Lokal rekürrens açısından riskli histopatolojik alt tipi olan olgularda adjuvan radyoterapi gerekebilmektedir. Lenf nodu metastazı açısından yüksek risk taşıyan (yassı hücreli karsinoma, melanoma ve sebace bez karsinomu) histopatolojik alt tipi olan olgularda, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilmektedir.² Göz kapağı kitlelerinde kesin tanı ve sonrasında tedavinin planlanması histopatolojik inceleme ile yapılabilmektedir.⁴

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine göz kapağında kitle nedeniyle başvuran ve ameliyat edilen olguların retrospektif olarak klinik ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Göz Hastalıkları polikliniğine Mart 2012- Mart 2016 yılları arasında göz kapağında kitle nedeniyle başvuran ve ameliyat edilen 50 olgunun klinik ve histopatolojik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaşı ve cinsiyeti, kitlenin lokalizasyonu ve histopatolojik tanıları kaydedildi. Tüm olguların patolojik incelemeleri hastanemiz tıbbi patoloji kliniğinde yapıldı. Granülasyon dokusu, yabancı cisim ve şalazyon gibi lezyonlar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 28'i (%56) kadın, 22'si (%44) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 54,3 (9-89) yıl idi. Histopatolojik olarak malign lezyon tespit edilen olguların yaş

ortalaması 71,6 yıl iken benign lezyon tespit edilen olguların yaş ortalaması 49,8 yıl idi. ($p<0,05$) Malign lezyon tespit edilen olguların 7'si (%53.8) kadın, 6'sı (%46.2) erkek iken benign lezyon tespit edilen olguların 21'i (%56.8) kadın, 16'sı (%43.2) erkekti.

Tüm olguların 26'sı (%52) üst kapak, 22'si (44) alt kapak, 2'si (%4) kantus yerleşimli idi. Benign lezyonların 23'ü (%62.1) üst kapak, 12'si (%32.4) alt kapak, 2'si (%5.4) kantus yerleşimli idi. Malign lezyonların ise 10'u (%76.9) alt kapak, 3'ü (%23) üst kapak yerleşimli idi.

Eksize edilen göz kapağı tümörlerinin histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde; 13 olgu (%26) malign, 37 olgu (%74) benign olduğu görüldü. Malign tipte olanlardan 10 olgu (%76.9) bazal hücreli karsinom (BHK), 2 olgu (%15.3) skuamöz hücreli karsinom (SHK), bir olgu ise malign epitelyal (%7.6) tümördü. Bazal hücreli karsinom görülen 10 hasta cinsiyet bakımından 5'i erkek 5'i kadın olmak üzere eşit dağılmıştı. 10 olgunun 8'inde (%80) lezyon alt kapakta lokalize idi.

Malign olabileceği düşünülen hastalara (18 olguda) preoperatif olarak insizyonel biyopsi planlandı. Bu olgulardan 13 tanesinde malign tipte patolojik rapor gelmesi nedeni ile hastalara total eksizyonel biyopsi uygulandı. Bu hastalardan hiçbirinde cerrahi sınır pozitif olmadığı patolojik olarak teyit edildi. Cerrahi sonrası lokal rekürrens izlenmedi.

Benign tipteki tümörlerde ise; 13 olgu (%35.1) skuamöz papillom, 5 olgu (%13) nevüs, 4 olgu (%10.8) seboreik keratoz, 3 olgu (%8.1) verruka vulgaris, 2 olgu (%5.4) hemanjiom, 2 olgu (%5.4) epidermal kist, 1 olgu (%2.7) pilomatrikoma, 1 olgu (%2.7) ksantolezma, 1 olgu (%2.7) dermoid kist, 1 olgu (%2.7) moll gland kist, 1 olgu (%2.7) epidermal nodul, 1 olgu (%2.7) fibroepitelyal polip, 1 olgu (%2.7) sebaceöz adenom, 1 olgu (%2.7) duktal kist idi. Benign tümörler içinde en sık görülen tespit edilen skuamöz papillom olgularının 7'si kadın 6'sı erkekti. 13 olgunun 10'unda (%76.9) üst kapakta lokalizeydi. Tüm olguların yaşı ve cinsiyeti, kitlenin lokalizasyonu ve histopatolojik tanıları tablo 1 de detaylı olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

Göz kapağı kitlelerinin yıllık insidansı yaklaşık olarak 10000 de 15 olarak bildirilmiştir.² Göz

kapağı kitlelerini diğer tümörlerden ayıran en önemli özelliği; farklı birçok dokudan köken alması ve göz kapağının hem kozmetik hemde fonksiyonel olarak önemli bir role sahip olması ifade edilebilir. ² Göz kapağı kitlelerinde kitlenin histopatolojik incelemesi tanı ve tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda göz kapağında kitle nedeniyle ameliyat edilen olguların yaş ortalaması 54.32 yıl idi. Benzer şekilde ülkemizden yapılan 107 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 49,44 yıl bulunurken, diğer 74 hastanın dahil edildiği başkabir çalışmada ise yaş ortalaması 47.7 yıl olarak tespit edilmiştir. ^{5,6} Malign lezyonlu olguların yaş ortalaması 71.6 yıl, benign lezyonlu olguların yaş ortalaması 49.8 yıl tespit edilirken malign lezyonlu olguların yaş ortalaması belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) Bu veriye dayanarak, yaşlı hastalarda saptanan kitlelerin gençlerde saptananlara oranla malign olma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve yaşlı hastalardaki kitlelere daha fazla kuşku ile yaklaşılması gerektiği düşünülebilir. Bununla beraber serimizde bazal hücreli karsinom tanısı alan 2 hastanın yaşlarının 44 ve 48 olması, kapak kitleleri tanısında her zaman histopatolojik tanının konulması gerektiğini de göstermektedir. Kurt A ve ark çalışmasında benzer şekilde histopatolojik olarak iyi huylu göz kapağı tümörü çıkan grupta yaş ortalaması $47,56\pm 19,38$ yıl iken, Kötü huylu göz kapağı tümörü çıkan grupta yaş ortalaması $70,00\pm 11,13$ yıl bulunmuştur. ⁵

Çalışmamız cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde ise; 50 olgunun 28' i (%56) kadın, 22' si (%44) erkek idi. Kurt ve ark çalışmasında ise 107 hastanın 61'i erkek, 46'sı kadın olduğu tespit edilirken, Erdoğan ve ark çalışmasında ise 38'i erkek, 36'sı kadın idi. ^{5,6}

Tüm olguların 26'sı (%52) üst kapak, 22'si (44) alt kapak, 2'si (%4) kantus yerleşimliydi. Benign lezyonların 23'ü (%62.1) üst kapak, 12'si (%32.4) alt kapak, 2'si (%5.4) kantus yerleşimliydi. Malign lezyonların ise 10'u (%76.9) alt kapak, 3'ü (%23) üst kapak yerleşimliydi. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak malign lezyonlar en sık alt kapak yerleşimli bulunmuştur.

Çalışmamızda göz kapağı tümörlerinin %74 ünün benign tipte olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki en geniş serilerden bir olan

Deprez ve ark. 5504 olgudan oluşan çalışmasında göz kapağı tümörlerinin %84' ünü benign lezyonlardan oluştuğunu göstermişlerdir. ⁷ Xu ve ark. çalışmasında 2639 olgunun %86.2'sini, Pornpanich K ve ark çalışmasında ise tüm olguların % 71.4' ünü benign lezyonların oluşturduğu tespit edilmiştir. ^{8,9} Ülkemizden yapılan Erdoğan H ve ark çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde; oran %68,9 olarak tespit edilmiştir. ⁶

Çalışmamızda en sık görülen benign lezyon skuamöz papillom (%35.1) olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; benign lezyonlar içinde skuamöz papillom oranı %19 - 37 ile değişen oranlarda bildirilmiştir. ^{6,7,10} Çalışmamızda en sık görülen ikinci benign lezyon nevüs (%13) olarak bulundu. Ülkemizden yapılan 2 ayrı çalışmada da, %19 oranında benign lezyonlar arasında ikinci sıklıkta nevüs saptanmıştır. ^{6,10} Çalışmamızda 4 olguda tespit edilen seboreik keratoz (%10.8) benign lezyonlar içinde en sık görülen üçüncü lezyon olarak bulundu. Ülkemizde yapılan Kurt ve ark. serisinde seboreik keratoz benign lezyonlar içinde %9.2 ile üçüncü sıklıkta saptanmıştır. ⁶ Uzun A ve ark çalışmasında ise %14 olguda seboreik keratoz tespit edilirken, Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %7,8 oranında bildirilmiştir. ^{5,10} Deprez ve ark.'nın serisinde %21 oranında seboreik keratoz tespit edilmiştir. ⁷

Bizim çalışmamızda malign tümörler içinde en sık BHK (%76.9) tespit edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde bizim çalışmamıza benzer şekilde %65-86 arasında değişen oranlarda BHK tespit edilmiştir. ^{7,11,12} Ülkemizde yapılan Kurt A ve ark. yaptığı 107 hastanın dahil edildiği bir çalışmada BHK 8 olguda (%88,9) tespit edilmiştir. ⁶ Çalışmamızda ikinci en sık malign tümör SHK (%15.3) olduğu tespit edilmiştir Lin HY ve ark çalışmasında %12, Deprez ve ark. çalışmasında % 7 sıklıkla ikinci en sık görülen malign kapak tümörü SHK tespit edilmiştir. ^{7,11} Ülkemizde yapılan çalışmalarda SHK sıklığı %4.3-19.6 arasında bildirilmiştir. ^{5,13,14,15}

Sonuç olarak, kliniğimizde yapılan kapak kitle rezeksiyonlarının büyük çoğunluğunu benign lezyonlar oluşturmaktaydı. Benign kapak kitleleri içinde en büyük grubu skuamöz papillom, malign göz kapağı kitlelerinde ise en büyük grubu BHK oluşturmaktaydı. Benign ve malign göz kapağı kitleleri çok farklı dokulardan köken almaktadır

ve histopatoloji özellikle malign göz kapağı kitlelerinde erken tanı ve tedavinin planlanmasında en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Myers M, Gurwood AS. Periocular malignancies and primary eye care. *Optometry*, 2001; 72(11): 705-12.
2. Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, Esmaeli B. Eyelid and ocular surface carcinoma: diagnosis and management. *Clin Dermatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):159-69.
3. Duman R, Duman R. Göz Kapağı ve Hastalıkları. Derman Tıbbi Yayıncılık Published Online: 19.08.2015
4. Kumar R. Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. 5. *Clin Exp Optom* 2010; 93:4:224-7.
5. Erdoğan H, Demirci Y, Dursun A, ve ark. Göz kapağı kit-lelerinin histopatolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Opt-halmol*. 2013; 22:75-80.
6. Kurt A, Mutlu SN, Yener Hİ, Bayram N ve ark. Primer göz kapağı tümörlerinde histopatoloji sonuçları. *Dicle Tıp Derg* 2015; 42 (1): 72-77.
7. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature, *Am J Dermatopathol*, 2009, 31(3): 256-62.
8. Xu XL, Li B, Sun XL et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39:367-372.
9. Pornpanich K, Chindasub P. Eyelid tumors in Siriraj Hospital from 2000-2004. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(Suppl 9):11-4.
10. Uzun A, Gündüz K, Erden E, Heper OA. İyi huylu göz kapağı tümörlerinde klinik ve histopatolojik tanı. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42:43-46
11. Lin HY, Cheng CY, Hsu WM, Kao WH, Chou P. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2101-7.
12. Lee SB, Saw SM, Au Eong KG, Chan TK, Lee HP. Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. *Br J Ophthalmol*. 1999 May;83(5):595-7.
13. Soysal HG, Markoç F. Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:325-329.
14. Özkılıç E, Peksayar G. Kapak Tümörlerinin Epidemiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2003; 33:631-640.
15. Çömez TA, Akçay L, Doğan KÖ. Göz kapaklarının primer kötü huylu tümörleri. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42:412-417.

Incidental appendix neuroendocrine tumor and current treatment approach in patients with acute appendicitis

Akut apandisit ön tanısı ile opere edilen olgularda insidental apendiks nöroendokrin tümörü ve güncel tedavi yaklaşımı

Gökhan Demiral, Muhammet Kadri Çolakoğlu, Süleyman Kalcan, Ali Özdemir, Ali Demir, Ahmet Pergel

Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Rize

Dergiye Ulaşma Tarihi:10.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:23.11.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.30092

ÖZET

Amaç: Apendiks, eskiden karsinoid tümör olarak adlandırılan nöroendokrin tümörlerin (NET) en sık görüldüğü yerlerden biridir. Çoğunlukla semptomsuz olup apendektomi veya diğer abdominal ameliyatlardan sonrasında insidental olarak saptanır. Bu çalışmada akut apandisit ön tanısı ile apendektomi uygulanan hastaların patoloji sonuçları incelenerek NET saptanan hastalar değerlendirildi.

Yöntem: Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemizde akut apandisit ön tanısı ile opere edilen 586 hastanın dosyası ve apendektomi piyeslerine ait patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet ve histopatolojik tanıları ile apendiks NET olarak rapor edilen olguların makroskopik tümör bulgu durumu, tümör yeri, tümör boyutu, cerrahi sınır, Ki 67 indeksi, mitotik indeks ve sonraki tedavileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 365' i erkek 228' i kadın olup, yaş ortalaması 28.2 (1- 88) idi. Üç hastada (% 0.5) iyi diferansiye NET saptandı. Bu üç hastaya ait spesmenlerde akut apandisit tespit edilmedi. Hastaların yaşları 15, 35 ve 48 idi. Tümör boyutları 0.4, 0.6 ve 1.2 cm idi. Tüm olgularda tümör distal yerleşimli idi. Cerrahi sınır iki hastada negatif bir hastada pozitif idi. Her üç hastada Ki 67 proliferasyon indeksi % 2' den az ve mitotik indeks <2/10 Hpfi idi. Cerrahi sınır pozitif olan hastaya ameliyat sonrası 1. ay sağ hemikolektomi yapıldı. Diğer iki hasta takip önerilerek taburcu edildi.

Tartışma ve sonuç: Apendiks NET' lere histopatoloji öncesinde tanı koymak oldukça zordur. Yaşam beklentisi iyi olmakla birlikte senkron veya metakron kolorektal malignite gelişme olasılığı unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Apendiks nöroendokrin tümörü, apendektomi, insidental.

ABSTRACT

Introduction: The appendix is one of the common sites of neuroendocrine tumor (NET) which was formerly called as carcinoid tumor. It is mostly asymptomatic and incidentally detected after appendectomy or other abdominal operations. In this study, pathology results of patients which underwent operation for acute appendicitis and diagnosed as NET were evaluated.

Methods: The files and pathology results of 586 patients which were operated for acute apandicitis in Recep Tayyip Erdoğan University Educational and Research Hospital between January 2015 and December 2016 were evaluated retrospectively. The age, gender, histopathological diagnosis of the patients and the macroscopic tumor findings, tumor site, tumor size, surgical margin, Ki 67 index, mitotic index and subsequent treatments of the cases that was reported as appendicitis were evaluated.

Results: 365 of the patients were male and 228 female. The mean age was 28.2 (1-88). Well differentiated NET was detected in three patients (0.5%). Acute appendicitis was not detected in the specimens of these three patients. The ages of the patients were 15, 35 and 48 years. Tumor sizes were 0.4, 0.6 and 1.2 cm. In all cases, the tumor was on distal site. The surgical margin was negative in two patients and positive in one patient. Ki 67 proliferation index was < 2% and mitotic index <2/10 Hpfi in all three patients. Right hemicolectomy was performed in the first month after surgery in the patient with positive surgical margin. Two other patients were offered follow-up and discharged.

Discussion and conclusion: It is difficult to diagnose appendix NET before histopathological examination. Life expectancy is well in these patients. However the possibility of development of synchronous or metachronous colorectal malignancies should not be forgotten.

Keywords: Appendix neuroendocrine tumor, appendectomy, incidental.

GİRİŞ

Apendiks, eskiden karsinoid tümör olarak adlandırılan nöroendokrin tümörlerin (NET) en sık (%38) görüldüğü yerlerden biridir (1,2). Çoğunlukla semptomsuz olup apendektomi veya diğer abdominal ameliyatlar sonrasında insidental olarak saptanır. Diğer organlardan ileumda % 23, rektumda % 13 ve bronşlarda % 11,5 sıklıkta görülür (3). Bu çalışmada akut apandisit ön tanısı ile apendektomi uygulanan hastaların patoloji sonuçları incelenerek NET saptanan hastalar değerlendirildi. Sonuçlar literatür ile karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOT

Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi aciline başvuran ve akut apandisit ön tanısı ile opere edilen 586 hastanın dosyası ve apendektomi piyeslerine ait sonuçlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı ve patoloji sonucu apendiks NET olarak rapor edilen olguların makroskopik tümöral bulgu durumu, tümör yeri, tümör boyutu, cerrahi sınır, Ki 67 indeksi, mitotik indeks ve sonraki tedavileri değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 365' i erkek 228' i kadın olup yaş ortalaması 28.2 (1- 88) idi. Histopatolojik incelemeler değerlendirildiğinde üç hastada (% 0.5) iyi diferansiye nöroendokrin tümör mevcut idi (Tablo 1). Bu üç hastaya ait spesmenlerde akut apandisit tespit edilmedi. Hastaların yaşları 15, 35 ve 48 idi. Ameliyat esnasında tümöral bulgu gözlenmedi. Tümör boyutları sırasıyla 0.4, 0.6 ve 1.2 cm idi. Tüm olgularda tümör distal yerleşimli idi. Cerrahi sınır iki hastada negatif birinde pozitif idi. Her üç hastada Ki 67 proliferasyon indeksi % 2' den az ve mitotik indeks <2/10 Hpf idi. Cerrahi sınır pozitif olan hastaya ameliyat sonrası 1. ay sağ hemikolektomi yapıldı. Diğer iki hasta takip önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Apendektomi yapılan hastalarda %0.3-3 oranında primer apendiks tumorü saptanır.

Bunlardan en sık görüleni NET (% 32-57) olup ilk olarak 1867' de tanımlanmıştır. Diğerleri: goblet hücreli karsinom, lenfoma, mukosel, primer adenokarsinom ve musinoz kist adenokarsinomdur (2,4,5). NET' ler endoderimde yer alan enterokromafin veya Kulchitsky hücrelerinden gelişirler ve nöroendokrin hücrelerin olduğu tüm organlarda yerleşim gösterebilirler. Nöroendokrin sistemin. Bu hücreler özefagus haric gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve bronş epitelinde bulunur (5,6). Apendektomi yapılan hastalarda NET saptanma oranı % 0.3-0.9' dur (7). Sıklıkla 30-40 yaşları arasında insidental olarak apendektomi veya diğer abdominal cerrahi işlemler sonrasında konulur. Çocuklarda da görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görülür. Genellikle ameliyat esnasında NET' den şüphelenilecek makroskopik bulgu gözlenmez (5). Ülkemizden iki ayrı çalışmada toplamda 4840 apendektomili hastada 16 apendiks NET (% 0.3) tespit edilmiştir (3,5). Çalışmamızda insidental olarak 3 hastada (% 0.5) apendiks NET saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik bulgular yönünden akut apandisitten ayırt etmek güçtür. Karın ağrısı en sık semptom olup ishal ve kilo kaybı eşlik edebilir. (8). Olgularımızın üçüde karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile acile başvuruda bulunmuşlardı. İnsidental saptanan apendiks NET' kerin prognozu iyidir. Vazoaktif aminlerin dolaşıma geçmesi sonucu yaklaşık % 10 oranında karsinoid sendrom görülebilir. Karsinoid sendromda 5-hidroksitriptamin ve histamin artışına bağlı flushing, ishal, bronkokonstrüksiyon ve periferik vazomotor semptomlar gözlenir. Metastaz oranını etkileyen faktörler tümörün çapı, lenf nodu varlığı, histolojik alt tipi (G1-3), cerrahi sınır, yüksek mitotik indeks, Ki 67 indeksi ve mezoapendiks-seroza yayılımıdır (5,9,10). Mitotik indeks genellikle % 1 altındadır. Eğer 10 büyük büyütmede % 2-3 bulunursa prognoz kötüdür. İmmünohistokimyasal çalışmalar kromogranin, sinaptofizin, Ki-67 proliferasyon indeksi, CAM5.2, CDX2, CD56 olup bunlardan tek birinin pozitif olması dahi NET tanısı için yeterli olmaktadır. Ki-67 prognozu, lokal veya uzak metastaz gelişimini tahmin etmeye yardımcı olan tümör içerisinde proliferasyon hücreleri gösterebilen bir antikordur (6). Ki-67

yüksek olan tümörler, daha agresif seyretme eğilimindedir ve bu vakalarda vasküler invazyona, kötü proliferasyona ve metastaza daha sık rastlanır. Ki-67 % 2'nin altında olması iyi prognoz kriteridir (9). Metastaz ve rekürrens prediktörleri olan Ki-67 ve mitotik indeksi temel alan WHO 2010 sınıflaması karsinoid teriminin sadece karsinoid sendromda kullanılması gerektiğini önerir ve NET'leri Grade 1-2, nöroendokrin karsinomu ise Grade 3 olarak sınıflar. Bu sınıflamada G1 (iyi diferansiye-düşük evre): Ki-67 <3 %, mitotik indeks <2/10 Hpf; G2 (Orta diferansiye, ara evre): Ki-67 3-20 %, mitotik indeks 2-20/Hpf ve G3 (zayıf diferansiye-yüksek evre): Ki-67 >20 %, mitotik indeks >20/Hpf şeklindedir. (11)

NET'lerin % 70'i 1 cm'den küçüktür (4) ve %71'i apendiksin ucunda yerleşir. Tümör boyutu 1 cm altında iken metastaz olasılığı hiç yokken; 2 cm üzeri tümörlerde metastaz sıklığı % 20'ye kadar çıkmaktadır (4). Histopatolojik inceleme şarttır. Kolorektal malignite gelişme olasılığı unutulmamalıdır. Tümör boyutu 2 cm'den büyük olgularda sağ hemikolektomi önerilmektedir. 2 cm altında ancak apendiks köküne lokalize tümör; lenfatik, serozal, mezoapendiks invazyonu; bölgesel lenf nodu metastazı; musin üretimi (goblet hücreli-musinöz karsinoid tümör) ve yüksek mitotik indeks ile birlikte hücresel pleomorfizm varlığında ve sağ hemikolektomiye öneren çalışmalar vardır (1). Tumor 1 cm'den küçük olduğunda ise sadece apendektomi yeterlidir (1,3,5).

Apendiks NET'leri nadiren metastaz yapar (4,12,13). Metastaz genellikle bölgesel lenf nodlarına ve tümör 2 cm'e ulaştıktan ve mezoapendiks tutulduktan sonra olur. Çapı 2 cm'den küçük tümörlerin minimal metastatik davranıştan dolayı başarıyla izlenebileceğini; serozal ve intramural lenfatik invazyonu olan tümörlerde apendektomi ve mezoapendiks rezeksiyonunun yeterli olacağını belirten çalışmalar mevcuttur (9,13,14). Ayrıca vasküler, nöral veya lenfatik invazyon varlığı ikincil cerrahi işlem için kesin kriter olmayıp yakın takip gerektirir ve yeni bir cerrahi işlem hasta ile tartışılabilir (15). Bunun yanı sıra iyi diferansiye 2 cm'den küçük tümörler eğer serozayı aşmış, mezoapendiks 3 mm'den daha fazla invaze ve apendiks tabanına lokalize ise daha fazla rezeksiyon gerekebilir (15,16).

NCCN 2017 kılavuzuna göre 2 cm altında ve apendiks lokalize tümörlerde apendektomi yeterlidir. 2 cm altında olup eşlik eden lenfovasküler veya mezoapendiks invazyonu veya atipik histolojik özellikler varlığında daha agresif tedavi düşünülebilir. Cerrahi sınır pozitifliği veya 2 cm üzeri tümör varlığı durumunda ise abdominopelvik BT veya MR eşliğinde evreleme yapılması, uzak metastaz saptanmaması halinde reekplorasyon ile sağ hemikolektomi önerilir (17). Goede ve ark. 1-2 cm arası tümörlerin tartışmalı olduğunu mezoda yayılım, pozitif cerrahi sınırlı bazal yerleşimli apendiks tümörü varlığı, cekuma yayılım, yüksek mitotik indeks ve Ki-67 artışı durumlarında ise sağ hemikolektomi uygulanabileceğini belirtmiştir (9). Çalışmamızda saptanan tümör çapları 2 cm'den küçük idi ancak bir hastada cerrahi sınır pozitif idi. Bu hastaya reekplorasyon ile sağ hemikolektomi uygulandı. Çalışmamızda iki hastanın tümörü 1 cm den küçük, bir hastanın ise büyük olup tümü distal uç yerleşimli idi.

Metastatik veya karsinoid sendrom gelişen olgularda, sitoreduktif kemoterapi ve tümörün ürettiği bioaktif maddelerin medikal kontrolü önerilir. Streptozosin ve 5-florourasil veya doksorubisinle kombine kemoterapi ile tedaviye cevap % 40 altındadır. Somatostatin analogu octreotid, en etkili farmakolojik ajandır. Rezeke edilemeyen diffuz karaciğer metastazlı olgularda radyoterapi, radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon ve hepatik arter kemoembolizasyonu da tedavi seçenekleri arasındadır (5,18).

Sandor ve ark.nın 1973 and 1991 arasında Ulusal Amerikan Kanseri Enstitüsünde tedavi ettikleri 1570 apendiks karsinoid tümörlü hastada yaptıkları çalışmada lokalize, bölgesel ve uzak metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım sırasıyla % 94, 84.6 ve 33.7; ortalama sağ kalım ise % 85 olarak bulunmuştur (19). Modlin ve ark.nın 13715 karsinoid tümörlü hastayı kapsayan geniş kohortunda ise 5 yıllık sağ kalım lokal hastalıkta % 92, bölgesel metastaz varlığında % 81, uzak metastazda ise % 31 olarak tespit edilmiştir (6).

NCCN 2017 kılavuzunda 2 cm altı tümörlerin takibinde kesin kriterler belirtilmemiştir. 2 cm üzerindeki tümörlerde ise ilk yıl her 3 ayda bir, sonraki 10 yıl için ise her 6-12 ayda bir hikâye, FM ve görüntüleme ile 5-HIAA ve Kromogranin A ölçümü önerilmektedir (17). Hasta takiplerinde senkron

veya metakron kolorektal tümör gelişme riskinin %30' un üzerinde olduğu unutulmamalıdır (9,12,20).

SONUÇ

Apendiks NET' leri sıklıkla apendektomi piyeslerinde insidental olarak tespit edilir. Histopatoloji öncesinde tanı koymak oldukça zordur. 1 cm altında ki tümörlerde apendektomi yeterli olup, 2 cm üzerinde sağ hemikolektomi planlanmalıdır. 1-2 cm arası tümörlerde ise mutlaka patoloji sonucundaki özellikler dikkate alınarak ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Genel sağ kalım iyi olmakla birlikte kolorektal malignite gelişme olasılığı unutulmamalıdır.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Ma KW, Chia NH, Yeung HW, Cheung MT. If not appendicitis, then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendectomies. *Hong Kong Med J* 2010; 16(1): 12- 17.
2. Meşinâ C, Vasile I, Vilcea ID, Paşalega M, Calotă F, Enache DS, et al. Carcinoid tumour of the appendix: problems of diagnosis and treatment. *Chirurgia (Bucur)* 2011; 106(2): 239-245.
3. Eğin S, Hot S, Yeşiltaş M, Kamalı S, Gökçek B, Yılmaz E ve ark. Apendiks'in Karsinoid tümörü: 3769 Ardışık Acil Apendektomi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30(3):135-138.
4. Tchana-Sato V, Detry O, Polus M, Thiry A, Detroz B, Maweja S, et al. Carcinoid tumor of the appendix: a consecutive series from 1237 appendectomies. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41): 6699-6701.
5. Başak F, Hasbahçeci M, Canbak T, Acar A, Baş G, Alimoğlu O. İnsidental Saptanan Apendiks Karsinoid Tümörü. *J Kartal TR* 2014; 25(1): 19-22.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-959.
7. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(8):1436-8.
8. Spallitta SI, Termine G, Stella M, Calistro V, Marozzi P. Carcinoid of the appendix. A case report. [Article in Italian] *Minerva Chir* 2000;55(1-2):77-87.
9. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003;90(11):1317-1322.
10. Coşkun H, Bostancı O, Dilege ME, Mihmanlı M, Yılmaz B, Akgün I, et al. Carcinoid tumors of appendix: treatment and outcome. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006;12(2):150-154.
11. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30(suppl 1):3-7.
12. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumors of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317(27):1699-1701.
13. Butler JA, Houshiar A, Lin F, Wilson SE. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Am J Surg* 1994;168:685-687.
14. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum* 2007;50(3):315-322.
15. John K Ramage, A Ahmed, J Ardill, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuro-endocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61:6-32.
16. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87:20-30.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Accessed June 27, 2017.
18. Chapman WC, Debelak JP, Wright PC, Washington MK, Atkinson JB, Venkatakrishnan A, et al. Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation. *Ann Surg*. 2000;231(5):752-761.
19. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998;93:422-428.
20. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):75-80.

A Unicenter Study About The Frequency of Hypokalemia and The Frequency of High Creatinine Levels In Hematology Inpatient Unit

Hematoloji Yatan Hasta Servisinde Hipokalemi Sıklığı ve Yüksek Kreatinin Düzeyi Sıklığı Hakkında Tek Merkezli Bir Çalışma

Alparslan Merdin, Jale Yıldız, Mehmet Sinan Dal, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar, Ali Hakan Kaya, Hikmetullah Batgi, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Bahar Uncu Ulu, Ali İrfan Emre Tekgündüz, Fevzi Altuntaş

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.06.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 04.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.63497

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hematoloji yatan hasta servisi hastaları çeşitli kemoterapötikler, antibiyotikler ve diğer ilaçlarla tedavi edilebilirler. Hematoloji yatan hasta servisi hastaları tümör lizis önlenmesi, kemoterapötik toksisitesi önlenmesi gibi nedenlerle bazen intravenöz olarak hidrate de edilmelidirler. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Yatan Hasta Servisi'nde hematoloji yatan hasta servisinde 01/01/2017 (Ay / gün / yıl) ve 01/15/2017 tarihleri arasında herhangi bir zamanda (01/01/2017 ve 01/15 / 2017 tarihleri dahil) takip edilmiş 49 hastayı içerdi. Hastaların potasyum düzeyleri, kreatinin düzeyleri ve hastalık türleri elektronik hasta dosyası sisteminden geriye dönük olarak kaydedildi.

BULGULAR: 49 hastanın 22(≈45%) 'si yatan hasta servisindeki takiplerinde hipokalemi yaşadı. Tüm hastaların 4(≈8%)'ü yatan hasta servisindeki takipte 3 mmol/l seviyesi altında (< 3 mmol/l) hipokalemi yaşadı. Tüm hastaların 9(≈18 %) 'u kreatinin seviyesi 1,2 mg/dL üzerini (> 1,2 mg/dL) yaşadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hematoloji yatan hasta servisinde hipokalemi nadir olmayabilir. Hastalar böylece yatan hasta servisindeki takip sürecinde potasyum düzeyleri ve böbrek fonksiyon testleri açısından da kontrol edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Hipokalemi, hematoloji, yatan hasta servisi, böbrek hastalığı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hematology inpatient unit patients could be treated with various types of chemotherapeutics, antibiotics, and other drugs. Hematology inpatient unit patients should be also sometimes intravenously hydrated for the reasons such as tumor lysis syndrome prevention and chemotherapeutic toxicity prevention. Hereby, we aimed to search about the frequency of potassium and creatinine level disorders in an hematology inpatient unit.

METHODS: All the data included 49 patients who were followed in the Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital Hematology Inpatient Unit at anytime between 01/01/2017(Month/day/year) and 01/15/2017(the dates 01/01/2017 and 01/15/2017 included). The potassium levels, creatinine levels and disease types of the patients were recorded retrospectively from the electronical patient file system.

RESULTS: Of the 49 patients, 22(≈45%) had experienced hypokalemia during their follow-up in the inpatient unit. 4 (≈8%) of the all patients had experienced hypokalemia below the level of 3 mmol/l (< 3 mmol/l) during the follow-up in the inpatient unit. 9 (≈18 %) of the all patients had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL (> 1,2 mg/dL).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Hypokalemia may not be rare in hematology inpatient unit. So that, patients should also be checked for the potassium levels and renal function tests during the follow-up in the inpatient unit.

Keywords: Hypokalemia, hematology, inpatient unit, kidney disease

INTRODUCTION

Chemotherapeutics such as cisplatin and methotrexate may cause renal failure electrolyte imbalances. May J. et al reported the incidence of renal toxicity as 9,1 % of cycles in lymphoma patients who received high dose methotrexate treatment(1). Amphotericine B may also cause both electrolyte imbalances and renal toxicity. Hematology inpatient unit patients could be treated with various types of chemotherapeutics, antibiotics, and other drugs. Hematology inpatient unit patients should be also sometimes intravenously hydrated for the reasons such as tumor lysis prevention and chemotherapeutic toxicity prevention. And overhydration may result in hypokalemia. Besides, multiple myeloma (MM) could present with renal failure and hypercalcemia. And MM patients could also be hospitalised for renal failure and for diagnostic approaches in the hematology inpatient units. Hemolytic uremic syndrome (HUS) could also present with renal failure. And HUS patients could also be hospitalised with renal failure and hematological problems.

Diarrhea and vomiting may also lead to hypokalemia. Nausea and vomiting are common chemotherapy side effects. Mild hypokalemia is often asymptomatic. Mild hypokalemia could be treated with oral potassium replacement or potassium rich foods. Severe hypokalemia may cause weakness, muscle cramps, changes in electrocardiogram, constipation and neurological symptoms. Severe hypokalemia may need to be treated with intravenous potassium replacement. Hereby, we aimed to search about the frequency of potassium and creatinine level disorders in an hematology inpatient unit.

MATERIALS AND METHODS

The study included 49 patients whom were followed in the hematology inpatient unit at anytime between 01/01/2017 (Month/day/year) and 01/15/2017 (the dates 01/01/2017 and 01/15/2017 included). The study was a retrospective study. The patients who admitted to the inpatient for daily chemotherapies with same-day discharge were

not included in the study. The potassium levels, creatinine levels, disease types and follow-up reasons of the patients were gathered retrospectively. The patients' previous results before the date 01/01/2017 were also taken into the analyses if the previous results were the part of the same inpatient registration which included results within the previously defined time interval. Similarly, the patients' results before 01/22/2017 were also taken into the analyses if the results were part of the same inpatient registration which included results within the previously defined time interval. Normal levels of potassium were between 3,5 mmol/l and 5,1 mmol/l. The study was approved by the Medical Speciality Education Committee of the University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital.

RESULTS

Disease distribution of the 49 patients enrolled in the study was mentioned in Table 1. Majority of the patients were leukemia and lymphoma patients (Table 1). 27 (≈55 %) of the 49 patients were male. And 22 (≈45 %) of the 49 patients were female.

Of the 49 patients, 22(≈45%) had experienced hypokalemia during their follow-up in the inpatient unit (Table 2). Hypokalemia was treated with oral and/or intravenous potassium replacement. 4 (≈8%) of the all patients had experienced hypokalemia below the level of 3 mmol/l (< 3 mmol/l) during the follow-up in the inpatient unit (Table 2). 9 (≈18 %) of the all patients had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL (> 1,2 mg/dL) (Table 2). One patient was admitted to hospital with renal failure, anemia and thrombocytopenia. This patient was later considered as atypical hemolytic uremic syndrome. One MM patient had also acute kidney disease during the admission, and he was treated with intravenous hydration. There were three aplastic anemia patients included in the study, and two of them had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL (> 1,2 mg/dL) during the study time interval. None of the AML patients had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL (> 1,2 mg/dL). 1 of the ALL patients had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL (> 1,2 mg/dL). On the other side, 1

of the NHL patients had experienced creatinine level over 1,2 mg/dL(> 1,2 mg/dL).

Table 1. Disease distribution of the patients

Disease	Number
Acute myeloid leukemia (AML)	13 (1 of all was “Acute promyelocytic leukemia”)
Acute lymphoid leukemia (ALL)	7
Non-hodgkin's lymphoma (NHL)	11
Hodgkin lymphoma (HL)	1
Multiple Myeloma (MM)	4
Aplastic Anemia (AA)	3
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	1
Hemolytic -Uremic Syndrome (HUS)*	1
Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)	1
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	1
Myelodysplastic syndrome (MDS)	1
Myelofibrosis**	1
Others***	4

*The patient was considered as “atypical hemolytic-uremic syndrome” and started eculizumab therapy. She had acute kidney disease during the admission and she underwent hemodialysis.

** The patient had been under ruxolitinib treatment before the inpatient unit admission.

*** 1 of the 4 patients had pancytopenia due to vitamin B12 deficiency, 1 other patient was also under investigation for the etiology of pancytopenia. 1 patient had a diagnostic history of AML; but the clinical findings during the submission seemed like CMML, he was also under investigation. The last patient of this group presented with MM findings, he was also under investigation.

Table 2: Percentage of patients whom experienced low potassium level or high creatinine level during the follow-up period in the inpatient unit.

	Number(N) *	Percentage (%)
Hypokalemia with Potassium level < 3,5 mmol/l	22	≈45 %
Hypokalemia with Potassium level < 3 mmol/l	4	≈8 %
Creatinine level > 1,2 mg/dL	9	≈18 %

* Total number of the patients is 49

DISCUSSION

Intravenous fluid hydration may be necessary for hematology patients in the inpatient unit. Some of the well known reasons for intravenous hydration are to protect the kidney from side effects of toxic chemotherapies, to treat renal failure due to multiple myeloma and to prevent tumor lysis syndrome. Intravenous hydration might also contribute to decrease potassium levels in hematology patients. Paice BJ et al. reported 21 % percentage of hypokalemia development during hospitalization, and 5.2% of hypokalemia with serum potassium level less than 3 mmol/l development during hospitalization (2). On the other side, our data shows a higher rate of hypokalemia development in hematology inpatient hospitalizations. In our study, hypokalemia was seen in approximately 45% of the patients. Vitamin B12 replacement could also induce hypokalemia due to influx of potassium into the newly proliferated erythrocytes. We had only one patient admitted due to pancytopenia secondary to vitamin B12 deficiency during the study period. But that patient did not have hypokalemia in the defined time interval. Besides, vitamin B12 replacement is usually given in the outpatient in our hospital. It was also reported about a possible association between monocytic or

myelomonocytic leukemia and hypokalemia (3).

Kidney disease is one of the morbidity reasons in MM. Kyle RA et al. reported the percentage of the initially MM diagnosed patients with a serum creatinine level of 2 mg/dL or more as 19% (4). We had a MM patient admitted for acute kidney disease. We had also another patient with MM suspicion who had experienced high creatinine levels during the study time interval. Even some chemotherapeutics and some hematological diseases could also cause acute kidney injury. Cyclosporine used in aplastic anemia could cause kidney toxicity (5). Cyclosporine drug levels should be measured regularly in aplastic anemia patients. Sepsis, which might also develop in hematological malignancies, could also be associated with kidney injury (6-9). Both of the two aplastic anemia patients, who had experienced creatinine level over > 1,2 mg/dL during the study time interval, used multiple antibiotherapy.

In conclusion, hypokalemia and renal disturbances may not be very rare in hematology inpatient unit. So that, patients should also be checked for the potassium levels and renal function tests during the follow-up in the inpatient unit.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High Incidence of Methotrexate Associated Renal Toxicity in Patients with Lymphoma: A Retrospective Analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jun;55(6):1345-9.
2. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62:187-91
3. Muggia FM, Heinemann HO, Farhangi M, Osserman EF. Lysozymuria and renal tubular dysfunction in monocytic and myelomonocytic leukemia. *Am J Med* 1969 ; 47: 351-66.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
5. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23 :465- 476.
6. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008; 12:R47.
7. Majumdar A. Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 2010 Jan;14(1):14-21.
8. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015 Jan;35(1):2-11.
9. Bilgili B, Haliloğlu M, Cinel İ. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2014 Dec;42(6):294-301.

Effect of FcγRIIa and FcγRIIIa Gene Polymorphism on Treatment Response and Overall Survival in Diffuse Large B Cell Lymphoma

Diffüz Büyük Hücreli Lenfomada FcγRIIa ile FcγRIIIa Gen Polimorfizminin Tedaviye Cevabı ve Toplam Ömür Süresi Üzerine Etkisi

Oktay Bilgir¹, Sabri Batun²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği Bozyaka/izmir

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Diyarbakır

Dergiye Ulaşma Tarihi:12.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:30.11.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.65882

ÖZET

Amaç: FcγRIIa ile FcγRIIIa gen polimorfizmi bulunan diffüz büyük B hücreli lenfomalı olguların R-CHOP tedavisine yanıtını araştırmak amacıyla çalışma planlandı.

Yöntem ve Gereçler: CD20+ diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı 90 hastanın (47 Kadın,43 Erkek) FcγRIIa ve FcγRIIIa gen polimorfizmi qPCR ile bakıldı. Hastalara 6 kez R-CHOP tedavisi verildikten sonra tedaviye yanıt ve toplam ömür süreleri değerlendirildi.

Bulgular: FcγRIIa ile FcγRIIIa gen polimorfizmi bulunan olgularda tedaviye yanıt ve toplam ömür süresinin diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarımızda FcγRIIa ile FcγRIIIa gen polimorfizminin tedaviye yanıt ve toplam ömür süreleri üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Malign filloid tümörler veya epitelyal tümör içeren filloid tümörler, onkoplastik cerrahi teknikleri ile negatif cerrahi sınırla rezeke edilebilir. Böylece, filloid tümörlerde onkolojik ve kozmetik olarak başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, tedaviye yanıt, Fcγ, RIIa, FcγRIIIa, gen polimorfizm

ABSTRACT

Introduction: A study was planned to investigate the response of diffuse large B-cell lymphomas with FcγRIIa and FcγRIIIa, gene polymorphism to R-CHOP therapy.

Methods: Total 90 patients (47 female and 43 male) with CD20 + diffuse large B-cell lymphoma diagnosed with FcγRIIa and FcγRIIIa gene polymorphism by qPCR technique. The response was assessed by treatment with six cycles of R-CHOP treatment and the overall survival of cases diagnosed with polymorphism was calculated.

Results: There was no statistically significant difference in response to treatment between FcγRIIa and FcγRIIIa gene polymorphism and other cases.

Discussion and Conclusion: Diffuse large B-cell lymphoma with FcγRIIa and FcγRIIIa gene polymorphism has no effect on to overall survival as a result of treatment response.

Keywords: diffuse large B cell lymphoma, response to treatment, Fcγ, RIIa, FcγRIIIa, gene polymorphism

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma non-Hodgkin Lenfomalarının en sık rastlanan alt grubudur. Bu hastalara önceden sadece kemoterapi verilirken CD20+ olgularda tedaviye Rituximab eklenmesiyle ciddi anlamda tedaviye yanıt ve toplam ömür süresi açısından önemli iyileşmeler elde edilmiştir (1,2).

Rituximab bu etkisini B lenfositlerinde apoptozise, komplemana bağımlı sitotoksitaye

ve Fcγ Reseptörünü kullanarak antikor bağımlı sitotoksitaye yol açarak göstermektedir (3,4). Yine bu monoklonal antikor, CD20+ hücrelerin yüzeyinde Fcγ Reseptörünü bulunduran makrofaj ve natural killer hücreleri ile malign B lenfositleri arasında köprü görevi yaparak etkisini göstermektedir (5). FcγRIIIa reseptörü daha çok natürel killer hücreleri üzerinde ekspresse olurken FcγRIIa reseptörü nötrofil ve makrofajlar üzerinde bulunurlar.

FcγRIIIa genomik polimorfizminin 158. pozisyonunda valin (V) veya fenilalanin (F) oluşuna göre 3 alleli bulunmaktadır (6). FcγRIIa reseptörünün 131.pozisyonunda histidin(H) veya Arginin (R) oluşuna göre de 3 allel oluşturmaktadır (9).Foliküler lenfoma olgularında, FcγRIIIa reseptörünün valin homozigos olgularında (V/V), fenilalanin homozigos olgularına göre (F/F) Rituksimab tedavisine yanıtının daha iyi olduğu iddia edilmiştir. Tedaviye cevabın iyi olmasının nedeninin FcγRIIIa reseptörüne natürel killer hücrelerinin daha yüksek afinitesi olduğu gösterilmiştir (7). Yine FcγRIIIa V/V allelinin Waldenström Makroglobulinemisinde Rituksimab tedavisine yanıtı iyileştirirken KLL’de (kr. lenfositler lösemi) tedaviye cevabı kötüleştirilmektedir (12). Bir araştırmada da FcγRIIIa V/V fenotipinin Rituksimab kombinasyonlu tedavilere yanıtı daha iyi olduğunu, ancak bu durumun toplam yaşama yansımadığını bildirmişlerdir (14). Bir başka çalışmada da folliküler lenfomalı FcγRIIa H/H homozigos fenotipi olan olgularda H/R veya R/R fenotiplerine göre rituksimab monoterapisine daha iyi tedavi yanıtı olduğunu bildirmişlerdir (9).

Bu fenotiplerin herbirinin in vitro olarak IgG molekülüne afiniteleri farklı olduğundan bu allel değişikliğinin tedaviye yanıtı belirleyip belirlemediğini hastalarımızda çalışmayı planlandık.

MATERYAL VE METOT

Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri yapıldıktan sonra Ann-Arbor’a göre evreleme yapıldı ve IPI (uluslararası prognostik indeks) skoru hesaplandı. Olgulara ortalama 6 kez 3 haftalık aralıklarla R-CHOP tedavisi uygulandı. Rituksimab ilk gün 375mg/m² 4-6 saatlik infüzyonla verildikten sonra 2.gün siklofosfamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² İV verildi.5 gün süreyle prednizon 100 mg/m² oral verildi. 6 kezbu tedavi verildikten sonra 3 ay aralıklarla kontrole çağrıldı.

FcγRIIa ve FcγRIIIa polimorfizmi için 4 cc EDTA’lı kandan DNA ekstrakte edildikten sonra -80°C’ye kondu. FcγRIIa ve FcγRIIIa polimorfizmi için Light Cycler üzerinde RT-PCR (Roche Diagnostic, Basel, Switzerland)

reaksiyonu sonrasında analiz yapıldı. RT-PCR, FcγRIIa H131R ve FcγRIIIa V158F toolset (specific primers and fluorescen to lignonucleotide probes) ve Fast Start DNA Master Hybridization Probe Kit (Genes-4U, Neftenbach, Switzerland) kullanıldı. RT-PCR protokolü başlangıç denaturasyonu sırasıyla, 2 dk.95°C sonra 40 siklüs 95°Cde 10 saniye, 56°C’de 10 saniye, 72°C’de 1 dakika olarak yapıldı. Eritme protokolü 95°C 30 saniyede, 70°C’de 1 dakika bekleme süresiydi. Devamlı floresan okuması 70-99°C aralığında ve saniye başına 0.1°C ısı yükseltilmesi uygulandı.

İstatistik

Veriler SPSS 15’e göre analiz edildi. Olgular Mann-Whitney U testi ile gen allel grupları karşılaştırıldı. Ömür süreleri Kaplan-Meier tekniği ile hesaplandı. Bütün analiz sonuçları yorumlandı ve p değerinin 0.05’den daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Hastaların klinik özellikleri tablo 1’de gösterildi. Hastaların çoğu 50 yaşının üstündeydi (%80). Erkek/Kadın oranı birbirine yakındı (%48-%52). Ann-Arbor Evrelemesine göre Evre 3-4 vakaların %79’unu oluşturmaktaydı. IPI (uluslararası prognostik indeks) göre 0-2, %53 iken 3-5 %37 civarında bulundu.

Tablo 1: Hastaların Klinik Özellikleri

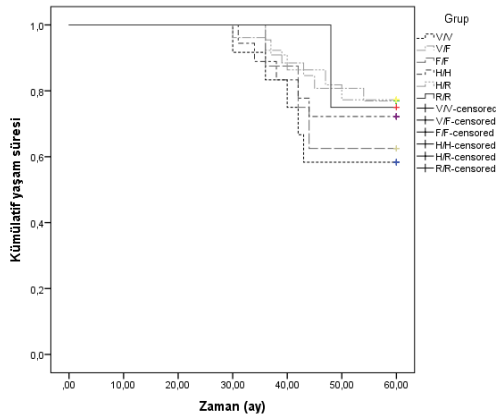
Özellik	Sayı (n:90)	Yüzde
Yaş		
<50	18	20
≥50	72	80
Cins		
Erkek	43	48
Kadın	47	52
Evre		
1-2	19	21
3-4	71	79
IPI		
0-2	48	53
3-5	42	37

Hastaların fenotiplerine bakıldığında FcγRIIIa reseptörünün V/V alleli 12, V/F 26 ve F/F de 8 hastada saptandı. Her 3 allelde de tedaviye yanıt açısından farklılık izlenmedi.

Aynı şekilde FcγRIIa reseptörünün fenotipleri H/H 18 hastada, H/R alleli 24 olguda ve R/R'da 4 vakada saptandı. Tedaviye yanıt açısından her 3 allelde de fark izlenmedi (Tablo 2). Şekil 1' de Kaplan Meier tekniği ile olguların toplam ömür sürelerinin bakıldığında benzer eğriler görülmektedir.

Tablo 2: Hastaların FcγRIIIa ve FcγRIIa fenotipleri ve tedaviye yanıtları

FcγRIIIa				
	V/V(n:12)	V/F(n:26)	F/F(n:8)	p
CR	7(%58)	20(%73)	5(%63)	0.77
PR	2(%17)	3(%15)	1(%12)	
SD	2(%17)	1(%5)	1(%12)	
PD	1(%8)	2(%7)	1(%12)	
FcγRIIa				
	H/H(n:18)	H/R(n:22)	R/R(n:4)	p
CR	13(%71)	17(%77)	3(%75)	0.65
PR	1(%5)	2(%9)	1(%25)	
SD	2(%12)	1(%5)	0	
PD	2(%12)	2(%11)	0	



Figür 1: FcγRIIa ile FcγRIIIa gen polimorfizmlerinin kümülatif ömür süreleri üzerine etkisi.

TARTIŞMA

Monoklonal antikor tedavisinin lenfomada kullanılmasıyla birlikte farklı lenfoma türlerinde tedavi yanıtının farklı olduğu gözlenmiş ve hastaların tedavi öncesi durumlarının yanıtı etkileyebileceği düşünülmüştür (9). Özellikle rituksimabın tedaviye girmesiyle antikora bağımlı hücrel sitotoksitenin (ADCC) aktivitesini FcγR yoluyla yaptığı düşünülmektedir. FcγRIIa ile FcγRIIIa genlerinde görülebilecek olan polimorfizmlerin diffüz büyük B hücreli lenfomalı olgularda rituksimabın etkisi

değişebileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada FcγRIIIa V/V fenotipinde R-CHOP tedavisinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (22,23). Ancak başka bir çalışmada bu etkinin istatistiksel anlamı olmadığını bildirilmiştir (26,28). Başka bir çalışmada da bu hastalığın tedaviye yanıtı ile FcγRIIIa allelleri arasında bir ilgi saptanmamıştır (14). Bizim hastalarımızda hem tedaviye yanıtta hem de toplam ömür süreleri üzerinde FcγR allellerinin etkisi olmadığını saptadık. Yapılan birçok çalışmada FcγRIIIa V/V polimorfizminin F/F fenotipine göre yanıtının daha iyi olduğu, yine FcγRIIa H/H fenotipinin R/R fenotipine göre yanıtlarının daha iyi olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (8,9,12). Ancak daha sonraki birçok araştırmacı, bahsedilen bu fenotiplerin hastalısız yaşam üzerine etkisi olmadığını bildirdiler (20-28). Ayrıca daha önceki çalışmalardaki araştırmacılar belirtilen fenotiplerde yanıtın nasıl iyi olduğuna dair bir yorumda bulunmamışlardır.

Çalışmamızda hem tedaviye yanıt hem de toplam ömür sürelerinin değerlendirilmesi sonucu hem FcγRIIa da H/H fenotiplerinin R/R'ye veya H/R'ye hem de FcγRIIIa'nın V/V fenotipinin V/F ya da F/F allelleri üzerine üstünlüğünü saptamadık. Çalışmamızda incelediğimiz tüm fenotiplerin tedaviye yanıtta ve toplam ömür süreleri üzerinde etkisi olduğunu gözlemedik.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada FcγRIIa ile FcγRIIIa gen polimorfizminin diffüz büyük B hücreli lenfomanın tedavisinde kullanılan R-CHOP tedavisine alınan yanıtta fark izlenmedi. Bu sonuç lenfomadaki malign hücrelerin ortadan kaldırılmasında rolü olan ADCC nin esas olarak FcγRIIa ile FcγRIIIa reseptörlerinin üzerinden gerçekleşmediğini düşündürmektedir.

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.

REFERANSLAR

1. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, André M, Pfreundschuh M and Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

- and follow up. *Ann Oncol* 23 (Suppl 7): vii78 vii82, 2012.
2. Molina A: A decade of rituximab: Improving survival outcomes in non Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 59: 237 250, 2008.
 3. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63:803-43.
 4. Jazirehi AR, Huerta-Yepez S, Cheng G, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24:2121-43.
 5. van der Pol WL, Jansen MD, Sluiter WJ, van de Sluis B, Leppers-van de Straat FG, Kobayashi T, et al. Evidence for non-random distribution of Fcγ receptor genotype combinations. *Immunogenetics* 2003;55:240-6.
 6. Koene HR, Kleijer M, Algra J, Roos D, von dem Borne AE, deHaas M, et al. FcγRIIIa 158 V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell by FcγRIIIa, independently of FcγRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 1997; 90:1109-14.
 7. Dall'Ozzo S, Tartas S, Piantaud G, Cartron G, Colombat P, Bardos P, et al. Rituximab-dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration-effect relationship. *Cancer Res* 2004; 64:4664-9.
 8. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99:754-8.
 9. Weng W-K, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3940-7.
 10. Boetcher S, Pott C, Ritgen M, Hiddeman W, Unterhalt M, Kneba M. Evidence for FcγRIIIa-independent rituximab effector mechanisms in patients with follicular lymphoma treated with combined immunochemotherapy. *Blood* 2004; 104:170a[abstract].
 11. Carlotti E, Palumbo GA, Oldani E, Acerboni S, Di Raimondo F, Cortelazzo S, et al. Bone marrow bcl2/IgH+ cells at diagnosis and not FcγRIIIa polymorphism predict response in follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential CHOP and rituximab. *Blood* 2005; 106:289a[abstract].
 12. Treon SP, Hansen M, Branagan AR, Verselis S, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Polymorphisms in FcγRIIIa (CD16) receptor expression are associated with clinical response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:474-81.
 13. Farag SS, Flinn IW, Modali R, Lehman TA, Young D, Byrd JC. FcγRIIIa and FcγRIIa polymorphisms do not predict response to rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 103:1472-4.
 14. Kim DH, Jung HD, Kim JG, Lee JJ, Yang DK, Park YH, et al. FcγRIIIa gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2006; 108:2720-5.
 15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1244-53.
 16. Zhuang Y, Xu W, Shen Y and Li J: Fcγ receptor polymorphisms and clinical efficacy of rituximab in non Hodgkin' lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10: 347 352.
 17. Ravetch JV and Bolland S: IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 19: 275 290, 2001.
 18. Parren PW, Warmerdam PA, Boeije LC, Arts J, Westerdaal NA, Vlug A, Capel PJ, Aarden LA and van de Winkel JG: On the interaction of IgG subclasses with the low affinity Fc gamma RIIa (CD32) on human monocytes, neutrophils, and platelets. Analysis of a functional polymorphism to human IgG2. *J Clin Invest* 1992; 90: 1537 1546.
 19. de Haas M, Koene HR, Kleijer M, de Vries E, Simsek S, van Tol MJ, Roos D and von dem Borne AE: A triallelic Fc gamma receptor type IIIA polymorphism influences the binding of human IgG by NK cell Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1996;156: 2948 2955.
 20. Hatjiharissi E, Hansen M, Santos DD, Xu L, Leleu X, Dimmock EW, Ho AW, Hunter ZR, Branagan AR, Patterson CJ, et al: Genetic linkage of Fc gamma RIIa and Fc gamma RIIa and implications for their use in predicting clinical responses to CD20 directed monoclonal antibody therapy. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7: 286 290.
 21. Warmerdam PA, van de Winkel JG, Vlug A, Westerdaal NA and Capel PJ: A single amino acid in the second Ig like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG2 binding. *J Immunol* 1991;147: 1338 1343.
 22. Ahlgrim M, Pfreundschuh M, Kreuz M, Regitz E, Preuss KD and Bittenbring J: The impact of Fc γ receptor polymorphisms in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma treated with CHOP with or without rituximab. *Blood* 2001;118: 4657 4662.
 23. Kim DW, Jung HD, Kim JG, Lee JJ, Yang DH, Park YH, Do YR, Shin HJ, Kim MK, Hyun MS and Sohn SK: FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R CHOP therapy for diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2006;108: 2720 2725.
 24. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo López A, Hagenbeek A, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17: 1244.
 25. Rohtagi S, Gohil S, Kuniholm MH, Schultz H, Dufaud C, Armour KL, Badri S, Mailliard RB and Pirofski LA: Fc gamma receptor 3A polymorphism and risk for HIV associated cryptococcal disease. *M Bio* 2013;4: e00573 e00613.
 26. Mitrovic Z, Aurer I, Radman I, Ajduković R, Sertić J and Labar B: FCγRIIIa and FCγRIIa

- polymorphisms are not associated with response to rituximab and CHOP in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92: 998 999.
27. Fabisiewicz A, Paszkiewicz Kozik E, Osowiecki M, Walewski J and Siedlecki JA: FcγRIIA and FcγRIIIA polymorphisms do not influence survival and response to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemo-therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *LeukLymphoma* 2011;52: 1604 1606.
28. Váróczy L, Zilahi E, Gyetvai A, Kajtár B, Gergely L, Sipka S and Illés A: Fc gamma receptor IIIa polymorphism and gene expression profile do not predict the prognosis in diffuse large B cell lymphoma treated with R CHOP protocol. *Pathol Oncol Res* 2012;18: 43 48.

Evaluation of the Prevalence of Hand and Wrist Complaints and ganglions in Welders

Kaynakçılarda El ve El Bileği Şikayetleri ve Ganglion Yaygınlığının Değerlendirilmesi

Güray Toğral¹, Cenk Şahap Altun², Nazan Küçükşahin Öztürk³, Engin Tutkun⁴

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Bölümü, Ankara

²Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ortopedi Bölümü, Ankara

³Meslek Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara

⁴Meslek Hastalıkları Hastanesi, Toksikoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 19.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.85570

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tekrarlayıcı el postür ve hareketleri el ve el bileğinde bazı kas iskelet sistemi hastalıklarına yol açabilir. Kaynakçılar yaptıkları işin doğası nedeniyle bu hastalıklar için risk taşırlar. Kaynakçılarda Karpal Tünel Sendromu(KTS), Dupuytren Kontraktürü(DK), Tetik parmak(TP) ve DeQuervain Tendinitisi(DQT) ve ganglion sıklığının araştırılması planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemize başvuran 20 kaynakçının yaş, çalışma süresi, çalışırken dominant kullandıkları elleri kaydedildi. Kaynakçılar KTS, DK, TP, DQT semptomları ve bu semptomların şiddeti açısından sorgulandı. Tüm hastalar bir ortopedi uzmanı tarafından muayene edildi. Fizik muayene bulgusu olan hastalar elektromiyografi(EMG) ile nörofizyolojik olarak da değerlendirildi.

BULGULAR: Yaşları 30-54 arasında değişen, tümü erkek, 20 kaynakçı çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 45,7±6.5, kaynakçı olarak ortalama çalışma süresi ise 24.7± 8.3 yıl idi. On altı hasta (%80) başvuru da subjektif el ve el bileği şikâyeti belirtirken, 4(%20) hastanın şikâyeti yoktu. Ortalama şikâyet süresi 2.3±1(1-5) yıldır. 8 hasta şikâyetlerinin kaynak yaparken arttığını belirtiyordu. Ortopedik muayenede aynı hastada bir ya da daha fazla bulgu olmak üzere 5 hastada tenar atrofi, 10 hastada Tinel, 5 hastada Phalen Testi pozitiflikleri saptandı. 1 hastada TP, 1 hastada DK ve 2 hastada DQT ve 3 hastada ganglion kisti saptandı. EMG ile değerlendirilen 16 hastanın 3'ünde hafif, 2'inde orta, 1 hastada şiddetli tek taraflı KTS bulguları, bilateral şikâyeti olan bir hastada aktif olan elde orta diğer elde hafif KTS bulgusu saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: KTS kaynakçılarda önemli bir işgücü kaybı nedenidir, bu meslek grubunda hastalığın belirtileri hakkında bilinç düzeyinin artırılması yoluyla hastalığın erken tanı ve tedavisinin sağlanması hastalığın neden olduğu işgücü kaybını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kaynakçı, El Bileği, Şikâyet, Elektromiyografi, Ganglion

ABSTRACT

INTRODUCTION: Repetitive hand postures and movements can lead to some musculoskeletal system diseases in the hand and wrist. Welders carry risks for these diseases because of the nature of the work they are doing. It is planned to investigate the frequency of Carpal Tunnel Syndrome (CTS), Dupuytren Contracture (DK), Trigger finger (TP), DeQuervain Tendinitis (DQT) and 3 as ganglions in the welders.

METHODS: Twenty welders who applied to my hospital were recorded as age, duration of study, use of dominant in working. They were questioned for the symptoms of CTS, DK, TP, DQT and the severity of these symptoms. All patients were examined by an orthopedist. Patients with pathological physical examination findings were assessed neurophysiologically by electromyography (EMG).

RESULTS: A total of 20 welders, aged 30-54, all male, were included in the study. The mean age of the patients was 45.7 ± 6.5 years and the average duration of the working as welder was 24.7 ± 8.3 years. Sixteen patients (80%) had subjective hand and wrist complaints while 4 (20%) patients had no complaints. The mean duration of complaints was 2.3 ± 1 (1-5) years. 8 patients stated that their complaints increased when they were welding. Orthopedic examination revealed tenor atrophy in 5 patients, tinel positivity in 10 patients, phalen test positivity

in 5 patients. Two patients were diagnosed as DQT, 1 as TP, 1 as DD and 3 as Ganglions. Sixteen patients evaluated by EMG; unilateral mild CTS was detected in 3, unilateral moderate in 2, severe unilateral CTS findings in 1 patient, moderate in dominant, mild CTS in non-dominant hand of a patient who had bilateral complaints.

DISCUSSION AND CONCLUSION: CTS is a major cause of labor loss in welders, providing early diagnosis and treatment of the disease through increased awareness of the disease's symptoms in this occupational group will reduce labor force loss caused by the disease

Keywords: Welders, Wrist, Complaints, Electromyography, Ganglions

GİRİŞ

Karpal tünel sendromu (KTS) toplumda en sık görülen tuzak nöropatisidir. KTS'yi diğer median nöropatilerden, servikal kök ve brakiyal pleksus lezyonlarından ayırabilmek için, median sinir ve KT anatomisinin iyi bilinmesi gerekir. Hastalıkla ilişkilendirilen risk faktörlerinden birisi de kümülatif travmaya neden olabilen bir işte çalışıyor olmaktır (1). Toplumda %1 civarında tahmin edilen KTS sıklığı tekrarlayıcı el ve el bilek hareketlerine neden olan meslek kollarında %5'e kadar çıkmaktadır (2).

Kaynakçılık aktif olarak elde sürekli ve uzun süreli el bilek ekstansör ve fleksör kaslarının kullanılmasını gerektiren bir işkoludur. İş sırasında elin tekrarlan ve güçlü kullanımı bileğin sürekli garip duruşu ve titreşimli hareketlere maruz kalması KTS oluşumunda risk faktörleridir (3). Bu çalışmada Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine rutin meslek sağlık kontrolü için başvuran kaynakçılarda el ve el bilek şikayetleri ile KTS, De Quervein tenosinoviti (DQT), tetik parmak (TP), Dupuytren kontraktürü (DK) ve ganglion sıklığının değerlendirilmesi planlandı. Ganglion kisti eklem kapsülünden herniasyon gösteren içi eklem sıvısı dolu bir kisttir (3). Ganglion el ve el bileği çevresinde bulunan en yaygın tümördür. Ganglion iyi huylu bir tümöral oluşum olup genellikle el bileğinde soliter lezyon olarak saptanır. Ganglionlar her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 2-4 dekatta ortaya çıkar. En sık yerleşim yeri el bileği dorsalidir. Günlük hayatta elini sık kullanan meslek guruplarında daha sık rastlanmaktadır. El bileği ağrı şikâyeti ile başvuran hastalarda

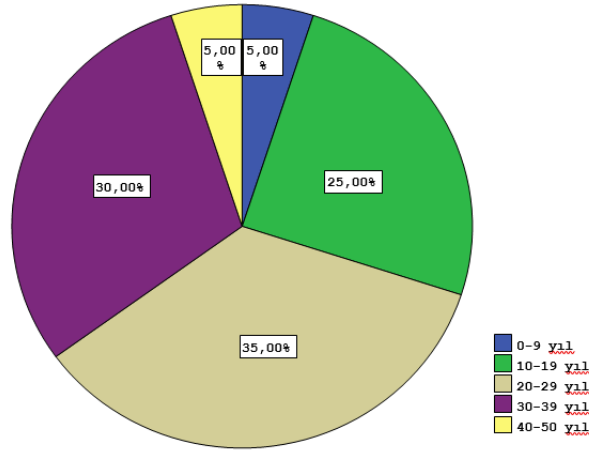
özellikle dikkatli muayene şarttır. Bu çalışma yapılacak daha büyük bir çalışma için ön çalışma olarak planlandı.

YÖNTEM

Ankara Meslek Hastalıkları hastanesine başvuran 20 kaynakçı çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, meslekte çalışma süreleri kaydedildi. Hastalar, eşlik eden romatizmal hastalık, diyabet ve tiroid hastalıkları açısından sorgulandı. Tüm hastalara, aktif el(yazı yazarken kullanılan el), el ve bilek şikayetleri, varsa şikayetlerinin niteliği(ağrı-uyuşukluk-güçsüzlük-beceriksizlik), şikayetlerinin olma zamanını(gece-gündüz), şikayetlerinin süresi, kaynak yaparken şikayetlerinin artıp artmadığını sorgulayan bir anket uygulandı. Tüm hastalar aynı ortopedist tarafından KTS (Tenar atrofi, Tinel testi ve Phalen testi ile), TP, DK ve DQT (Finkelstein Testi ile) açısından muayene edildi. Pozitif muayene bulgusu ve/veya şikâyeti olan tüm hastalar elektromiyografi (EMG) ile nörofizyolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Yaşları 30-54 arasında değişen, tümü erkek, 20 kaynakçı çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 45,7±6.5 idi. Hastaların toplam çalışma süreleri Tablo 1'de özetlendi. Kaynakçı olarak ortalama çalışma süresi 24.7±8.3 yıldır. Özgeçmişinde eklem romatizması olan 2 (%10), diabet olan 3 (%15), tiroid olan 3 kişi (%15) vardı. 18(%90) kişi dominant el olarak sağ elini tanımladı.

Tablo 1: Kaynakçıların çalışma sürelerinin dağılımı

Onaltı hasta (%80) subjektif el ve el bileği şikâyeti belirtirken, 4(%20) hastanın şikayeti yoktu. Şikâyeti olan 16 hastanın 7'si sadece sağ, 3'ü sadece sol 6'sı her iki elinde de şikâyet olduğunu belirtiyordu. Ortalama şikâyet süresi $2.3 \pm 1(1-5)$ yıldır. Şikâyetlerin niteliği değerlendirildiğinde; ağrı, uyuşma, güçsüzlük,

beceriksizliğin başlıca yakınmalar olduğu görüldü. Tablo 2'de hastaların şikâyetlerinin dağılımı özetlendi. Şikâyeti artış zamanı 10 hastada gece, 6 hastada gündüzdü. 8 hasta şikâyetlerinin kaynak yaparken arttığını belirtiyordu.

Tablo2: Kaynakçıların el ve bilek bölgesi şikâyetlerinin dağılımı

	Var (n)	Yok(n)	Toplam(n)
Ağrı	10	10	20
Uyuşma	8	12	20
Güçsüzlük	6	14	20
Beceriksizlik	2	18	20

Yapılan ortopedik muayenelerinde şikâyeti olmayan 4 hasta ile şikâyeti olan 6 hasta normal olarak değerlendirildi. Ortopedik muayenede aynı hastada bir ya da daha fazla bulgu olmak üzere 5 hastada tenar atrofi, 10 hastada Tinel, 5 hastada Phalen Testi

pozitiflikleri saptandı. 1 hastada tetik parmak, 1 hastada DK, 2 hastada DQT ve 3 hastada ganglion saptandı. Hepsi dominant olarak kullandıkları sağ elde idi. Hastaların Ortopedik muayene bulguları Tablo 3'te özetlendi.

Tablo3: Hastaların ortopedik muayene bulgularının dağılımı

	Var / Pozitif (n)	Yok/Negatif (n)
Tenar atrofi	5	15
Tinel testi	10	10
Phalen testi	5	15
Tetik parmak	1	19
DeQuervein Tendiniti	1	19
Duputren Kontraktürü	2	18

EMG ile değerlendirilen 16 hastanın 9'unda normal olarak değerlendirildi. EMG bulgusu olan 7 hastanın değerlendirildiğinde 3 hastada hafif, 2'sinde orta, 1 hastada şiddetli tek taraflı KTS bulguları, bilateral şikâyeti olan bir hastada aktif olan elde orta diğer elde hafif

KTS bulgusu saptandı. Sol el bileğinde orta derecede KTS saptanan bir hasta 3 yıl önce sağ el bileğinden KTS nedeniyle opere olmuştu. Karpal tünel sendromu düşündürülen muayene bulgusu mevcudiyeti ile EMG sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4'de özetlendi.

Tablo 4: Karpal tünel sendromu düşündürülen muayene bulgusu mevcudiyeti ile EMG sonuçlarının karşılaştırılması *Elektromyelografi **Karpal Tünel Sendromu

	Karpal tünel sendromu düşündürülen muayene bulgusu	
EMG *	var	yok
Normal	4	5
Hafif KTS**	3	0
Orta KTS	2	1
Şiddetli KTS	1	0

TARTIŞMA

KTS meslek ile ilişkili de olabilen yaygın bir sağlık problemidir (5-11). Titreşim içeren, el bileğini zorlayan hareketlerin sık yapılmasını; el ve el bileğinin uzun süre sabit pozisyonda tutulmasını gerektiren mesleklerde çalışan bireylerde KTS sıklığı artmaktadır (12). Kaynakçılık da bu tanımlamaya uyan bir meslek grubudur. Nitekim bu çalışmada hastaneye özellikle el-bilek şikâyeti nedeniyle başvurmamış olan 20 hastanın 16'sında subjektif şikayetlerin olması, 10'unda KTS düşündürülen muayene bulguları saptanması, 7 hastanın EMG incelemesinde farklı ağırlıkta KTS saptanması bu görüşü desteklemektedir.

El bileği zorlandığında ganglion kistinin içeriğindeki sıvı artar kist büyür, istirahat ile sıvı azalır kist küçülür. Ganglion kistinin

neden olduğu bugün halen tam olarak bilinmemektedir. Oluş mekanizması hakkında farklı teoriler mevcuttur. İlk teori ganglionun el bileği eklem kapsülünden (eklemdeki sinovyal dokudan herniye) herniye bir kist olduğu şeklindedir. Fakat kist içinde sinovyal doku olmaması bu teoriyi zayıflatmıştır (13,14,15). İkinci teori 'kapsüler yırtık' teorisi. Buna göre eklem kapsülünde oluşan hasar sonrası periartiküler alana eklem sıvısı kaçağı olmaktadır. 1989 da Watson ve ark. ganglionun periskafoid ligaman zedelenmesine bağlı gelişen sekonder bir olgu olduğunu öne sürmüştürler (16). El bileği ganglionları daha sıklıkla genç hastalarda gözlenirken, eldeki ganglionlar ileri yaş hastalarda daha sık saptanır (17). Lezyon genellikle asemptomatiktir ve tedavi kozmetik nedenlerle yapılır, bununla birlikte ganglion kistinin el bileğinde diğer kitle oluşturan sebeplerden

ayırımının yapılması önemlidir (Dev hücreli tendon tümörü, lipom, tenosinovit v.b.). Kistlerin oluşum mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak çalışmamızda 20 hastanın 3'ünde ve tümünde dominant elde saptanması, dikkat çekicidir. Bu hasta grubunda yapılacak ileri çalışmalar ganglion kisti oluşumundaki patogenezi açıklamada faydalı olabilir.

Hasta sayısının azlığı, çalışanların günlük çalışma saatlerinin ve çalışma yoğunluklarının

belirtilmemiş olması, çalışmanın prospektif olmaması çalışmadaki kısıtlılıklardır. Kaynak işçiliği el ve el bileği kas-iskelet sistemi hastalıkları gelişmesinde risk faktörüdür, bu işçilerin erken tanı ve tedavi için düzenli sorgulanması ve muayenesi iş verimliliği ve işçi sağlığı için önemlidir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of interest: None

REFERANSLAR

1. Kouyoumdjian JA, de Araújo RG. Carpal tunnel syndrome and manual milking: nerve conduction studies in 43 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64:747-9
2. Roquelaure Y, Ha C, Nicolas G, et al. Attributable risk of carpal tunnel syndrome according to industry and occupation in a general population. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1341-8
3. Clay NR, Clement DA. The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision. *J Hand Surg Br*. 1988; 13:187-91.
4. Ulusal Araştırma Konseyi. Kas-iskelet bozuklukları ve İşyeri: Bel ve kas-iskelet hastalıkları Ekstremiteler. Washington DC: National Academy Press, 2001. Ulusal Bilimler Akademisi.
5. Yagev Y, Gringolds M, Karakis I, Carel RS. Carpal tunnel syndrome: under-recognition of occupational risk factors by clinicians. *Ind Health* 2007; 45:820-2.
6. Maghsoudipour M, Moghimi S, Dehghaan F, Rahimpanah A. Association of occupational and non-occupational risk factors with the prevalence of work related carpal tunnel syndrome. *J Occup Rehabil* 2008; 18:152-6
7. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008; 77:6-17.
8. Lewis C, Mauffrey C, Newman S, Lambert A, Hull P. Current concepts in carpal tunnel syndrome: a review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2010; 20:445-52.
9. Hagberg M, Morgenstern H, Kelsh M. Impact of occupations and job tasks on the prevalence of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18:337-45.
10. Bağatur EA, Dervişoğlu S, Albayrak M, Doğan A, Mumcuoğlu İE, Zorer G. İdiyopatik karpal tünel sendromlu hastalarda transvers karpal ligaman ve fleksörtenosinovyum örneklerinde histopatolojik çalışma. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2006; 17:72-8
11. Çiftçiler M, Çopuroğlu C, Özcan M, Çavdar L. Carpal tunnel syndrome in manual tea harvesters. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2013; 24:12-7.
12. Spahn G, Wollny J, Hartmann B, Schiele R, Hofmann GO. Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part II. Occupational risk factors. *Z Orthop Unfall*. 2012; 150:516-24.
13. Dias JJ, Dhukaram V, Kumar P. The natural history of untreated dorsal wrist ganglia and patient reported outcome 6 years after intervention. *J Hand Surg Eur Vol*. 2007; 32:502-8.
14. Minotti P, Taras JS. Ganglion cysts of the wrist. *J Hand Surg Am*. 2002; 2:102-7.
15. Gude W, Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: Pathophysiology, clinical picture, and management. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; 1:205-11.
16. Watson HK, Rogers WD, Ashmead D 4th. Reevaluation of the cause of the wrist ganglion. *J Hand Surg Am*. 1989;14:812-17.
17. Sebastian Kuliński, Olga Gutkowska, Sylwia Mizia, Jerzy Gosk. Ganglions of the hand and wrist: Retrospective statistical analysis of 520 cases. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(1):95-100.

A comparison of chemical pleurodesis using 8 f percutaneous catheter and 28 f chest tube thoracostomy in malignant pleural effusions

Malign plevral efüzyonlarda perkutan 8 f kateter ve 28 f göğüs tüpü ile uygulanan kimyasal plörodezın karşılaştırılması

Arif Osman Tokat¹, Hüseyin Çakmak², Sezgin Karasu¹, Şengül Özmert³, Mustafa Kotanoğlu⁴

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü

³Ankara Çocuk Hastalıkları ve Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.08.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 25.08.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.32448

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: 6 yıldan fazla süren bu çalışmada, malign plevral efüzyonlarda farklı kateterler ile uygulanan kimyasal plörodezın etkinliği karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bir gruba 28 F göğüs tüpü, diğer gruba da 8 F kateter konularak tetrasiklin ile kimyasal plörodez uygulandı. Daha sonra bu gruplar belli bir zaman içinde tedavi başarısı açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Toplam 80 hasta değerlendirildi. 28 F göğüs tüpü takılan hastalarda göğüs boşluğuna ilk ve ikinci kez sklerozan ajan verilmesiyle elde edilen başarı %90 ve %100 iken aynı oranlar 8 F kateter takılan hastalarda %60 ve %100 olarak elde edildi. 8 F kateter takılan hastalarda %15 rekürrens görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: 28 F göğüs tüpü ile uygulanan plörodez, 8 F kateter ile uygulananlar ile karşılaştırıldığında daha kısa sürede uygulanma ve daha yüksek başarı oranına sahiptir. Bu başarı, plevral efüzyonun daha geniş çaplı kateter ile daha kolay ve çabuk drenajına ve plevral zarlara daha çabuk ulaşım ile daha geniş yüzeyine etki etmesine bağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, Göğüs tüpü, Plevral kateter, plörodez

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study over a 6-year period, a comparison was made of the efficacy of chemical pleurodesis applied with different catheters to patients with malignant pleural effusion.

METHODS: Thoracostomy was applied with a 28F catheter to one group and with an 8F catheter to the other and chemical pleurodesis was performed with tetracycline. The groups were compared in respect of the duration and success of the treatment.

RESULTS: A total of 80 patients were evaluated. In the patients applied with 28F catheter, success in the first administration of sclerosing agent to the thoracic cavity was obtained in 90% and in 100% in the second administration. For the group applied with 8F catheter these rates were calculated as 60% and 100%. Recurrence was seen at the rate of 15% in the 8F catheter group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Pleurodesis was obtained in a shorter time and with a higher success rate with applications made with a 28F catheter compared to the 8F catheter. This success can be considered due to the provision of easier drainage with the larger diameter catheter and an earlier and wider area of contact of the pleural membranes.

Keywords: Pleural effusion, Chest tube, Pleural catheter, Pleurodesis.

INTRODUCTION

Malignant pleural effusion (MPE) occurs as a result of the expression of pleural fluid and/or impaired absorption resulting from the spread of tumours in the lungs or pleura in malignant diseases. MPE constitutes approximately 30% -60% of all pleural fluids.¹⁻³ Symptomatic treatment in MPE is possible with pleurodesis and there are various catheter and drainage systems which are used for the purpose of drainage and pleurodesis.

The aim of this study was to compare the treatment duration, efficacy and frequency of recurrence of chemical pleurodesis applied with a 28F catheter and an 8F catheter to clinically similar patient groups.

METHODS

Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee. The study included patients with a diagnosis of MPE who presented at the Thoracic Surgery Polyclinic between February 2011 and December 2013. The etiological factors that played a role in the development of MPE in the patients were determined. The age and gender of the patients, treatment methods applied and the duration of treatment were recorded. Patients were excluded from the study if their general condition was poor, they were of ASA III or above or if they had received chemical pleurodesis, VATS or thorascopy for pleural effusion or chemotherapy for >6 months.

The standard procedure in our clinic requires that thoracentesis is applied to patients in the polyclinic to determine that lung expansion can be obtained. Patients with massive and long-term (>3 months) effusion, with pleural adhesions on radiological examination and those for whom it was considered that lung expansion could not be achieved in the thoracostomy with thoracentesis to be applied in the clinic, were excluded from the study and were referred to the video-assisted thorascopy and pleural powder program. Following definitive diagnosis from the pleural cytology or pleural biopsy, the patients were randomly allocated to the two groups as 40 patients in the 28F chest

tube group and 40 patients in the 8F percutaneous catheter group and thoracostomy was applied on the day of admission to hospital. Lung expansion was monitored on direct pulmonary radiographs and when full expansion of the lungs was achieved, pleurodesis was applied via the thoracostomy route.

To prevent pain associated with the intrathoracic reaction providing pleurodesis, local anaesthetic of diluted 400mg prilocaine hydrochloride was administered to the intrapleural gap via the thoracostomy route. For the purpose of pleurodesis, all patients were administered with sclerosing agent (tetracycline HCL) diluted with 30cc isotonic, administered to the intrapleural space by the thoracostomy route. Before the application, to prevent over-sensitivity reactions which may be seen, all patients were intravenously administered 1 ampoule pheniramine maleate, 80 mg steroid and 20 mg famotidine, then the 20cc flacon of sclerosing agent diluted with 30cc isotonic was administered to the pleural space. After the procedure, the 28F catheter or the 8F catheter was clamped for 2 hours and at the end of this period, the tube or catheter was opened and drainage was monitored. No side-effect or excessive sensitivity was seen in any patient associated with the intrathoracic agent applied.

During follow-up, when the daily drainage amount fell to <100cc, the procedure was accepted as successful and the thoracostomy was terminated. In patients with continuing daily drainage of >200cc following pleurodesis, the sclerosing agent was applied again via the thoracostomy route and daily drainage was again monitored. After lung expansion was confirmed on radiological examination and daily drainage fell to <100cc, the thoracostomy was terminated.

The patients were called for follow-up examination at 1 week and 1 month after the procedure and effusion was monitored radiologically. Patients determined with recurrent effusion were admitted to the thorascopy program with the possibility of

pleural adhesions associated with the procedure which had been applied.

Statistical Analysis

All analyses of the study data were made with IBM SPSS vn 23.0 statistics software. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%). Numerical variables were presented as descriptive statistics as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and range (minimum- maximum) values. In the comparison of 2 groups of numerical variables, 'the significance of the difference between two means test' was applied to variables showing

normal distribution, and the Mann Whitney U-test was applied to variables not showing normal distribution. For the group comparisons of categorical variables, the Chi-square test (Pearson Chi-square, Yates correction Chi-square) was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

Intervention was made to a total of 80 patients with a diagnosis of pleural effusion. The patients comprised 40 males and 40 females with a mean age of 45.88 ± 9.78 years. No statistically significant difference was determined between the groups in respect of age or gender (Table 1).

Table 1: Distribution of patients according to age and gender

	28F catheter	8F catheter	
No of patients	40	40	
Age (years)	44.08 $\pm$ 9.68	47.68 $\pm$ 9.67	P=0.100
Gender			
Female	22	18	P=0.502
Male	18	22	

The most common symptom was shortness of breath followed by chest pain. In the first thoracentesis applied for biochemical examination of the pleural fluid, cytological examination and patient relief, ≥ 1000 cc fluid was aspirated from 52 (65%) patients.

When the primary malignancies causing MPE in the patients were examined, the most frequently encountered factor was primary lung cancer (48 patients, 60%), in 38 males and 10 females. This was followed by breast cancer metastasis in 18 (22.5%) patients, gastrointestinal cancer in 9 (11.25%) and mesothelioma in 5 (6.25%).

When the time from thoracostomy to full lung expansion was compared between the

groups, this period was determined as mean 2 days (range, 1-4 days) in the 28 F catheter group and as mean 2 days (range, 1-6 days) in the 8F catheter group. The duration was longer in the 8F catheter group but the difference was not statistically significant (Table II). When the period from the application of pleurodesis to the termination of thoracostomy was compared between the groups, it was determined as mean 5 days (range, 3-12 days) in the 28F catheter group and as mean 7 days (range, 4-14 days) in the 8F catheter group and the difference was determined to be statistically significant.

Pleurodesis was achieved in 36 (90%) of the 40 patients in the 28F catheter group on first application and to all on the second

application. In the 8F catheter group, pleurodesis was achieved in 24 (60%) of the patients on first application and to the remaining 16 patients on second application. In 8 (20%) patients in the 8F catheter group, a problem of obstruction in the catheter was experienced. Of these, 3 were patients with successful pleurodesis on first application and 5 required a second application of the sclerosing agent. Recurrence of effusion was

seen in 6 (15%) patients in the 8F catheter group in the 1st month of follow-up.

No statistically significant difference was determined between the groups in respect of length of stay in hospital with the durations calculated as mean 8 days (range, 4-16 days) in the 28F catheter group and mean 9 days (range, 5-19 days) in the 8F catheter group (Table II).

Table II: Distribution of the patients according to the length of stay in hospital and the success of the applications

	28F catheter	8F catheter	P
Length of hospital stay (days)	8 (4-16)	9 (5-19)	0.753
Before pleurodesis (days)	2 (1-4)	2 (1-6)	0.011
After pleurodesis (days)	5 (3-12)	7 (4-14)	<0.001
Success on first application	36	24	0.005
Success on second application	4	16	

DISCUSSION

Most patients with MPE are symptomatic and life expectancy is short, with 54% lost in the first month and 84% within the first 6 months.^{4,5} MPE is present in 15% of patients with a new diagnosis of lung cancer and will eventually occur in 46% (6). In addition to direct radiographs, computed tomography (CT) and ultrasonography (USG) provide significant contributions in diagnosis.⁵ However, definitive MPE diagnosis is made from cytological examination of pleural fluid or pleural biopsies.⁷ Taking fluid with thoracentesis is sufficient for cytological examination. The MPE diagnosis of all the patients in the current study was confirmed by cytological examination or needle biopsy. Open pleura biopsy was not applied as routine to the current study patients but in suspicious cases, percutaneous pleura biopsy was taken. Patients who were diagnosed with open pleura biopsy were not included in the study as interventions such as powdering for pleurodesis were applied during the procedure.

The underlying cause in 50%-75% of MPE cases is lung cancer and breast cancer.^{5,7} In a study conducted in Turkey, the primary pathology pathologies causing MPE were listed as lung cancer, breast cancer and mesothelioma.⁸ In the current series, the most common causes were found to be consistent with literature as breast cancer in females (18/40, 45%) and lung cancer in males (30/40, 75%).

Apart from radiotherapy and chemotherapy, thoracentesis is the least invasive of the treatment methods applied to MPE cases.⁷ Thoracentesis should be applied to all MPE cases with respiratory problems. Thoracentesis is useful in reducing patient symptoms and evaluating the underlying expansion capability of the lungs and tendency for fluid to accumulate again. However, as repeated thoracentesis can lead to pleural adhesions and loculations, it is not recommended in treatment.⁵ Until relief is seen with the drainage of pleural effusion, it is important that patients to whom pleurodesis is

to be applied are patients with evident symptoms.^{5,7} Thoracentesis is not accepted as a treatment method for cases except those in a poor general condition and with a short life expectancy.

Chemical pleurodesis is accepted as the first treatment option in cases with a good general condition and those where shortness of breath has been alleviated with therapeutic thoracentesis.^{5,7,9} The aim in pleurodesis is to provide adhesion of the parietal and visceral pleural membranes with fibrosis and remove the pleural space. Therefore, talc, some antibiotics (tetracyclines, minocycline, doxycycline), antineoplastic agents (bleomycin, 5-fluorouracil, mitomycin, etc.), silver nitrate (SN), immunomodulating agents and biological agents are applied to the pleural gap.^{10,11} The success rates of pleurodesis with different sclerosing agents varies from 60% - 100%.¹² Of these, tetracycline is the oldest and most widely used.^{13,14} In our clinic, tetracycline is used as standard for pleurodesis.

For pleurodesis and the drainage of pleural fluid in MPE, an 8 French diameter percutaneous catheter and a standard 28 or 32 French chest tube are the most commonly used drainage tools. Shankar reported that 78% success in pleurodesis was achieved with the use of 8F-12F catheters.¹⁵ It was also stated that as small diameter 8F catheters could be inserted under USG or tomography guidance for loculated fluid drainage, this provided an advantage over wider diameter chest tubes.¹⁵ Many centres use chemical sclerotherapy with percutaneous catheters as the first choice treatment option in MPE.^{16,17} However, there has always been the problem that obstruction of the narrow diameter occurs easily. Kiliç et al recommended the use of Cystofix catheter because of the problem of obstruction in 8F catheters.¹⁸

In several series in literature, a recurrence rate of 6%-38% has been reported even at the late stage in thoroscopic talc pleurodesis.^{19,20} In the current study, long-term results were not calculated as follow-up was not possible. However, it is most likely that the short-term recurrence rate of 15% which was determined, would increase over the long-term.

CONCLUSION

The most significant disadvantage of the practical application of drainage and pleurodesis with a 28F catheter is the requirement for hospitalisation. We believe that in patients diagnosed with MPE for whom pleurodesis is planned, drainage and pleurodesis with an 8F catheter first would be more suitable as follow-up is possible in the polyclinic. To be able to apply the treatment in the polyclinic and not require the patient to be hospitalised, allows the patient to better tolerate this time-consuming treatment, eliminates the loss of workforce of hospital personnel and reduces hospital costs. However, there must be an awareness that the success rates are low for patients planned to receive chemical pleurodesis and to avoid the risks of treatments to be made later, the chemical pleurodesis procedure should be applied with a wide diameter catheter.

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

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

REFERENCES

1. Colice GL, Rubins JB. Practical management of pleural effusions. When and how should fluid accumulations be drained? *Postgrad Med* 1999 Jun;105(7):67-70.
2. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976 Jul;22(1):8-15.
3. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant effusions. *Cancer* 1989 Sep;64(6):1218-21.
4. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003 May;58:Suppl 2:ii29-38.
5. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2008 Jan;13(1):5-20.

6. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 Oct;7(10):1485-9.
7. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000 Dec;55(12):981-3.
8. Kilic D, Akay H, Kavukcu S, Kutlay H, Cangir AK, Enon S, Kadilar C. Surgery management of recurrent malignant pleural effusion with chemical pleurodesis. *Surg Today* 2005;35(8):634-8.
9. Suárez PM, Gilart JL. Pleurodesis in the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013 Jun;79(2):81-6.
10. Bouros D, Froudarakis M, Siafakas NM. Pleurodesis: Everything flows. *Chest* 2000 Sep;118(3):577-9.
11. Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jul;11(4):340-4.
12. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi I, Courcoutsakis N, Terzi E, Zaric B, Huang H, Freitag L, Spyrtatos D. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis.* 2013 Sep;5 Suppl 4:S413-9.
13. Krasnik M, Christensen B, Halkier E, Hoier-Madsen K, Jelnes R, Wied U. Pleurodesis in spontaneous pneumothorax by means of tetracycline. Follow-up evaluation of a method. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;21(2):181-2.
14. Tettey M, Sereboe L, Edwin F, Frimpong-Boateng K. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusion – A review of 38 cases. *Ghana Med J* 2005 Dec;39(4):128-31.
15. Shankar S, Gulati M, Kang M, Gupta S, Suri S. Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: Can sonography predict the outcome? *Eur Radiol* 2000;10(3):495-9.
16. Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. *Eur Respir J* 2007 Oct;30(4):759-62.
17. Bhatnagar R, Maskell N. Indwelling pleural catheters for ambulatory out-patient care: a price worth paying? *Respiration* 2013; 86(3):181-2.
18. Kilic D, Findikcioglu A, Hatipoglu A. Description of a new technique: Management of pleural effusion with a Cystofix catheter. *Respirology* 2007 Mar;12(2):288-90.
19. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001Mar;119(3):801-6.
20. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Feb;21(2): 302-5; discussion 305-6.

The Need of Glandular Excision After Convantional Liposuction in Gynecomastia

Jinekomasti Tedavisinde Konvansiyonel Liposuction Sonrası Glandüler Eksizyon İhtiyacı

Yahya Baltu¹, Orhan Aydın¹

Ankara Oncology Training and Research Hospital Dept. of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 19.01.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.48278

ÖZET

Amaç: Jinekomasti, glandüler, duktal veya adipozal bileşenlerin artması sonucu erkek meme dokusunun iyi huylu büyümesidir. Bu çalışmada, jinekomasti tedavisinde cerrahın intraoperatif değerlendirmesine bağlı olarak konvansiyonel liposuctiondan yapıldıktan sonra glandüler eksizyon gereksinimini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Metotlar: 2013 ve 2017 yılları arasında jinekomasti nedeniyle ameliyat edilen erkek hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm jinekomastili erkek memeleri liposuction yöntemi ile ameliyat edildikten sonra cerrahların intraoperatif değerlendirmesine bağlı olarak ihtiyaç duyulan memelere glandüler eksizyon da uygulandı.

Bulgular: 52 erkekte (ortalama 25.61 yıl, ortalama takip: 21.5 ay) toplam 99 meme (5 tek taraflı, 47 bilateral) ameliyat edildi. Toplam 71 (% 71.7) memeye sadece liposuction uygulandı. Geriye kalan 28 (% 28.2) meme, liposuction ve ardından glandüler eksizyon ile ameliyat edildi. Tek başına liposuction uygulanan 8 (% 11.2) memede, takiplerde revizyon ihtiyacı olduğu görüldü ve 6 ay sonra glandüler eksizyon uygulandı. Duktal eksizyon ile ameliyat edilen 8 meme eklendiğinde, 99 memenin 36'sına (% 36.3) liposuction + rezeksiyon uygulanmıştır.

Sonuç: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada görülmüştür ki jinekomasti nedeniyle ameliyata alınan memelerin yaklaşık olarak üçte ikisinde liposuction tek başına yeterli bir cerrahi sağlarken üçte birinde liposuction ile beraber glandüler eksizyon gerekmektedir. İntraoperative olarak liposuction sonrası fizik muayene ile bariz glandüler doku kalmış hastalarda glandüler eksizyon uygulamasından kaçınılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: jinekomasti; liposuction; glandüler eksizyon

ABSTRACT

Purpose: Gynecomastia refers to benign enlargement of male mammary tissue as a result of an increase of glandular, ductal, or adiposal components. In this study, we aimed to investigate the need of glandular excision after conventional liposuction in gynecomastia based on the intraoperative evaluation of surgeons.

Patients and Methods: We reviewed the medical records of males who were operated for gynecomastia between 2013 and 2017. Although all breasts were operated with the liposuction, a glandular excision was also applied to the breasts that were needed depending on the surgeon's intraoperative evaluation.

Results: A total of 99 breasts (5 unilateral, 47 bilateral) were operated in 52 males (mean age 25.61 years, mean follow-up: 21.5 months). A total of 71 (71.7%) breasts were operated with liposuction alone. The remaining 28 (28.2%) breasts were operated with liposuction followed by glandular excision. Only 8 (11.2%) breasts that underwent liposuction alone needed a revision with glandular re-excision 6 months later. When 8 breasts operated with ductal excision were added, 36 (36.3%) of 99 breasts were operated with liposuction+resection.

Conclusion: This retrospective study showed that liposuction alone provided satisfactory results in about two thirds of breasts with gynecomastia whereas glandular re-excision becomes necessary in addition to liposuction in a third of patients. Glandular excision should not be avoided when an obvious glandular tissue remained in intraoperative physical examination following liposuction.

Key Words: gynecomastia; liposuction; glandular excision

Introduction:

Gynecomastia refers to benign enlargement of male mammary tissue as a result of an increase of glandular, ductal, or adiposal components. Prior studies have indicated that it may affect 30% to 50% of healthy adults. Gynecomastia is

a part of normal development at puberty and infancy, and as it may regress spontaneously, simply observation is all that is necessary during these periods. Apart from these periods, however, pharmacological offenders such as marijuana, ketoconazole, calcium channel

blockers, or spironolactone, as well as pathological conditions such as gastrointestinal system disorders, cirrhosis, adrenal/testicular neoplasias, and hypogonadism should be sought. Gynecomastia is characterized by proliferation of ductal tissue within the connective tissue stroma. It may also occur secondary to chronic disorders and neoplasias. Gynecomastia is thought to stem from a variety of pathological conditions characterized by a testosterone-estrogen imbalance. The majority of affected males are asymptomatic, and when symptoms appear, they include unilateral or bilateral enlarged breasts, palpable firm breast tissue, and progressive painless breast enlargement (1-3).

Gynecomastia is a surgical condition, for which less invasive treatments are currently preferred. Favorable outcomes with minimal scar are attained by suction-assisted and ultrasound-assisted lipectomy techniques. Subcutaneous mastectomy has also been performed alone or in conjunction with liposuction techniques. Additionally, a selected group of patients with ptosis and prominent extra skin may require a more invasive technique using the conventional reduction mammoplasty method. Although these techniques and their indications vary by the severity of gynecomastia and operator preferences, suction-assisted lipectomies are one of the most commonly used techniques (1,2). In this study we aimed to investigate the efficacy of conventional liposuction technique to correct gynecomastia.

PATIENTS AND METHODS

We reviewed the medical records of males who were operated for gynecomastia at our clinic between December 2013 and May 2017. All patients' procedural, clinical, and outpatient follow-up results were retrospectively reviewed. Clinical information, age, medical history, complaints, affected side, grade, operative approach, biopsy result, histological findings, complications, pathological diagnoses, and outcomes were reviewed. All patients underwent preoperative hormone testing, complete blood count and routine biochemical testing, and breast ultrasonography. Preoperative assessment was done with the Simon gynecomastia classification (grade 1: Small enlargement, no

skin excess grade; 2a: Moderate enlargement, no skin excess; Grade 2b: Moderate enlargement with extra skin; grade 3: Marked enlargement with extra skin) (3). The excised samples were histologically analyzed. The patients were examined early (at first 2 postoperative weeks) and late during follow-up.

RESULTS

A total of 99 breasts were operated in 52 males (5 unilateral, 47 bilateral) between 2013 and 2017. The age range of the study population was 17-57 years (mean age 25.61 years). In all patients, breasts enlargement was the main complaint and associated with the presence of a palpable bump. Two patients also had pain. Two patients had hormonal disorders at the preoperative period and were operated only after being treated by the endocrinology department. The preoperative ultrasonography revealed gynecomastia in all patients. The patients had no history of steroid or narcotic drug use, nor they had used any medication having the potential to cause gynecomastia. According to the Simon classification, preoperative evaluation revealed 15 breasts with Grade I gynecomastia, 46 breasts with grade IIa gynecomastia, 30 breasts with grade IIb gynecomastia; 8 breasts with grade 3 gynecomastia.

Although all breasts were operated with the liposuction technique, a glandular excision through a periareolar incision was also applied to the breasts that were needed by depending on the surgeons' intraoperative evaluation. Among 99 breasts of 52 patients, a total of 71 (71.7%) breasts of 37 patients were operated with liposuction alone (**Fig 1,2**). A total of 28 (28.2%) breasts of 15 patients were operated with liposuction followed by inferior hemiareolar incision and ductal excision (**Fig 3**). Patient satisfaction was achieved in 92% of patients. Only 8 breasts of 4 patients (8% of all breasts, 11.2% of breasts that underwent liposuction alone) were needed a revision with glandular re-excision 6 months later. When 8 breasts re-operated with ductal excision were added, 36 (36.3%) of 99 breasts were operated with liposuction followed by glandular resection. The range of follow-up duration was 6-44 months (mean 21.5 months). None of the patients who were operated with liposuction alone or liposuction plus ductal excision

developed hematoma, infection, hypertrophic scar, keloid, nipple or skin necrosis. Two patients had pain for longer than 1 week. None of 50 patients had pain by the end of 1 week. All patients were applied tight undershirt corsets. Ductal tissues removed at excision were sent to pathological examination. All pathology results were reported as benign gynecomastia material.

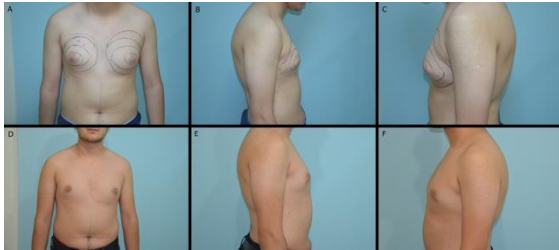


Figure 1: 17 year-old man with bilateral gynecomastia. **A-B-C:** Preoperative views of the patient **D-E-F:** Postoperative 24 months views of the patient after treatment with liposuction alone



Figure 2: 25-year-old man with bilateral gynecomastia. **A-B-C:** Preoperative views **D-E-F:** Postoperative 18 months views of the patient after treatment with liposuction alone.



Figure 3: 23-year-old man with gynecomastia in the right breast. **A-B:** preoperative views **C-D:** Postoperative 36 months views of the patient after treatment with liposuction+ glandular excision.

DISCUSSION

Gynecomastia is a benign enlargement of male breast tissue secondary to ductal, stromal and/or fatty tissue proliferation. The gold standard treatment for gynecomastia is surgery. However, before contemplating any surgical intervention, a medical evaluation should be made, offending pharmacological agents should be eliminated, and any underlying systemic disorder should be primarily corrected. Any suspected malignant breast tumor should be addressed prior to surgery. Gynecomastia is an important problem for men because enlarged breasts causes patient concern, impaired self perception, and sense of embarrassment. Moreover, enlarged breasts may trigger psychological disorders and fear of malignancy, which should be eliminated. (2,4,5)

The choice of surgical technique depends on the severity of breast enlargement and the presence of excessive fat tissue. Current surgical options are primarily concentrated on liposuction to remove excessive fatty tissue. Alternative methods are used to remove remainder glandular tissues and /or excessive skin (1). Liposuction procedure became widespread in 1970s and is currently used for various conditions in all body surface regions. Performed with special cannulas and aspiration systems through a small skin incision, liposuction procedure is now widely used to treat gynecomastia (4,5,6).

Suction-assisted techniques such as power-assisted liposuction to reduce operator fatigue, ultrasound-assisted liposuction, or laser liposuction have recently been developed. Whichever liposuction technique is used, it can remove part of the glandular breast tissue. As the breast tissue contains a small amount of glandular tissue, liposuction techniques alone may be sufficient to correct gynecomastia.

Ultrasound-assisted liposuction (UAL) has been primarily recommended by many authors to correct gynecomastia (2,6,7). UAL usually eliminates the problem of excessive skin by means of skin contraction. Nevertheless, this technique should be performed with special care to avoid the risk of thermal burns (1,8). Laser liposuction, radiofrequency-assisted and Vibration amplification of sound energy at resonance (VASER, SoundSurgical Technologies, LLC, Louisville, CO) assisted liposuction are

relatively novel techniques that allow simultaneous excision of both fatty tissue and glandular tissue while ensuring minimal scar and satisfactory outcomes. (8,9). Proponents of these techniques have reported a better excision of fibrous fat with contour control, and postoperative skin contraction. It is of note that the use of laser liposuction, power-assisted liposuction, and UAL devices require a significant learning curve. These systems require more numerous tools and equipment, and unlike classical liposuction, an experienced team. However, latest technological advances have not decreased the importance of classical liposuction, which continues to be used for a variety of indications. In addition, similar to the classical liposuction technique, this technique may require direct glandular tissue excision when there exists firm and resistant gynecomastia material (9,10).

In some circumstances more invasive procedures continue to be used to remove the remaining glandular tissue and/or excessive skin, alone or in combination with liposuction. The endoscopic cartilage shaver technique can be used to excise glandular tissue. Despite being associated with favorable cosmetic outcomes for inconspicuous scars, it is associated with a complication rate as high as 20% (11).

A technique described by Webster, which involves the removal of enlarged breast tissue through an incision from the side of areola resembling an inferior hemi-areolar incision, is still used because its scar is located at the areola-skin border and is therefore less visible [12]. Although subcutaneous mastectomy is used alone to treat gynecomastia, it may result in bleeding, hematoma, chest wall irregularities, and poor aesthetic outcomes. On the other hand, most studies have been showed that liposuction is superior than subcutaneous mastectomy alone (13,14).

The surgical combination of liposuction and direct resection of glandular tissue using a periareolar or transareolar approach is widely used for enlarged breasts with a large amount of glandular tissue. Fugerland et al (8), in a systematic review of the relevant literature, indicated that although the majority of surgical techniques used to correct gynecomastia are associated with favorable outcomes, minimal scars, and various complications, the most consistent results have been achieved by a combination of liposuction and traditional

surgical excision. Kim et al (13) reported that the patients who were operated with a combination of liposuction +subcutaneous mastectomy had better outcomes than those who underwent liposuction alone. They stated that liposuction +subcutaneous mastectomy yielded better results, particularly for total dimensional and general satisfaction scores.

Our study was a retrospective one where liposuction was performed for all of 99 breasts of 52 patients. Twenty-eight of these patients also underwent glandular excision through an inferior periareolar incision after liposuction. However, in 4 patients (8 breasts) that underwent liposuction alone needed a revision with glandular re-excision 6 months later. This retrospective study indicates that liposuction alone achieved favorable outcomes in 63 (63.6%) of 99 breasts whereas glandular excision was required for 36 (36.3%) breasts after liposuction. In a study by Çil, glandular re-excision became necessary for only 7.2% of gynecomastia patients with liposuction alone (10). On the other hand, multiple studies have reported better outcomes with liposuction combined with glandular excision (13). We explain such contradicting results with the hypothesis that liposuction yields better outcomes for breasts with lesser glandular tissue whereas the combination of liposuction+glandular tissue excision provides favorable outcomes for breasts with an abundant glandular tissue. The simplest and easiest way to understand the necessity of the glandular excision can be determined by the surgeon's physical examination during surgery.

In the literature, there are comparative studies on liposuction alone with the glandular resection alone or the combination of liposuction+glandular resection. However, there are not enough studies showing the need for glandular resection after liposuction, depending on the surgeons' evaluation with physical examinations intraoperatively. This study showed that liposuction alone is sufficient in 63.6% of enlarged male breasts, although liposuction+glandular excision is needed in 36.3% of breasts.

CONCLUSIONS

This retrospective study showed that liposuction alone provided satisfactory results in about two thirds of breasts with gynecomastia

whereas glandular re-excision becomes necessary in addition to liposuction in a third of patients. Glandular excision should not be avoided when an obvious glandular tissue remained in intraoperative physical examination following liposuction.

REFERENCES

1. Brown RH, Chang DK, Siy R, Friedman J. Trends in the Surgical Correction of Gynecomastia. *Semin Plast Surg*. 2015 May;29(2):122-30.
2. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP Jr. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):909–923, discussion 924–925
3. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1973;51(1):48–52
4. Lista F, Ahmad J. Power-assisted liposuction and the pull-through technique for the treatment of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(3):740–747
5. Wong KY, Malata CM. Conventional versus ultrasound-assisted liposuction in gynecomastia surgery: a 13-year review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(7):921-926
6. Gingrass MK, Shermak MA. The treatment of gynecomastia with ultrasound-assisted lipoplasty. *Perspect Plast Surg* 1999;12:101
7. Hodgson ELB, Fruhstorfer BH, Malata CM. Ultrasonic liposuction in the treatment of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(2): 646–653, discussion 654–655
8. Fagerlund A, Lewin R, Rufolo G, Elander A, Santanelli di Pompeo F, Selvaggi G. Gynecomastia: A systematic review. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015;49(6):311-8.
9. de Souza Pinto EB, Abdala PC, Maciel CM, dos Santos FdeP, de Souza RP. Liposuction and VASER. *Clin Plast Surg* 2006;33(1):107–115, vii
10. Çil Y. Gynecomastia Treatment with Liposuction Technique: A 8-year experience. *Turkish J Plast Surg*. 2015, Vol. 23 Issue 2, p58-62. 5p
11. Benito-Ruiz J, Raigosa M, Manzano M, Salvador L. Assessment of a suction-assisted cartilage shaver plus liposuction for the treatment of gynecomastia. *Aesthet Surg J*. 2009;29(4):302-9.
12. Webster JP. Mastectomy for gynecomastia through a semicircular intra-areolar incision. *Ann Surg*. 1946;124:557-75.
13. Kim DH, Byun IH, Lee WJ, Rah DK, Kim JY, Lee DW. Surgical Management of Gynecomastia: Subcutaneous Mastectomy and Liposuction. *Aesthetic Plast Surg*. 2016;40(6):877-884.
14. Song YN, Wang YB, Huang R, He XG, Zhang JF, Zhang GQ, Ren YL, Pang JH, Pang D. Surgical treatment of gynecomastia: mastectomy compared to liposuction technique. *Ann Plast Surg*. 2014;73(3):275-8.

Disclosure Statement: The authors have no disclosures to make relevant to this manuscript.

Can red cell distribution width be a new parameter for predicting higher CD34+ cell count in the harvest?

Eritrosit dağılım aralığı üründeki daha yüksek CD34+ hücre sayısını öngördüren yeni bir parametre olabilir mi?

Eren Gündüz¹, Tuba Bulduk¹, Hava Üsküdar Teke¹, Ahmet Musmul², Neslihan Andıç¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 29.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.88942

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Eritrosit dağılım aralığı (RDW) anemi ayırıcı tanısında kullanılan basit ve ucuz bir parametredir fakat diğer hastalıklarla ilişkisi giderek artan oranda bildirilmektedir. Transplantasyon pratiğinde en sık kullanılan hematopoietik kök hücre kaynağı periferik kandır ve kök hücre mobilizasyonunu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda RDW ile üründeki CD34+ hücre sayısı arasında bir ilişki bulmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Tanılar multipl miyelom (n=32), non Hodgkin lenfoma (n=9), Hodgkin lenfoma (n=6), primer amiloidoz (n=1), Waldenström makroglobulinemisi (n=1) ve germ hücreli testis tümörü (n=1) idi. Mobilizasyon rejimleri siklofosfamid+granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), tek başına G-CSF, etoposid+G-CSF ve kurtarma tedavisi+G-CSF şeklindeydi. RDW'nin üründeki CD34+ kök hücre sayısına etkisini değerlendirmek için 16 eşik değer alınarak hastalar 2 gruba ayrıldı.

BULGULAR: Periferik kan ve üründeki CD34+ hücre sayısı açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamasına rağmen RDW'si yüksek olan grupta sayılar daha düşüktü. RDW ile periferik kan ve üründeki CD34+ hücre sayısı arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız kanser hastalarında RDW ile kök hücre mobilizasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız kök hücre mobilizasyonunun RDW'nin anemi dışı kullanım alanlarından biri olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: eritrosit dağılım aralığı, mobilizasyon, hematopoietik kök hücreler

ABSTRACT

INTRODUCTION: The red cell distribution width (RDW) is a simple and unexpensive parameter for differential diagnosis of anemias. However, the number of articles mentioning about the relationship between RDW and human disorders is increasing. In transplantation practice, peripheral blood is the most common source of hematopoietic stem cells and many factors affect the success of mobilization. In this study, we tried to find a relationship between increased RDW and CD34+ cell count in the harvest.

METHODS: Fifty patients were included in the study. Diagnosis were multiple myeloma (n=32), non Hodgkin lymphoma (n=9), Hodgkin lymphoma (n=6), primary amyloidosis (n=1), Waldenstrom's macroglobulinemia (n=1) and testicular carcinoma (n=1). Mobilization regimens were cyclophosphamide plus granulocyte colony stimulatig factor (G-CSF), G-CSF alone, etoposide plus G-CSF and salvage chemotherapy plus G-CSF. RDW was not correlated with peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest. Above 16% was set as a cut-off for increased RDW and patients were divided into 2 groups.

RESULTS: Although peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest were not different statistically between 2 groups, the numbers were lower in the increased RDW group. RDW was not correlated with peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest in both groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: To our knowledge, this is the first study evaluating the relationship between RDW and stem cell mobilization in cancer patients. It seems reasonable to use RDW far beyond the differential diagnosis of anemias and stem cell mobilization can be a potential candidate.

Keywords: red cell distribution width, mobilization, hematopoietic stem cells

INTRODUCTION

The number of articles investigating the relationship between RDW and human disorders has exponentially increased over the past decades. RDW has been investigated in a number of cardiovascular diseases and proposed as a predictive biomarker of poor outcomes (1-3). Increased RDW has been found associated with acute pulmonary embolism, deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (4-6). An association between increased RDW and low estimated glomerular filtration rate and high mortality has been shown in several studies (7-9). Malignant obstructive jaundice, acute and chronic hepatitis B, non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis are some of the liver diseases found associated with increased RDW (10-12). Increased RDW was associated with complicated hospitalization and high mortality in community acquired pneumonia and presence of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease (13). RDW has also been found increased in various malignancies such as colorectal, breast, lung etc. (14-15). Prognostic significance of RDW in hematological malignancies is scarce (16-17).

Hematopoietic stem cell transplantation is a potential curative therapy for various hematological malignancies and several factors affecting the results of hematopoietic stem cell mobilization are described. In this study, we tried to find a relationship between RDW and the stem cell count in the harvest. To our knowledge, increased RDW is associated with poor stem cell mobilization in patients with advanced chronic heart failure¹⁸ but there is no report about the effect of RDW to mobilization in malignant diseases.

MATERIALS AND METHODS

Fifty patients who underwent stem cell mobilization between March 2014 and October 2015 are included in the study. Mean age was 56.82 ± 10 years, 28 (56%) patients were male and 22 (44%) patients were female. Diagnosis were multiple myeloma (n=32), non Hodgkin

lymphoma (n=9), Hodgkin lymphoma (n=6), primary amyloidosis (n=1), Waldenstrom's macroglobulinemia (n=1) and testicular carcinoma (n=1). Mobilization regimens were cyclophosphamide (4 g/m²/day plus G-CSF 5 mcg/kg/day in 35 (70%) patients, G-CSF 10 mcg/kg/day alone in 2 (4%) patients, etoposide 600 mg/m² plus G-CSF 5 mcg/kg/day in 2 (4%) patients and salvage chemotherapy plus G-CSF 5 mcg/kg/day in 11 (22%) patients. Five (10%) patients had a history of radiotherapy. 20 (40%) patients had comorbidities (hypertension, diabetes, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, renal failure, coronary artery disease, hypothyroidism, prostat carcinoma, tonsil carcinoma, atrial fibrillation, fibromyalgia, irritable colon, cerebrovascular disease). Bone marrow infiltration for patients except myeloma was found in 6 (35%) patients. Patients received mean 1.61 ± 0.60 lines and 4.94 ± 2.60 courses of chemotherapy. RDW was measured in blood samples collected in EDTA tubes which were analyzed with an automated hematology analyzer system (Coulter LH 750 Hematology Analyzer, CA, USA). Normal RDW values ranged between 11.80% and 14.30% according to our laboratory standards. Biochemical parameters were determined with standard procedures. All blood samples were collected on first day of apheresis or maximum 1-3 days before apheresis. Laboratory parameters are shown in Table 1. Stem cells were collected during mean 1.82 ± 0.75 days. Since it shows high anisocytosis (19), above 16% was set as a cut-off for increased RDW and patients were divided into 2 groups. The research protocol has been approved by local ethical committee and performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki. All patients gave informed consent prior to their inclusion in the study.

Statistics

All data analyses were performed using commercially available software (PASW Statistics 22, SPSS, Inc., Chicago, IL; and SigmaStat 3.5, Systat Software, Inc., San Jose, CA). Continuous normally distributed

variables were demonstrated using n (sample size) and mean and standard deviation, continuous non normally distributed and categorical variables using n (sample size) and median and 25th and 75th percentiles. Score variables between 2 groups were compared using the Mann-Whitney U test. Spearman correlation analysis was used to determine correlations among non-normally distributed variables. Chi-square analyses were used for categorical variables. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. All data analyses were performed using commercially available software (PASW Statistics 22, SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTS

RDW was not correlated with peripheral blood CD34+ cell count ($r=0.064$, $p=0.750$, $n=28$) and CD34+ cell count in the harvest ($r=-0.14$, $p=0.340$, $n=50$). Other parameters previously reported to affect stem cell mobilization (age, weight, number of chemotherapy courses before mobilization, hemoglobin, white blood cell count, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, platelet count, albumin, lactate dehydrogenase) were also evaluated.

Peripheral blood CD34+ cell count ($r=0.694$, $p=0.001$, $n=50$) and the number of chemotherapy courses before mobilization ($r=-0.451$, $p=0.008$, $n=28$) were found as the only parameters that affect CD34+ cell count in the harvest. In order to investigate the effect of increased RDW on the CD34+ cell count in the harvest; above 16 was set as a cut-off for increased RDW and patients were divided into 2 groups. Sex, primary diagnosis, stage, bone marrow infiltration, mobilization regimen, chemotherapy courses, radiotherapy, comorbidities, number of leukapheresis days were not different between two groups. Comparison of laboratory parameters are shown in Table 2. Lactate dehydrogenase (LDH) was the only parameter different between 2 groups. It was found higher in the increased RDW group ($p=0.005$). Although peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest were not different statistically between 2 groups, the numbers were lower in the increased RDW group. RDW was not correlated with peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest in both groups.

Table 1: Laboratory Parameters

<u>Parameter</u>	<u>Mean value $\pm$ S. D.</u>
Hemoglobin (g/dl)	9.96 $\pm$ 10.00
White blood count ($\times 10^9/L$)	9.61 $\pm$ 6.98
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)	7.16 $\pm$ 6.78
Absolute lymphocyte count ($\times 10^9/L$)	0.62 $\pm$ 0.51
Platelet ($\times 10^9/L$)	48.44 $\pm$ 42.56
Red cell distribution width (%)	15.88 $\pm$ 2.39
Albumin (mg/dl)	3.71 $\pm$ 0.42
Lactat dehydrogenase(IU/L)	543.62 $\pm$ 356
Peripheral blood CD34+ cell count (/ μ l)	48.81 $\pm$ 55.47

S.D. : Standard deviation

Table 2: Comparison of Laboratory Parameters for Increased and Normal Red Cell Distribution Width (RDW)

Parameter	Mean±S. D. (RDW< 16) n=26	Mean±S. D. (RDW ≥16) n=24	p
Hemoglobin (g/dl)	10.12±1.38	9.79±1.74	0,236
White blood count (x10 ⁹ /L)	8.77±5.21	10.52±8.52	0,573
Absolute neutrophil count (x10 ⁹ /L)	6.52±5.48	7.85±8.02	0,587
Absolute lymphocyte count (x10 ⁹ /L)	0.61±0.58	0.62±0.43	0,525
Platelet (x10 ⁹ /L)	43.5±36.69	53.79±48.35	0,547
Albumin (mg/dl)	3.82±0.45	3.59±3.59	0,058
Lactat dehydrogenase (IU/L)	421.35±226.61	676.08±423.13	0,005*
Peripheral blood CD34+ cell count (/μl)	54.97±62.33 (n=17)	39.28±43.90 (n=11)	0,437
CD34+ cell count in the harvest (x10 ⁶ /kg)	10.48±5.94	8.07±5.01	0,080

S.D. : Standart deviation

DISCUSSION

One of the leading technical issues in routine assessment of RDW is that the reference range is highly analyzer dependent and hampers the use of universal reference ranges. Besides pathological causes there are physiological determinants of increased RDW such as erythropoietin stimulation, ageing, black ethnicity, physical exercise and pregnancy (19). The only possible physiological determinant was age for our patients however it was not accepted as a physiological determinant of increased RDW because of the similarity between 2 groups (58 vs 55.60, $p>0.05$). The relationship between RDW and gender appears contradictory across different epidemiological investigations¹⁹. Gender was not also a physiological determinant according to our results. Using different analyzers can be

a issue but our results were completely obtained from the same analyzer.

An increased RDW mirrors a profound deregulation of erythrocyte homeostasis and survival, which may be caused by a variety of abnormalities such as shortening of telomeres length, oxidative stress, inflammation, erythrocyte fragmentation, poor nutritional status, hypertension, dyslipidemia and abnormality of erythropoietin function. All these conditions are important prognostic factors for severe morbidity and death (19). It could be valuable to assess the relationship between RDW and inflammatory markers, hypertension, dyslipidemia, nutritional status and/or erythrocyte fragmentation in a clinical study but we did not evaluate this point as a limitation of our study. On the other hand, Lippi et al (20) discovered that the relationship between high RDW and increased levels of inflammatory indicators including CRP and

erythrocyte sedimentation rate is independent of other associated comorbidities.

Being a single center study with small patient size and retrospective patient enrollment are other limitations of our study.

In our study; sex, primary diagnosis, stage, bone marrow infiltration, mobilization regimen, chemotherapy courses, radiotherapy, comorbidities, number of leukapheresis days were not different between two groups. As a result we suggested that these parameters did not affect stem cell collection and RDW affected the results independently although the difference was not found statistically significant.

Since it shows high anisocytosis above 16% was set as a cut-off for increased RDW in our study. To our knowledge %16 is the highest cut off for increased RDW reported in literature. Some cut off values reported are $\geq 13.60\%$ (20), $>14.50\%$ (21) and $>13.75\%$ (22). We hypothesized that setting above 16%

as a cut off may change results of some previously reported studies.

Although peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest were not different statistically between 2 groups, the numbers were lower in the increased RDW group. RDW was not correlated with peripheral blood CD34+ cell count and CD34+ cell count in the harvest in both groups. We think the difference can reach to statistical significance in larger studies.

To our knowledge, this is the first study evaluating the relationship between RDW and stem cell mobilization in cancer patients. Although it has not been definitely established whether increased RDW is a risk factor or an epiphenomenon of an underlying biological and metabolic imbalance, it seems reasonable to suggest using RDW far beyond the differential diagnosis of anemias. Stem cell mobilization can be a potential candidate in this era.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41. PMID: 12393820
2. Ashkanani F, Sarkar T, Needham GC, et al. What is achieved by mammographic surveillance after breast conservation treatment for breast cancer? *Am J Surg* 2001;182:207-10. PMID: 11587678
3. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60. PMID: 12204020
4. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA, et al. Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology* 2006;241:55-66. PMID: 16990671
5. National Cancer Institute. Cancer stat fact sheets, 1995-2001. Available at: seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed August 2, 2016.
6. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993;188:189-94. PMID: 8511295
7. Lewis JL, Tartter PI. The value of mammography within 1 year of conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3218-22. PMID: 22766990
8. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:255-61. PMID: 2841261
9. Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992;183:201-6. PMID: 1312733
10. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:39-43. PMID: 3491522
11. Hymas RV, Gaffney DK, Parkinson BT, Belnap TW, Sause WT. Is short-interval mammography necessary after breast conservation surgery and radiation treatment in breast cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:519-24. PMID: 22245193.
12. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5. PMID: 23129741
13. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060-96. PMID: 19930975
14. Hassell PR, Olivetto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990;176:731-5. PMID: 2167500

15. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, et al. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology* 2012;264:371-7. PMID: 22692036
16. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 2005;172:1319-20. PMID: 15883407
17. Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without radiation). *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:309-16. PMID: 7839960
18. Dershaw DD, Shank B, Reisinger S. Mammographic findings after breast cancer treatment with local excision and definitive irradiation. *Radiology* 1987;164:455-61. PMID: 3037592
19. Buckley JH, Roebuck EJ. Mammographic changes following radiotherapy. *Br J Radiol* 1986;59:337-44. PMID: 3697610
20. McNaul D, Darke M, Garg M, Dale P. An evaluation of post-lumpectomy recurrence rates: Is follow-up every 6 months for 2 years needed? *J Surg Oncol* 2013;107:597-601. PMID: 23280430
21. Lin K, Eradat J, Mehta NH, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1041-7. PMID: 18407428
22. Sharp PC, Michielutte R, Freimanis R, Cunningham L, Spangler J, Burnette V. Reported pain following mammography screening. *Arch Intern Med* 2003;163:833-6. PMID: 12695274
23. Bugbee ME, Wellisch DK, Arnott IM, et al. Breast core-needle biopsy: clinical trial of relaxation technique versus medication versus no intervention for anxiety reduction. *Radiology*. 2005;234:73-8. PMID: 15564386
24. Maxwell JR, Bugbee D, Wellisch DK, Shalom A, Sayre J, Bassett LW. Image-guided core needle biopsy of the breast: Study of psychological outcomes. *Breast J* 2000;6:53-61. PMID: 11348335
25. Mertz KR, Baddour LM, Bell JL, Gwin JL. Breast cellulitis following breast conservation therapy: a novel complication of medical progress. *Clin Infect Dis* 1998;26:481-6. PMID: 9502474

The Effect of Ultrasound-Guided Interscalen Brachial Plexus Block Plus General Anesthesia for Postoperative Pain in Arthroscopic Shoulder Surgery

Artroskopik Omuz Cerrahisinde Genel Anesteziye Ek Olarak Yapılan Ultrason Eşliğinde İnterskalen Brakial Pleksus Bloğunun Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi

Faruk Çiçekci¹, Ahmet Yıldırım², İbrahim Özkan Önal¹, Mehmet Ali Acar², Jale Bengi Çelik¹, İnci Kara¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.D., Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji A.D., Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 05.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.89801

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, artroskopik omuz cerrahisi uygulanan hastalarda ultrason eşliğinde interskalen brakiyal pleksus blok (İSBPB) ve genel anestezi (GA) sonrası postoperatif intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulamalarının postoperatif erken dönemde (24 saat) görsel analog skorlarını (VAS) karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Ağustos 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında elektif artroskopik omuz cerrahisi için İSBPB + GA (Grup İSBPB) ve GA (Grup GA) uygulanan 98 hasta dahil edildi. Postoperatif 30 dk, 2., 6., 12. ve 24. saatlerde dinlenme ve aktivite sırasındaki görsel analog skalası (VAS) ile ağrı skorları, tüketilen toplam morfin miktarı ve ilk analjezi gereksinimi zamanı hasta kontrollü analjezi cihazı ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların demografik özellikleri benzerdi ($p>0.05$). Dinlenme ve aktif VAS skorları açısından zaman açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). VAS skorları İSBPB grubunda ilk 12 saatte GA grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$). Toplam tüketilen morfin miktarı daha düşüktü ve analjezi gereksinimi zamanı İSBPB grubunda GA grubuna göre çok daha fazla idi ($p<0.001$). Ancak iki grup arasındaki komplikasyonlarda anlamlı fark yoktu ($p<0.05$).

SONUÇ: Artroskopik omuz ameliyatı sonrası ağrı düzeyi, İSBPB'nin ağrı kesici ilaç tedavisinde GA'ye üstün etkisi olduğunu, ancak İSBPB'nin postoperatif komplikasyonlar açısından GA'ye benzer olduğunu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnterskalen brakial pleksus bloğu, ultrason, hasta kontrollü analjezi, artroskopik omuz cerrahisi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this research was to compare postoperative early stage (24 hours) visual analogue scores (VAS) following ultrasound-guided interscalen brachial plexus block (ISBPB) and postoperative intravenous patient controlled analgesia (PCA) after general anesthesia (GA) in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery.

METHODS: This was a retrospective study. The subjects included 98 patients who underwent ISBPB+ GA (Group ISBPB) and GA + iv PCA (Group GA) for elective arthroscopic shoulder surgery between August 2016 and August 2017. Postoperative visual analogue scale (VAS) pain scores at rest and during activity at 30th min, 2, 6, 12 and 24th hours, the total amount of morphine consumed, the first analgesia requirement time were evaluated by postoperative patient controlled analgesia (PCA) devices.

RESULTS: The demographic characteristics of the patients were similar ($p>0.05$). There was a statistically significant difference between the two groups in terms of resting and active VAS scores according to time ($p<0.001$). The VAS scores were lower in the ISBPB group in the first 12 hours than in the PCA group ($p<0.001$). Total amount of consumed morphine were lower, and the first analgesia requirement time were much more in the ISBPB group than in the PCA group ($p<0.001$). However, there was no significant difference in complications between the two groups ($p<0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Pain levels after arthroscopic shoulder surgery showed that ISBPB had a superior effect to GA in providing pain relief, but ISBPB was similar to GA in terms of postoperative complications.

Key Words: Interscalen brachial plexus block, ultrasound, patient controlled analgesia, arthroscopic shoulder surgery.

GİRİŞ

Artroskopik omuz cerrahisi günümüzde 1.4 milyon operasyon olarak dünya genelinde gerçekleştirilen en yaygın ortopedik prosedürlerden biridir (1). Erken postoperatif dönemde uygun analjezik yöntem seçimi ile rehabilitasyon ve derlenme hızlanabilmektedir (2-4). Ancak Omuz cerrahisi minimal invazif cerrahi bir prosedür olmasına rağmen, postoperatif ağrı için kullanılan parenteral opioidler ile ilişkili bulantı, kusma, kaşıntı, ileus, üriner retansiyon, sedasyon, solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi yan etkiler gösterebilmektedir (5). Genel anesteziyi desteklemek amacıyla yapılan periferik sinir blokları postoperatif ağrı sağaltımında analjezinin kalitesini artırabilmektedir (6). Artroskopik omuz cerrahisinde postoperatif analjezi amaçlı en çok önerilen periferik sinir bloğu uygulaması interskalen brakial pleksus bloğudur (İSBPB). İSBPB sadece postoperatif ağrı tedavisi sağlamakla kalmaz aynı zamanda mükemmel kas gevşemesini için iyi bilinen ve etkili bir tekniktir (9).

Bu çalışmada, artroskopik omuz cerrahisi sonrası ultrason eşliğinde interskalen brakial pleksus bloğu (İSBPB) ile genel anestezi sonrası intravenöz hasta kontrollü analjezinin (HKA) postoperatif ağrı üzerine etkilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM VE ARAÇLAR

Bu çalışma, XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Gözlemsel etik kurul izni alınarak (Ref no: 2017/283) Ağustos 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezyoloji ve Reanimasyon A.D. da artroskopik omuz operasyonu olan ASA I-III grubu ve 18-65 yaş arası 135 hastanın hastane otomasyon sistemindeki ortopedi ve anestezi kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Solunum sistemi hastalıkları, blok sahasında enfeksiyon, koagülopati gibi interskalen bloğun kontrendike olduğu durumlar; diyabetes mellitus, morbid obezite, psikiyatrik bozukluk,

radikülopatiye bağlı kol ağrısı, omuz ağrısı veya başka bir ağrıya bağlı olarak opioid kullanan, brakial pleksusta nörolojik hasar, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlara veya opioidlere allerji, antikoagülan ajan kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar kullanılan anestezi/analjezi yöntemine göre iki gruba ayrıldı. Grup İSBPB da (genel anestezi+interskalen brakial pleksus bloğu) 56 hastanın ve Grup GA de (genel anestezi + intravenöz hasta kontrollü analjezi) ise 42 hastanın verileri değerlendirildi. Hastalara preoperatif hazırlık odasında elektrokardiyografi, invazif olmayan kan basıncı ve SpO2 (periferik oksijen saturasyonu) monitorizasyonu yapıldıktan sonra damar yolu açılıp, 0,1 mg.kg⁻¹ midazolam ile premedikasyon uygulandı.

Tek doz İSBPB uygulanan grupta (Grup İSBPB) hastalar sırtüstü ve baş karşı tarafa döndürülerek konumlandırıldı. Interskalen blok alanın ve çevresi üzerindeki cilt % 10 povidon iyot ile sterilize edildi. Yüksek frekanslı (8-12 MHz) lineer prob, krikoid kıkırdak seviyesine, V. Jugularis externa'ya dikey olarak yerleştirildi. Antero-medial pozisyonda A. Carotis comm. ve V. jugularis int. tespit edilmişti. Sternokleidomastoid (SCM) kas kütlesi görselleştirilmişti ve ön ve arka medial skalen kaslarını arasındaki C5-7 sinir köklerini tanımladıktan sonra, sinir çapları en küçülene kadar döndürüldü. Böylece, C5-7 sinir köklerinin yuvarlak hipo-ekojenik sonografik görüntüleri yakalandı. Ciltin lokal anestezi % 1 lidokain ile yapıldı. Ultrason kılavuzluğuna ek olarak bir periferik sinir stimülatörü (Stimuplex, D16, B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Germany) kullanıldı. Nörostimülatör ile deltoid kaslarında motor hareket (0.3 mA, 0.1 ms) gözlemlendikten ve negatif aspirasyondan sonra ve brakial pleksus sinir kılıfına 21 gauge, 50 mm, eğimli, teflon kaplı, tek kutuplu iğne ile 10 ml %2 prilokain (Priloc® %2) + 10 ml %0.5'lik bupivakain (Bustesin® %0,5) uygulandı. Lokal anestezi yayılım pleksus ve orta skalen fasiası arasında

bölgede ultrasonografi yardımıyla görüntülendi.

Tüm hastalar genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 2-2,5 mg.kg⁻¹ propofol, 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum ve 1 mcg.kg⁻¹ fentanil kullanıldı. Anestezi idamesinde %50 O₂+%50 hava içerisinde %2-3 sevofloran ve 0.6 mcg.kg.dk⁻¹ dan remifentanil kullanıldı. Operasyon sonunda hastalar 4 mg.kg⁻¹ sugammadex ile antagonize edilerek spontan solunumları geri döndürüldü ve ekstübe edildi.

Grup GA ve Grup İSBPB için operasyon sonunda intravenöz HKA cihazı hazırlandı. HKA için 500 ml %0,9 izotonik solüsyon içerisine, 0,2 mg.ml⁻¹ morfin olacak şekilde analjezi solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyon, 0,2 mg.ml⁻¹ morfin şeklinde hazırlanarak bolus doz 5 ml, kilit zamanı 10 dakika olacak şekilde ayarlandı. Her iki grupta HKA sı 4 saatlik limit 24 mg olacak şekilde hazırlandı. Tüm hastalar taburcu olana kadar 12 saatte bir deksketoprofen ve 8 saatte bir 1 gr parasetamol tablet aldı.

Klinik Değerlendirme

Ameliyat öncesi dönemde sosyodemografik ve klinik veriler; cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, ASA, anestezi ve operasyon süresi, artroskopik omuz cerrahisi tipi, operasyon tarafı, olarak kaydedildi. Postoperative 30. dakika, 2., 6., 12. ve 24. saatlerde hem dinlenme hem de hareket sırasında ağrı değerleri Görsel Analog Skalası (VAS) ile ve HKA ile kullanılan toplam morfin miktarı, ilk opioid analjezi gereksinim zamanı ve komplikasyonlar kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20.0 Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Demografik veriler ve sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma ve standart hata olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar içindeki dağılımlarını incelemek için Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmanın sonuçları Ağustos 2016-Ağustos 2017 arasındaki 12 aylık süreçte hastane XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.ile Ortopedi ve Travmatoloji A.D. kayıtlarından

elde edildi. Toplamda artroskopik omuz cerrahisi uygulan 135 hastanın verileri toplandı. Yirmialtı hasta dahil edilme kriterlerine uymadığından ve 11 hasta da çeşitli sebeplerle veri kaybından dolayı analiz dışı bırakıldı. Buna göre, İSBPB grubundaki 56 hasta ve GA grubundaki 42 hasta değerlendirildi (Şekil 1).

Her iki grupta sosyo-demografik özellikler ve klinik veriler benzerdi (p> 0,05) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik verileri

	Grup İSBPB N=56	Grup GA N=42	p
Cinsiyet, E/K	31/25	24/18	İFY
Yaş, yıl	52,5 $\pm$ 7,8	50,8 $\pm$ 9,1	İFY
Ağırlık, kg	77,2 $\pm$ 10,5	75,7 $\pm$ 11,0	İFY
Boy, cm	165,6 $\pm$ 12,6	166,8 $\pm$ 13,2	İFY
ASA I/II/III	11/38/7	8/29/5	İFY
Anestezi süresi	128,7 $\pm$ 25,0	113,2 $\pm$ 13,5	İFY
Cerrahi süre	95,0 $\pm$ 17,7	99,1 $\pm$ 15,9	İFY
Artroskopi omuz cerrahisi tipi	22	18	İFY
RCR	20	13	
SLAP	4	5	
Bankart	10	6	
Diğer			
Cerrahi taraf, Sağ/Sol	36/20	27/15	İFY

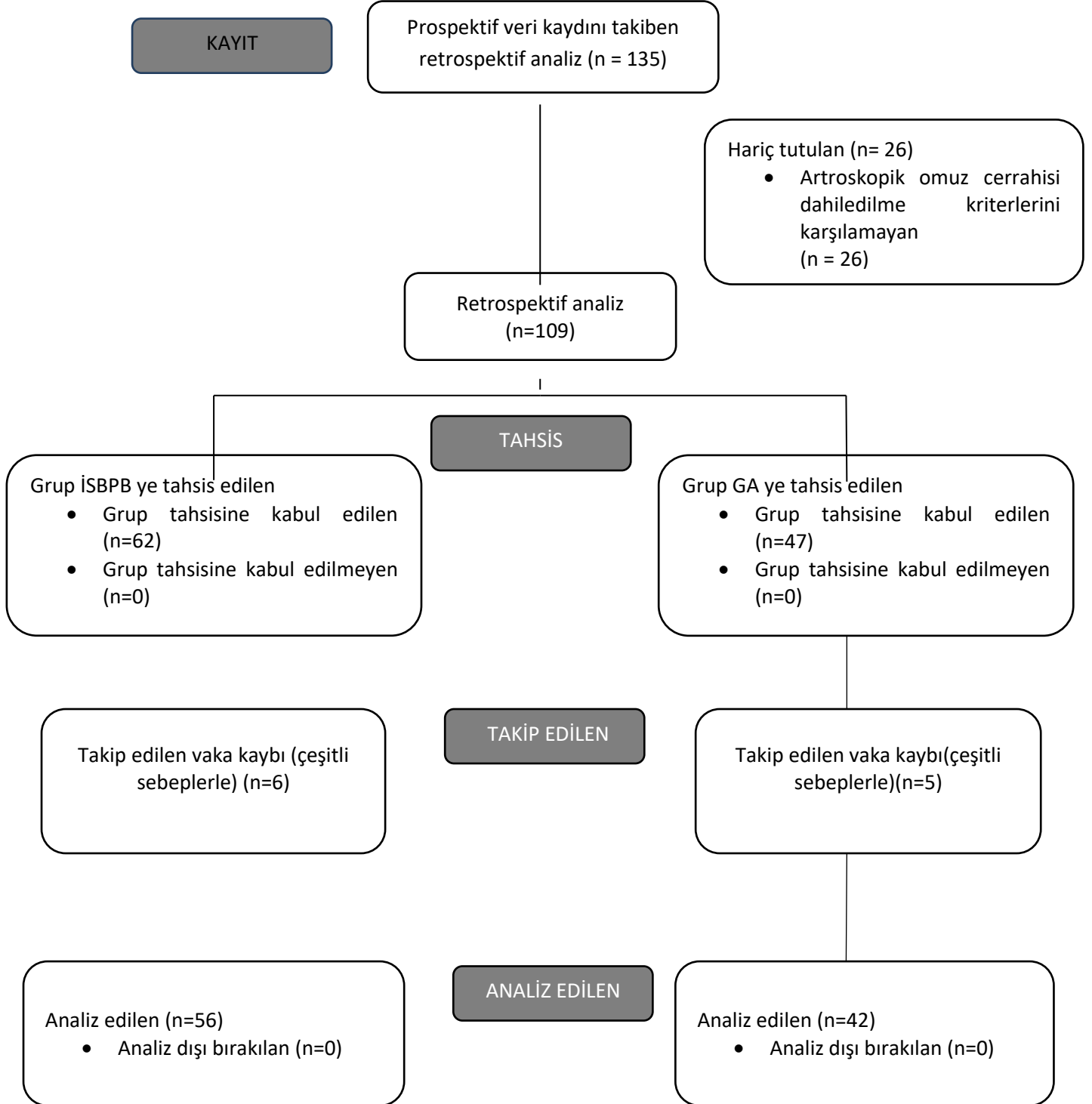
Veriler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) veya hasta sayısı olarak verildi. İSBPB =interskalen brakial pleksus bloğu, GA= genel anestezi,RCR= rotator cuff onarımı, SLAP = superior lambrium ant-post, İFY= İstatistiksel fark yok

Postoperatif ağrı değerlendirmesinde, dinlenme ve hareket sırasındaki VAS skorları 24. saat hariç tüm ölçüm noktalarında (30. dk, 2., 6., ve 12. saatlerde) Grup İSBPB de Grup GA ya göre anlamlı olarak daha az idi (p<0,001) (Şekil 2, 3).

Toplam morfin tüketim miktarı, Grup İSBPB'de postoperatif 24 saatte Grup GA'ya göre anlamlı derecede düşüktü. Grup İSBPB, Grup GA'ya göre daha az morfin kullandı (sırası ile; 21,9 $\pm$ 8,9, 33,0 $\pm$ 9,5 mg [p <0,001]) (Tablo 2)

İSBPB ve GA grupları için ilk opioid analjezi gereksinimi zamanı sırasıyla 405,3 $\pm$ 41,0 ve 316,7 $\pm$ 36,3 dakikaydı. Gruplar

arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 2).



Şekil 1. Retrospektif çalışmanın akış şeması. İSBPB; İnterskalenbrakialpleksus bloğu, GA: Genel anaestezi

Tablo 2. Postoperatif ilk 24 saat boyunca ilk opioid analjezi gereksinimi zamanı ve toplam tüketilen morfinin miktarı.

	Grup İSBPB N=56	Grup GA N=42	p
İlk opioid analjezi gereksinimi zamanı (dk)	11,0±8,4	19,1±2,3	0,008
Toplam tüketilen morfinin miktarı (mg)	48,2±26,1	86,4±11,7	<0,001

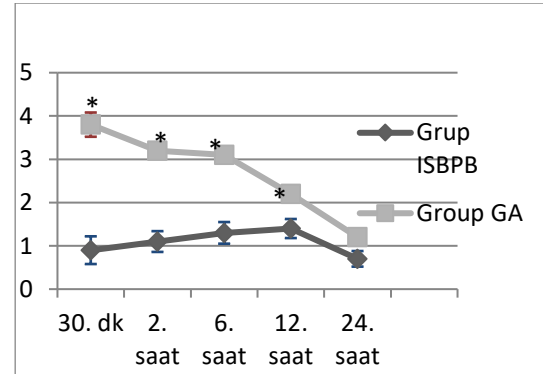
Veriler ortalama ± SD olarak verildi. İSBPB =interskalen brakiyal pleksus bloğu, GA= genel anestezi, SD=standard sapma

Postoperatif komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p <0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Perioperatif ve postoperatif 24 saat sonrasında gözlenen komplikasyonlar

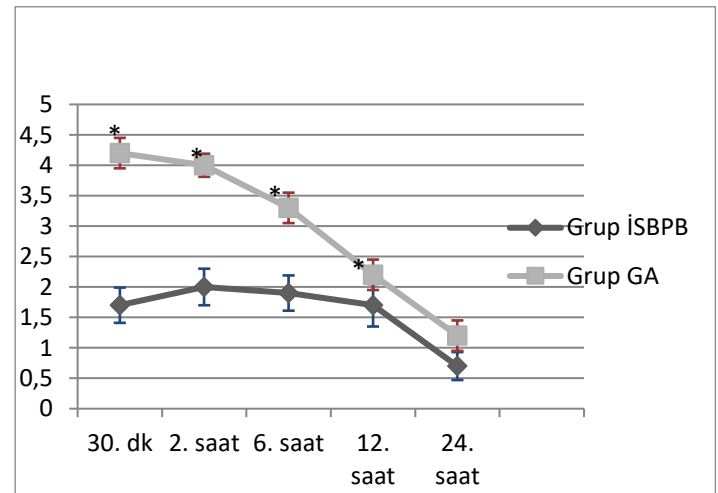
	Grup İSBPB n=56	Grup GA n=42	p
Hipotansiyon	33 (%58,9)	21 (%50)	İFY
Bulantı ve kusma	26 (%46,4)	15 (%35,7)	İFY
Horner sendromu	0	0	İFY
Nörolojik hasar	0	0	İFY
Solunum depresyonu	0	0	İFY
Baş ağrısı	12 (%21,4)	10 (%23,8)	İFY
Hematom	0	0	İFY
kaşıntı	4 (%7,1)	4 (%9,5)	İFY

Değerler, n (%) olarak sunulmuştur. İSBPB = İnterskalen brakiyal pleksus bloğu, GA = Genel anestezi, İFY= İstatistiksel fark yok



Şekil 2. Artroskopik omuz cerrahisinden sonra Grup İSBPB ile Grup GA arasındaki dinlenme sırasındaki VAS ağrı skorlarının gösterilmesi.

* Gruplar arasında İstatistiksel olarak fark vardı (P<0.05).



Şekil 3. Artroskopik omuz cerrahisinden sonra Grup İSBPB ile Grup GA arasındaki hareket sırasındaki VAS ağrı skorlarının gösterilmesi.

* Gruplar arasında İstatistiksel olarak fark vardı (P<0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışma, artroskopik omuz cerrahisinde genel anestezi öncesi yapılan İSBPB nin postoperatif ilk 12 saatte hem dinlenme hem de hareket halindeki analjezi etkisinin, GA grubuna göre daha üstün olduğu göstermiştir. Ayrıca, İSBPB grubunda GA grubuna göre, ilk opioid analjezi ihtiyacı zamanının uzadığı ve toplam tüketilen morfin miktarının ise azaldığı bulunmuştur.

Artroskopik omuz cerrahisi sonrası ağrı çok ciddi bir sorun olmaktadır. Postoperatif analjezi amaçlı subakromiyal ya da eklem içi lokal anestezi uygulaması, supraskapular blok, aksiller blok ya da interskalen blok gibi yöntemler kullanılmaktadır (2). İnterskalen brakial plexus blok ise analjezi amaçlı en çok kullanılan, etkinliği ve komplikasyonları birçok defa araştırılıp tanımlanmış referans bir yöntemdir (10,11).

Lee ve ark. (12) ve Nisar ve ark. (13) çalışmalarında interskalen blokların VAS skorlarını postoperatif ilk 12 saatte düşürdüğünü, ancak bu etkinin 24 saate kadar uzamadığını bildirmişlerdi. Sinir stimülatörü ile yapılan çeşitli İSBPB çalışmalarında, interskalen brakial plexus bloğu ile elde edilen analjezinin hasta tarafından kontrol edilen intravenöz yolla elde edilen analjeziden daha üstün olduğu rapor edilmiştir (14-16). Daha yakın zamani olarak Ghodki ve ark. (17), Janssen J ve ark. (18) ultrason eşliğinde yapılan İSBPB çalışmalarında da, interskalen plexus bloğu ile postoperatif ağrının çok iyi bir şekilde iyileştiğini göstermişlerdir. Al-Kaisy ve ark. yaptığı çalışmada, ek analjezik ihtiyacı miktarı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, interskalene blok grubunda yaklaşık üç kat daha az olduğunda bildirilmişti (19). Brandl ve ark. çalışmasındaki interskalen blok grubunda, postoperatif ilk 12 saatte VAS değerleri GA grubuna göre daha az olduğu ve ilk opioid ihtiyacının ortalama 12. saate başladığını bildirmişlerdir (20). Bunlara ek olarak, sistematik bir derlemede, dokuz çalışmanın sekizinde gerekli ek analjezik miktarı, interskalen blok grubunda postoperatif çeşitli zaman noktalarında kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha az olduğu gösterilmişti (10).

Ağrı subjektif bir his olduğu ve kişinin bildirimine dayalı yöntemlerle değerlendirildiği için farklı sonuçların ortaya çıkabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda postoperatif ağrı yoğunluğu ile bu dönemdeki opioid tüketimi arasında tam korelasyon olmadığı belirtilmektedir. Aubrun ve ark. VAS ölçümleri ile morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, sonuç olarak VAS ve morfin tüketimi arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığını bulmuşlardır (21). Bizim çalışmamızda ise, İSBPB grubundaki analjezi

düzeylerinin GA grubuna göre ilk 12 saatte daha üstün olduğu, ek morfin ihtiyacının VAS değerine korele olarak daha az olduğu ve ilk opioid gereksinin zamanının ise daha uzun olduğu gösterildi.

Sistemik opioidlerin kullanımı, bulantı, kusma, pruritus, sedasyon solunum depresyonuna gibi işlevsel rehabilitasyonu etkileyebilecek yan etkilere neden olabilir (22-24). Bu çalışmada, İSBPB grubunda 26 (%46,4) hastada, GA grubunda ise 15 (%35,7) hastada bulantı ve kusma gözlemlendi. Mide bulantısı ile kusma ve postoperatif ağrı ve opioid kullanımı arasında pozitif korelasyon göstermektedir (25,26). Ancak, bölgesel anestezinin önerilmiş faydalarından birisi de bulantı ve kusma gibi sistemik komplikasyonların azalmasıdır.

Frenik sinir, interskalen oluşuna yakın olması nedeniyle inspiratuar kapasitenin azalması mümkündür (27). İSBPB ile yapılan çeşitli çalışmalarda postoperatif dönemde frenik sinir blokajı belirgindir (28-30). Ancak bu çalışmada her iki grupta da solunum sıkıntısı görülmedi. Çeşitli çalışmalarda interskalen blok ve GA gruplarında vazopresörlerle tedavi gerektiren hipotansiyon komplikasyonlarına rastlanmaktadır (31-33). Bu çalışmada ise İSBPB grubunda 33 (%58,9) hastada, GA grubunda ise 21 (%50) hastada hipotansiyon gözlenmişti, ancak aralarında anlamlı fark bulunmamıştı.

Omuz cerrahisinde interskalen sinir bloğunun pruritus, uyku bozukluğu ve kabızlık gibi yan etkilerin insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (34). Bu çalışmada da kaşıntı, baş ağrısı ve hematoma gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Bu çalışmadaki İSBPB lerin önceki çalışmalardaki komplikasyon oranlarına benzerlik ve farklılık göstermesinin sebebi, sinir stimülasyonun ultrason ile kombinasyonu ile yapılması, çalışmaya dahil edilen hasta sayıları, bloğu uygulayan kişinin tecrübesi ve anatomik farklılıklardan olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birincisi, çalışmanın retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi, çalışmadaki VAS skorlarını değerlendirme zamanlarından postopertaif 6. ve 12. saatler arasındaki hangi saatlerde farkın kaybolduğudur. Üçüncüsü, postoperatif komplikasyonlar kaydetilmesine rağmen bu komplikasyonların düzeyleri (hafif, orta ve

şiddetli gibi) belirtilmemesidir Çalışmamızdaki pozitif yan ise ultrason eşliğindeki İSBPB tek anestezi tarafından uygulanması ve postoperatif hem dinlenme hem de hareket sırasında VAS skorlarının değerlendirilmesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız ile artroskopik omuz cerrahisi geçiren hastalarda İSBPB uygulaması postoperatif 12. saatte kadar oldukça etkili bir analjezi ve daha az opioid kullanımı ve daha geç opioid analjezi ihtiyacı sağlamıştır. Bu tür

ortopedi operasyonlarında ultrason eşliğinde İSBPB nun postoperatif analjezik olarak önermekteyiz. Ek olarak genel anestezi ile benzer yan etki profile sahip olması da bir diğer avantaj olmuştur.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

REFERANSLAR

1. American Orthopaedic Society for Sports Medicine. Arthroscopy. 2008. http://www.sportsmed.org/uploadedFiles/Content/Patient/Sports_Tips/ST%20Arthroscopy%2008.pdf. Accessed 2012 Dec 27.
2. Fredrickson MJ, Krishnan S, Chen CY. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesth* 2010;65:608–24
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25
4. Oh JH, Rhee KY, Kim SH, Lee PB, Lee JW, Lee SJ. Comparison of analgesic efficacy between single interscalene block combined with a continuous intra-bursal infusion of ropivacaine and continuous interscalene block after arthroscopic rotator cuff repair. *Clin Orthop Surg* 2009;1:48–53
5. Capdevila X, Dadure C, Bringuier S, et al. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology* 2006;105:566–73.
6. Singelyn FJ, Lhotel L, Fabre B. Pain relief after arthroscopic shoulder surgery: a comparison of intraarticular analgesia, suprascapular nerve block, and interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 2004;99:589–92.
7. Borgeat A, Schappi B, Biasca N, et al. Patient-controlled Interscalene Analgesia versus Patient-controlled Analgesia. *Anesthesiology* 1997;87:1343–7.
8. Beecroft CL, Coventry DM. Anaesthesia for shoulder surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008;8:193–8.
9. Wu CL, Rouse LM, Chen JM, Miller RJ. Comparison of postoperative pain in patients receiving interscalene block or general anesthesia for shoulder surgery. *Orthopedics* 2002;25:45–8.
10. Hughes MS, Matava MJ, Wright RW, et al. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1318–24.
11. Bingham AE, Fu R, Horn JL, Abrahams MS. Continuous peripheral nerve block compared with single-injection peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:583–94.
12. Lee SM, Park SE, Nam YS, et al. Analgesic effectiveness of nerve block in shoulder arthroscopy: comparison between interscalene, suprascapular and axillary nerve blocks. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:2573–8.
13. Nisar A, Morris MW, Freeman JV, Cort JM, Rayner PR, Shahane SA. Subacromial bursa block is an effective alternative to interscalene block for postoperative pain control after arthroscopic subacromial decompression: a randomized trial. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008 Jan-Feb;17:78–84.
14. Ozteybek D, Oztekin S, Mavioglu O, et al. Comparison of the haemodynamic effects of interscalene block combined with general anaesthesia and interscalene block alone for shoulder surgery. *J Int Med Res* 2003;31:428–33.
15. Sala-Blanch X, Lázaro JR, Correa J, Gómez-Fernandez M. Phrenic nerve block caused by interscalene brachial plexus block: Effects of digital pressure and a low volume of local anesthetic. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:231–5.
16. Bishop JY, Sprague M, Gelber J, Krol M, Rosenblatt MA, Gladstone J, et al. Interscalene regional anesthesia for shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:974–9.
17. Ghodki PS, Singh ND. Incidence of hemidiaphragmatic paresis after peripheral nerve stimulator versus ultrasound guided interscalene brachial plexus block. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2016;32:177–81.
18. Janssen H, Stosch Rv, Pöschl Ret al. Blood pressure response to combined general anaesthesia/interscalene brachial plexus block for outpatient shoulder arthroscopy. *BMC Anesthesiol* 2014 30;14:50.
19. Al-Kaisy A, McGuire G, Chan VW, Bruin G, Peng P, Miniaci A et al. Analgesic effect of interscalene block using low-dose bupivacaine for outpatient arthroscopic shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:469–73.
20. Brandl F, Taeger. The combination of general anesthesia and interscalene block in shoulder surgery. *Anaesthesist* 1991;40:537–42.
21. Aubrun F, Langeron O. Relationships between measurement of pain using visual analog score and

- morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
22. Price DJ. The shoulder block: a new alternative to interscalene brachial plexus blockade for the control of postoperative shoulder pain. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:575-81.
 23. Price DJ, Abeysekera A, Chaddock M. A randomized comparison of combined suprascapular and axillary (circumflex) nerve block with interscalene block for postoperative analgesia following arthroscopic shoulder surgery. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:183-4.
 24. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007;104:965-74.
 25. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin A, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30:516-22.
 26. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102:1884-98.
 27. Urmei WF, McDonald M. Hemidiaphragmatic paresis during interscalene brachial plexus block: effects on pulmonary function and chest wall mechanics. *Anesth Analg*. 1992;74:352-7.
 28. Oh JH, Kim WS, Kim JY, Gong HS, Rhee KY. Continuous intralesional infusion combined with interscalene block was effective for postoperative analgesia after arthroscopic shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007 May-Jun;16(3):295-9.
 29. McNaught A, Shastri U, Carmichael N, Awad IT, Columb M, Cheung J et al. Ultrasound reduces the minimum effective local anesthetic volume compared with peripheral nerve stimulation for interscalene block. *Br J Anaesth* 2011;106:124-30.
 30. Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Minimum effective volume of local anesthetic for shoulder analgesia by ultrasound-guided block at root C7 with assessment of pulmonary function. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:529-34.
 31. Yadeau JT, Liu SS, Bang H. Cerebral oximetry desaturation during shoulder surgery performed in a sitting position under regional anesthesia. *Can J Anaesth* 2011, 58:986-92.
 32. Trentman TL, Fassett SL, Thomas JK, Noble BN, Renfree KJ, Hattrup SJ. More hypotension in patients taking antihypertensives preoperatively during shoulder surgery in the beach chair position. *Can J Anaesth* 2011;58:993-1000.
 33. Kwak HJ, Lee JS, Lee DC, Kim HS, Kim JY. The effect of a sequential compression device on hemodynamics in arthroscopic shoulder surgery using beach-chair position. *Arthroscopy* 2010;26:729-33.
 34. Ilfeld BM, Morey TE, Wright TW, Chidgey LK, Enneking FK. Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, doubleblinded, placebo controlled study. *Anesthesia and Analgesia* 2003;96:1089-95.

Analysis of BRAF V600E Mutation in Gastrointestinal Malignant Melanomas

Gastrointestinal Malign Melanomlarda BRAF V600E Mutasyon Analizi

Hayriye Tatlı Doğan, Merve Meryem Kıran

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 23.10.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.95967

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Gastrointestinal mukozal malign melanomlarda BRAFV600E mutasyon varlığı ve olguların klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde 2006-2015 yılları arasında tanı almış malign melanomlar retrospektif olarak taranarak mukozal melanomlar ve bunlar içerisinde gastrointestinal malign melanom olguları elde edilmiş ve arşiv bloklarından hazırlanan kesitlerde gerçek zamanlı PCR yöntemi ile BRAFV600E mutasyonu araştırılmıştır. Aynı zamanda bu olguların klinik özellikler gözden geçirilmiştir.

BULGULAR: Mukozal Malign Melanom tanısı alan 14 olgunun 6'sı gastrointestinal yerleşimli idi. Bu olgular 54-84 yaş aralığında olup tümör 4'ü rektum, 2'si ince barsak lokalizasyona sahipti. Olguların tamamında PCR yöntemi ile çalışılan BRAF-V600E mutasyonu yalnızca ince barsak yerleşimli ve omentum metastazı olan 1 olguda izlenmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: BRAF-V600E mutasyonu var olan tek olguda tümör multi odaklar halinde gelişim göstermiş olup bu nedenle mukozal metastaz düşünülmüştür. Primer kutanöz ve oküler melanomlar gastrointestinal sisteme sık olarak metastaz yapabilmektedir. Ancak primer odağı saptamak her zaman mümkün olmayabilir. Primer gastrointestinal melanomlar da çok nadir olup genetik açıdan da kutanöz melanomlardan farklı özellikler içerebilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal, melanom, BRAFV600E mutasyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to investigate BRAF V600E mutation in gastrointestinal mucosal melanomas and patients' clinical outcomes.

METHODS: The melanomas which were diagnosed at Ankara Yıldırım Beyazıt University/ Atatürk Education and Research Hospital between 2006 and 2015 were retrospectively screened for mucosal melanomas. Gastrointestinal malignant melanomas were obtained from these cases. BRAF V600E mutation analysis is performed to a total of 6 gastrointestinal melanoma cases by real time PCR method. In addition clinical characteristics of these cases have been reviewed.

RESULTS: Six of the 14 patients with mucosal melanoma were gastrointestinal. There were cases of rectum and 2 cases of small bowel, and patients were between 54- 84 years. BRAF V600E mutation was detected in one of the small bowel localized case with omentum metastasis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The only case with BRAF V600E mutation was multifocal therefore mucosal metastasis is considered in this case. Primary cutaneous and ocular melanomas can frequently metastasize to the gastrointestinal tract. However, it may not always be possible to identify the primary tumor. Primary gastrointestinal melanomas are very rare and genetically different from cutaneous melanomas.

Keywords: Gastrointestinal, melanoma, BRAF V600E mutation

GİRİŞ

Melanomlar solar ultraviyole (UV) ışık maruziyetine bağlı gelişen kutanöz deri kanserlerinin letal bir formudur (1). Melanomlar tüm malignitelerin %1-3 kadarını oluşturur (2).

Kutanöz formları yanı sıra izlenebilen mukozal malign melanomlar; kutanöz formlardan farklı klinik ve patolojik karakteristiğe sahip, agresif gidişli neoplazilerdir (3). Primer mukozal malign melanomlar oral kavite, sinonazal pasaj, vulva-vajina, anorektal bölge ve üriner sistemde izlenebilir (4). Vulvar melanomlar milyonda 1.2 oranında, baş-boyun bölgesi melanomları milyonda 0.7 oranında, anorektal melanomlar milyonda 0.4 oranında, vajinal melanomlar milyonda 0.3 oranında ve penil melanomlar milyonda 0.1 oranında görülme sıklığına sahiptirler (3).

Melanomlar gastrointestinal sisteme en sık metastaz yapan tümörlerdir (4). Kutanöz ve oküler lezyonların metastazları gastrointestinal sistemde sıkça görülür. Bu melanomların metastazları en sık ince barsakta izlenirken, ince barsakta ortaya çıkan melanomların yalnızca %2'si primer barsak kökenlidir (4).

Kutanöz melanomlarında ultraviyole (UV) ışık maruziyeti büyük bir risk faktörü iken mukozal melanomlarda hastalığa ait risk faktörleri henüz tanımlanmamıştır (5). Sinonazal mukozal melanomlarda formaldehid maruziyetinin risk faktörü olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur (5).

Kutanöz melanomların nöral krest kaynaklı melanositlerden geliştiği, non-kutanöz melanomların ise melanoblastlardan köken aldığı düşünülmektedir (3,4). İnce barsakta gelişen primer malign melanomun melanoblastlar, schwannian nöroblastik hücreler veya APUD hücrelerinin transformasyonu sonucu oluştuğu yönünde görüşler mevcuttur (4,6).

Melanomlar oldukça heterojen bir grup tümör olup mukozal ve kutanöz melanomlar farklı genetik yollar içerirler (3,4,7). Kutanöz melanomlarda en sık BRAF (serin/treonin kinaz) mutasyonu görülürken mukozal melanomlarda sıklıkla c-kit mutasyonu izlenir (3,5,7).

BRAF, 7q 34'de lokalize MAPK(mitojen aktive edici protein kinaz) yolağının üyesi bir serin/treonin kinazdır (8). En sık BRAF-V600E mutasyonu izlenirken ardından %10-30 oranında BRAF-V600K mutasyonu, %3 oranında V600D/R mutasyonu görülür (9). BRAF-V600E mutasyonu melanom hücrelerinde ERK aktivitesini sağlayarak hücrelerin kontrolsüz proliferasyonunu etkiler (7). Kutanöz ve özellikle mukozal melanomlarda c-kit aktivasyonu ile MAPK yolağı üzerinden hücrelerde kontrolsüz proliferasyon görülmektedir (5,7). Ayrıca mukozal melanomlarda RAS kaskadının üyesi HRAS, NRAS, KRAS mutasyonları izlenebilmektedir (10).

Primer ve metastatik hastalığı ayırt etmek önemli ancak ayırımı yapmak her zaman mümkün değildir. Primer kutanöz lezyon yokluğu, soliter kitle, in-situ odak varlığı primer mukozal melanom olarak yorumlanabilir (6,11). Otopsi serilerinde malign melanom hastalarında gastrointestinal sistem metastazı %60 oranında görülürken hastaların yalnızca %1-4 kadarında masif gastrointestinal kanama, perforasyon, anemi, kramp, kronik abdominal ağrı, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptom görülür (4,6). En sık görülen semptom ise obstrüksiyondur (6).

Gastrointestinal malign melanomların tanısında endoskopi ve radyoloji önemlidir (6). Tanıda abdominal ultrasonografi, Baryumlu grafi, endoskopi, bilgisayarlı tomografi(BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilmektedir (6).

Primer intestinal melanomlarda ve intestinal metastatik melanomlarda geniş cerrahi rezeksiyon primer tedavidir. Metastatik melanomda cerrahi tedavi etkili palyatif tedavi yöntemidir. Ancak dissemine hastalıkta agresif cerrahi önerilmemektedir. Metastatik hastalıkta sistemik tedavide kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve biokemoterapi rejimleri veya kombinleri denenebilir. İnce barsağın primer melanomlarında sistemik adjuvan kemoterapinin rolü sınırlı olup düşük yanıt oranı mevcuttur (6).

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji ABD 2006-2015 yılları arasında tanı almış 85 adet malign melanom olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Gastrointestinal mukozal melanom olgularına ait H&E kesitler incelenmiş ve canlı tümör alanı %50'nin üzerinde olacak şekilde tümör alanları işaretlenerek parafin kesitler alınmıştır. Deparafinizasyon ve DNA izolasyonundan sonra BRAF V600-E mutasyon analizi yapılmıştır.

BRAF-V600E mutasyon analizi:

Her olgu için 2'şer adet olmak üzere PCR reaksiyon karışımı 15 µl, primer mikst 6 µl, molecular grade water 8 µl ve daha önce Invitrogen PureLink Genomic DNA izolasyon kiti ile izole edilen DNA örnekleri (50ng/ µl) kullanılmıştır. Daha sonra 95°C'de 10 dakika, 95°C'de 30 saniye, 64°C'de 60 saniye 4 kez sıcaklık tablosu uygulanmıştır.

Elde edilen mikstlerden Applied Biosystems Step One Plus Real Time PCR (Forecity, CA, USA) platformu ve Entrogen BRAF Mutation Analysis Kit (Tarzana, CA, USA) kullanılarak pozitif ve negatif kontroller eşliğinde BRAF-V600E mutasyon varlığı araştırılmıştır.

PCR kurulumunda BRAF pozitif kontrol olarak Reporter FAM Floresan ve endojen kontrol olarak Reporter VIC ile işaretli problemler kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak nuclease free water kullanılmıştır. Analiz sonucunda BRAF 600. Kodonda GTG>GAG

değişiminde timinin yerini adeninin alması ile valin aminoasidinin yerine glutamat aminoasidi ile değişmesine neden olan BRAF-V600E mutant geni tespit edilmiştir.

BULGULAR

Mukozal Malign Melanom tanısı alan 14 olgunun 6'sı gastrointestinal yerleşimli idi Olgular 54-84 yaş aralığında olup 2'si kadın 4'ü erkekti. Gastrointestinal melanomların 4'ü rektum, 2'si ince barsak yerleşimliydi.

Rektum lokalizasyonlu malign melanom olgularında sistemik taramalarda primer odak saptanmadı. İnce barsak yerleşimli olan 2 olguda tümör iki odakta izlendi (Resim 1) Yapılan sistemik taramalarda primer odak saptanmadı. İnce barsak lokalizasyonlu bir olguda omentum metastazı da mevcuttu. İnce barsak yerleşimli bu iki olgu metastaz lehine değerlendirildi.

Olguların takip süreleri 2 ay ile 48 ay arasında değişmekteydi. Tanıdan sonraki ilk 6 ay içerisinde 3 adet rektum yerleşimli ve 1 adet ince barsak yerleşimli mukozal melanom olgusu eks olmuştur. İnce barsak yerleşimli diğer olgu ise 4 yıl sonra eks olmuştur. Rektum yerleşimli 1 melanom olgusu 10 ay takip süresi sonunda hala hayatta idi (Tablo1).

Olguların tamamında PCR yöntemi ile çalışılan BRAF-V600E mutasyonu yalnızca ince barsak yerleşimli ve omentum metastazı olan çok odaklı melanom olgusunda izlenmiştir (figür 1). Gastrointestinal yerleşim dışı 8 olgunun 6'sı baş-boyun kökenli mukozal malign melanomdu. Diğerleri ise vulva ve mesane yerleşimliydi (Tablo 2).

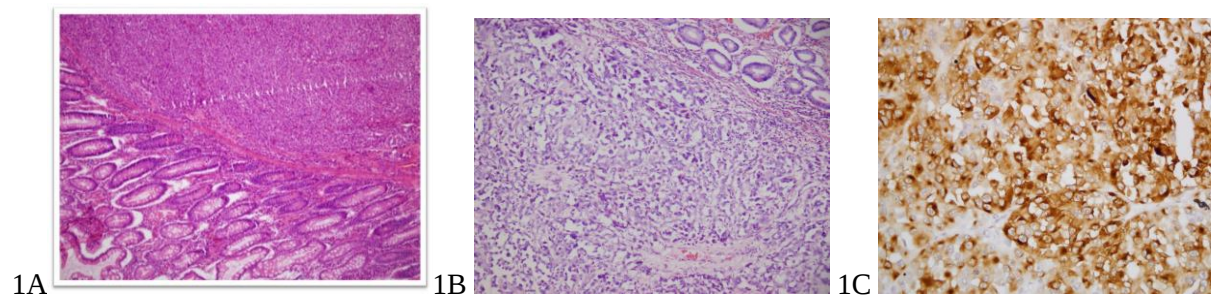
Tablo 1: GİS melanom olgularının klinik özellikleri

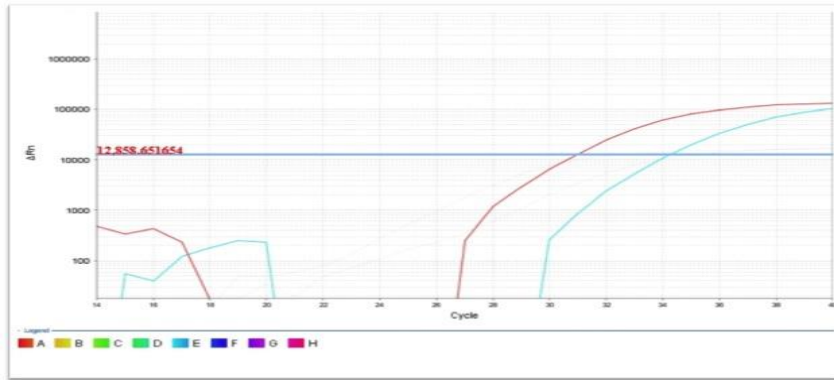
	Cinsiyet	Yaş	Yerleşim yeri	BRAF V600E mutasyonu	Semptom	Operasyon tipi	Tümör çapı (cm)	Odak sayısı	Yaşam süresi
Olgu 1	K	54	İnce barsak	+	ileus	Segmenter rezeksiyon	3.5-1.5	2 (+omentum)	2 ay
Olgu 2	K	59	İnce barsak	-	ileus	Segmenter rezeksiyon	5-3.5	2	48 ay
Olgu 3	E	72	Rektum	-	kabızlık	APR	5.5	1	5 ay 2 gün
Olgu 4	E	82	Rektosigmoid	-	rektal kanama	Endoskopik biyopsi	3	1	6 ay 28 gün
Olgu 5	E	84	Rektum	-	rektal kanama	APR	9.5	1	5 ay
Olgu 6	E	71	Rektosigmoid	-	kabızlık	Endoskopik biyopsi		1	takipte

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

Tablo 2: GIS dışı mukozal malign melanom olgularının lokalizasyon, yaş ve cinsiyet dağılımı

Olgu	Lokalizasyon	Sayı(n)	Yaş	Cinsiyet
1	Vulva	1	68	Kadın
2	Mesane	1	59	Erkek
3	Göz	1	63	Erkek
4	Göz	1	65	Kadın
5	Nazofarenks	1	65	Kadın
6	Göz	1	62	Erkek
7	Bukkal mukoza	1	78	Kadın
8	Göz	1	80	Erkek

**Resim 1A:** İleum mukozası altında malign melanom (H&E X100)**Resim 1B:** İri, pleomorfik, veziküler nükleuslu hücrelerle karakterli solid tümör (H&E X200)**Resim 1C:** Tümör hücrelerinde kuvvetli HMB-45 pozitifliği



Figür 1: Gerçek zamanlı PCR yöntemi ile BRAF V600E mutasyonu

TARTIŞMA

Melanomlar gastrointestinal sisteme en sık metastaz yapan tümörlerdir. Kutanöz ve oküler lezyonların metastazları gastrointestinal sistemde sıkça görülür. Primer mukozal melanomlar ise oldukça nadirdir (11).

Primer intestinal melanomlar agresif davranış ve tanı anında sıklıkla saptanan sistemik metastazları nedeniyle kutanöz melanomlardan daha kötü gidişlidir (6).

Otopsi serilerinde melanomların gastrointestinal sistem metastaz insidansı %68 karaciğer, %58 ince barsak, %22 kolon, %20 mide, %12 duodenum, %5 rektum, %4 özefagus ve %1 anüs olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda metastatik olduğu düşünülen 2 ince barsak yerleşimli mukozal melanom olgusu mevcuttu.

Mukozal melanom insidansı yaşla birlikte artmaktadır (5). Mukozal melanom olgularında hastaların %60'ı 65 yaş üzeri olup %3'den az hasta 30 yaş altıdır (5). Bizim çalışmamızda olguların %66,6'sı 65 yaş üstünde idi.

Mukozal melanomlar ortalama 10-13.4 ay yaşam süresine sahiptirler (12). Bizim serimizde ortalama yaşam süresi 12,8 aydır. Çalışmamızda ilk tanı sonrası takipte 10. ayda olan olgu dışında yaşayan olgu bulunmamaktadır.

Literatürde ince barsak yerleşimli primer mukozal melanomlara ait oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 2 ince barsak yerleşimli melanom olgusu mevcuttu. Bu olguların biri

kadın diğeri erkek cinsiyette olup yaşları sırasıyla 59 ve 54'dür.

Tüm olgulara uygulanan BRAF-V600E mutasyonunu saptamaya yönelik PCR sonucunda ince barsak yerleşimli bir mukozal melanomda BRAF-V600E mutasyonu saptanmıştır. Çok odaklı tümöre sahip ve eş zamanlı omental metastaz içeren bu olgu tanıdan 2 ay sonra ex olmuştur. Diğer ince barsak yerleşimli melanom olgusunun yaşam süresi 48 aydır.

Anorektal melanomlar sık görülmemekte ve her yıl milyonda 1-2 yeni olgu saptanmaktadır (11). Bizim serimizde rektum yerleşimli 4 olgu mevcuttur. Anorektal yerleşimli melanom olgularının %50'si 70 yaşın üzerindedir (5). Literatürde her iki cinsiyetin eşit etkilendiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızda erkek cinsiyet hakim olup olguların üçü erkek biri kadın idi. Rektum yerleşimli olgular 70 yaş üzerideydi.

Melanomlar oldukça heterojen bir grup tümör olup mukozal ve kutanöz melanomlar farklı genetik yollarla içerirler (3,4,7). Yeni çalışmalar melanom genetiği üzerine yoğunlaşmaktadır. Kutanöz melanomlarda en sık BRAF (serin/treonin kinaz) ve NRAS mutasyonu görülür (3,5,7,10). BRAF 7q 34'de lokalize MAPK (mitojen aktive edici protein kinaz) yolağının üyesi bir serin/treonin kinazdır (8). En sık BRAF-V600E mutasyonu izlenirken ardından %10-30 oranında BRAF-V600K mutasyonu, %3 oranında V600D/R mutasyonu görülür (9). BRAF-V600E mutasyonu melanom hücrelerinde ERK aktivitesini sağlayarak hücrelerin kontrolsüz proliferasyonunu ve surveyini etkiler (7).

Mukozal melanomlarda bir reseptör tirozin kinaz olan kit mutasyonu görülmektedir (%23) (10,11). Kit melanosit proliferasyonunda ve gelişiminde rol almaktadır. Kit mutasyonu genellikle jukstamembranöz domaini kodlayan bölgede görülür böylece MAPK ve PIK3CA gibi hedef genler aktive olur. Yeni çalışmalar kit mutant melanositlerin metastaz kapasitesinin daha fazla olduğunu göstermiştir (6,12).

Uzun yaşam süresi geniş rezeksiyon yapılan olgularda bildirilmiştir (11). Rektal yerleşimli mukozal melanom olgularının 2'sinde abdominoperineal rezeksiyon(APR) uygulanmıştır. Bu 2 olguda ortalama yaşam süresi 5 aydır. Ortalama yaşam süresi 4-6 ay kadardır. Bizim serimizde 1 olguda BRAF-V600E mutasyonu saptanmış ve bu olgunun yaşam süresi 2 aydır.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda kliniğimizde mukozal melanom tanısı almış 6 olguda BRAF-V600E mutasyonu varlığı araştırılmıştır. Mutasyon varlığı, primer hastalık ilişkisi ve klinik özellikler incelenmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak BRAF-V600E mutasyonu var olan tek vaka multi odak yerleşimli olup bu olguda klinik

olarak mukozal metastaz düşünülmektedir. Diğer olgularda mutasyon varlığı saptanmamıştır.

Malign melanomlar heterojen bir grup neoplazilerdir. Primer mukozal melanomlar oldukça nadir görülürler. Kutanöz ve oküler melanomların mukozal metastazı oldukça sıktır. Otopsi serilerinde kutanöz melanom olgularının gastrointestinal metastazı %60'a varan oranlarda görülebildiği bildirilmiştir. Ancak primer melanomları saptamak her zaman kolay değildir. Bununla birlikte tedavi modaliteleri açısından önem taşımaktadır (13). Özellikle hedefe yönelik tedavide c-kit mutasyonu olanlarda tirozin kinaz inhibitörü imatinib tedavisi rezeke edilemeyen melanomlarda fayda sağlamaktadır (14). BRAF V600 mutasyonu olan metastatik melanomlarda ise Vemurafenib ile hedefe yönelik tedaviye olumlu yanıt alınmaktadır (15). Tedavi seçimi ve prognozu etkileyen tümörün yerleşim yeri, histopatolojik özellikleri yanısıra moleküler ve genetik özelliklerinin de belirlenmesi önem taşımaktadır.

Conflict of interest: None

Referanslar

1. Absence of BRAF mutations in UV-protected mucosal melanomas. Edwards RH, Ward MR, Wu H et al. J Med Genet 2004; 41:270-272. Doi:10.1136/jmg.2003.016667
2. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. Mehra T, Grözinger G, Mann S et al. PLoS ONE. 2014;9 (11): e112535. Doi:10.1371/journal.pone.0112535
3. Update on primary mucosal melanoma. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB. J Am Acad Dermatol. 2014; Aug; 71(2): 366-75.
4. Malignant melanoma of the gastro-intestinal tract: A case series. Patel K, Ward S.T, Packer T et al. International Journal of Surgery. 12(2014):523-27.
5. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Int J Clin Exp Pathol. 2012; 5(8):739-753.
6. Melanomas of the small intestine. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Lancet Oncol. 2009; 10: 516-21.
7. Oral malignant melanoma: A report of two cases with BRAF molecular analysis. Soma PF, Pettinato A, Agnone AM et al. Oncology Letters. 2014;v8:1283-1286.
8. C-kit gene mutation and CD117 expression in human anorectal melanomas. Ni S, Huang D, Chen X, Huang J, Kong Y, Xu Y et al. Human Pathology. 2012; 43: 801-807.
9. Prospective immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in melanoma. Thiel A, Moza M, Kytölä S et al. Human Pathology. 2015; 46: 169-175.
10. NRAS and BRAF mutation frequency in primary oral mucosal melanoma. Buery RR, Silar CH, Katase N, Gunduz M, Lefevre M, Fukii M Oncology Reports. 2011; 26: 783-787.
11. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Curr. Opin. Oncology. 2000; 12:181-185.



12. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. Ahn JY, Hwang S, Park YS, Kim HR, Jung HY, Kim JH. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:2532-2539.
13. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucous melanoma. Pracht M, Mogna A, Lespagnol A, Fautrel A, Mouchet N, Gall FL. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1530-8.
14. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). Kalinsky K, Lee S, Rubin KM et al. *Cancer.* 2017 Jul 15;123(14):2688-2697.
15. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2581-2587.

Supine and prone positions for percutaneous nephrolithotomy surgery: Comparison of experience of two different urology clinics

Perkütan nefrolitotomi cerrahisinde supine ve prone pozisyon: İki farklı üroloji kliniğinin deneyimlerinin karşılaştırılması

Nurullah Hamidi, Erdem Öztürk, Taha Numan Yıkılmaz, Ali Fuat Atmaca, Halil Başar

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara

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

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 28.02.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.95867

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada iki farklı yüksek vaka sayılı üroloji kliniğinde iki farklı yöntemle yapılan perkütan nefrolitotomi(PNL) sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2016- Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi supine pozisyonunda yapılan 45 PNL olgusu ile Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniklerinde prone pozisyonunda PNL yapılan 45 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya vücut dışı şok dalgası ile taş kırma tedavisi ve retrogradeintrarenal cerrahiye uygun olmayan taş boyutu 1.5cm'den büyük taş nedeniyle PNL yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Her iki grup yaş, cinsiyet dağılımı, taşın olduğu taraf, taş lokalizasyonu, taş boyutu, taş volümü, parankim kalınlığı, taş dansitesi, giriş lokalizasyonu, flüroskopi süresi, kanama miktarı, nefrostomi kalış süresi ve hastanede kalış süresi özellikleri açısından istatistiksel olarak benzer idi. Nefrostomi takılma oranı supine PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%88,8'e karşı %71,1, p=0,035). Buna karşılık double J stent takılma oranı prone PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%42,2'ye karşı %22,2, p=0,042). Toplam cerrahi süresi supine PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa idi (p=0,01). Perioperatif komplikasyon oranları karşılaştırıldığında komplikasyon izlenmeme oranı prone PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%82,2'ye karşı %68,9, p=0,007).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Böbrek taşlarının tedavisinde supine ve prone pozisyonlar benzer taşsızlık oranı, hastanede kalış süresi ve kanama oranlarına sahiptir. Prone pozisyonunda yapılan PNL'ye göre supine pozisyonunda yapılan PNL cerrahisi yaklaşık 15 dakika daha kısa sürmektedir. Ancak supine pozisyonunda komplikasyon oranı nispeten daha fazladır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, Perkütan nefrolitotomi, Prone, Supine

ABSTRACT

INTRODUCTION: Introduction: In this study, we aimed to compare outcomes of two different percutaneous nephrolithotomy methods in two different high volume urology clinics.

METHODS: Data of 45 patients who underwent supine PNL in Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research hospital and 45 patients who underwent prone PNL in Ankara Atatürk Training and Research hospital were evaluated retrospectively. Patients who underwent PNL for >1.5 cm renal stone and who unfit for extracorporeal shock wave lithotripsy and retrograde intrarenal surgery enrolled to this study.

RESULTS: Both groups are statistically similar in terms of age, gender, stone lateralization, stone localization, stone diameter, stone volume, renal parenchyme thickness, stone density, access localization, fluoroscopy time, bleeding, nephrostomy removal time and hospitalization time. Nephrostomy placement rate was statistically significant higher in supine PNL group (88.8% vs. 71.1%, p=0.035). Incontrast, double j stent placement rate was statistically significant higher in prone PNL group (42.2% vs. 22.2%, p=0.042). Total surgery time was shorter in supine PNL group (p=0.01). When perioperative complication rates compared, the rate of no complication was statistically higher in prone PNL group (82.2% vs. 68.9%, p=0.007).

DISCUSSION AND CONCLUSION: For treatment of kidney stones, supine and prone positions have similar stone free rates, hospitalization and bleeding rates. According to prone position PNL, in supine position PNL surgery takes about 15 minutes shorter. However, complication rate is relatively higher in supine position.

Keywords: Kidney stone, Percutaneous nephrolithotomy, Prone, Supine

GİRİŞ

Güncel tedavi kılavuzlarına göre 20 mm'den büyük veya kompleks böbrek taşlarında standart tedavi yöntemi Perkütan Nefrolitotomi (PNL)'dir (1,2). PNL cerrahisi ilk olarak 1976 yılında Fernstrom ve Johansson tarafından tanımlanmıştır (3). Yapılan ilk PNL cerrahisi prone pozisyonda uygulanmıştır ve birçok klinik tarafından bu yöntem halen yaygın olarak uygulanmaktadır. Son yıllarda PNL cerrahisinin yaygınlaşması, gelişen teknoloji ve özellikle cerrahi aletlerin minyatürizasyonu ile birlikte PNL tekniğinde yeni yaklaşımlar araştırılmıştır. Bu bağlamda supine pozisyonda PNL ilk defa 1987 yılında Valdivia ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (4). Prone pozisyonda yapılan PNL cerrahilerinde pelvikalisyal sistemin görüntülenmesinin daha iyi ve çalışma alanının daha geniş olmasından dolayı majör organ yaralanma riski daha azdır (5). Ancak bu pozisyonda hastalar cerrahi süresince yüzüstü (prone pozisyonda) uzandıkları için anestezi sırasında akciğerlerin ventilasyon kapasitesi düşer ve buna bağlı olarak hastaların bir kısmında oksijenizasyon azalır. Ayrıca pronepozisyon sırasında yüksek ventilasyon basıncı gelişmesi venöz geri dönüşü bozduğundan özellikle obez hastalarda kardiyo-pulmoner komplikasyon görülme riskini artırır (5).

Supine pozisyonda PNL 30 yıl önce tanımlanmış ve uzun süredir kullanılmasına karşılık günümüzde birçok ürolog halen PNL yaparken prone pozisyonu tercih etmektedir (6). Ancak son yıllarda supinepozisyonda PNL yapılma sıklığı giderek artmaktadır. Şüphesiz ki supine PNL sıklığının artmasının en önemi nedenlerinden biri supine pozisyonunun PNL sırasında eşzamanlı olarak retrogradeintrarenal cerrahi yapılmasına da olanak kılmasıdır (7). Özellikle obez ve kronik akciğer hastalıkları olan hastalarda veya anteriorkaliks yerleşimli renal taşları olan hastalarda PNL yapılırken supine pozisyon tercih edilmektedir. Ayrıca supine pozisyonda yapılan PNL sırasında üreterkateteri yerleştirildikten sonra hastanın prone pozisyona çevrilemeyip aynı pozisyonda devam edilmesinin toplam cerrahi sürenin kısalması üzerine anlamlı derecede etkisi vardır. Ayrıca supine pozisyonda Access

sheath(kılıf)'in pozisyonu irrigasyonmayinin ve kırılan taş parçalarının Access sheath (kılıf)'ten düşmesine yardımcı olur. Supin pozisyonun dezavajları ise pelvikalisyal sistemde daha dar çalışma alanı olması ve cilt-böbrek taşı mesafenin pronepozisyonundakinden daha uzun olmasıdır (7).

Bu çalışmada iki farklı yüksek vaka sayılı üroloji kliniğinde iki farklı yöntemle yapılan PNL sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 2016- Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde supine pozisyonda PNL yapılan 45 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaları karşılaştırmak için aynı tarihler arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde prone pozisyonda PNL yapılan 136 hastanın içinden ardışık 45 hastanın verileri de incelendi. Çalışmaya vücut dışı şok dalgası ile taş kırma tedavisi ve retrogradeintrarenal cerrahiye uygun olmayan taş boyutu 1.5cm'den büyük taş nedeniyle PNL yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, serum biyokimya (Kreatinin, kan üre azotu, sodyum, potasyum, glomerulfiltrasyon değeri), tam idrar tahlili ve idrar kültürü bakıldı. PNL yapılan tüm hastalarda idrar tahlili ve kültüründe üreme olmadığından emin olundu. Taş boyutu, taş lokalizasyonu, taş dansitesi (HounsfieldUnit), böbrek parankim yapısı, böbrek kaliks anatomisi ve giriş traktının belirlenmesi için tüm hastalar PNL öncesi kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Taş boyutları kaydedilirken hem en uzun çap (mm) hem de 3 boyutlu ölçümler (mm³) kaydedildi. Toplam cerrahi süresi; hastanın uyutulmasının tamamlanması ile PNL prosedürünün tamamlanması arasında geçen süre kabul edildi.

Perkütan Nefrolitotomi prosedürleri

Tüm PNL prosedürleri genel anestezi altında yapıldı. Supine PNL prosedürü için ModifiyeValdivia pozisyonu kullanıldı.

Üreterkatateri (5F) aynı pozisyonda takıldı. Prone PNL sırasında ise üreterkataterilitotomi pozisyonunda takıldı. Ardından hastalara prone pozisyon verildi. Tüm hastalarda kaliks girişleri flüroskopiyaltında yapıldı. Giriş traktları 30 F'e kadar dilate edildi. Ardından amplatz eşliğinde nefroskop (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) girişi yapıldı. Taşlar pnömotiklitotriptör(Elmed, Ankara, Turkey) kullanılarak fragmente edildi. PNL işlemi tamamlandıktan sonra cerrahın tercihinine göre nefrostomi tüpü yerleştirildi. Rezidü taş fragmanları kalan veya komplikasyon gelişen olgularda üreterdouble J (6 F, 26 cm) stent yerleştirildi.

PNL işlemi tamamlandıktan sonra 2 saat içerisinde hastalarda tam kan sayımı ve serum biyokimya çalışıldı. Operasyondan 1 gün sonra tüm hastalara direkt üriner sistem grafisi çekildi. Onbirinci kot üzerinden giriş yapılan hastalarda pnömotoraksı ekarte etmek için direkt üriner sistem grafisine ek olarak akciğer grafisi de çekildi.

Nefrostomi tüpü takılan hastalardanefrostomi;nefrostomiden gelen idrar vasfı, miktarı ve hastanın ağrısına göre hastaneden taburcu olmadan önce çekildi. Üretere takılan Double j stentler PNL işleminden 4 hafta sonra alındı. Double J stent alınmadan önce tüm hastalar rezidü taş açısından tekrar değerlendirildi. Taşları opak olan hastalar direkt üriner sistem grafisi ile değerlendirilirken taşları opak olmayan hastalar ise kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Dört mm'den daha büyük taş fragmanları rezidü taş olarak kabul edildi. Ayrıca PNL sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar, kanama miktarı, eritrosit transfüzyon oranları kaydedildi. Kanama miktarı $Hb_{PNL \text{ öncesi}} - Hb_{PNL \text{ sonrası}}$ formülüne göre hesaplandı. Komplikasyonlar modifiyeClavien-Dindo sınıflamasına göre kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analiz için SPSS 16.0 (IBM Company Chicago, Illinois, ABD) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup arasında normal dağılım varsayımını sağlayan gösteren bağımsız değişkenlerin karşılaştırmalarında Student t ve Ki-Kare testleri, normal dağılım

göstermeyen bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. *p* değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tüm hastalarımızın (40 kadın, 50 erkek) ortalama yaşı 49 ± 13 yıl, ortalama vücut kitle endeksi (VKI) $25,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ idi. Taşların %45,7'si renalpelviste yerleşirken, %44,4'ü alt kalikste, %6,6'sı orta kaliks ve %3,3'ü üst kaliks yerleşimli idi. Ortalama parankim kalınlığı ve en uzun taş boyutu $13,3 \pm 2$ mm, $22,9 \pm 6$ mm idi. Ortanca taş volümü ve ortanca taş dansitesi sırasıyla 3240 (min:755 maks:16020) mm^3 ve 1120 (min: 431 maks: 2250) HU idi. İşlem bitiminde hastaların 72'sine (%80) nefrostomi takıldı. Aynı zamanda hastaların 29'una (%32,2) double J stent takıldı. Hastalarımızda toplam cerrahi ve toplam flüroskopi süresi sırasıyla 84 ± 26 ve 5 ± 1 dakika idi. Ortalama kanama miktarı $2,3 \pm 0,8$ mg/dL idi.

Hastaların 68'inde (%75,6) operasyon sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon izlenmezken, 14'ünde (%15,6) claviyen komplikasyon sınıflamasına göre grade I, 8'inde (%8,8) grade II komplikasyon izlendi. Ortalama nefrostomi kalış süresi ve hastanede kalış süresi sırasıyla $1,8 \pm 0,4$ ve $3 \pm 1,7$ gün idi. Hastalarımızın 63'ünde(%70) PNL'den 1 ay sonra yapılan kontrollerinde rezidü taş izlenmedi. Tüm veriler tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Her iki grup ortalama yaş, cinsiyet dağılımı, VKI, taşın olduğu taraf, taş lokalizasyonu, ortalama taş boyutu (mm), ortanca taş volümü (mm^3), parankim kalınlığı, ortanca taş dansitesi, giriş lokalizasyonu, flüroskopi süresi, kanama miktarı, nefrostomi süresi ve hastanede kalış süresi özellikleri açısından istatistiksel olarak benzer idi.

Nefrostomi takılma oranı supine PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%88,8'e karşı %71,1, $p=0,035$). Buna karşılık double J stent takılma oranı prone PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%42,2'ye karşı %22,2, $p=0,042$). Toplam cerrahi süresi supine PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa idi ($p=0,01$). Perioperatif komplikasyon oranları

karşılaştırıldığında komplikasyon izlenmeme oranı prone PNL grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%82,2'ye

karşı %68,9, $p=0,007$). Tüm karşılaştırmalar tablo 1'de ayrıntılı olarak verildi.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve her iki grubun karşılaştırılması

Parametreler	Tüm hastalar	Supine PNL (n=45)	Prone PNL (n=45)	p
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	49 $\pm$ 13 (26-69)	50 $\pm$ 11(29-63)	48 $\pm$ 13(26-69)	^a 0,2
Cinsiyet, n (%)				^b 0,67
Kadın	40 (44,4)	21 (46,6)	19 (42,2)	
Erkek	50 (55,6)	24 (53,4)	26 (57,8)	
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,8 $\pm$ 4,3 (21,5- 33,5)	26,6 $\pm$ 3,8 (22,5- 33,5)	24,9 $\pm$ 4,1 (21,3- 31)	^a 0,65
Taşın olduğu taraf, n (%)				^b 0,83
Sol	43 (47,7)	21 (46,6)	22 (48,8)	
Sağ	47 (52,3)	24 (53,4)	23 (51,2)	
Taş lokalizasyonu, n (%)				^b 0,6
Alt kaliks	40 (44,4)	17 (37,8)	23 (51,1)	
Orta kaliks	6 (6,6)	3 (6,7)	3 (6,7)	
Üst kaliks	3 (3,3)	2 (4,4)	1 (2,2)	
Renal pelvis	41 (45,7)	23 (51,1)	18 (40)	
Parankim kalınlığı (mm), ortalama $\pm$ SS	13,3 $\pm$ 2 (10-16)	13,5 $\pm$ 2 (10-16)	13 $\pm$ 3 (10-15)	^a 0,74
En uzun taş boyutu (mm), ortalama $\pm$ SS	22,9 $\pm$ 6 (16-36)	22,6 $\pm$ 4,7 (16-25)	23,3 $\pm$ 5,7 (18-36)	^a 0,1
Taş volümü (mm ³), ortanca (min-maks)	3240 (755-16020)	3140 (755-14951)	3280 (800-16020)	^c 0,12
Taş dansitesi (HU), ortanca (min-maks)	1120 (431-2250)	1060 (431-2250)	1280 (464-2100)	^c 0,3
Giriş lokalizasyonu, n(%)				^b 0,75
Subkostal (12.kot altı)	80 (88,8)	41 (91,1)	39 (86,7)	
12. kosta üstü	8 (8,8)	3 (6,6)	5 (11,1)	
11. kosta üstü	2 (2,4)	1 (2,3)	1 (2,2)	
Nefrostomi takılma oranı, n (%)	72 (80)	40 (88,8)	32 (71,1)	^b 0,035
Double J stent takılma oranı, n (%)	29 (32,2)	10 (22,2)	19 (42,2)	^b 0,042
Toplam cerrahi süresi (dk),	84 $\pm$ 26 (55-120)	78 $\pm$ 18 (60-105)	91 $\pm$ 25 (55-120)	^a 0,01

ortalama±SS				
Fluorokopi süresi (dk), ortalama±SS	5±1 (3-11)	4,8±0,7 (3-5)	5,2±1,2 (3-11)	^a 0,07
Kanama miktarı (Hb düşüşü, mg/dL), ortalama±SS	2,3±0,8 (1,1-4,5)	2,4±0,8 (1,6-4,5)	2,1±0,9 (1,1-3)	^a 0,34
Eritrosit transfüzyon varlığı, n (%)	3 (3,3)	2 (4,4)	1 (2,2)	^b 0,61
Taşıklık oranı, n (%)	63 (70)	30 (66,7)	33 (%73,3)	^b 0,48
Perioperatif komplikasyon, n (%)				^b 0,007
Komplikasyon izlenmedi	68 (75,6)	31 (68,9)	37 (82,2)	
Clavien Grade I	14 (15,6)	8 (17,7)	6 (13,3)	
-Yüksek ateş (>38.3 °C)	6 (6,6)	3 (6,6)	3 (6,6)	
-Kreatinin yüksekliği	8 (8,8)	5 (11,1)	3 (6,6)	
Clavien Grade II	8 (8,8)	6 (13,3)	2 (4,4)	
-Eritrosit transfüzyonu	3 (3,3)	2 (4,4)	1 (2,2)	
gerektiren kanama	5 (5,5)	4 (8,9)	1 (2,2)	
-İdrar yolu enfeksiyonu				
Nefrostomi kalış süresi(gün), ortalama±SS	1,8±0,4 (1-4)	1,7±0,3 (1-2)	1,9±0,4 (1-4)	^a 0,5
Hastanede kalış süresi (gün), ortalama±SS	3± 1,7 (2-10)	3,1±1,9 (2-6)	3±1,5 (2-10)	^a 0,39

BMI, Body mass index(Vücut kitle indeksi); HU, Hounsefield Unit; PNL, Perkütan nefrolitotomi; SD, Standart sapma

^aStudent t test ile karşılaştırıldı

^bKi-Kare testi ile karşılaştırıldı

^cMannWhitney U testi ile karşılaştırıldı

TARTIŞMA

Vücut dışı şok dalgası ile taş kırma tedavisi ve retrogradeintrarenal cerrahiye uygun olmayan taş boyutu büyük (>15 mm) olan hastalarda kılavuzlarca önerilen altın standart tedavi PNL' dir (1,2). Bu cerrahide elde edilen taşıklık oranı vücut dışı şok dalgası ile taş kırma tedavisi ve retrogradeintrarenal cerrahiye göre daha yüksektir (1,2). Bugün için ülkemizde ve dünyada birçok merkezde PNL işlemi prone pozisyonda yapılmaktadır. Prone pozisyonun daha fazla tercih edilmesinin sebebi ürologların supine pozisyona alışkın olmamaları ve buna bağlı olarak tecrübelerinin az oluşudur.

Bugün için güncel meta-analizlerde supine ve prone PNL arasında cerrahinin başarı

(taşıklık oranı) oranı açısından anlamlı farklılık olmadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (8-12). Bunu aksini iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır. Çok merkezli (CROES çalışması) bir çalışmada; prone pozisyonda yapılan PNL hastalarında supine pozisyonda yapılan hastalara göre operasyon sonrasında daha iyi taşıklık oranlarının olduğu raporlanmıştır (%59'e karşı %48, p<0.001) (12). CROES çalışmasına katılan klinik sayısı oldukça yüksek (96 merkez) olmasına rağmen klinik başına düşen hasta sayısı oldukça düşüktür (ortalama 27 hasta) (12). Bu da ister istemez cerrahların supinePNL tecrübelerini sorgulamaya yönelmektedir. Ayrıca PNL işlemlerini yapan birden fazla cerrahın tecrübe düzeyinin farklı olması bu sonuçlara sebep olabilir. Ülkemizde 39 supine PNL ile 48 prone PNL hastasının karşılaştırıldığı bir

çalışmada ise staghorn böbrek taşının bulunduğu hastalarda her iki PNL tekniğinin eşit taşsızlık oranlarına (supine PNL grubunda %64, prone PNL grubunda %60, $p=0.72$) sahip olduğu vurgulanmıştır (8). Burada dikkat çekici önemli nokta tüm PNL işlemlerinin tek cerrah tarafından yapılmış olmasıdır. İki bin on altı yılında yayınlanan 6881 hastanın verisinin incelendiği güncel bir meta-analizde ise prone pozisyonda yapılan PNL hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek taşsızlık oranları raporlanmıştır (%77'e karşı %74, $p<0.001$) (9). Çalışmamızda prone pozisyonda yapılan PNL hastalarında taşsızlık oranı supine pozisyonda yapılan hastalara göre daha yüksek (%73,3'e karşı %66,7) olmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,49$).

Prone pozisyonda PNL yapılırken hastaya önce supinepozisyondaüreterkateteri takıldığı sonra hastanın pronepozisyona çevrildiği için önemli miktarda vakit kaybedilmektedir. Supine pozisyonda yapılan PNL işlemi sırasında hastada pozisyon değişikliği yapılmadığı için bu vakit kaybı genelde olmamaktadır. Güncel bir randomize kontrollü çalışmada prone pozisyonda PNL yapılan hastalarda ortalama cerrahi süresi 111 dakika iken bu süre supine pozisyonda PNL yapılan hastalarda 86 dakika idi (13). Yuan ve arkadaşlarının yayınladığı 13 yayının derlendiği çalışmada ise supine pozisyonda PNL yapılan hastalarda cerrahi süresinin daha kısa olduğu raporlanmıştır (11). Buna karşın 20 çalışmanın derlendiği başka bir meta-analizde prone pozisyonun toplam PNL süresini uzatmadığı bildirilmiştir (10). Çalışmamızda mevcut yayınların çoğunu destekler nitelikte supine pozisyonda yapılan PNL hastalarında ortalama cerrahi süresi 78 dakika iken, supine pozisyonda yapılan PNL hastalarında bu süre 91 dakika idi. Prone pozisyonda cerrahi süresinin daha uzun çıkmasının bir nedeni de prone pozisyonda yapılan PNL hastalarında double J stent takma oranı supine pozisyonda yapılan PNL hastalarına göre daha yüksek olmasıdır (%42,2' ye karşı %22). Klinik tecrübemize göre double J stent takılması toplam cerrahi süresini yaklaşık 5-10 dakika uzatmaktadır.

Prone pozisyonda yapılan PNL işleminde hasta supine pozisyonda entübe edildikten sonra cerrahi işlem süresi boyunca prone pozisyonda kalmaktadır. Bu da

akciğerlerin ventilasyonunu kısıtlamakta ve dolayısıyla oksijen saturizasyonu ile ilgili problemlere yol açmaktadır. Birçok ürolog PNL planlanan hastalarda böbreğe yakın seyreden ve giriş traktı üzerinde herhangi bir barsak veya kolon ansı bulunup bulunmadığını genellikle bilgisayarlı tomografi ile kontrol etmektedir. Bilindiği üzere bilgisayarlı tomografide görüntüler hasta supine pozisyonda iken alınır. Bu pozisyonda hastaların bağırsakları böbreklerden daha uzakta yerleşir. Ancak hastalar klasik PNL pozisyonu olan prone pozisyona alındıklarında barsaklarınretroperitona daha çok yaklaşması beklenir. Bu görüş klinik çalışmalarca da desteklenmiştir. Sharma ve ark. (14) yaptıkları çalışmada supine pozisyonda çekilen bilgisayarlı tomografide retrokolon görülme ihtimali %2 iken, bu risk prone pozisyonda çekilen bilgisayarlı tomografide %6,8 dir. Bir diğer çalışmada PNL için oblik olarak giriş yapıldığı takdirde kolon hasarı riski supine pozisyonda %0 iken, prone pozisyonda bu riskin %3 olduğunu belirtmişlerdir (15). Ancak mevcut güncel serili klinik çalışmalarda kolon yaralanma riskinin her iki pozisyonda da istatistiksel olarak benzer olduğu bildirilmektedir (supine ve prone pozisyonda sırasıyla %3,4 ve %3,3, $p=0,958$) (6). Çalışmamızda bağırsak, dalak ve karaciğer gibi herhangi bir organ hasarı görülmemiştir. Çalışmamızda her iki grupta da görülen komplikasyonlar PNL sonrası görülen yüksek ateş, operasyon sonrası erken dönemde görülen kreatininyükssekliği, idrar yolu enfeksiyonu ve transfüzyon gerektiren kanama idi. Clavien sınıflamasına göre her iki grup karşılaştırıldığında komplikasyon görülmeyen hastaların oranı prone pozisyonda PNL yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (%82,2'ye karşı %68,9). Prone pozisyonda komplikasyon izlenmeme oranının supine pozisyonda yapılan PNL'lere göre yüksek olmasının sebebi; supine PNL grubunda dahil edilen hastaların ilk kez bu teknikle PNL yapılan hastalar olmasıdır. Her iki merkezde de uzun zaman boyunca sadece prone pozisyonda PNL yapılmıştır. Bu nedenle prone pozisyonda PNL hakkında her iki merkezde oldukça yüksek tecrübeye sahiptir. Buna karışık supine PNL yapılan olgular bu pozisyonda PNL yapılan ilk olgulardır. Bu nedenle supine pozisyonda komplikasyon görülme oranı diğer gruba göre daha düşük

çıkıştır.

Sonuç olarak, böbrek taşlarının tedavisinde supine ve prone pozisyonlar benzer taşsızlık oranı, hastanede kalış süresi ve kanama oranlarına sahiptir. Prone pozisyonda yapılan PNL'ye göre supine pozisyonda yapılan PNL cerrahisi yaklaşık 15 dakika daha kısa sürmektedir. Ancak supine pozisyonda komplikasyon oranı nispeten daha fazladır. Belirli bir vaka tecrübesine erişildikten sonra

supine pozisyonda yapılan PNL cerrahisinin komplikasyon oranlarında azalma beklemekteyiz.

Conflict of interest:None

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol*. 2016; 196:1161–1169.
2. Turk C, Petrik A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016; 69:468–474.
3. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976; 10:257–259.
4. Valdivia JG, Lachares Santamaria E, Villarroya Rodriguez S, et al. Percutaneous nephrolithotomy: simplified technic (preliminary report). *Arch Esp Urol*. 1987; 40:177–180.
5. de la Rosette JJ, Tsakiris P, Ferrandino MN, Elsakka AM, Rioja J, Preminger GM. Beyond prone position in percutaneous nephrolithotomy: A comprehensive review. *Eur Urol*. 2008; 54:1262–1269.
6. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, et al. Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. *J Endourol*. 2011; 25: 1619–1625.
7. Cracco CM, Scoffone CM. ECIRS (Endoscopic combined intrarenal surgery) in the Galdakaomodi ed supine Valdivia position: a new life for percutaneous surgery? *World J Urol*. 2011; 29: 821–827.
8. Gökce Mİ, Ibiş A, Sancı A, et al. Comparison of supine and prone positions for percutaneous nephrolithotomy in treatment of staghorn stones. *Urolithiasis*. 2017; 45: 603–608.
9. Patel RM, Okhunov Z, Clayman RV, Landman J. Prone Versus Supine Percutaneous Nephrolithotomy: What Is Your Position? *Curr Urol Rep*. 2017;18:26.
10. Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M. An update on supine versus prone percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urol J*. 2016; 13: 2814–2822.
11. Yuan D, Liu Y, Rao H, et al. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. *J Endourol*. 2016; 30: 754–763.
12. Astroza G, Lipkin M, Neisius A, et al. Effect of supine vs prone position on outcomes of percutaneous nephrolithotomy in staghorn calculi: results from the Clinical Research Office of the Endourology Society Study. *Urology*. 2013; 82: 1240–1244.
13. Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Abdelbary AM, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the oblique supine lithotomy position and prone position: a comparative study. *J Endourol*. 2014; 28: 1058–1063.
14. Sharma G, Jangid DK, Yadav SS, Mathur R, Tomar V. Retro-renal colon: role in percutaneous access. *Urolithiasis*. 2015; 43: 171–175.
15. Tuttle DN, Yeh BM, Meng MV, Breiman RS, Stoller ML, Coakley FV. Risk of injury to adjacent organs with lower-pole fluoroscopically guided percutaneous nephrostomy: evaluation with prone, supine, and multiplanar reformatted CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16: 1489–1492.

Our experience in intraoperative radiotherapy applications

İntraoperatif radyoterapi uygulamalarında anestezi deneyimlerimiz

Güldeniz Argun¹

Dr A Y Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 26.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.04796

ÖZET

İntraoperatif radyoterapi (IORT), kanser tedavisi için yeni bir modalitedir. IORT, tümörün direk görülmesi ve bu alana radyoterapi tedavisi esasına dayanmaktadır. Bir seferde, yüksek doz radyasyon, tümör yatağına, rezidü tümör dokusuna ya da sınırlı bölgesel lenf noduna uygulanmaktadır. IORT; cerrah, anesteziyolog, radyoterapist, radyolog, patolog ve cerrahi destek ekibi tarafından multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Hastanemizde Kasım 2012'den itibaren mobil Mobetron (intraoperatif incorporated SantaClara CA) cihazı ile IORT tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastalar IORT uygulanabilme kriterlerine göre seçilmektedir ve önceden toplanan IORT konseyinde multidisipliner olarak değerlendirilmektedir. Anesteziyolog da bu konseyin bir üyesidir ve karar aşamasından başlayarak IORT tedavisinin her aşamasında yer almaktadır. Ameliyathane ortamında yüksek doz ışın tedavisi alacak olan hastanın preoperatif hazırlığı, izolasyonu, ışınlama sırasında pozisyonu, monitörizasyonu önem taşır. Anesteziyologlar IORT hastalarının optimal şartlarda operasyona alınmasını sağlamalıdır. Operasyon sırasında damar yollarının, kabloların, solunum devrelerinin hastanın pozisyon değişikliklerinde sabit kalmasını sağlayacak önlemler alınır. Işınlama sırasında ventilasyonun durdurulduğu zamanlarda, hastaların solunum parametrelerinin korunması önem taşımaktadır. Bu işlemler sırasında anesrezi altındaki hastalar operasyon odasında izole olduğundan, kontrol odasından monitörizasyonun dikkatli bir şekilde takip edilmesi önemlidir. IORT uygulamaları için izole bırakılmak zorunda olan hastanın güvenliğinden anesteziyolog sorumludur ve güvenli bir anestezi sağlamak için; hastanın hazırlanmasından, rahat bir postoperatif dönem geçirmesine kadar her aşamada görev yapar. Yazımızda Kasım 2012'den günümüze kadar IORT uygulanmış 111 kanser hastasındaki anestezi deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: İntraoperatif radyoterapi, anestezi yönetimi, monitörizasyon

ABSTRACT

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a new modality for cancer treatment. IORT depends on direct visualisation of the tumour and administration radiotherapy to the involved area. Single high dose radiation is applied to tumour bed, residual tumour tissue or limited regional lymph node. IORT treatment requires a multidisciplinary approach by the surgeon, anesthesiologist, radiotherapist, radiologist, pathologist and surgical support team.

Since November 2012, IORT treatment with mobile Mobetron (intraoperatively incorporated Santa Clara) is performed in our hospital. These patients are selected according to the IORT application criteria and previously are evaluated as multidisciplinary in the collected IORT council. The anesthesiologist is the member of this council and takes place from the decision process to all stage of the IORT treatment. The preoperative preparation, isolation, position during irradiation and monitorization of the patient who will receive high doses of radiation therapy in the operating room are crucial for the anesthesia. Anesthesiologists should ensure that IORT patients are operated under optimal conditions. During the operation, precautions is taken to ensure that vessel routes, cables, and respiratory circuits remain constant during patient position changes. When ventilation is stopped during irradiation, patients' respiratory parameters are protected. Since patients are isolated under anesthesia in operating room, it is important to follow the monitor carefully from the control room. The anesthesiologist is responsible for safety of the patient who has to be isolated for IORT applications and to ensure safe anesthesia; from the preparation of the patient until comfortable postoperative period. In this review we aimed our experinces of anesthesia in 111 cancer patients who were given IORT therapy since november 2012 until today.

Key words: Intraoperative radiotherapy, anesthesia management, monitorization.

GİRİŞ

IORT (intraoperatif radyoterapi), cerrahi sırasında tümör yatağına ya da kalıntı tümöre doğrudan yüksek doz ışınlamanın yapıldığı ve çevre dokuların korunduğu bir yöntemdir. X ışınları ve elektron ile yapılan iki türü mevcuttur. Hastanemizde Kasım 2012'den itibaren ameliyathaneye kurulan mobil Mobetron (intraoperatif incorporated Santa Clara CA) cihazı ile intraoperatif elektron radyoterapisi yapılmaktadır. IORT; gastrointestinal sistem, yumuşak doku, baş-boyun, meme gibi birçok kanser tipinin tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanemizde de günümüze kadar 100 adet meme, 9 Gastrointestinal sistem, 1 yumuşak doku, 1 nüks bukkal mukoza tümörüne IORT uygulanmıştır.

IORT kullanımı 1944'lere uzanmaktadır(1). Tümörün direk görülmesi ve bu alana foton tedavisi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemle tümör yatağına, rezidü tümör dokusuna ya da sınırlı bölgesel lenf noduna tek seferde yüksek doz radyoterapi uygulanmaktadır(2). IORT, cerrah, anesteziyolog, radyoterapist, radyolog, patolog ve cerrahi destek ekibi tarafından multidisipliner bir yaklaşım gerektirir(3). Bu ekip arasındaki uyum ve işbirliği çok önemlidir. IORT ve cerrahi tekniğe uygun hasta seçiminde anesteziyoloğun rolü önemlidir. Özellikle iyi bir preoperatif hazırlık, başarılı postoperatif süreç ile yakından ilgilidir.

IORT ODASININ ÖZELLİKLERİ:

IORT tedavisinin ilk uygulandığı Howard Üniversitesi Hastanesi'ndeki IORT odaları, standart ameliyat odası olup, Radyoterapi bölümünde yer almaktadır. Tedavide Clinac - 18 lineer akseleratör (6,9,12,15,18 MeV elektron ışıma kapasiteli ve 400-500 rad/dk ortalama) isimli IORT cihazını kullanmışlardır. Standart donanımlı operasyon odası; elektrik sistemi için "ITP panel" ile oksijen, azot, hava, pozitif basınçlı ventilasyon sistemi ve atık gaz için vakum sistemi içermektedir, bir çift hareketli cerrahi ışık kaynağı bulundurmaktadır. Derlenme odası, ana operasyon odasına komşudur. Cerrahi yoğun bakım ünitesi ve patoloji bölümü aynı katta bulunmaktadır. Ana operasyon odası ile IORT odası arasında telefon sistemi ile direkt interkom bulunmaktadır. Duvardaki dev ayna

ve televizyon kamerasından hem hasta, hem de vital fonksiyonlar monitörden izlenebilmektedir. IORT odasına komşu alanda cerrahi yıkanma bölümü, Clinac-18 kontrol paneli, TV monitörü ve vital bulguları gösteren monitör sistemi bulunmaktadır. IORT odası ile kumanda odası güvenli bir biçimde birbirinden ayrılmıştır ve radyasyon yayılımını önleyecek şekilde izolasyon yapılmıştır. Kapının açılması radyasyonu otomatik olarak kesmektedir(2).

Bizim hastanemizde; IORT cihazı (Mobetron-intraoperatif incorporated Santa Clara, CA) ameliyathanede yer almaktadır. Standart ameliyat odasından farkı; duvarlarının ve kilitlenebilen kapısının kurşunla kaplı olması, yan tarafında hastanın ve ameliyat odasının izlenebildiği kamera sistemli bir kumanda odasının bulunmasıdır.

Anesteziyolog için en kritik zaman, gerçek IORT tedavisi yapılırken hastanın geçici olarak ameliyat odasında izole olduğu zamandır (4). Anesteziyoloji ekibi, vaka için gerekli bütün cihazların, ameliyat ve IORT ekipmanların hazırlanmasından sorumludur. Hastaya ait EKG, devamlı kan basıncının izlendiği arteriyel yol, idrar atılımının monitörizasyonu, ısı monitörizasyonu, CVP (santral ven basıncı) ve özofageyal monitörizasyonun sağlanmasından sorumludur. Genel anestezi altında tek seferde yüksek doz radyoterapi alan hasta izole edilir ve vital bulguları monitörden takip edilir(4).

HASTANIN HAZIRLANMASI

Önce hastanın IORT için gerekli kriterleri taşıyıp taşımadığı anesteziyolog tarafından incelenir. Diğer hazırlıklar, rutin preoperatif hasta hazırlığındaki gibidir. (Hastanın hikayesi, fizik muayenesi, nutrisyon durumu, rutin laboratuvar çalışmaları, hemogram, akciğer grafisi, EKG, idrar analizi.) Spesifik testler gerekebilir; ayrıntılı koagülasyon testleri, pulmoner fonksiyon testleri gibi. Solunum fonksiyonlarını bozacak akciğer metastazları bulunabilir. Onkolojik hastaların sistematik değerlendirilmesi önem kazanır. Hastaların kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) alıp almadığı sorgulanır. Bu hastalarda genel durum bozukluğu, kemoterapik ajanlara bağlı sistemik değişiklikler bulunabilir. Örneğin, Siklofosfamid gibi alkileyici ajanlar, nöromusküler bloğun uzamasına neden olabilir. Yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisinin bleomisine bağlı interstisyel

pnömoni ve interstisiyel fibrozisi arttırdığı akıldaki tutulmalıdır. KT, RT' ye bağlı cilt reaksiyonları not edilmelidir. Damar yolları sorunlu olabilir. Kanser hastalarının çoğu gerek hastalıkları, gerekse tedavinin yan etkileri nedeniyle yetersiz beslenirler. Kilo kaybı, kaşeksi, hipoproteinemi, hipoalbuminemi sıklıkla rastlanan bulgulardır. Preoperatif nutrisyon desteği verilmelidir. İmmünonutrisyonun, immünosupresyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir.

KT, RT'nin kardiyotoksik etkileri; kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon, perikardit, konjestif kalp yetmezliğine kadar uzanabilir. Hepatobilier sistemde; hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir, siroza kadar gidebilir. Koagülasyon faktörlerinde azalma ve koagülopati görülebilir. Üriner sistemde; radyasyon nefropatisi, böbrek yetmezliği görülebilir.

Hematopoietik sistem, immün sistem bozukluğu görülebilir. Bu nedenle kanser hastaları multidisipliner incelenmeli, klinik ve laboratuvar değerleri açısından optimal düzeye getirilerek operasyon için hazırlanmalıdır. Preoperatif laboratuvar bulgularının düzeltilmesi, cerrahi komplikasyonları ve morbiditeyi önemli derecede azaltmaktadır. Örneğin; yüksek bilirubin seviyelerinin preoperatif dekompresif prosedürlerle veya baypasla düşürülmesi, aneminin, malnütrisyonun düzeltilmesi gibi. Bütün bu düzenlemeler, anestezi başarısını arttıracaktır, cerrahi mortaliteyi ve morbiditeyi azaltarak, hastanın erken derlenmesine olanak sağlayacaktır.

Hastanemizde her hafta düzenli olarak, önceden belirlenmiş bir IORT konsey ekibi (Genel Cerrahi, Radyoterapi, Anesteziyoloji, Medikal Onkoloji, Radyoloji, Patoloji ve diğer cerrahi kliniklerden gelen uzmanlardan oluşan) tarafından IORT toplantısı yapılmaktadır. Konseyde IORT uygulanabilme kriterlerine sahip hastalar tartışılmaktadır. Hastaların yaşları, tümörlerinin yeri, büyüklüğü, uzak metastaz açısından vücut taramaları, öncesinde kemoterapi uygulama gerekliliği olup olmadığı, cerrahi uygulaması sırasında akseleratörün yerleştirilmesi ve anestezi uygulamasına ait oluşabilecek zorluklar değerlendirilir. IORT kararı alınan hastalar için ameliyat günü kararlaştırılır ve hasta ameliyat listesine alınır.

Önceden sağlanmış teknik donanım, IORT süresince sabit ve kesintisiz monitörizasyonu mümkün kılar. Burada anesteziye düşen görev, IORT odasının donanımının sağlanmasına yardım etmektir. IORT cihazı; hasta gelmeden önce çalıştırılarak kontrol edilir. Ameliyat masası, ışın verebilmeyi kolaylaştıracak ve cihazın içine girebilecek şekilde yerleştirilir. Genellikle altı boş olan ayak kısmına, baş gelecek şekilde ayarlanır. Batın, pelvis ve sakral bölge operasyonlarında, masa baş kısmı ayak kısmına gelecek şekilde ters çevrilir ve hastanın başı kapıya yakın tarafa geldiği için, anestezi cihazı, kablolar, serum askıları, gaz panelleri hastaya yakın olacak şekilde ayarlanır. Anestezi ekibi, hastanın pozisyonuna göre yer değiştirir.

CERRAHİ VE ANESTEZİ UYGULAMASI:

Uygun premedikasyon yapıldıktan sonra operasyon odasına alınan hastaya standart prosedürler uygulanır. Kanama olasılığı olan operasyonlar için hastaya önceden, yeterli intravenöz yol, santral ven kateterizasyonu, intraarterial kateterizasyon, postoperatif ağrı tedavisi için indüksiyon öncesi epidural kateterizasyon, nazogastrik sonda, idrar sondası gibi girişimler yapılır. İşlem sırasında hastanın hareketsiz kalması ve ventilasyonun durdurulması gerekeceğinden, kas gevşeticinin kullanılacağı, endotrakeal entübasyonun uygulanacağı genel anestezi yöntemi tercih nedenidir. Alt batın ve alt ekstremiteler cerrahileri için regional anestezi uygun gibi görünürse de regional anestezi uygulanmasını kısıtlayacak faktörler vardır. Bunlar; pozisyonda yapılabilecek büyük değişiklikler, masaya aşırı eğim verilmesi, hastanın hiç hareket etmemesi gerekliliği ve bu ayarlamaların uzun sürebilmesinin hastayı strese sokabilmesi gibi faktörlerdir ve genel anestezi tercihimizin sebeplerindendir. Genel anestezi uygulamalarımızda fentanil, propofol azotprotoksit / oksijen karışımıyla, sevofluran ve kas gevşetici olarak da nondepolarizan ajan kullanılmıştır.

Cerrah, kanser cerrahisinin prosedürlerini uygular. İlk hedef, tümörü lokalize etmek ve frozen için biyopsi almaktır. Sonraki adım, frozen sonucunda belirlenen hastalığın yaygınlığının, metastazlarının ve rezektabilitesinin saptanmasıdır. Bölgesel lenf

nodlarının örnekleme de incelemeyi tamamlar ve sonucu anlamlı kılar.

Meme operasyonlarında; operasyon öncesinde Nükleer Tıp tarafından radyoaktif (teknesyum 99) madde ile işaretleme yapılır. Operasyonda radyoaktif tutulum gösteren kitle çıkarılır, patolojiye gönderilir. Axiller tutulum varsa, axilladan alınan lenf bezi de patolojiye gönderilir. Cerrahi sınır negatifse ve axiller örnekleme normalse IORT hazırlığına başlanır. Cerrahi sınır pozitif gelirse rezeksiyon genişletilir ve yeniden cerrahi sınır patolojiye gönderilir. Cerrahi sınır negatifse IORT hazırlığına başlanır. İstenilen cerrahi sınıra ulaşamazsa mastektomiye geçilir, IORT ‘tan vazgeçilir.

Abdominal, pelvik ya da sakral girişimlerde, baş ve ayak yönleri ters çevrilmiş masaya hasta da başı ayak kısmına gelecek şekilde ters yatırılır. Yani baş, ayakucunda, ayaklar cihaza doğrudur (Resim 1). Bu vakalarda genellikle rezidü tümör kaldığı düşünülen alana ışınlama yapılır. Masanın ayak kısmı indirilir, hasta jinekolojik pozisyonda olduğu gibi kalçası mümkün olduğunca masanın en ucuna getirilir. Boşta kalan bacaklar bağdaş kurdurularak masanın üzerinde toplanır (Resim 2) ve hasta cihazın içine doğru ilerletilir. KBB, ortopedi vakalarında da IORT uygulanacağı zaman operasyonun yerine göre pozisyon ayarlanır.



Resim 1: Hastanın başı ayakucunda olup ayakları cihaza doğru konumlandırılmış

IORT’a hazırlık aşamasında cerrahlar, çıkarılan bölgenin genişliğine uygun akseleratörü steril şartlarda yerleştirir. Bu aşamada anesteziyolog devreye girer, ameliyat masasıyla hastayı cihazın içine yerleştirir. Damar yollarının, kateterlerin, solunum devrelerinin ve endotrakeal tüpün korunması

önem taşır. IORT uygulaması sırasında radyoterapist tedavinin sonuna kadar ameliyathanede yer alır, operasyonu izler, uygun akseleratörün yerleştirilmesine yardım eder ve uygulanacak ışın dozunu ayarlar.



Resim 2: Bacaklar bağdaş kurdurulmuş

Cihazın, ışınlanacak alanı tam olarak algılaması, lazer panellerle anlaşılır. Masaya pozisyon değişiklikleri (yan pozisyon, baş yukarı gibi) yapmak gerekebilir. Lazer panelde (+) şeklinde yeşil ışığın görülmesi, ışınlanacak alanın tam olarak saptandığını gösterir. Bu görüntüyü elde edebilmek için, hastanın solunum hareketlerinin de engellenmesi gerekmektedir. Bunun için önceden ek doz kas gevşetici yapılır, hastaya giden oksijen konsantrasyonu artırılır. End-tidal değeri artma eğiliminde olabilen hastalara frekans artırılarak end-tidal değeri hafif düşürülebilir. Sonra manuel solunum ayarına geçilir, ayar yapılmaya kadar hasta solutulmaz. İşlem uzun sürer, parsiyel oksijen saturasyonu (SPO2) 95 değeri altına düşerse, ara verilip hiperventilasyon yaptırılıp tekrar manuel solunuma geçilir. Lazer panelde (+) şeklinde yeşil ışık görüldüğünde, yani 4 koordinattan da ışın uygulanacak alana eşit yaklaşım sağlandığında, tüm ekip operasyon odasını boşaltır, kapı kilitlenir, yandaki kameralı odaya geçilip, hasta ve monitör ekrandan izlenir. Radyoterapi uzmanlarınca hesaplanan ışın dozu hastaya uygulanır. Yaklaşık 1 dakika süren işlem sonunda kapı açılır, ekip operasyon odasına girer, anestezi cihazı tekrar mekanik ventilasyon moduna geçirilir.

Hastanın SPO2 ve end-tidal değerleri değişmişse normale getirilir. Ameliyat masası cihazın içinden çıkarılıp, normal konumuna getirilir. Cerrahi ekip sterilizasyonu sağladıktan sonra akseleratörü çıkarır, operasyonu tamamlar ve anestezi ekibi tarafından hasta uyandırma aşamasına geçilir.

Hastaların, IORT ve cerrahinin sonunda durumlarına göre (ventilasyonunun, bilincinin, koruyucu reflekslerinin varlığının değerlendirilmesi ile) derlenme odasına ya da yoğun bakım ünitesine yatırılması kararlaştırılır. Hastalar 24 saatlik periyotta anestezi komplikasyon yönünden izlenir.

Bazı hastalara ileriki periyotta eksternal ışın tedavisi gerekebilir. (Boost tedavisi denir, 10 grey dozunda eksternal 25 gün verilir ve genç yaştaki hastalar için uygulanır). Tek doz parsiyel ışınlamada ise hastalar 21 grey doz alır. Bu doz, akseleratörler yardımıyla doğrudan operasyon bölgesine uygulanır ve eksternal uygulamadan farklı olarak, çevre dokular korunur. Hastalar, klinik doktorları tarafından uygun görülen zamanda taburcu edilirler.

Malign tümör tedavisinde ülkemizde oldukça yeni bir yöntem olan IORT tedavisi hastanemiz ameliyathanesinde 2012 yılından beri uygulanmaktadır. ABD’de IORT 1976’dan beri uygulanmaktadır. Howard Üniversitesi’nde 8 yıl boyunca 148 IORT vakası alınmış ve tedavi süresince herhangi bir istenmeyen durum ya da komplikasyonla karşılaşılmamıştır(1). Hastanemizdeki IORT uygulamalarımızda da tedavi sürecinde herhangi bir istenmeyen durumla karşılaşılma.

Japonya’dan da benzer veriler gelmiştir(5). Ancak işlemi gerçekleştiren bazı cerrahlar, anesteziyologlar, diğerleri, operasyon odasında maruz kalacakları radyasyon tehlikesinden veya hastanın odada yalnız bırakılmasından dolayı tedavi yöntemine sıcak bakmamışlardır ve yöntemi sık kullanmayı tercih etmemişlerdir.

Mannaerts ve arkadaşları, 1994 ve 2000 yılları arasında rektal malignite sebebiyle IORT tedavisi almış 106 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu hastalara genel ve epidural anestezi birlikte uygulanmıştır. Hastaların operasyon sürelerini, intraoperatif kanama miktarlarını, yoğun bakımda kalma sürelerini ve mortalitelerini değerlendirmişlerdir. İyi bir preoperatif hazırlıkla ve hastanın optimal şartlarda operasyona alınmasının, postoperatif morbidite ve mortalite üzerine etkili olduğunu kanıtlamışlardır(6).

Kathryn ve arkadaşları çalışmalarında, IORT vakalarında anestezi uygulamalarında laringeal maske kullanımının, spontan solunuma izin vermesi nedeniyle, tidal volüm ve solunum hızında olabilecek büyük değişikliklerle, elektron ışınlarının odaklanmasını zorlaştıracaklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle endotrakeal tüple sağlanan havayolu ve kas gevşetici kullanımının, solunumsal uygunsuzlukları ortadan kaldıracaklarını savunmuşlardır(7). Bizim vakalarımız da entübe edilerek, güvenli havayolu sağlanmasıyla IORT tedavisi almışlardır.

SONUÇ

Ötörlere göre, IORT güvenli ve pratik bir yöntemdir. Klinik ve terapotik değerler hala kontrollü çalışmalarla devam etmektedir. Yeni IORT cihazlarındaki gelişmelerle teknik olarak daha çok sayıda hasta tedavisinin mümkün olacağı görüşü yaygınlaşmaktadır. Biz uygulama yaptığımız hastalarımızda gerek operasyon ve IORT sırasında, gerekse anestezi derlenme periyodu sırasında olumsuz herhangi bir değişiklikte karşılaşmadık. Biz de teknik açıdan daha geliştirilmiş cihazlarla, daha fazla sayıda hastaya, operasyon sırasında hiç hareket ettirmeden, optimize şartlar sağlanarak daha konforlu ve güvenilir anestezi uygulamaları yapılabileceğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Henschke U, Henschke G, ZurTecnik Der Operationsbestrahlung. Strahlentherapie 1944; 74:223-239.
2. Goldson A, Ashayeri E, Espinoza MC, et al. Single high dose intraoperative electrons for advanced

stage pancreatic cancer : Phase 1 Pilot Study. Int J Radial Oncol Biol Phys 1981;7:869-874.

3. E.Ashayeri, MD, T. Dallas, MD, A. L. Goldson, MD, M. Selon,MD, D.T. Conception, MD and J.C.Manning, MD. Anesthesia in intraoperative radiotherapy patients. Journal Of The National Medical Association. 1986;78:193-199.



4. Stoelting RK. Psychological preperation and preoperative medication. *Anesthesia* 1981;1:157-201.
5. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:863-868.
6. Mannaerts GH1, Van Zundert AA, Meeusen VC, Martijn H, Rutten HJ. Author information. *Anaesthesia for advanced rectal cancer patients treated with combined major resections and intraoperative radiotherapy. Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(10): 742-8.
7. Kathryn M, Glynn, MD, Adam I. Riker, MD. Anesthetic considerations for intraoperative radiationtherapy. *TheOchsnerJournal.* 2015; 15: 438-440.

Secondary, Tertiary and Quaternary Cytoreductive Surgery In Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

Rekküren Epitelyal Over Kanserlerinde Sekonder, Tersiyer ve Kuarterner Sitoredüktif Cerrahisi

Hanifi Şahin¹, İbrahim Yalçın¹, Mustafa Erkan Sari¹, Burak Sezgin², Bülent Aksel³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Doktor Zekai Tahir Burak Kadın Hastalığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji Kliniği, Muğla

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Doktor Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26,12,2017 Dergiye Kabul Tarihi: 15,01,2018 Doi: 10.5505/aot.2018.43255

ÖZET

Over kanseri tedavisinde nüks hastalığın yönetimi son derece önemlidir. Çünkü rekürrens paterni over kanserinin ayrılmaz bir parçasıdır. Günümüzde nükslerin yönetiminde tekrarlayan cerrahiler ve çeşitli kemoterapi basamakları kullanılmaktadır. Sekonder, Tersiyer ve Kuarterner cerrahi girişimler nüks epitelyal over kanserlerinin ayrılmaz parçalarıdır. Günümüzde bu konuları ele alan prospektif çalışma bulunmamaktadır. Sekonder sitoredüksiyonla ilgili retrospektif çalışmalar belirli bir düzeyi yakalamıştır. Sekonder sitoredüksiyonun etkinliğinde rezidü tümör dokusu, hastalısız sağkalım süresi ve rekürrens lokalizasyonları hasta seçiminde ve sağkalımda önemli parametreler gibi görülmektedir. Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahisinin etkinliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Mevcut az sayıdaki çalışmalarda rezidü tümör miktarını 0 veya <1cm' in altına indirecek etkin bir cerrahinin yapılmasının temel nokta olduğu eğilimi vardır. Fakat her üç cerrahi yaklaşım içinde sunulan veriler son derece heterojendir. Hasta sayıları, tümörün evresi ve histolojik dağılımları, rekürrens dağılımları, sitoredüksiyon tanımları ve takip süreleri farklıdır. Bu heterojenite içinde bias kaçınılmazdır. Sonuçta cerrahlar kendince ameliyat yapabilecekleri hastaları opere etmekte ve bu hastalar salvage kemoterapisine göre iyi yaşamaktadır. Tüm çalışmalarda maksimum sitoredüksiyonun prognostik rolü vurgulansa da bu maksimalite biyolojik olarak daha iyi huylu tümörlerde elde edilmiş olabilir. Ayrıca tüm çalışmalarda ne kadar hastanın çalışma dışı bırakıldığı yazılmamaktadır. Mevcut seriler uzun zamanda toplanmakta zamanla değişen cerrahi tecrübe, teknik altyapı ve kemoterapi protokollerini içermemektedir. Çalışmaların çoğunda pre ve postoperatif dönemde hangi kemoterapi protokollerinin verildiği bilgisi üzerinde durulmamaktadır. Bir diğer dezavantaj ise yaşam kalitesi ile ilgili çalışmaların olmamasıdır. Radikal cerrahi sonrası tüm çalışmalar yaşam oranlarına odaklanmıştır. Bu derlemenin amacı rekürren epitelyal over kanserinde sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon cerrahi ile ilgili yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmayı değerlendirmek, çalışmaların eksik yönlerini ortaya koymak ve bunlar ışığında ilerdeki çalışmalara ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimeler: Overian kanser, sekonder sitoredüksiyon, Tersiyer sitoredüksiyon, Kuarterner sitoredüksiyon

ABSTRACT

Management of recurrent disease is extremely important in ovarian cancer treatment. Today, recurrent surgeries and various chemotherapy steps are used in the management of recurrences. Secondary, tertiary and quaternary surgeries are integral parts of recurrent epithelial ovarian cancers. Currently, there are no prospective studies addressing these issues. Retrospective studies about secondary cytoreduction have reached a certain level. It seems like residual tumor tissue, duration of disease-free survival and recurrence locations in the efficacy of secondary cytoreduction are important parameters in patient selection and survival. There is insufficient study about the efficacy of tertiary and quaternary cytoreduction surgery. In the few studies available, the main point is tendency to perform an effective surgery that reduce the amount of residual tumor below 0 or 1 cm. But the data presented in all three surgical approaches is highly heterogeneous. Patient numbers, tumor stage and histologic distribution, recurrence distributions, definition of cytoreduction and follow-up time are different. Bias is inevitable within this heterogeneity. As a result, surgeons operate patients with their own capabilities and these patients survive better than patients treated with salvage chemotherapy. Although the prognostic role of maximal

cytoreduction is emphasized in all studies, this maximality may have been obtained from biologically more benign tumors. In addition, it does not mention how many patients are left out of work in all studies. Current series do not include surgical experience that change over time, technical infrastructure and chemotherapy protocols. Most of the studies do not focus on which chemotherapy protocols are given in the pre- and postoperative period. Also there are no studies on quality of life. All studies after radical surgery focus on survival rates. Our aim is to evaluate studies on secondary, tertiary, and quaternary cytoreductive surgery, to reveal missing aspects of studies and to contribute future studies.

Keywords: Ovarian cancer, Secondary cytoreduction, Tertiary cytoreduction, Quaternary cytoreduction

Epitelyal over kanserleri jinekolojik maligniteler içinde en çok ölümcül olanıdır. Geç bulgu vermesi ve erken evrede tanı konulmasını sağlayacak bir tarama yöntemi olmadığı için çoğunlukla %75'i geç evrede (evre 3-4) tanı alır. Bugün için over kanserinin primer tedavisi makroskopik tümör kalmayacak şekilde agresif sitoreduksiyon ve platin bazlı kemoterapidir. Primer tedaviye yanıt oranları %70-80 oranında tam yanıt alınır (1). Ama over kanseri kliniğinde rekürrens oranı takip edilen olgularda yaklaşık %80 civarındadır. Rekürrens gelişen bu malignitelerin %85'i hayatını kaybetmektedir (2). Bu yönü ile over kanseri nüks ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Bugün nüks over kanserlerinde optimal tedavi modalitesi tartışmalıdır. Cerrahi mi yoksa kemoterapi mi sorusunu net bir şekilde yanıt verecek randomize kontrollü prospektif bir çalışma yoktur. Literatür skonder, tersiyer ve kuarterner sitoreduksiyon cerrahileri için çelişkili sonuçlar içermektedir. İlk defa berek ve arkadaşları (3) sekonder sitoreduksiyonun sağ kalım üzerinde olumlu etkisinin olduğunu ve bununla geride bırakılan rezidü tümör dokusu ile ilişkili olduğunu, ayrıca hastalıksız sağ kalım süresinin prognozda önemli olduğunu bildirmişlerdir. Chi ve arkadaşlarının (4) 157 rekürren over kanseri olgusu üzerinde yaptığı çalışmada da; optimal sekonder sitoreduksiyon yapılan ve 0,5 cm altında rezidü tümörü kalan ve suboptimal cerrahi yapılan yani 0,5 cm üzerinde rezidü tümörü kalan hastaların ortanca sağ kalım süresi sırasıyla, 56 ve 27 ay bulunmuştur. Aynı çalışmada rekürren over kanseri vakalarında optimal sitoreduksiyonun sağ kalımı arttıracığı sonucu çıkarılmış ve bu çalışmada hastalıksız sağ kalımın(PFS) ve rekürren lokalizasyon sayısının sağ kalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (4). 267 olguyu içeren literatürde en geniş vaka sayısı olan Harter ve arkadaşlarının (5) yürüttüğü çok merkezli

AGO DESKTOP OVARY TRIAL isimli sekonder sitoreduksiyon çalışmasında, vakaların %50'sinde gross rezidüel tümör kalmazken, %26 olguda <1cm altında tümör, %24'ünde >1cm üzerinde rezidü tümör mevcuttu. Median sağ kalım süresi rezidü tümör olmayanlarda 45,3 ay, gross rezidü olanlarda 19 aydı. Median sağ kalım rezidüel tümörün 0-1cm arasında olduğu grupta 19,6 ay, >1cm tümör bırakılan olgularda 19,7 aydı. Böylece araştırmacılar skonder sitoreduksiyonun sadece tüm gross tümörün temizlendiği grupta faydalı olabileceğini ve 0,1-1cm veya >1cm gross hastalığın geride kalması durumunda anlamlı bir sağ kalım farkının olmayacağını vurgulamışlardır (5). Tian ve arkadaşlarının (6) yaptığı 123 vakalı multisenter bir MD Anderson çalışmasında 0,1-1cm arasında rezidüel hastalığı olan olguların dahi sekonder sitoreduksiyondan fayda gördüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım tüm gross hastalığın eksize edildiği olgularda 63,2 ay 0,1-1cm hastalık kalanlarda 31,1 ay ve >1cm üzerinde rezidüel hastalığı kalanlarda 15,6 ay olarak saptamışlardır (6). Skonder sitoreduksiyon ve salvage kemoterapisi alan hasta grubunu karşılaştıran bir çalışmada 217 olguya sekonder sitoreduksiyon cerrahisi uygulanmış, 572 hastaya ise salvage kemoterapi verilmiştir. Cerrahi yapılan grupta net bir şekilde fazla sağkalım elde edilmiştir. Burada skonder cerrahi için yaş, hastalıksız sağ kalım, rezidü tümör çapı prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu kapsam da yazarlar sekonder sitoreduksiyon için hasta seçim kriterleri belirlemişlerdir. Lokalize hastalıkta hastalıksız sağ kalım (HS) ne olursa olsun skonder sitoreduksiyonun düşünülmesini; Diffüz hastalıkta ise sadece hastalıksız sağkalımın >24 ay olan olgularda sitoreduksiyon düşünülebileceğini belirtmişlerdir (7). Tersiyer ve kuarterner sitoreduksiyon çalışmaları primer ve skonder sitoreduksiyona göre daha zordur. Çünkü burada pek çok faktör

analizler içerisinde dahil olmaktadır. Bu faktörler; primer ve sekonder debulking sonucu, primer ve sekonder hastalıklı sağ kalım süreleri, kullanılan kemoterapi rejimleri ve basamak sayıları, Platin bazlı kemoterapiye duyarlılık, Nüks kitlenin özellikleri (tek, multipl veya karsinomatöz olması, nüks kitlenin çapı) Ca-125 düzeyi, asit miktarı vb durumları içermektedir. Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon literatürde 2000 yılından sonra gündeme gelen cerrahi yaklaşımlardır. Literatüre baktığımızda tersiyer sitoredüksiyonla ilgili 11 retroprospektif çalışma ve 1 tane reweiv, kurterner sitoredüksiyonla ilgili 3 çalışma vardır (8-20). Gültekin ve arkadaşları (8) 20 olguyu inceledikleri bir çalışmada optimal sitoredüksiyonu <2cm tümör kabul etmişlerdir. Maksimum sitoredüksiyon (gözle görünür makroskopik tümörün kalmadığı) olgularda median sağkalım 26 ay, optimal sitoredüksiyon (<2cm) yapılanlarda 15 ay, suboptimal (>2cm tümör) yapılanlarda ise 6 ay olarak saptamışlardır. Hasta sayısının azlığından dolayı multivariant analizlerde bu değerlerin ve prognositik diğer faktörlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Memorial sloan-kettering kanser merkezinden 2004 yılında 26 ve takiben 2010 yılında 77 (2004 yılındaki 26 hastayı da içeren) ovarian, tubal ve primer peritoneal kanser olgusunu incelemişlerdir (9,20). Bu çalışmada %73 oranında rezidü hastalık bırakmayan cerrahi girişim söz konusudur. Median takip süresi 29 ay olup morbidite oranı %26 mortalite oranı %0 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 56 komplet rezeksiyon, 12 hastada rezidü tümör <0,5cm ve 9 hastada ise rezidü tümör >0,5cm olacak şekilde cerrahi yapılmıştır. Komplet rezeksiyon yapılanlarda medyan sağ kalım 60,4 ay, <0,5cm rezidü tümör kalanlarda 27,9 ay ve >0,5cm rezidü tümör kalanlarda 13,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada sekonder sitoredüksiyonda olduğu gibi hastalıklı sağ kalım univariyent analizde prognositik faktör iken (hastalıklı sağkalım>12 ay ise 59,6 ay hastalıklı sağkalım<12 ise 30,3 ay sağ kalım bildirilmiş) multivariyent analizde tek başına rezidü tümör çapı bağımsız prognositik faktör olarak bulunmuştur. Bu iki çalışmada komplet tersiyer sitoredüksiyonun veya en azından rezidü tümör çapının 0,5cm altına düşürmenin anlamlı bir sağ kalım avantajına yol açacağı vurgulanmıştır (9, 20). Karam ve arkadaşları 47

olguyu içeren çalışmalarında %64 oranında komplet tersiyer sitoredüksiyon(TSS) sağlamışlardır. Çalışma da morbidite ve mortalite oranları Memorial sloan-kettering kanser merkezinin çalışmasına benzer bir şekilde %26, mortalite %0 olarak bulunmuştur. Makroskopik rezidü tümör bırakılmayanlarda sağ kalım 24 ay, rezidü tümör kalanlarda ise sağ kalım 16 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada rekürrens tümör çapı(<5cm) tersiyer sitoredüksiyon kararı için bir belirteç olarak aktarılmıştır. Aynı zamanda tersiyer sitoredüksiyon cerrahisi için kötü prognositik kriteri olarak diffüz peritoneal hastalığın varlığını ortaya koymuşlardır (16). Tang ve arkadaşlarının yaptığı 159 hastayı içeren bir çalışmada 83 hastaya tersiyer sitoredüksiyon, 73 hastaya da sadece kemoterapi verilmiştir. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan grupta median sağkalım 26,9 ay, yalnız kemoterapi alan grupta ise 15,1 ay olarak bulunmuştur. Rezidü tümör kalmayan olgularda median sağ kalım 32,9 ay, makroskopik rezidü tümör kalan olgularda median sağ kalım 14,6 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sekonder sitoredüksiyon sonrası hastalıklı sağ kalım(PFS), mezenterik lenf nodu, ve rezidüel hastalık bağımsız prognositik faktörler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada orta ve üst abdominal hastalık ile sadece pelvik bölgede hastalık olmasının sağ kalımı etkilediğini bildirmişlerdir (pelvik tutulumda median sağ kalım: 34,6 ay; orta-üst abdominal tutulumda ise 14,6 ay olarak bulunmuştur). Multivariant analizde komplet tersiyer sitoredüksiyon yapılması durumunda abdominal tutulum bölgelerinin sağ kalımda önemli olmadığı bildirilmiştir (13). Literatürde tersiyer sitoredüksiyonla ilgili en büyük tek merkezli çalışma 135 olguyu içeren 2011 yılında Fotopoulou ve arkadaşları (11) tarafından Charite üniversitesinden yapılmıştır. Burada araştırmacılar temel vurguladıkları kriter postoperatif rezidü tümör miktarının bu konjonktürde tersiyer sitoredüksiyon cerrahisinin başarısını belirleyen en önemli etken olduğunu vurgulamışlardır. Komplet rezeksiyon dışında seröz papiller histoloji ve hastalıklı sağ kalımda üç veya daha fazla yıl intervali olan hastaların survival açısından pozitif prognoza sahip bulunmuştur. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalar ortalama 9,6 ay takip edilmiş ve median genel sağ kalım 19,1 ay bulunmuş, 78 hasta takip süresi içinde

ölmüş, 52 hastada tekrar nüks gelişmiştir. Komplet tersiyer sitoredüksiyon yapılan 53 hastanın median sağ kalımı 37,8 ay, <1cm rezidü tümör kalanlarda median sağ kalım 19 ay, >1cm rezidü tümör kalanlarda 6,9 ay olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada tümörün orta-üst abdomende yerleşmesi ve peritoneal karsinomatoz olması tümör rezeksiyonunu etkileyen parametreler olduğu belirtilmiştir (11).

Tersiyer sitoredüksiyon ile ilgili en geniş çalışma yine Fotopoulou ve arkadaşları (19) tarafından 14 merkezli ve 406 olguyu içeren bir multisenter çalışmadır. Burada verilen temel mesaj komplet tümör rezeksiyonun sağlanmış olmasının ortalama sağ kalımı artıran temel etken olduğudur. Ayrıca diğer çalışmaların aksine tersiyer sitoredüksiyonun yararını açıkça göstermişlerdir. Burada Tersiyer sitoredüksiyon sonrası median takip 14 ay ve total ortalama sağ kalım cerrahi sonrası 26 ay olarak tespit edilmiştir. Komplet cerrahi 224 olguya yapılmış ve bu olgularda median sağ kalım 49 ay, inkomplet cerrahi yapılan olgularda sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Multivariant analizde platin resistans hastalık, sekonder sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör ve peritoneal karsinomatozis komplet tümör rezeksiyonunda önemli etkenlerdir. Ayrıca skonder ve tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör, asit, üst abdominal tutulum ve skonder sitoredüksiyon sonrası hastaliksız sağ kalım, ve platin içermeyen üç basamak kemoterapi sağ kalım üzerinde etkili olan prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada peritoneal karsinomatozis sağ kalım üzerinde prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Ek olarak postoperatif kemoterapinin sağ kalım üzerinde olumlu etkisini ilk kez gösterilmiştir. Bununla ilgili genel durumu iyi ve kemoterapiyi tolere edebilen hastaların, genel durumu iyi olmayan ve kemoterapiyi tolere edemeyen hastalara göre prognozlarının daha iyi olduğu ve kemoterapiyi olumlu kılan etkenin bu olabileceğini belirtmişlerdir. Bu geniş serili çalışmada 1 ay içindeki morbidite ve mortalite oranı %25,9 ve %3,2 olarak bulunmuştur (19). Bu çalışmanın prognostik kriter olarak tanımladığı asit, kemoterapi basamak sayısı bizim çalışmamızda prognozda herhangi bir önemi gösterilememiştir. Kusumato ve arkadaşları sekonder sitoredüksiyon sonrası 8

olguyu incelemişlerdir. Dört hastaya komplet tersiyer sitoredüksiyon yapılmış, diğer 4 hastaya da cerrahi yapılmamıştır. Cerrahi yapılan olgularda rekürrens sonrası sağ kalım 53 ay, yapılmayan olgularda 12 ay olarak bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar hasta performansının iyi olması halinde tek veya multipl tutulumların önemi olmaksızın tersiyer sitoredüksiyonun genel ve hastaliksız sağ kalımı artırabileceğini fakat bunun net olmadığını bildirmişlerdir (18). Hızlı ve arkadaşları (12) 23 olguyu içeren bir çalışmada optimal (<1cm) tersiyer sitoredüksiyon cerrahisi yapılan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresini yapılamayanlara göre univariant analizde daha anlamlı bulmuşlardır. Tersiyer sitoredüksiyona etki eden klinikopatolojik bir faktör tanımlamamışlardır. Arvas ve arkadaşları (17) 53 olguyu içeren multisenter çalışmalarında primer, skonder ve tersiyer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör çapının sağ kalım üzerinde etkili olduğunu vurgulamışlardır. TSS sonrası <0,5cm altında rezidü tümör olanlarda ortalama sağ kalım 40 ay, >0,5cm üzerinde olanlarda 18 ay olarak tespit edilmiştir. Optimal TSS (<0,5cm) belirleyen faktörler 2. nükse kadar olan hastaliksız sağ kalım, SSR sonraki hastaliksız sağ kalım, rekküren tümör çapı takip sırasında hastalığın son durumudur. Ayrıca optimal primer sitoredüksiyon, TSS ve önceki Ca-125 düzeyleri univariant analizde bağımsız prognostik faktörler olarak bildirilmiştir.

Kuartern sitoredüksiyon 2010 yılında bir çalışmada belirtilmiş olup, jinekolojik onkoloji için oldukça yeni bir terminolojidir. Bu çalışma tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastaların devamı şeklinde memorail Sloan-Kettering kanser merkezindeki 15 hasta değerlendirilmiştir (10). Tüm hastaların daha önceki sekonder ve tersiyer cerrahileri optimaldi. 15 hastanın 10 tanesinde maksimum kuartern sitoredüksiyon sağlandı. takipte 7 hasta kansere bağlı hayatını kaybetti. Univariant analizde rezidü tümör dokusu (<1cm ve >1cm) ve rekürrens sayısı (tek rekürrens, çok rekürrens) prognostik olarak anlamlı bulunmuştur.

Fanfani ve arkadaşları 53 hastalık bir çalışmayı sunmuşlardır. Cerrahi sırasında diffüz ve izole hastalık oranını %90,6 (48 olgu), ve 5 (%9,4) olarak bulmuşlardır. 41 olguya komplet TSS rezeksiyon, 1 olguya da optimal rezeksiyon uygulamışlardır. Tümör rezidüsüne

göre aralarında total sağ kalımda istatistiksel olarak anlam çıkmadı. Hastalısız sağ kalım 2. ve 3. nüks arasında >12 ay ise TSS sonrası hastalısız sağ kalım 38 ay, <12 ayın altındaki hastalısız sağ kalımda 7 ay olarak bulunmuştur. Daha sonra 3.kez nüks eden 18 hastanın 12 sine komplet kuarterner cerrahi uygulanmış, 6'sına kemoterapi verilmiştir. KS uygulan hastalarda sırası ile genel sağ kalım 152 ay, kemoterapi verilenlerde 116 ay, hastalısız sağ kalım ise KS cerrahi yapılanlarda 21 ay, kemoterapi alanlarda 16 ay olarak bulunmuştur. Yazar hastalısız sağ kalımın>12ay olması ve tek bir yerde metastaz olmasının komplet sitoredüksiyon yapılmasında etkili olduğunu vurgulamışlardır. Fotopoulou ve arkadaşları kuarterner sitoredüksiyon uyguladıkları 49 hastayı incelemiştir. Bu hastalardan 8'ine (%16,3) dördüncü relapsta, 4'üne (%8,2) ise beşinci relapsta kuarterner sitoredüksiyon uygulanmıştır. Toplamda, hastaların %70'ine over kanseri tanısı aldıktan sonraki 3. İle 10. yıllar arasında kuarterner cerrahi uygulanmıştır ve cerrahi öncesindeki kemoterapiden itibaren geçen median süre 16 aydır. Hastaları 44'ü (%89,9) birinci basamak platin bazlı kemoterapi almıştır. Hastaların 31'i(%63,3) platin sensitiftir. Sadece 13 hasta (%26,5) platin bazlı kemoterapiyi, kuarterner cerrahi öncesinde 3. veya 4. basamak kemoterapi olarak almıştır.

Hastaların büyük çoğunluğu (%67,3) FIGO evre 3'tür. Hastaların %90'ında fazlasında asit hiç yok veya 500 cc altında mevcutken, 38 hastada (%77,6) kuarterner cerrahi sırasında peritoneal karsinomatozis saptanmıştır. Sadece 4 hasta (%8) barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu nedeniyle acil ameliyata alınmışken; geriye kalan 45 hasta (%92) elektif koşullarda ameliyat edilmiştir. Hastaların %32,6'sında total makroskopik tümör rezeksiyonu uygulanabilmiştir. Hastaların %80'inden çoğunda orta veya alt batında tümör mevcuttur. Tüm hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 22,5 aydır. Total makroskopik rezeksiyonun başarıldığı %32,6 oranındaki hasta popülasyonundaki ortalama genel sağkalım 23.05 ay; median genel sağkalım ise 10 aydır. Hastalar postoperatif rezidü tümör yüküne göre ayrıldığında; total makroskopik rezeksiyon yapılan grupta ortalama genel sağkalım 43 ay; rezidü tümörü olan hastalarda ise 13,4 ay olup, makroskopik

rezeksiyon grupta belirgin sağkalım avantajı saptanmıştır. Postoperatif adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama genel sağkalım; kemoterapi almayanlara göre önemli derecede artmıştır (40.5 aya karşın 12.03 ay). Araştırmacılar kuarterner cerrahide makroskopik tümör rezeksiyonunun sistemik kemoterapi ile kombinasyonunun üçüncü veya daha fazla sayıda relaps görülen epitelyal over kanserleri hastalarında sağkalımı önemli ölçüde arttırdığını saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada, hastaların neredeyse yarısında üst abdominal tutulum, üçte ikisinden çoğunda ise peritoneal karsinomatozis bulunmasına rağmen; %60 'ından çoğunda optimal sitoredüksiyon başarılmıştır. Bu durum, bu cerrahinin, cerrahi açıdan deneyimli ve altyapısı yeterli olan merkezlerde yapılmasının önemini vurgulamaktadır. İlginç bu çalışmada peritoneal karsinomatozis, ekstrapelvik tümör yayılımı ve platin direnci gibi iyi bilinen prognostik faktörler, kuarterner cerrahide önemini kaybetmiştir. Ek olarak, bu çalışmada, üçüncü. relapsta veya üçten daha fazla sayıda relapsta cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım farkı bulunmamıştır. Günümüzde sekonder sitoredüksiyon için neredeyse kontrendikasyon olarak kabul edilen "platin direnci"nin, kuarterner cerrahide herhangi bir rolü olmadığı belirlenmiştir ve bunun da cerrahi adaylarının özenle seçilmesi ile ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır (21).Yaş, yüksek grade evre gibi faktörler sağ kalımda anlamlı prognostik kriter olarak bulunmamıştır.

SONUÇ

Rekkürren over kanserli hastalarda bugün için rezidü tümör dokusu bırakmayacak şekilde bir cerrahi yapıldığı takdirde ciddi yaşam avantajı elde edildiğini mevcut çalışmalar göstermektedir. Burada en önemli nokta nüks over kanserli hastaların cerrahi tedavi için doğru seçimidir. Yapılan çalışmalar bu seçimde hastalısız sağkalım sürelerini, tümör lokalizasyonlarını ve platin bazlı kemoterapiye olan cevabı ön plana çıkarmaktadır. Sekonder sitoredüksiyonla ilgili çalışma sayısı fazla olup bu konuda önemli bir düzeye ulaşmıştır. Artık bu hastalarda rezidü hastalık bırakmayacak şekilde etkin bir cerrahi uygulanması gerektiği aşikardır. Tersiyer sitoredüksiyonda da yapılan 10-15 arasındaki çalışmalarda da komplet cerrahiye vurgu yapılmaktadır. Kuarterner

sitoredüksiyonla ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Olanlarda da yine rezidü tümör bırakmayacak bir cerrahi plana vurgu yapılmaktadır. Tersiyer ve kuarternlerle ilgili

gerek prospektif gerekse retrospektif çalışma sayısının artırılarak bu konudaki bilgi düzeyi artırılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998 May;69(2):103-8.
2. Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1;20(5):1161-3.
3. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology* 1983 Feb;61(2):189-93.
4. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 May 1;106(9):1933-9.
5. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology* 2006 Dec;13(12):1702-10.
6. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *Journal of surgical oncology* 2010 Mar 1;101(3):244-50.
7. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009 Feb;20(2):286-93.
8. Gultekin M, Velipasaoglu M, Aksan G, Dursun P, Dogan NU, Yuce K, et al. A third evaluation of tertiary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2008 Dec 1;98(7):530-4.
9. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2010 Mar;116(3):364-9.
10. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2010 May;117(2):330-5.
11. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, Schmidt SC, Neuhaus P, Lichtenegger W, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 Jan;18(1):49-57.
12. Hizli D, Boran N, Yilmaz S, Turan T, Altinbas SK, Celik B, et al. Best predictors of survival outcome after tertiary cytoreduction in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Jul;163(1):71-5.
13. Tang J, Liu DL, Shu S, Tian WJ, Liu Y, Zang RY. Outcomes and patterns of secondary relapse in platinum-sensitive ovarian cancer: implications for tertiary cytoreductive surgery. *Eur J Surg Oncol* 2013 Jul;39(7):786-91.
14. Dogan NU, Schneider A, Chiantera V, Dogan S, Dursun P. Tertiary cytoreduction in the setting of recurrent ovarian cancer (Review). *Oncol Lett* 2013 Sep;6(3):642-7.
15. Fanfani F, Fagotti A, Ercoli A, Gallotta V, Chiantera V, Restaino S, et al. Is There a Role for Tertiary (TCR) and Quaternary (QCR) Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer? *Anticancer research* 2015 Dec;35(12):6951-5.
16. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, Giuntoli R, 2nd, Gardner GJ, Cass I, et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecologic oncology* 2007 Feb;104(2):377-80.
17. Arvas M, Salihoglu Y, Sal V, Gungor T, Sozen H, Kahramanoglu I, et al. Tertiary Cytoreduction for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Multicenter Study in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2016;17(4):1909-15.
18. Kusumoto S, Konishi H, Okame S, Komatsu M, Shiroyama Y, Yokoyama T, et al. [Outcomes of Tertiary Debulking Surgery(TDS)for Re-Recurrent Ovarian Cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 2016 Mar;43(3):357-60.
19. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, Cibula D, Ayhan A, Liu D, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Annals of surgical oncology* 2013 Apr;20(4):1348-54.
20. Leitao MM, Jr., Kardos S, Barakat RR, Chi DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2004 Oct;95(1):181-8.
21. Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, Papanikolaou G, Pietzner K, et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *British journal of cancer* 2013 Jan 15;108(1):32-8.

Alopecia with long term use of erlotinib: A case report

Uzun süre Erlotinib kullanımı ile gelişen Alopesi: Bir olgu sunumu

Erdem Sen, İrem Öner, Özlem Ata
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilimdalı, Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 22.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.97658

ÖZET

Akciğer kanseri dünya genelinde erkek ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülen, her iki cinsiyette en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücre dışında ligand bağlanma ve hücre içi tirozin kinaz bölümleri olan transmembran glikoproteinlerdir. Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib gibi ajanlar EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz bölümü aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu ajanlar genellikle iyi tolere edilirler. Tedavi sırasında cilt toksisitesi olarak en sık cilt döküntüsü görülmektedir. Erlotinib tedavisi ile ilişkili alopesi görülebilen bir durumdur. İleri yaş, bayan hastalarda uzun süreli tedavi ile karşımıza çıkabilir. Skatrisyel ve skatrisyel olmayan alopesi şeklinde görülebilmektedir. Biz bu çalışmamızda erlotinib kullanımı ile ilişkili alopesi gelişen olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Erlotinib, Alopesi, EGFR

ABSTRACT

Lung cancer is the second most common cancer type in men and women worldwide, and the most frequent type of cancer that causes death in both sexes. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a transmembrane glycoprotein that has extracellular ligand binding and intracellular tyrosine kinase segments. Agents such as Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib inhibit the activation of the intracellular tyrosine kinase domain of EGFR. These agents are usually well tolerated. Skin rash is the most common skin toxicity during treatment. Alopecia related to erlotinib therapy is a condition that can be seen.. Elderly and female patients may be confronted with long-term treatment. It can be seen as a cicatricial and non-cicatricial alopecia. In this study, we tried to present our case that developing alopecia related to the use of erlotinib.

Keywords: Erlotinib, Alopecia, EGFR

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya genelinde erkek ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülen, her iki cinsiyette en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Akciğer kanserinin yaklaşık olarak % 85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır (1). Tanı genellikle ileri evrede konulmaktadır.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinlerdir. EGFR KHDAK, baş boyun, böbrek, meme, pankreas, kolon kanserlerinde tümör hücrelerince eksprese edilmektedir. EGFR ailesi yapısal

olarak benzer 4 reseptör tirozin kinaz proteininden oluşmaktadır: ErbB-1 (EGFR), ErbB-2 (HER-2), ErbB-3 (HER-3), ErbB-4 (HER-4) (2). EGFR tümör büyümesinde ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. KHDAK'de EGFR %40- 80 oranında eksprese edilmektedir (3).

EGFR sinyal iletimi hücre dışı bölüme ligand bağlanması önlenerek (monoklonal antikorlar yolu ile) veya hücre içi tirozin kinaz bölümü inhibe edilerek (tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile) baskılanmaya çalışılmaktadır. Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib gibi ajanlar ile EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz bölümü aktivasyonu inhibe edilmektedir. EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir. EGFR'lerin epidermis, kıl

folikülü ve sebase bezlerde yoğun eksprese edilmesi nedeniyle, EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda en sık gözlenen yan etki dermatolojik yan etkilere dir. Özellikle akneiform erupsiyonlar, deri kuruluğu, eritematöz ve egzematize lezyonlar, tırnak değişiklikleri, kıllarda ve saçlarda değişiklikler gözlenmektedir(4).

Biz bu çalışmamızda erlotinib kullanımı ile ilişkili alopesi gelişen olgumuzu sunduk.

OLGU SUNUMU

5 yıl öncesinde yüzeysel mesane malign neoplazmi tanısı olan hastanın kontrol amaçlı çekilen toraks BT tetkikinde sağ akciğer parankiminde çok sayıda en büyüğü 1.5 cm'lik nodüller saptandı. Yapılan biyopsi sonucunda KHDAK (adenokarsinom) tanısı konuldu. Evreleme tetkiklerinde paryetal plevrada metastaz ile uyumlu nodüler lezyonlar saptandı. Yapılan biyopsi akciğer adenokarsinomu metastazı olarak rapor edildi. Evre 4 kabul edilen hastaya ilk sıra kemoterapi tedavisi verildi. 3. Kür sonunda yanıt değerlendirilmesinde stabil yanıt elde edildi. EGFR mutasyon analizi istendi. Tetkik sonucunda exon 19'da delesyon saptandı. Hastanın EGFR'de driver mutasyonu olması, 3 kür kemoterapi sonucunda stabil yanıt elde edilmesi nedenleri ile erlotinib tedavisine (150 mg/gün) geçildi. Kemoterapi tedavisi ile alopesi gelişen hastanın kemoterapi tedavisinin kesilmesinden 2 ay sonra, erlotinib tedavisi altında iken alopesisi düzeldi. Hastada anti EGFR tedavisinde tipik olarak gözlenen akneiform erupsiyonlar görülmedi. Sonraki takiplerinde stabil hastalık bulguları olması, tedavi kesilmesini gerektirecek toksisite de olmaması nedeni ile tedaviye devam edildi. Erlotinib tedavisinin 18. ayında ise kontrollerde hastada scalp'te grade 2 üzeri eritemli, yer yer krutlu alopesi gelişti (Resim 1). Hasta dermatoloji bölümü ile konsülte edildi. Hastadan scalp'ten alınan örneklerde mikolojik veya bakteriyolojik etken saptanmadı. Hormonal, vitamin ve mineral tetkikleri normal saptandı. Alopesi yapabilecek ek bir ilaç kullanımı yoktu. Trikotillomani veya travma öyküsü yoktu. Hasta scalp'ten biyopsi yapılmasını kabul etmedi. Topikal steroid, antihistaminik, oral antibiyotik tedavileri verildi. Erlotinib tedavisine de ara

verildi. Lezyonları lokal olarak gerileyen hastaya erlotinib tedavisi tekrar başlandı. Takiplerinde alopesi düzelmedi. Hastada halen stabil hastalık bulguları mevcut. Tedavisi halen devam ediyor. Hastamız yaklaşık olarak 3 yıldır erlotinib tedavisi alıyor. Tedavisi devam ederken ara ara scalp'te grade 1-2 üzeri krutlu, eritemli cilt lezyonları geliyor. Topikal tedaviler ve ilaca ara verilmesi ile lezyonları geriliyor.

TARTIŞMA

EGFR cilt dokusunda epidermal büyümede, ultraviyolenin neden olduğu hasara karşı korunmada, inflamasyonun baskılanmasında, yara iyileşmesinde, yapısal bütünlüğün ve homeostazın sağlanmasında önemli görevleri bulunmaktadır (5). EGFR en sıklıkla epidermin bazal ve suprabazal tabakalarında ve kıl folikülü kılıfında proliferen olan keratinositlerde eksprese edilir (6). EGFR inhibisyonu keratinosit çoğalmasının, farklılaşmasının, migrasyonunun bozulmasına ve keratinositlerin birbirleriyle olan bağlantılarında değişikliğe neden olur (7). EGFR saç folliküllerinde gelişen inflamasyonun rezolüsyonunda önemli rol almaktadır. Saç follikülünde EGFR inhibitörü tedavisi ile ilişkili gelişen destrüksiyonun, inflamatuvar infiltrasyonun patogeneğinde bu mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir (8). Anti EGFR tedavisinin saç gelişiminde anagen fazına etki ederek toksisite oluşturduğu gösterilmiştir (9).

EGFR TKİ tedavisi sırasında cilt toksisitesi sık karşımıza çıkan klinik bir durumdur. En sık görülen cilt toksisitesi deri döküntüleridir (10). EGFR TKİ tedavisi ile ilişkili saç toksisiteleri de görülebilmektedir. Sıklıkla scalp'te kıvrıkcık, daha ince ve kırılğan saçlar görülmektedir. Ayrıca kaş ve kirpiklerde kıvrılma ve trikomegali, yüzde hipertrikoz görülebilmektedir. Bu değişikliklerin görülme zamanı farklılık göstermektedir. EGFR inhibitörü tedavisi başlangıcından 7-10 hafta ile aylar sonrasında görülebilmektedir (11). Bizim vakamızda EGFR TKİ ile ilişkili belirgin bir cilt toksisitesi gelişmeden, kemoterapi tedavisi kesilmesi sonrasında alopesisi düzelen hastada erlotinib tedavisinin 18. ayında tekrar alopesi meydana geldi.

Alopesi genellikle skatrisyel ve skatrisyel olmayan tip olarak sınıflandırılmaktadır. Skatrisyel alopesi scalpin inflamasyonu, kalıcı saç kaybı ile karakterizedir. Skatrisyel olmayan alopeside ise saç follüküllerinde inflamasyon, destrüksiyon beklenen bir bulgu değildir. Bizim olgumuzda takiplerinde alopesi daha öncesinde kemoterapi tedavisi sonrasında olduğu gibi düzelmedi. Hastaya biyopsi yapılamadı bu nedenle saç follüküllerinde inflamatuvar infiltrasyon, fibrosis bulgusu gösterilemedi.

EGFR hedefli tedaviler ile ilişkili cilt toksisitesi (rash,akneiform erupsiyon) gelişen hastaların ortalama sağkalımları, gelişmeyenlere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir(5). Alopesi gelişen hastalarda sağkalım farkı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Literatür incelendiğinde EGFR TKİ tedavileri ile ilişkili hem skatrisyel, hemde skatrisyel olmayan alopesi olguları rapor edilmiştir. Olgular incelendiğinde hastaların yaşlı ve bayan cinsiyet olduğu, genellikle akciğer kanseri nedeni ile tedavi

aldıkları görülmektedir. Olgularda genellikle enfeksiyöz neden saptanmadığı bildirilmiştir. Tedavi ve alopesi gelişme süresi bakımından incelendiğinde olgularda alopesi tedavi başlangıcından 2 hafta ile 3 yıl sonrasında görüldüğü bildirilmiştir (12-16). Bizim olgumuzdaki özellikler literatür verileri ile uyumlu idi. Enfeksiyöz neden gösterilememesine rağmen oral antibiyotik tedavisi sürece katkı sağlamıştır.

Erlotinib EGFR'yi hedefleyen TKİ bir ilaçtır. Sürücü mutasyonu olan KHDAK olgularında tedavide sık kullandığımız bir ajandır. Cilt toksisiteleri bu tedavinin önemli yan etkileridir. Erlotinib tedavisi ile ilişkili alopesi nadir görülen bir toksisitedir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Alopesi EGFR'yi hedefleyen TKİ tedavisi alan olgularda göz önünde bulundurulması gereken bir toksisitedir.

Conflict of interest: None



Resim 1: A,B,C: Erlotinib tedavisinin 18. ayında gelişen scalpte eritemli, krutlu, skatrisyel alopesi alanları görülmektedir. Hastaya topikal tedavi amaçlı steroid içeren krem verilmiştir. Resimler topikal tedavi sonrasında çekilmiştir. Lezyonlar normalde akıntılı değildir.

REFERANSLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics 2011, The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212-236.
2. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2787-2799.
3. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10 (12): 4227-4232.
4. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:514-7.
5. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12 (5):610-21.
6. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol* 2009;4 (2):107-19.
7. Tsimboulis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, et al. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer* 2009;10 (2):106-11.
8. Heck DE, Laskin DL, Gardner CR, Laskin JD. Epidermal growth factor suppresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes: potential role for nitric oxide in the regulation of wound healing. *J Biol Chem* 1992; 267:21277-80.
9. Mak KK, Chan SY: Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle. *J Biol Chem* 2003; 278 (28): 26120-26126.
10. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6 (7):491-500.
11. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55 (4):657-670.
12. Pongpudpunth M, Demierre MF, Goldberg LJ: A case report of inflammatory nonscarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Cutan Pathol* 2009; 36 (12): 1303-1307.
13. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC: Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008; 144 (11): 1524-1525
14. Costa DB, Kobayashi S, Schumer ST: Erlotinib-associated alopecia in a lung cancer patient. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (12): 1136-1138.
15. Graves JE, Jones BF, Lind AC, Heffernan MP: Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2): 349-353.

Trichomegaly associated with panitumumab: Case report

Panitumumab İlişkili Trikomegali: Olgu Sunumu

Yakup Ergün, Mutlu Doğan, Öznur Bal, Ozan Yazıcı, Gökhan Uçar, Nurullah Zengin

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:21.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:05.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.83097

ÖZET

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri, malign epitelyal tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların kullanımında en sık gözlenen yan etki cilt toksitesi iken trikomegali nadir görülen bir yan etkidir. Burada, metastatik kolon karsinomu nedeniyle panitumumab kullanan ve trikomegali gelişen 48 yaşındaki kadın olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: panitumumab, trikomegali, kolorektal karsinom

ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors are widely used in the treatment of malignant epithelial tumors. Trichomegaly is a rare side effect while skin toxicity is the most common side effect of using these agents. In here, a 48-year-old female with trichomegaly using panitumumab due to metastatic colon carcinoma was presented in the literature.

Keywords: panitumumab, trichomegaly, colorectal carcinoma

GİRİŞ

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), ErbB ailesine ait bir transmembranöz glikoproteindir. EGFR sinyal yolağı hücre farklılaşması ve proliferasyonun yanı sıra apoptozisin düzenlenmesinde önemlidir (1). Kıl folikülünün dış kısmında bulunan kıl kılıfındaki keratinositlerde de bulunan EGFR anagen fazının başlamasının yanı sıra bitmesinde ve kıl büyümesinde önemli bir rol oynar. EGFR sinyalinin baskılanması anagenden telogene geçişi engeller ve disorganize kıl folikülü oluşumu ile sonuçlanır (2).

Panitumumab saf humanize IgG2 monoklonal antikor olup RAS mutasyonu olmayan metastatik kolorektal karsinomda etkin bir ajandır (3) Anti EGFR ajanların en sık görülen yan etkisi olan cilt toksitesi EGFR monoklonal antikor tedavisi için prediktif bir faktördür (4) Panitumumab alan hastalarda akneiform döküntü, kserozis, paronişi gibi dermatolojik yan etkilerle sıklıkla görülürken Panitumumab ilişkili kirpik uzaması (trikomegali) literatürde vaka bildirimleri

şeklinde bildirilmiştir (5). Burada, panitumumab ilişkili trikomegali ve hipertrikozis gelişen 48 yaşındaki kadın olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

48 yaşında kadın hasta karın ağrısı şikayetiyle dış merkezde Acil Servis'e başvurmuş. Tetkikler sırasında adneksiyal kitle saptanarak operasyona alınan hastanın peroperatif değerlendirmesinde sigmoid kolonda da kitle izlenmesi üzerine jinekolojik olarak planlanan cerrahiye sol hemikolektomi de eklenmiş. Patoloji sonucu; Kolon Orta Derece Differansiye Adenokarsinom; omentum, mesane, her iki over, apendikte metastaz ile uyumlu gelmesi üzerine hasta merkezimize yönlendirilmiş. Başvuru anında fizik muayenede anlamlı patoloji izlenmeyen hastanın torako-abdominal bilgisayarlı tomografisinde; karaciğer ve dalakta multipl metastaz izlendi. K-RAS, N-RAS ve BRAF mutasyonu izlenmeyen hastaya evre 4 kolon kanseri tanısıyla hastaya FOLFOX (oksalipatin, 5FU, lökovorin) ve panitumumab

başlandı. Altı hafta sonra özellikle çene bölgesinde belirgin olmak üzere vücutta kıllanma artışı, sonraki uygulamaları takiben de kirpiklerde belirgin uzama görüldü. Fizik muayenede; yüz bölgesinde akneiform döküntü, erkek tipinde kıllanmada artış, kaşlarda kalınlaşma ve kirpikler ise bilateral kalın, düzensiz, anormal uzun izlendi (Resim 1, 2). Laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anormallik izlenmedi. Trikomegaliye yönelik tedavi periyodik kısaltma dışında ek bir öneride bulunulmadı. FOLFOX-panitumumab tedavisi ile parsiyel yanıt elde edilen hastanın tedavisine ve takibine devam edilmektedir.



Figür 1: Kaş ve kirpiklerde uzama



Figür 2: Yanak ve çenede erkek tipi kıllanma artışı

TARTIŞMA

Trikomegali, kirpiklerin anormal büyümesi ve uzaması olarak tanımlanmaktadır. EGFR inhibitörleri ile ilişkili trikomegali, karakteristik olarak uzun, kıvrıkcık kirpiklerle karakterizedir. Kaşlar kalınlaşır, bazen lateral incelme eşlik eder, nadiren kaşlar lateral periorbital alana yayılır veya orta hatta birleşebilir (2). Trikomegaliye sebep olan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir (6). Literatürde anti-EGFR ajanlarla (setuksimab, erlotinib gibi) ilişkili trikomegali olguları vaka serileri şeklinde sunulmasına rağmen panitumumab ile ilişkili trikomegali oldukça nadirdir (7-9).

Anti EGFR ile ilişkili trikomegali genellikle kozmetik problem dışında sorun yaratmayan, hafif seyirli bir yan etkidir. Ancak, bazı vakalarda kornea ülserine yol açacak kadar ileri düzeyde olabilir (10) Bu durum hem ciddi göz komplikasyonlarına hem de komplikasyon nedeniyle tedaviye ara verilmesi veya kesilmesine bağlı olarak kanser tedavisinin aksamasına neden olabilir. Kozmetik olarak periyodik kısaltma önerilebilir. Biz de hastamıza periyodik kısaltma önerdik. Daha komplike vakalar dermatoloji ve göz hastalıkları uzmanı ile birlikte multidisipliner olarak değerlendirilmelidir (10). Daha önce de vurgulandığı üzere cilt toksitesi anti-EGFR tedaviye yanıt açısından prediktif olarak kabul edilmektedir ancak trikomegalinin prediktif değeri için yeterli veri bulunmamaktadır. Köksal UI ve arkadaşları setuksimab uygulanan dört vakanın sunulduğu makalelerinde trikomegalinin prediktif olmadığını belirtmişlerdir (7). Ancak, trikomegalinin prediktif değeri için daha çok sayıda hasta içeren prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde trikomegalinin geri dönüşlü olduğu ve genellikle tedavi kesildikten sonra 1-2 ay içerisinde gerilediği bildirilmiştir (8,9).

Sonuç olarak; trikomegali anti-EGFR tedavi sırasında nadir görülen bir yan etkidir. Genellikle hafif seyirli olup tedavi gerektirmemektedir. Komplike vakalar göz hastalıkları ve dermatoloji uzmanlarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Trikomegaliye sebep olan ilaçlar

Trikomegaliye sık neden olan ajanlar	<u>EGFR-monoklonal antikorlar</u> - setuksimab <u>Tiozin kinaz inhibitörleri</u> - erlotinib <u>Prostaglandin analogları</u> - bimatoprost - latanoprost
Trikomegaliye nadir neden olan ajanlar	<u>EGFR-monoklonal antikorlar</u> - panitumumab <u>Tiozin kinaz inhibitörleri</u> - gefitinib <u>Diğerleri</u> - interferon-alfa - siklosporin - takrolimus - zidovudin

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

REFERANSLAR

1. Seshacharyulu P et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. 2012 Jan; 16(1): 15–31.
2. Kılıç A. Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor and Dermatological Side Effects. Turk J Dermatol 2012; 6: 168-74.

3. Wells A. Panitumumab, a Monoclonal Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody in Colorectal Cancer: Another One or the One?. Clin Cancer Res 2007;13(16):4664-4666.
4. Petrelli F et al. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. Target Oncol. 2013 Sep;8(3):173-181.
5. Hofheinz RD et al. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Jun; 114:102-113.
6. Paul LJ et al. Eyelash trichomegaly: Review of congenital, acquired, and drug-associated etiologies for elongation of the eyelashes. Int J Dermatol 2012; 51:631-46.
7. Koksall UI et al. Trichomegaly Induced by Cetuximab: Case Series and Review the Literature. Am J Ther. 2016 Sep-Oct;23(5):e1226-9.
8. Wang SB et al. Eyelash trichomegaly following treatment with erlotinib in a non-small cell lung cancer patient: A case report and literature review. Oncol Lett. 2015 Aug; 10(2): 954–956.
9. L.G.T. Morris et al. Eyelash trichomegaly secondary to panitumumab therapy. Curr Oncol. 2011 Jun; 18(3): 145–146.
10. Lane K et al. Erlotinib-associated trichomegaly. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2007 Jan-Feb;23(1):65-6.
11. Zhang G et al. Acquired trichomegaly and symptomatic external ocular changes in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. Cornea. 2007;26:858–60.

Ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumor: A case report

Benign filloïd tümörden gelişen duktal karsinoma in situ, bir vaka sunumu

Ali İmran Küçük¹, Havva Belma Koçer¹, Şahin Erdem², Ali Bal¹, Güner Çakmak¹, Adem Şentürk¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Sakarya

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:02.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:19.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.08769

ÖZET

Filloïd tümör (FT), tüm meme tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir fibroepitelyal neoplazmdır ve fibroepitelyal neoplazmların % 2-3'ünü oluşturur. FT'nün malign transformasyonu genellikle stromal komponentin de gerçekleşir ve epitelyal komponentde malign transformasyon nadiren görülür. DCIS, LCIS veya invaziv tümörler nadiren de olsa epitelyal komponent kaynaklı olabilir. Biz benign bir FT'de ortaya çıkan duktal karsinoma in situ (DCIS) olgusunu sunuyoruz. 38 yaşında multipar kadın hasta, sol meme üst dış kadranda sınırları belirsiz, düzensiz şekilli, sert, palpabl bir kitle şikayetiyle başvurmuş. Bu kitleden poliklinik koşullarında, ultrason eşliğinde kor biyopsi yapıldı ve biyopsi sonucu DCIS komponenti içeren benign FT olarak geldi. Hastaya segmental mastektomi uygulandı. Patoloji sonucu, duktal karsinoma in situ (DCIS) ile birliktelik gösteren benign filloïds tümör şeklinde geldi. DCIS, epitelyal komponentin geniş bir alanı (epitelyal komponentin % 70'i) içinde gözlemlendi. Cerrahi sınır tümörden 1 mm uzaktaydı. Hastaya re-eksizyon uygulandı, ancak cerrahi sınır yakın geldi, bu nedenle hastaya implant rekonstrüksiyonu ile subkutan mastektomi uygulandı. Büyük boy filloïd tümörler, Malign filloïd tümörler veya epitelyal tümör içeren filloïd tümörler, onkoplastik cerrahi teknikleri ile negatif cerrahi sınırla rezeke edilebilir. Böylece, filloïd tümörlerde onkolojik ve kozmetik olarak başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Filloïd tümör, Duktal Karsinoma İn situ, Onkoplastik Cerrahi

ABSTRACT

Phyllodes tumor (PT) is a rare type of biphasic fibroepithelial neoplasm that accounts for <1% of all breast tumours and represents 2-3% of fibroepithelial neoplasms. Malignant transformation of PT usually occurs in the stromal component, and is rare in the epithelial component. DCIS, LCIS or invasive tumors might be due to epithelial component. We report a case of ductal carcinoma in situ (DCIS) occurring with in a benign PT. A 38-year-old multipar woman applied to an other medical center with complaints of a firm, palpable, irregularly-shaped lump with an ill-defined margin in the outer upper quadrant of the left breast. An ultrasound-guided core biopsy of this lump was done on an outpatient basis and the biopsy findings were benign PT with a DCIS component. The patients has undervent segmental mastectomy. The pathology results were benign phyllodes tumor with Ductal Carcinoma In situ (DCIS). DCIS was also observed in a wide area of epithelial component (70% of epithelial component). The surgical margin were 1 mm away from the tumor. The patients had re-excision operation, however the surgical margin was still closed the margin so the patient had subcutaneous mastectomy with implant reconstruction. Large sized phyllodes tumors, malign phyllodes or epithelial tumors within phyllodes tumor can be resected with negative surgical margin with oncoplastic surgery techniques. Thus, it is possible to obtain successful results both in oncologic and cosmetically in phyllodes tumors.

Keywords: Phyllodes tumor, Ductal Carcinoma İn situ, Oncoplastic Surgery

INTRODUCTION

Phyllodes tumor (PT) is a rare type of biphasic fibroepithelial neoplasm that accounts for <1% of all breast tumours and represents 2-3% of

fibroepithelial neoplasms (1,2). PT is classified as benign, borderline or malignant, with approximately 10% of PT being malignant. It is a combined fibroepithelial tumor in which the mesenchymal, or stromal, component is more hypercellular than an adenofibroma.

Assessment of malignant potential of cystosarcomas traditionally has been based on the microscopic features of the stromal cells, which may appear entirely innocuous in some tumors and unequivocally sarcomatous in others. Malignant transformation of PT usually occurs in the stromal component, and is rare in the epithelial component. DCIS, LCIS or invasive tumors might be due to epithelial component. The tumors may be small or very large, ranging in size from 1 to 45 cm (3). Surgery is considered the standard treatment for PT (4). To the best of our knowledge, only nine cases of benign phyllodes tumors with ductal carcinoma in situ have been reported in the literature. We report a case of ductal carcinoma in situ (DCIS) occurring with in a benign PT in a 38-year-old woman.

CASE PRESENTATION

A 38-year-old multipar woman applied to an other medical center with complaints of a firm, palpable, irregularly-shaped lump with an ill-defined margin in the outer upper quadrant of the left breast. The tumor was presented as 7 cm benign lump in the left upper outer quadrant, fairly mobile and not attached to any underlying structures or overlying skin. Axillary examination was normal. An ultrasound-guided core biopsy of this lump was done on an outpatient basis and the biopsy findings were benign PT with a DCIS component.

The patient underwent local excision with a 1 cm margin from tumor edge. The macroscopic examination revealed a hard elastic mass, which was encapsulated by thin fibrous tissue. The overall size of the PT was 6x5 cm. A histopathological examination showed that the tumor had two components; epithelium and stroma (Fig. 1). In stroma, no necrosis or haemorrhage was identified. The mitotic index was very low (1-3 x 10 hpf) and the tumour was classified as a benign PT. DCIS was also observed in a wide area of epithelial component (70% of epithelial component) (Fig.2). The results of immunohistochemical staining of the DCIS cells were as follows; Estrogen receptor positive (70%), progesterone receptor positive (90%) and HER-2 positive (scor3) and 1 mm from tumor edge. The patient applied our clinic with these results. We decided to reexcision in order to get tumor free margins and axillary sentinel lymph node (SLN) biopsy.

Frozen SLN biopsy result was negative. Re-excision pathology report was high grade DCIS with wide comedo-necrosis and DCIS was 1 mm away from posterior surgical margin and 1 mm away from inferior surgical margin. DCIS areas were common in the left breast, second segmental mastectomy has resulted with bad cosmesis (Fig.3). So as we discussed in the our multi-disciplinary meeting, the patient underwent subcutaneous mastectomy with prosthesis reconstruction and right breast reduction mammoplasty at the same operation (Fig-4). After this operation, pathology result was fibrocystic changes.

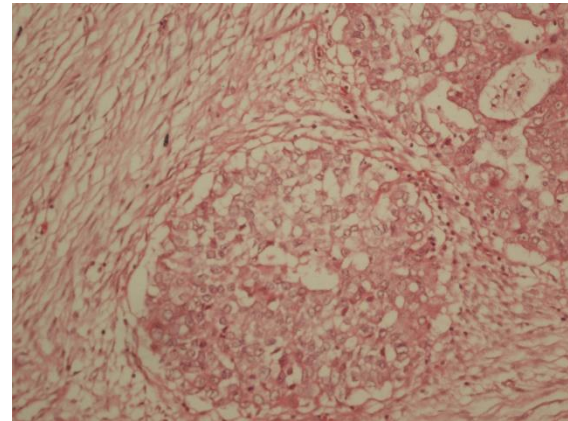


Figure 1: Phyllodes tumor epithelial and stromal component (20X).

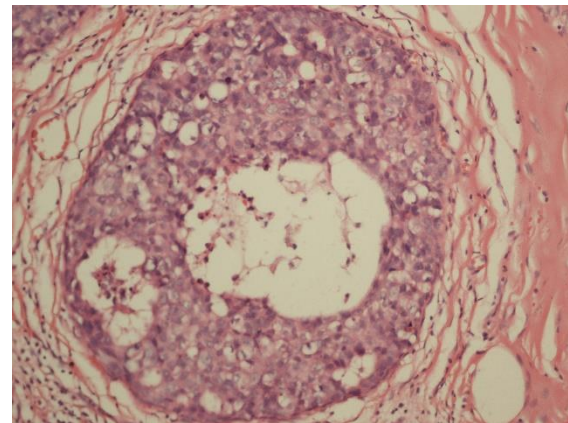


Figure 2: High grade DCIS (20X)



Figure 3: After the re-excision, the cosmetic results of patient



Figure 4: The patients cosmetic results at postoperative 6 months after left subcutaneous mastectomy with implant reconstruction and right mamoplasty operation.

DISCUSSION

Phyllodes tumors are most common between the ages of 40 and 50 years and can sometimes present just like fibroadenoma. They have the tendency to grow rapidly and are broadly classified into three distinct groups; benign, borderline and malignant(5). The epithelial component of phyllodes tumors may show a range of metaplastic and proliferative changes (6). Sawyer et al. showed hyperplasia in the epithelial component of PT in 60% in their cases (7). In our case; high grade DCIS was seen in 70 % of the epithelial component. The epithelial component as well as the stromal component should be carefully examined pathologically in phylloid tumors.

As carcinoma within a PT is very rare, treatment and follow- up of these cases are not standardized. It is recommended that the treatment be customized in each case based on whether there is an invasive component,

affected lymph nodes or distant metastases, and that the carcinomatous component be treated independently of the PT(8,9). Axillary lymph node dissection is not part of the standard treatment for phyllodes tumors as lymph node spread is rare. Also, lymph node metastases associated with a carcinoma, within a PT, are extremely rare; to our knowledge, only two cases have been reported (10,11). The prognosis for cases of carcinoma within benign PT is generally favorable; however, the prognosis for a malignant phyllodes tumor may be more guarded (12).

To the best of our knowledge, until the present case study, there had been only nine such reported cases of benign phyllodes with ductal carcinoma in situ. Leong and Meredith, reported first ever case in 1980 of a 49-year-old woman having ductal carcinoma in situ arising in benign phyllodes tumor (6). Only one younger case of 19 years of age with DCIS arising in benign PT of breast has been reported before (13). A case reported non invasive ductal carcinoma arising in malignant PT in a 75-year-old lady (9). In a reported case of high grade invasive ductal breast cancer within a malignant PT in a 70-year-old woman and another case of invasive ductal carcinoma in a borderline PT with isolated carcinoma cells in the sentinel lymph node of a young woman (12,13). Neto et al., noticed an interesting case of synchronous coexistence of benign PT in one breast and invasive carcinoma in the other breast in a 66-year-old multiparous lady (14). However, reported cases of benign PT with invasive or noninvasive ductal carcinoma are much rarer Nio and coworkers described a case of DCIS arising within a benign PT in a 53-year-old female (15). Similarly, our case is one of those rare cases showing features of DCIS in a case of PT.

A variety of therapies were applied to various cases. These are local excision, oncoplastic surgery and local radiation therapy, mastectomy, and axillary lymph node dissection. It appears that oncoplastic surgery, mastectomy or local excision was selected according to the size of phyllodes tumor. Large sized phyllodes tumors, malign phyllodes tumors and epithelial tumors within the phyllodes tumors can be resected with negative surgical margin with oncoplastic surgery techniques. Thus, it is possible to obtain

successful results both in oncologic and cosmetically in phyllodes tumors.

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. Yamaguchi R, Tanaka M, Kishimoto Y, Ohkuma K, Ishida M and Kojiro M: Ductal carcinoma in situ arising in a benign phyllodes tumor: Reprt of a case. *Surg Today*; 2008 38:42-45.
2. Padmanabhan V, Dahlstrom JE, Chong GC and Bennett G: Phyllodes tumor with lobular carcinoma in situ and liposarcomatous stroma. *Pathology* 29: 1997, 224-226.
3. Moinfar F. Biphasic tumors. In: Moinfar F, editor. *Essential of Diagnostic Breast Pathology: A Practical Approach*. New York, NY: Springer; 2007, 320-50, pp.
4. Schwickerath J, Blessing MH and Wolff F: A rare clinical manifestation of a combination tumor of cystosarcoma phyllodes malignum and an intraductal cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52: 1992, 557-559 (In German).
5. F. C. Koerner, Phyllodes tumor, in: F. C. Koerner (Ed.), *Diagnostic Problems in Breast Pathology*, Saunders, Elsevier, Philadelphia, PA; 2009, 329-341, pp.
6. A. S. Leong, D. J. Meredith, Tubular carcinoma developing within a recurring cystosarcoma phyllodes of the breast, *Cancer* 46, 1980; 1863-1867.
7. Sawyer EJ, Hanby AM, Rowan AJ, Gillett CE, Thomas RE, Poulsom R, et al. The Wnt Pathway, epithelial-stromal interactions, and malignant progression in phyllodes tumors. *J Pathol*. 196 (4): 2002; 437-44.
8. Chopra S, Muralikrishnan V, Brotto M. Youngest case of ductal carcinoma in situ arising a benign phyllodes tumor: A case report. *Int J. of Surgery*. 2016, 67-69.
9. Macher- Goeppinger S, Marme F, Goeppert B, Penzel R, Schirmacher P, Sinn HP, et al. Invasive ductal breast cancer within a malignant phyllodes tumor: Case report and assessment of clonality. *Hum Pathol*. 2010;41: 293-6.
10. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirato M, Souda S, et al. A case of noninvasive ductal carcinoma arising in malignant phyllodes tumor. *Breast Cancer*. 2006; 13: 89-94.
11. Parfitt JR, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
12. Korula A, Varghese J, Thomas M, Vyas F, Korula A. Malignant phyllodes tumor with intraductal and invasive carcinoma and lymph node metastasis. *Singapore Med J*. 2008;49: e318-21.
13. Colakoglu MK, Yenidogan E, Akgul GG, Irkkan SC, Ozdemir Y, Gulcelik MA, et al. In Situ Ductal Carcinoma Arising in Benign Phyllodes Tumor in 19-Year Old Patient : A Case Report. *J Breast Health*. 2014;10(4): 239-41.
14. Neto GB, Rossetti C, Souza NA, LA Fonseca F, Azzalis LA, Junqueira VB, et al. Coexistence of benign phyllodes tumor and invasive ductal carcinoma in distinct breasts: Case report. *Eur J Med Res*. 2012;17:8.
15. Nio Y, Iguchi C, Tsuboi K, Maruyama R. Ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumor: A case report with a review of the literature. *Oncol Lett*. 2011;2:223-8

An uncommon cause of acute abdomen: gastric duplication cyst

Akut batının nadir bir sebebi: gastrik duplikasyon kisti

Gökhan Demiral¹, Berat Dilek Demirel²

¹Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Rize

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 23.11.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.82621

ÖZET

Gastrik duplikasyon kistleri gastrointestinal sistemin nadir konjenital anomalilerindendir. Hastaların çoğu kusma, iştahsızlık ve beslenme bozukluğu ile başvurur. Olguların yarısı ilk yaş içerisinde tanı alır. Bu çalışmada akut batin sebebi ile başvuran ve gastrik duplikasyon kisti saptadığımız on yaşında ki bir olgu sunulmuştur. Çocuklarda nadir görülen gastrik duplikasyon kistlerinin akut batin nedeni olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik duplikasyon kisti, akut batin, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Gastric duplication cyst is a rare congenital anomaly of the gastrointestinal system. Patients are mostly presented with vomiting, anorexia and malnutrition. Half of the cases are diagnosed in the first year of life. In this study, we report a 10 year old girl with gastric duplication cyst that was presented as acute abdomen.

Keywords: Gastric duplication cyst, acute abdomen, differential diagnosis

INTRODUCTION

Gastric duplication cyst (GDC) is a congenital anomaly of the gastrointestinal tract. Some clinical findings emerge according to the location of the cyst. Patients mostly present with vomiting, anorexia and malnutrition. Half of the cases are diagnosed in the first year of life (1). It may very rarely reported in adults if it remains asymptomatic on previous years (2). GDC may be presented with intracystic bleeding, ulceration, infection, mechanical obstruction and malignancy (3,4). In this study we present a ten years old girl who was operated as acute abdomen and pathologically reported as GDC.

CASE REPORT

Ten-year-old cachectic girl (23 kg; 3-10 % percentiles) was admitted to the emergency department with vomiting and abdominal pain increasing in severity for the last three days. It was learned from anamnesis that she was unable to gain weight since infancy. Diffuse abdominal tenderness, defense and rebound were observed on physical examination. On routine laboratory tests high leukocyte count [14,56 (4,5-12 μ L)]

and high CRP [12,1 (0-0,5 mg/Dl)] levels were observed. Other parameters were within normal limit. On radiological evaluation with abdominal ultrasonography (USG) and computerised tomography (CT) a 7 cm in diameter thick-walled mass lesion was defined in the medial neighborhood of the liver (Figure 1). Patient was decided to underwent surgery for acute abdomen and informed consent was taken from parents. Laparotomy was performed through upper midline incision. At laparotomy a 7x5x5 cm in diameter infected, partially necrotised and purulent material containing solid mass lesion was detected in gastric antum with indistinct boundaries (Figure 2,3). The mass lesion and adjacent partial gastric mucosa was resected with clear surgical margins (Figure 4). The nasogastric drainage tube was withdrawn and oral feeding with liquids was allowed on 3rd postoperative day. She was discharged without any problem on the sixth day. Histopathological examination was reported as gastric duplication cyst with heterotopic pancreas tissue around the mass (Figure 5). Six months later on control examination the patient was observed as weight

gained (28 kg; 10-25 % percentiles) and without any complaint.

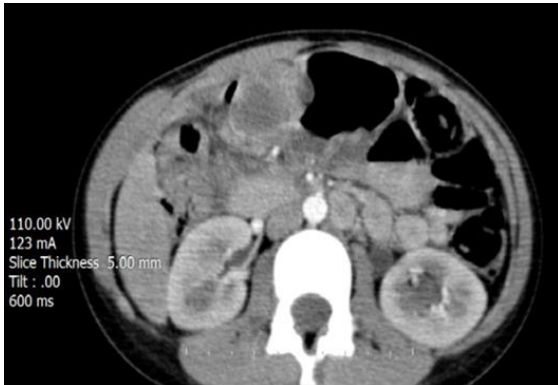


Figure 1: GDC is located on medial neighborhood of the liver on abdominal computurised tomography (GDC: Gastric duplication cyst).

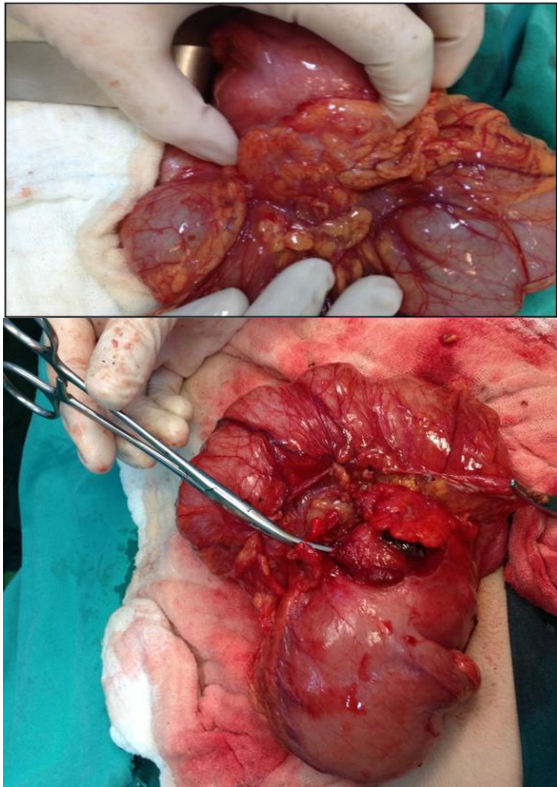


Figure 2-3: GDC as an infected, partially necrotised and purulent material containing solid mass on antrum of stomach

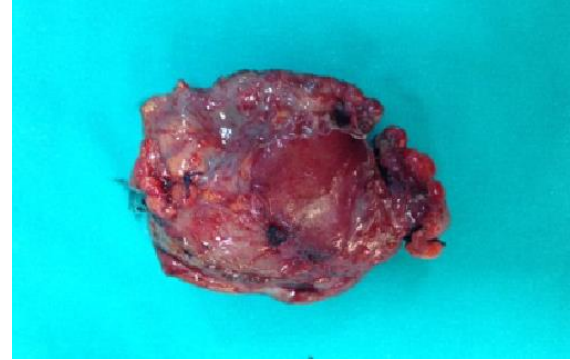


Figure 4: Macroscopically GDC

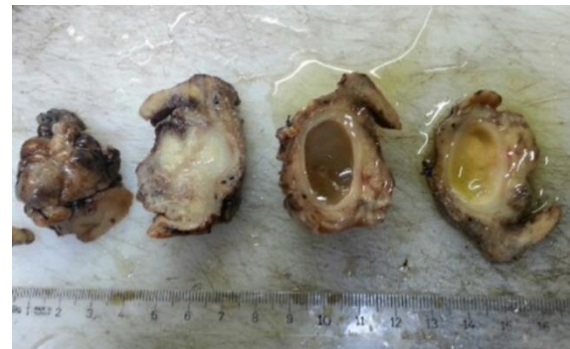


Figure 5: Pathological cross sectional appearances of GDC.

DISCUSSION

Gastrointestinal duplication cysts are rare congenital anomalies and usually affect small intestine (45 %) and esophagus (19 %) (5,6). Its frequency in autopsy studies is 1/4500 (7). The incidence of GDC among all gastrointestinal duplications is 4 % (6,8). It is commonly located on greater curvature (9) as it was in our case. The patients are mostly diagnosed in the first few years of life with abdominal pain, vomiting, weight loss and palpable abdominal mass or other gastrointestinal obstruction signs (1,8,10). Adult patients are usually asymptomatic or admitted with nonspecific symptoms (11). The clinical presentation depends on the location of the mass (1). The disease may mimic hypertrophic pyloric stenosis in adults. Also the patients may be hospitalised due to acute bleeding of the cyst or with pancreatitis (4,10,12). In a 83 patients study, Pruksapong et al. reported a palpable abdominal mass in 55 patients (66.2%) and vomiting in 53 patients (63.8%) (13). Our case was admitted with abdominal pain, vomiting and cachexia. On physical examination it was also compatible with acute abdomen. There were only a few

cases in the literature review presented with acute abdomen.

In some adults; GDC may be detected incidentally during upper gastrointestinal system endoscopy, endoscopic USG or other intraabdominal investigation processes (9,14,15). Due to the limited number of cases it has not yet become obvious what kind of evidences can help us to detect the disease in early stage. Most of the cases can not be diagnosed preoperatively (7). Our case was also considered as delayed gastric perforation or intraabdominal mass preoperatively.

In differential diagnosis gastric tumors, pancreatic mucinous and cystic tumors, pancreatic pseudocysts, cystic masses of adjacent organs, gastrointestinal stromal tumors and neuroendocrine tumors should be considered (5,8). GDCs are sometimes diagnosed incorrectly as adrenal masses due to the anatomical proximity of the adrenal glands (5,11).

CT is helpful in determining the size of the cyst and the relationship with the neighboring organs (5). CT indicates the GDC as in oval or round shaped, smooth bordered, water or soft tissue density, homogeneous and low density lesion. The contrast agent and calcifications can be seen on cystic wall (2). The mass lesion was described as thick walled on abdominal CT in our case. Endoscopic USG and magnetic resonance imaging (MRI) may be performed on undiagnosed cases in case of difficulty in diagnosis. Hyperintense pattern is expected on T1 and T2 weighted MRI examination depending on rich protein content (2). CT-guided needle biopsy may be preferred preoperatively in some cases although its sensitivity is not satisfactory (2). Histopathological examination is still the most basic process for definitive diagnosis of the GDC (8).

The treatment of GDC is the surgical excision. Simple cyst excision, gastroduodenostomy with cyst excision and pyloroantrectomy may be performed either conventionally or laparoscopically (7,11,16). Although the actual potential of malignancy has not been discovered it has been postulated in some reports that GDC may result in gastric cancer (17) and total excision of the cyst tends to be the standard approach (11). Marsupialization, CT-guided cyst drainage or partial excision methods may allow the

improvement of symptoms. However these methods should be avoided due to the infection potential, recurrence of the cyst and risk of the malignancy (7,11).

CONCLUSION

GDC is quite rarely seen in childhood and should always be kept in mind in the differential diagnosis of the masses of the gastric wall. It may result in weight loss and can present as a reason of acute abdomen. Total surgical excision should be preferred treatment modality.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Gupta S, Sleeman D, Alsumait B, Abrams L. Duplication cyst of the antrum: a case report. *Can J Surg* 1998; 413: 248-50.
2. Macpherson RI. Gastrointestinal tract duplications: clinical, pathologic, etiologic, and considerations. *Radiographics* 1993; 13: 1063-80.
3. Menon P, Rao KL, Saxena AK. Duplication cyst of the stomach presenting as hemoptysis. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 429-31.
4. Stephen TC, Bendon RW, Nagaraj HS, Sachdeva R. Antral duplication cyst: a cause of hypergastrinemia, recurrent peptic ulceration, and hemorrhage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 216-8.
5. Liu K, Lin X, Wu J, Liu H, Meng M, Su H, et al. Peritoneal metastatic adenocarcinoma possibly due to a gastric duplication cyst: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 48.
6. Agha FP, Gabriele OF, Abdulla FH. Complete gastric duplication. *AJR* 1981; 137: 406-7.
7. Sharma D, Bharany RP, Mapshekar RV. Duplication cyst of pyloric canal: a rare cause of pediatric gastric outlet obstruction: rare case report. *Indian J Surg* 2013; 75: 322-5.
8. Deesomsak M, Aswakul P, Junyangdikul P, Prachayakul V. Rare adult gastric duplication cyst mimicking a gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2013; 7: 8445-8.
9. Zheng J, Jing H. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst. *Surg Oncol* 2012; 21: 97-101.
10. Hlouschek V, Domagk D, Naehrig J, Siewert JR, Domschke W. Gastric duplication cyst: a rare endosonographic finding in an adult. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1129-31.
11. Belli S, Noyan T, Kayaselçuk F, Erbay G. Gastric duplication (bronchogenic) cyst mimicking a gastrointestinal stromal tumour. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 35-7.

12. Katz W, Annessa G, Read RC. Gastric duplication with pancreatic communication. Presenting as pancreatitis. Minn Med 1967; 50: 1175-9.
13. Pruksapong C, Donovan RJ, Pinit A, Heldrich FJ. Gastric duplication. J Pediatr Surg 1979; 14: 83-5.
14. Takahara T, Torigoe T, Haga H, Yoshida H, Takeshima S, Sano S, et al. Gastric duplication cyst: evaluation by endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging. J Gastroenterol 1996; 31: 420-4.
15. Napolitano V, Pezzullo AM, Zeppa P, Schettino P, Armiento MD, Palazzo A, et al. Foregut duplication of the stomach diagnosed by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration cytology: case report and literature review. World J Surg Oncol 2013; 11: 33.
16. Wakabayashi H, Okano K, Yamamoto N, Suzuki Y, Inoue H, Kadota K, et al. Laparoscopically resected foregut duplication cyst (bronchogenic) of the stomach. Dig Dis Sci 2007; 52: 1767-70.
17. Kuraoka K, Nakayama H, Kagawa T, Ichikawa T, Yasui W. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review. J Clin Pathol 2004; 57: 428-31.

Intravascular fasciitis of the breast

Memede intravasküler fasiit

Ömer Eronat¹, Mehmet Doğan², Niyazi Karaman³, Olcay Kandemir²

¹Özel Synevo Laboratuvarları, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

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

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 02.01.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.54366

ÖZET

İntravasküler fasiit küçük ve orta çaplı damarların duvar ve lümenlerini tutan, reaktif myofibroblastik hücre proliferasyonudur. Nodüler fasiitin daha nadir görülen bir varyantıdır. Benign bir lezyon olmasına rağmen sıklıkla malign tümörler ile karışabilmektedir. Bu olgu sunumunda 54 yaşında bir bayan hastanın sağ memesinden eksize edilen lumpektomi spesimeninde intravasküler fasiit olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İntravasküler fasiit, nodüler fasiit, meme

ABSTRACT

Intravascular fasciitis is a reactive myofibroblastic proliferation that involves wall and lumen of small to medium-sized vessels. It is a rare variant of nodular fasciitis. Although its benign nature, it can be often confound with malignant tumors. In this report we present a case of intravascular fasciitis from a 54 year old female patients lumpectomy removed from the right breast.

Keywords: Intravascular fasciitis, nodular fasciitis, breast

GİRİŞ

İntravasküler fasiit küçük ve orta çaplı arter ve venlerin duvar ile lümenlerini tutan reaktif myofibroblastik bir proliferasyondur (1). Her yaşta görülebilse de en sık 3. dekada ve daha çok erkeklerde görülür (2). Nodüler fasiitin daha nadir görülen bir varyantı olan intravasküler fasiit, malign tümörler ile karışabilmesinden dolayı klinik ve patolojik açıdan önem kazanmaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan lokalizasyonlar üst ekstremiteler ile baş ve boyun bölgeleridir. Meme ise intravasküler fasiitin son derece nadir görüldüğü bir organdır (3). Bu olgu sunumunda 54 yaşında bayan hastanın sağ memesinden eksize edilen lumpektomi spesimeninde intravasküler fasiit olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

54 yaşında bayan hasta Ankara Doktor Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniğine, yaklaşık bir aydır eline gelen sağ memede kitle şikâyeti ile başvurdu. Hastanın anamnezinde travma öyküsü bulunmuyordu. Yapılan dinamik ve diffüzyon MRG değerlendirmesinde sağ memede ciltten 1 cm derinde, 0,7x0,5 cm boyutlarında BI_RADS 4A olarak sınıflanan solid kitle lezyon saptandı ve eksizyonu önerildi. Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik izlenmedi.

Hastanın onamı alındıktan sonra genel cerrahi tarafından genel anestezi altında telle işaretli kitle cilt dokusu ile birlikte eksize edildi. Patoloji laboratuvarı tarafından kabulü yapılan lumpektomi spesimeninin makroskopik incelemesinde, üzerinde 1,8x0,5 cm ölçülerinde deri bulunan telle işaretli 3,8x3x1 cm ölçülerinde meme dokusu izlendi.

Doku dilimlendiğinde 2x1,5 cm ölçülerinde krem renkli meme dokusunda, en geniş çapı 0,7 cm olan düzgün sınırlı, hafif sert, kirli beyaz renkli odak dikkati çekti. Tariflenen lezyonun tümü örneklendi.

Örneklenen dokulardan hazırlanan hematoksilen ve eozin ile boyalı preparatların mikroskopik incelemesinde, adenozisle karakterize fibrotik meme dokusuna komşu fibrolipomatöz dokuda iyi sınırlı, bir ucunda orta çaplı kalın duvarlı bir damar yapısı ile devamlı görünümde yumuşak doku lezyonu izlenmekteydi (Resim 1). Mevcut lezyon, damarın kas tabakası içinde proliferen olan iğsi hücrelerden meydana gelmekte olup mitotik aktivite göstermekteydi (Resim 2). Lezyonun çevresi iyi sınırlıydı ve cerrahi sınırlarda devam etmemekteydi.

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda iğsi hücrelerde SMA (düz kas aktini) ile reaksiyon izlenirken (pozitif), Desmin, PanCK (pansitokeratin), beta catenin, CD34 ve S100 ile reaksiyon saptanmadı (negatif). Ki-67 proliferasyon indeksi %3-4 olarak gözlemlendi (Resim 3,4 ve 5).

Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve hasta ertesi gün taburcu edildi.

TARTIŞMA

İntravasküler fasiit, intramüsküler fasiit ile birlikte nodüler fasiitin alt tiplerindendir. Klasik nodüler fasiite göre daha yavaş büyür ancak biyolojik davranışları aynıdır. İntravasküler fasiit küçük ve orta çaplı arter ve venlerin duvar ile lümenlerini tutan reaktif myofibroblastik hücre proliferasyondur. İlk üç dekada daha sık görülse de her yaşta ortaya çıkabilir. Klinikte en sık karşılaşılan lokalizasyonlar üst ekstremiteler ile baş ve boyun bölgeleridir. Alt ekstremitelerde ve gövdede daha nadir rastlanır.

İntravasküler fasiit tanısı eksizyon materyalin histopatolojik incelemesiyle konulmaktadır. Tıpkı nodüler fasiite olduğu gibi intravasküler fasiit ödemli miksoid bir stromada iğsi, kaba nükleuslu atipi içermeyen, artmış mitotik aktivite ile karakterize hücrelerden meydana gelmektedir. Lezyona sıklıkla lenfositler, makrofajlar ve ekstrasvaze

eritrositlerle osteoklast benzeri dev hücreler eşlik edebilmektedir (4). İmmünohistokimyasal olarak myofibroblastik hücreler SMA, vimentin ve calponin ile pozitifken S100, desmin, keratin, CD34, caldesmon ve ALK ile negatiftir (2,5,6).

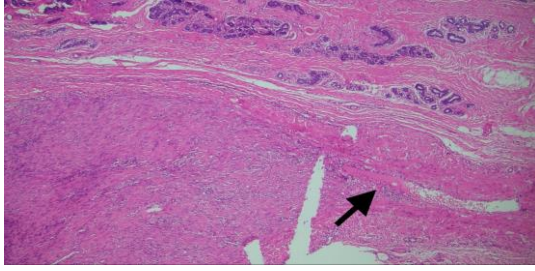
Klinik olarak genellikle ağrısız kitle lezyon şeklinde prezante olur. Tedavisi konservatif cerrahi eksizyondan ibaret olup (2), lezyonun totali eksize edilmediğinde dahi son derece nadir nüks eder. Yine de hastalığın nüksü söz konusuysa patolojik tanıyı gözden geçirmekte yarar vardır. Hastalığın uzak organ metastazı yaptığına dair bir bilgi mevcut değildir.

Psödosarkoma olarak da adlandırılan intravasküler fasiit, reaktif myofibroblastik bir proliferasyon olmasına karşın artmış mitotik aktivitesinden, sellüler ve hızlı büyüyen bir lezyon olmasından dolayı yanlışlıkla sarkomlar ile karışabilir. Hiperkromatik atipik nükleusların, atipik mitotik figürlerin yokluğu sarkomlardan ayırmada akılda bulundurulması gereken hususlardır (7). Gerçekte benign karakterde olan ancak malign neoplaziler ile karışabilecek lezyonların doğru tanı almaları ve hastaların uygun bir şekilde tedavi edilmeleri son derece önemlidir. Bu olguda sunduğumuz gibi hastanın memesinde beliren kitlenin kısa sürede büyümüş olması ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinde şüpheli lezyon grubunda değerlendirilmesi olası bir malignite ihtimalini de beraberinde getirmiştir.

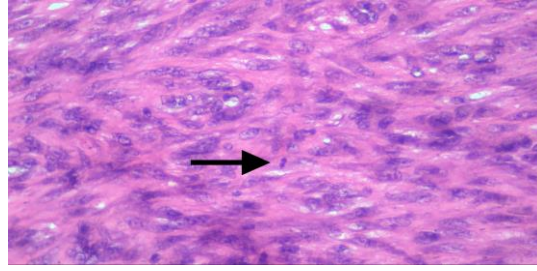
İntravasküler fasiitin etyolojisi bilinmemekle birlikte olguların %10'unda travma öyküsü mevcuttur (1,8). Literatürde organize trombüslere sekonder geliştiğine dair olgular (1,8,9) ile gebe kadınlarda östrojen hormonuyla ilişkili olabileceğini gösteren olgular bildirilmiş (10). Ancak bu ilişkileri ortaya koyan vakalar sayıca az olmakla birlikte bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İntravasküler fasiit için nodüler fasiitin bir varyantı olup damarlar ile ilişkilidir. Bu olgu ile, neoplastik olmayan bu lezyon hakkındaki farkındalığı arttırmak ve olası yanlış tanıları engel olabilmek adına katkı sağlamayı amaçladık.

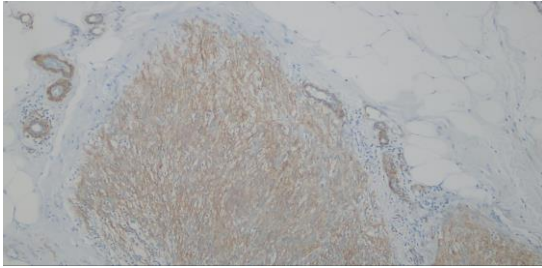
Conflict of interest: None



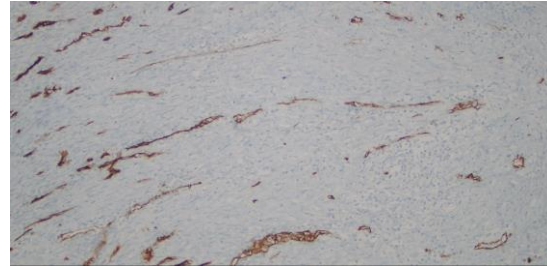
Resim 1. Meme dokusundan iyi sınırla ayrılmış, orta çaplı damar (siyah ok) trasesini takip eden myofibroblastik hücre proliferasyonu (HE X40).



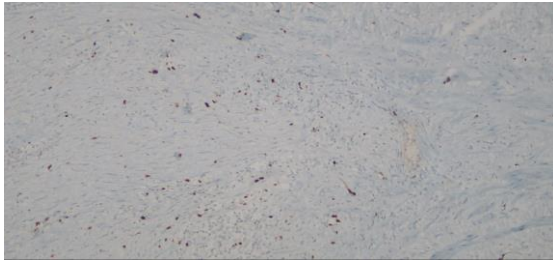
Resim 2. Hafif atipi ile karakterize işçi miyofibroblastik hücrelerde mitotik aktivite (siyah ok) (HE X400).



Resim 3. Myofibroblastik hücrelerde SMA pozitifliği (X100)



Resim 4. Myofibroblastik hücreler CD34 negatiftir (X100)



Resim 5. Ki67 proliferasyon indeksi (X100)

REFERANSLAR

1. Patchefsky AS, Enzinger FM. Intravascular fasciitis: A report of 17 cases. Am J Surg Pathol. 1981;5(1).
2. Chi AC, Dunlap WS, Richardson MS, Neville BW. Intravascular Fasciitis: Report of an Intraoral Case and Review of the Literature. Head Neck Pathol. 2012;6(1):140–5.
3. Brown V, Carty NJ. A case of nodular fasciitis of the breast and review of the literature. The Breast. 2017;14(5):384–7.
4. Wang L, Wang G, Wang L, Gao T. Myxoid intravascular fasciitis. J Cutan Pathol. 2011;38(1):63–6.
5. Kayaselçuk F, Demirhan B, Kayaselçuk U, Özerdem ÖR, Tuncer I. Vimentin, smooth muscle actin, desmin, S-100 protein, p53, and estrogen receptor expression in elastofibroma and nodular fasciitis. Ann Diagn Pathol. 2002;6(2):94–9.
6. Perez-Montiel MD, Plaza JA, Dominguez-Malagon H, Suster S. Differential Expression of Smooth Muscle Myosin, Smooth Muscle Actin, H-Caldesmon, and Calponin in the Diagnosis of Myofibroblastic and Smooth Muscle Lesions of Skin and Soft Tissue. Am J Dermatopathol. 2006;28(2).



7. Rosenberg AE. Pseudosarcomas of Soft Tissue. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(4):579–86.
8. Price SK, Kahn LB SN. Dermal and intravascular fasciitis. Unusual variants of nodular fasciitis. Am J Dermatopathol. 1993;15(6):539–543.
9. Sugaya M TK. Does thrombosis cause intravascular fasciitis? Acta Derm Venereol. 2007;87(4):369–70.
10. Anand A, Tsapakis EM, Narvani AA, Alhakim A, Cannon SR, Tsiroidis E. “Pseudosarcoma” in a pregnant woman. World J Surg Oncol. 2007;5:7.

Giant Renal Angiomyolipoma with Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage: A Case Report

Retroperitoneal Kanamaya Neden Olan Dev Renal Anjiomyolipoma Olgusu

Rıdvan Özbek¹, Erdem Öztürk¹, Taha Numan Yıkılmaz¹, Onur Kekilli¹, Halil Başar¹

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:26,01,2018 Dergiye Kabul Tarihi:16,04,2018 Doi: 10.5505/aot.2018.88609

ÖZET

Anjiomyolipoma renal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Benign karakterde olduklarından, tanı konmadan önce büyük boyutlara ulaşabilirler. Kitle boyutu 4 cm'den küçük lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir. Boyutu 4 cm'den büyük lezyonlarda intratümöral ya da perinefritik hemoraji riski artar ve lezyon semptomatik hale gelebilir. Tedavi yaklaşımları, tümörün boyutuna ve komplikasyonlarına bağlı değişir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, kitlenin boyutu, iç yapısı ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde, böylelikle böbrek koruyucu cerrahi yaklaşımlara yön vermesinde değerlidir. Biz olgumuzda spontan retroperitoneal kanamaya neden olmuş 13 cm boyutundaki renal anjiomyolipomayı sunmayı amaçladık

Anahtar Kelimeler: Renal anjiomyolipoma, Wunderlich Sendromu, Nefrektomi

ABSTRACT

Angiomyolipomas form approximately 5% of renal tumors. Because of their benign character, they may reach extensive sizes before the diagnosis. They are usually asymptomatic if the tumor size is less than 4 cm. In angiomyolipomas greater than 4 cm, there is an increased risk of intratumoral or perinephritic hemorrhage and patients may be come symptomatic. Therapeutic approach, differs with respect to size of the tumor and complications. Ultrasonography (US) and computed tomography (CT) are important in evaluating the tumor size, internal structure of tumor and complications. In that way, nephron sparing surgery can be planned. We aimed to present a case of spontaneous retroperitoneal hemorrhage, in a patient with 13 cm renal angiomyolipoma.

Keywords: Renal angiomyolipoma, Wunderlich's Syndrome, Nephrectomy

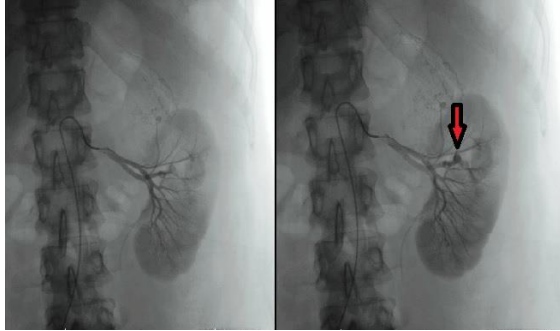
GİRİŞ

Anjiomyolipoma (AML) matür yağ hücreleri, düz kas dokusu ve kalın duvarlı kan damarlarını değişen oranlarda içeren, mezenşimal kaynaklı benign bir tümördür(1). AML popülasyonda %0.3 oranında görülür ve solid böbrek kitlelerinin % 5'ini oluşturur (2-9). En sık böbrekten kaynaklanır, daha az sıklıkla karaciğer, lenf nodları, dalak, akciğer ve retroperitoneal alanda görülür. Benign karakterde olduğu için tanı konulmadan önce büyük boyutlara ulaşabilir ve hatta tümör içi hemoraji gelişirse (Wunderlich Sendromu) acil tedavi gerektirebilir.

OLGU SUNUMU

Şiddetli sol yan ağrısı ve halsizlik nedeniyle acil servise başvuran elli bir yaşında kadın hastanın öyküsünde; daha önceden sol böbrekte AML tanısı aldığı, takiplerine gitmediği öğrenildi. Fizik muayenede; sol yan tarafta kostovertebral açı hassasiyeti, batında hassasiyet ve defans bulgusu vardı. Laboratuvar bulgularında hemoglobin değeri 7.03 g/dl, hematokrit değeri %23.5, serum kreatinin değeri 1.06 mg/dl, diğer rutin biyokimya değerleri ve APTT, protrombin zamanı, INR değeri normal sınırlar içindeydi. Tansiyon arteriyel 100/70 mmhg, ateş: 37.5 C ölçüldü.

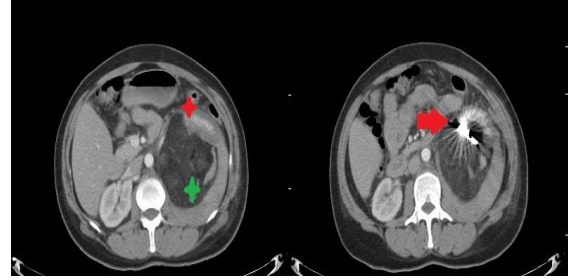
Abdominal ultrasonografi (USG) incelemesinde; sol böbrek hiler bölgeden mediale ve superiora uzanım gösteren,hiperekojen, 10 cm boyutunda, içerisinde vasküler yapılarda barındıran Anjiomyolipomayı düşündüren kitle lezyonu izlendi. Hastaya 3 Ü eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Hasta selektif arteryel embolizasyon açısından girişimsel radyolojiye danışıldı. Girişimsel radyoloji tarafından selektif arteryel embolizasyon yapıldı (Figür 1).



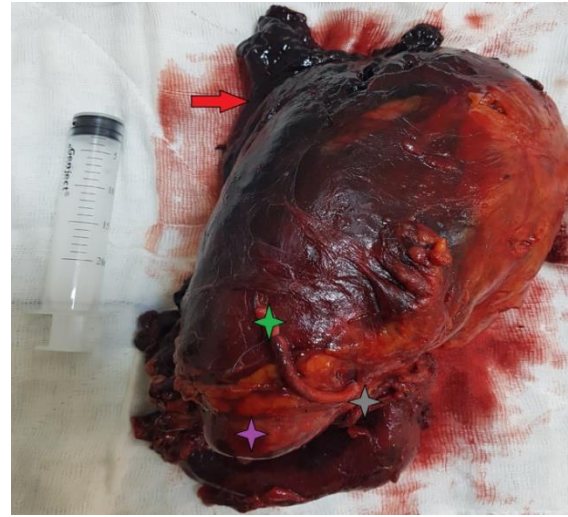
Figür 1: Girişimsel Radyoloji tarafından embolizasyon uygulanan rüptüre olmuş vasküler yapı.

İşlem sonrası intravenöz kontrast madde verildikten sonra çekilen bilgisayarlı tomografide (BT) sol böbrek lojunda yaklaşık 124x120 mm boyutlarında, yağ dansitesinde hipodens alanlar barındıran, superolateral kesimde 38 mm kalınlıkta hiperdens komponent içeren, anjiomyolipomayı düşündüren kitle izlendi. Böbrek dokusu süperior kesimde renal arter distal uç lokalizasyonunda belirgin artefakt oluşturan embolizasyon materyali lehine hiperdens oluşum saptandı. Sağ böbrek normal izlendi (Figür 2). Girişimsel radyolojide selektif arteryel embolizasyon uygulandıktan sonra elektif şartlarda operasyona alınan hastaya total nefrektomi yapıldı (Figür 3). Peroperatif komplikasyon olmayan hastanın postoperatif 5. gün dreni alındı ve taburcu edildi. Preoperatif AML tanısı, operasyon sonrası patoloji ile de doğrulandı. Makroskobik görünümde 13,5x10x6 cm boyutlarında böbrek üst ve orta polünde yerleşim gösteren kitle lezyonu izlendi. Mikroskobik görünümde ise sitoplazmanın periferine yerleşmiş, normokromik nükleuslu, geniş vakuole sitoplazmalı matür adipositler, duvarı hyalinize vasküler yapılar ve damar duvarından köken almış görünümde iğsi hücreler izlendi.

İmmünohistokimyasal çalışmada lezyonu oluşturan hücrelerde HMB45, aktin, desmin ile pozitif boyanma tespit edildi.



Figür 2: + Yağ içeriğinden zengin Anjiomyolipoma olduğu düşünülen kitle lezyonu, + sol böbrek, sağ resimde ok işaretiyle gösterilen alan girişimsel radyoloji tarafından uygulanan embolizasyon materyali.



Figür 3 : + sol üreter, + sol böbrek alt polü, + sol renal hilus, ok işaretiyle gösterilen alan sol böbrek posteriorunda organize hematoma.

TARTIŞMA

AML kalın duvarlı anevrizmal damarlar, düz kas dokusu ve değişik düzeylerde adipöz dokudan oluşan benign bir neoplazmdir. İlk olarak 1951 yılında Morgan tarafından tanımlanmıştır(3). Ancak şu an için anjiomyolipomanın perivasküler epiteloid hücrelerden (PEC) farklılaştığı, nöral krest kökenli olduğu kabul edilmektedir(4). Tümör kadınlarda önemli düzeyde östrojen reseptörü sentezlemekte ve bu yolla potansiyel hormonal etki oluşturmaktadır. Olguların %80'i sporadik ve soliterdir. Sporadik anjiomyolipomalar yavaş büyüme eğilimindedir, genelde insidental olarak saptanır. Olguların %20'si ise

Tuberoskleroz (TS) kompleksi ya da nadiren pulmoner lenfanjiomyomatozis(LAM) parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Anjiomyolipomaların çoğunluğu benign karakterli olmasına rağmen, küçük bir kısmı agresif davranış paternine sahip olup lokal invazyon oluşturabilir. Klasik ve epiteloid olmak üzere iki histolojik tipi bulunmaktadır. Epiteloid AML, AML'nin malign transformasyon gösterme eğilimi olan ender bir çeşittir ve daha çok Tuberoskleroz kompleksi ile birlikte bulunur.

Renal anjiomyolipomanın en ciddi komplikasyonu olan “Wunderlich Sendromu” ya da masif retroperitoneal hemoraji hastaların %10 undan fazlasında bildirilmiştir ve eğer, uygun tedavi yapılmazsa belirgin morbidite ve potansiyel mortaliteye sahiptir. Anjiomyolipoma spontan retroperitoneal kanamanın en sık sebebidir. Boyutta artış (>4 cm), multifokal olması ve tuberoskleroz ile birlikteliği kanama riskini artırır(5). Yan ağrısı veya karın ağrısı, palpabl kitle ve gross hematüriyi içeren Lenck triadı, Wunderlich Sendromunun klasik bulgusudur(6). Olgumuzda acil servise yaşamı tehdit eden hemoraji ve şiddetli yan ağrısı nedeniyle başvuru.

AML tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür ve diğer böbrek tümörlerinden karakteristik radyolojik görünümlemleri ile ayırt edilebilirler. USG de düzgün sınırlı, gölgelenme veren, yüksek ekojenik lezyonlar şeklinde görüntülenir (6). BT’de renal lezyon içerisinde yağ dokusu varlığı (≤ 20 hounsfield unite) ayırt edici özelliiktir(7-8). Yağ baskılı magnetik rezonans görüntüleme tanı için oldukça fikir vericidir. Yağ komponenti içeren renal hücreli karsinom, lipom, liposarkom, onkositom, Wilms tümörü ve teratom gibi yağ içeren tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Abdominal BT;anjiomyolipoma varlığı ve kanama gibi

komplikasyonların belirlenmesinde en duyarlı yöntemdir.

Asemptomatik, 4 cm’den küçük AML’lerde konservatif tedavi seçeneği uygulanır. Boyutu 4 cm’den büyük AML’lerde ise tedavi seçeneği tartışmalıdır. Ancak takip edilmesi güç yüksek riskli hastalarda ve gebe kalmayı planlayan genç kadınlarda profilaktik vasküler embolizasyon uygulanabilir(9). Yapılan bazı çalışmalarda, embolizasyonun böbrek fonksiyonlarını koruyup tümör boyutunu azalttığı gösterilmiştir(9).

Semptomatik hastalarda selektif embolizasyon, nefron koruyucu cerrahi ve total nefrektomi tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Selektif embolizasyon Wunderlich Sendromu vakalarında, özellikle bilateral ve multiple anjiomyolipomu olan tüberosklerozlu hastalarda ve önceden var olan böbrek yetmezliği durumunda tercih edilir(8). Hayatı tehdit eden kanama durumunda total nefrektomiyide içeren acil ameliyat gerekebilir. Olgumuzda olduğu gibi öncelikle hastaya selektif arteriyel embolizasyon uygulandı, ardından elektif olarak hastaya nefrektomi uygulandı.

Sonuç

Anjiomyolipomalar nadir görülen benign böbrek tümörleridir. Büyük tümör boyutu ve tüberosklerozla birlikteliği retroperitoneal hemoraji gibi komplikasyonları artırır. Dev renal AML’si görüntüleme ile tanımlanabilir. Tam histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal çalışma ile doğrulanır. Yüksek kanama riski taşıyan kitlelerde, kanama riskini azaltmak ve dev kitlenin neden olduğu bası bulgularını ortadan kaldırmak için konservatif tedavi yerine parsiyel veya total nefrektomi tercih edilir.

Çıkar Çatışması: yok

REFERANSLAR

1. Shankar S, Hulikanthimatt KS, Awatti SM, Narayanrao ST: Bilateral multifocal renal angiomyolipoma associated with Wunderlich’s syndrome in a tuberousclerosis patient. J Clin Diagn Res, 2015; 9(8): ED01–3

2. M.S. Steiner, S.M. Goldman, E.K. Fishman, F.F. Marshall, The natural history of renal angiomyolipoma, J. Urol. 150 (1993) 1782–1786
3. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 1998; 15: 21-40.
4. G. Zamboni, M. Pea, G. Martignoni, et al. Clear cell “sugar” tumor of the pancreas: a novel member of

- the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol.* 20 (1996)722–730.
5. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, Mourad WA, Binmahfouz AA, Alzahrani HM, Hanash KA. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberoussclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008; 72: 1077-1082.
 6. G. Albi, L. del Campo, D. Tagarro, Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management, *Clin. Radiol.* 57 (9) (2002) 840–845.
 7. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E. Imaging of angiomyolipomas. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18: 100-114
 8. Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Remer EM. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192: 438-443
 9. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J urol.* 2002 168: 1315-1325.

The size and number is not everything to evaluate the tumor response in gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tümörlerde tümör yanıtı değerlendirilmesinde boyut ve sayı herşey demek değildir

Erdem Şen¹, İrem Öner¹, Farise Yılmaz², Özlem Ata¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilimdalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilimdalı, Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12,09,2017 Dergiye Kabul Tarihi: 13,02,2018 Doi: 10.5505/aot.2018.53244

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemin en yaygın görülen mezenkimal tümörleridir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi, tedaviye yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntemdir. Hedefli tedaviler tümör yapısında bazı değişikliklere neden olabilir. Lezyon vaskülaritesinde azalma, kavitasyon ve intratümöral kanama, imatinib tedavisi sonrası hastalarda herhangi bir boyut azalması olmadan bile görülebilen bazı değişikliklerdir. Çelişkili olarak, kistik değişiklik ve intratümöral kanama nedeniyle bazı durumlarda geçici bir boyut artışı görülebilir. Gastrointestinal stromal tümörlerde Choi ve arkadaşları tarafından alternatif tümör yanıt kriterleri geliştirilmiştir. Choi ve arkadaşları Yanıtın değerlendirilmesinde sadece tümör boyutunun değil tümör yoğunluğunun da önemli olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada biz gastrointestinal stromal tümör tanısı alan, imatinib ile tedavi edilen 67 yaşında erkek hastayı sunduk. 3 aylık imatinib tedavisinden sonra, yanıt değerlendirilmesinde karaciğer lezyonları progresyon olarak rapor edilmişti.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Contrast-enhanced computed tomography is the most commonly used for evaluating response to treatment. Targeted therapies may cause some changes in tumor structure. Reduced lesion vascularity, cavitations, and intratumoral hemorrhage are some changes in patients after imatinib therapy, even without any size reduction. Paradoxically, a transient increase in size may be seen in some cases due to cystic change and intratumoral hemorrhage. Alternative tumor response criteria were developed by Choi et al. in gastrointestinal stromal tumor. Choi et al. showed that not only the tumor size but also the tumor density are important in evaluating the response. In this study, we presented a 67-year-old male patient treated with imatinib receiving a gastrointestinal stromal tumor diagnosis. After 3 months of imatinib treatment, liver lesions were reported as progression in response assessment.

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is one of the most common soft tissue sarcoma subtypes; each year ~3,300–6,000 new cases are diagnosed.^{1,2} GIST is usually seen in middle age and elderly patients; with ~60% located in the stomach, 30% in the small intestine, and 10% in other regions of the gastrointestinal (GI) tract.³ Size, mitotic rate, and location of the primary lesion are the most

important prognostic factors.⁴ GIST may be increased in size during treatment because of intratumoral hemorrhage or myxoid degeneration. Decreasing in tumor density on computed tomography (CT) is an important early clinical marker of antitumor activity. Once tumors become hypodense (cystic), the size of the lesions may decrease slowly and eventually stabilize.^{5,6} Responses can be

observed within 24 hours of starting therapy on PET-CT. ⁷

Table 1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1

Response assessment	RECIST, version 1.1
Target lesions	
CR	Disappearance of all target lesions and reduction in the short axis measurement of all pathologic lymph nodes to ≤ 10 mm
PR	≥ 30 percent decrease in the sum of the longest diameter of the target lesions compared with baseline
PD	≥ 20 percent increase of at least 5 mm in the sum of the longest diameters of the target lesions compared with the smallest sum of the longest diameter recorded OR The appearance of new lesions, including those detected by FDG-PET
SD	Neither PR nor PD

CR: complete response; PR: partial response; PD: progressive disease; FDG-PET: fludeoxyglucose-positron emission tomography; SD: stable disease

The 67-year-old male patient was admitted to our hospital to determine the cause of anemia. Heterogeneously enhancing solid mass (11x17 cm) revealed in the pelvic region and multiple metastatic lesions in the liver were determined on abdominal CT (Figure 1,2). The mass was originated from the ileum. GIST was diagnosed as a result of the biopsy of the abdominal mass and liver. Imatinib therapy (400 mg/day) was started. After 3 months of imatinib treatment thoracic and abdominal CT scans were taken. The mass in the pelvic area measured 7x7.5 cm (Figure 3). However, in the liver parenchyma, metastatic lesions were reported as progression by the department of radiology according to RECIST 1.1 criteria (Table 1) (Figure 4). In PET-CT examination there were multiple hypodense lesions in the liver with no FDG uptake (Figure 5). Abdominal CT examination was re-evaluated by Choi criteria (Table 2) (Figure 6,7,8). And then compared tumor density findings was compatible with the partial response. At this

time imatinib therapy (400 mg/day) is still ongoing. There is no disease progression for 10 months. Stable disease is going on.

Table 2: Choi criteria.

Response assessment	Choi criteria
CR	Disappearance of all lesions No new lesions
PR	A decrease in size ≥ 10 or a decrease in tumor attenuation (HU) ≥ 15 on CT No new lesions No obvious progression of non measurable disease
PD	An increase in tumor size ≥ 10 and does not meet criteria of PR by tumor attenuation on CT New lesions
SD	Does not meet the above criteria

CR: complete response; PR: partial response; PD: progressive disease; SD: stable disease
CT: Computed tomography

In metastatic GIST; There are differences for evaluating treatment response compared to other solid tumors. For example, late response may occur who have stable disease. A clinical trial performed by Verweij et al. demonstrated that the median time of objective response is four months, a maximal response may be in six months or even longer.⁸ In clinical trials performed that PET-CT is able to show an earlier response than CT.^{9,10} Treglia et al., demonstrated that PET-CT has a significant value in assessing treatment response in GIST. This modality allows an early evaluation of treatment response and is a strong predictor of clinical outcome.¹¹ Alternative response assessment criteria (Choi criteria) have been developed in GIST. Investigators at MD Anderson reported that Choi criteria are a better predictor of response to therapy than standard RECIST criteria. Also, they showed that 10 percent decrease in unidimensional tumor size or a 15 percent decrease in tumor density on contrast-enhanced CT scans (Partial response) correlates well with PET scan findings (Table 2).^{12,13} Fluid retention is a common side effect of imatinib therapy. Treatment-related fluid retention may be seen as ascites, a pleural effusion, a pericardial effusion, or extensive subcutaneous edema.

New ascites or effusions noted on CT scans can be mistakenly regarded as a new finding of peritoneal disease when the disease is otherwise stable or resolving. This is an important consideration in evaluating the response.¹⁴

Tumoral lesions may enlarge paradoxically during treatment in GIST. These enlargements can be due to the development of intratumoral hemorrhage or myxoid

degeneration. Enlargement of the tumor does not indicate progression. Also at the beginningi uninvolved tumoral solid lesions may become cystic and may appear as new lesions in the later months of treatment. In this study, we presented the response evaluation process in our patient with metastatic GIST who received imatinib therapy.

Conflict of interest:None

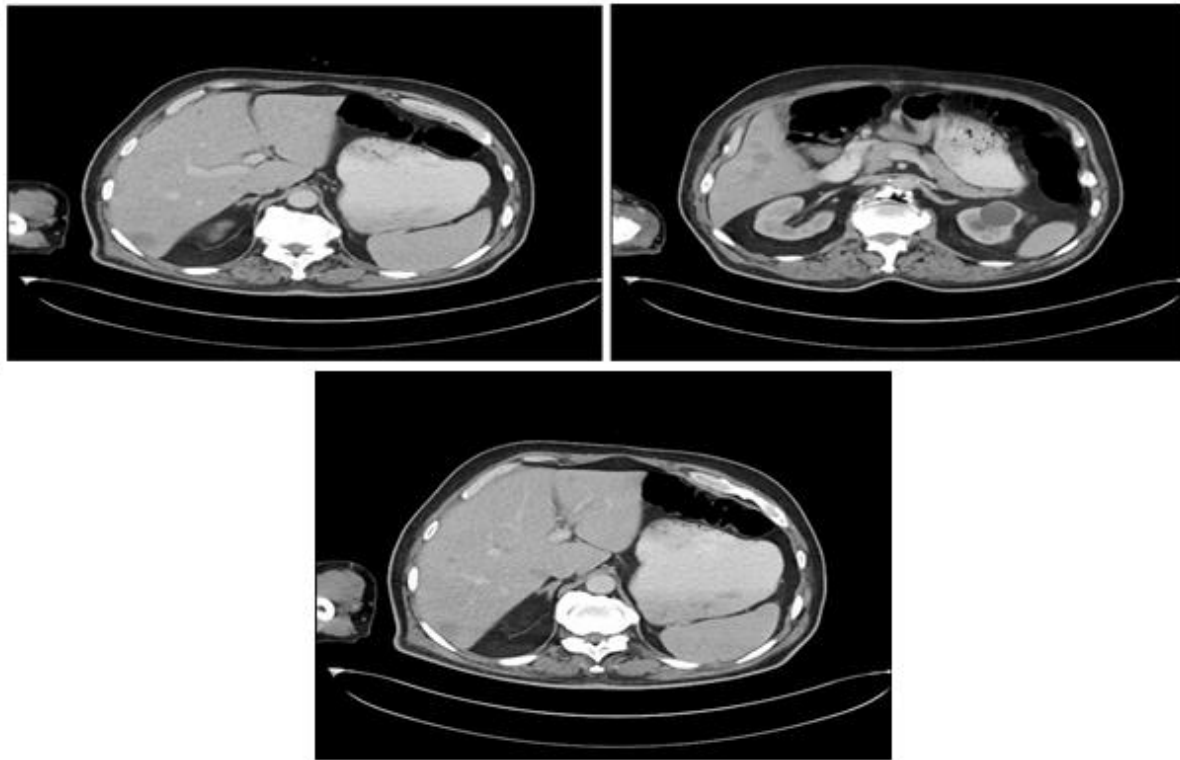


Figure 1: Multipl metastatic lesions are seen in left and right lobes of the liver. Before starting treatment of imatinib. A, B: Metastatic lesions in right lobe. C: Metastatic lesions in right and left lobes.

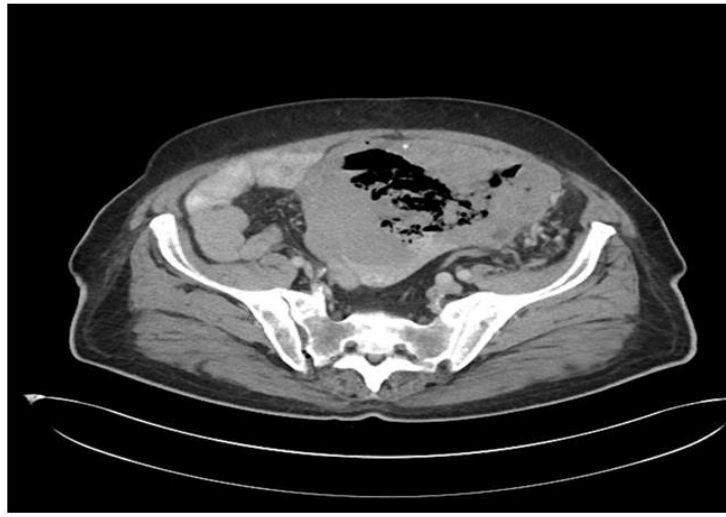


Figure 2: Heterogeneous mass (11x17 cm) in the pelvic region of abdomen. The mass was originated from ileum. GIST was diagnosed by biopsy in this primary lesion. (Before starting Imatinib treatment)

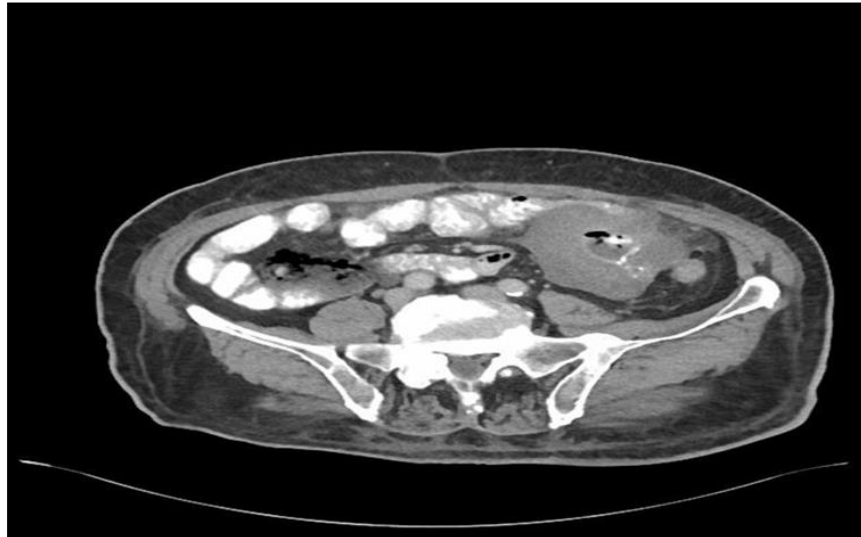


Figure 3: The primary, heterogeneous mass dimensions have decreased (7x7.5 cm). Tumor has partial response according to RECIST criteria. (After three month of the imatinib treatment)

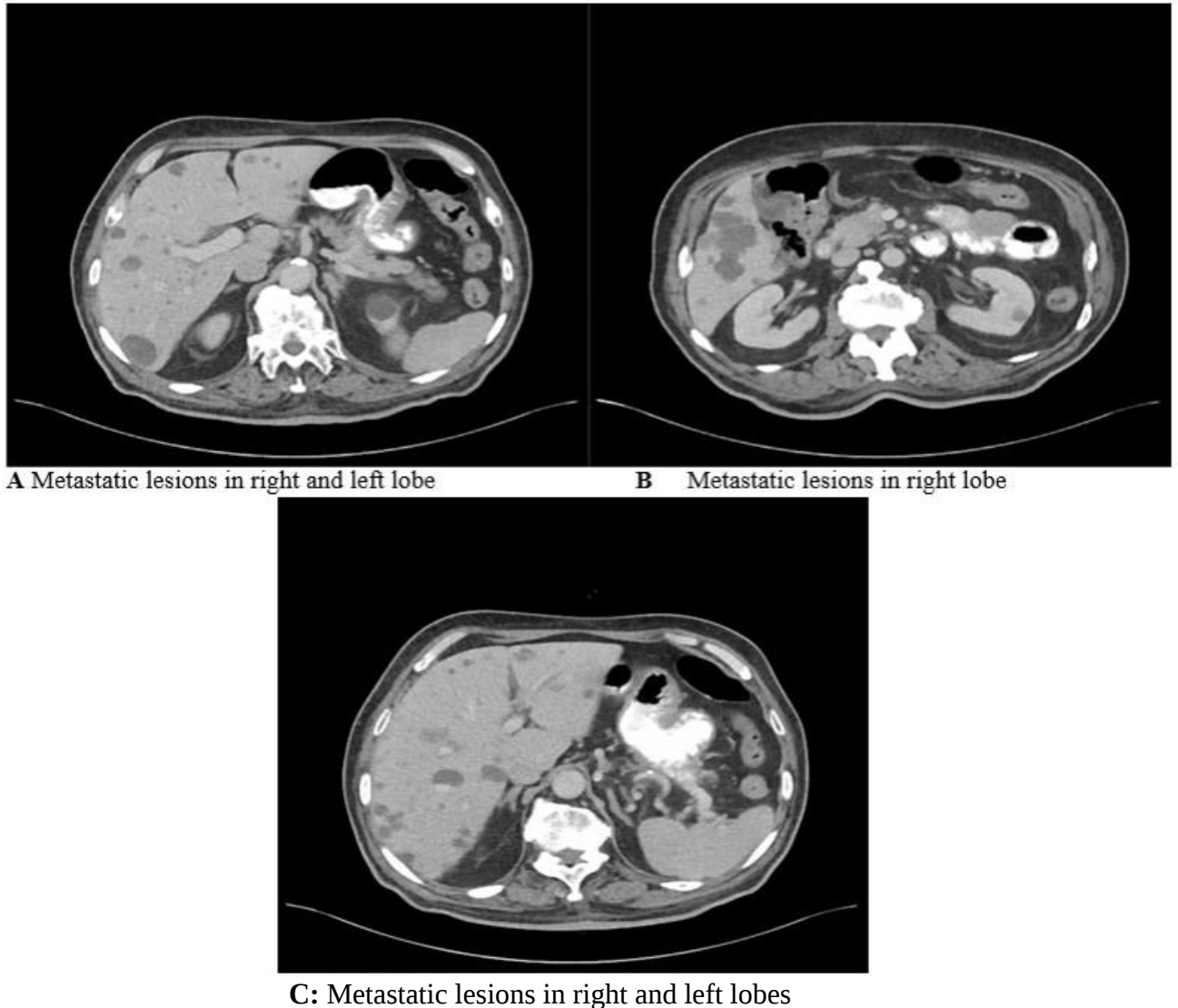
**A** Metastatic lesions in right and left lobe**B** Metastatic lesions in right lobe**C:** Metastatic lesions in right and left lobes

Figure 4: Multipl metastatic lesions are seen in left and right lobes of the liver. Metastatic lesions number and size were increased. It can be interpreted as progression according to RECIST criteria. (After three month of the imatinib treatment.) A,C: Metastatic lesions in right and left lobes. B: Metastatic lesions in right lobe

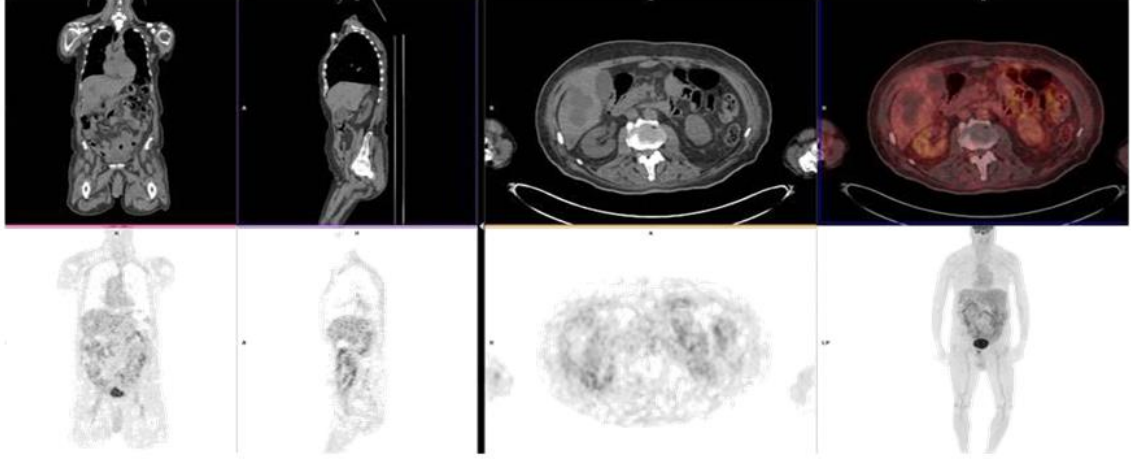


Figure 5: FDG uptake is not seen in metastatic lesions. PET CT was performed 3 months after the imatinib therapy



Figure 6: Comparison of tumor densities on primary mass before treatment and after 3 months of imatinib treatment. (Before treatment: 57 Hounsfield Units (HU), After 3 months of imatinib treatment: 44 HU) **A:** Tumor density of primary mass before treatment. **B:** Tumor density of primary mass after 3 months of imatinib treatment.

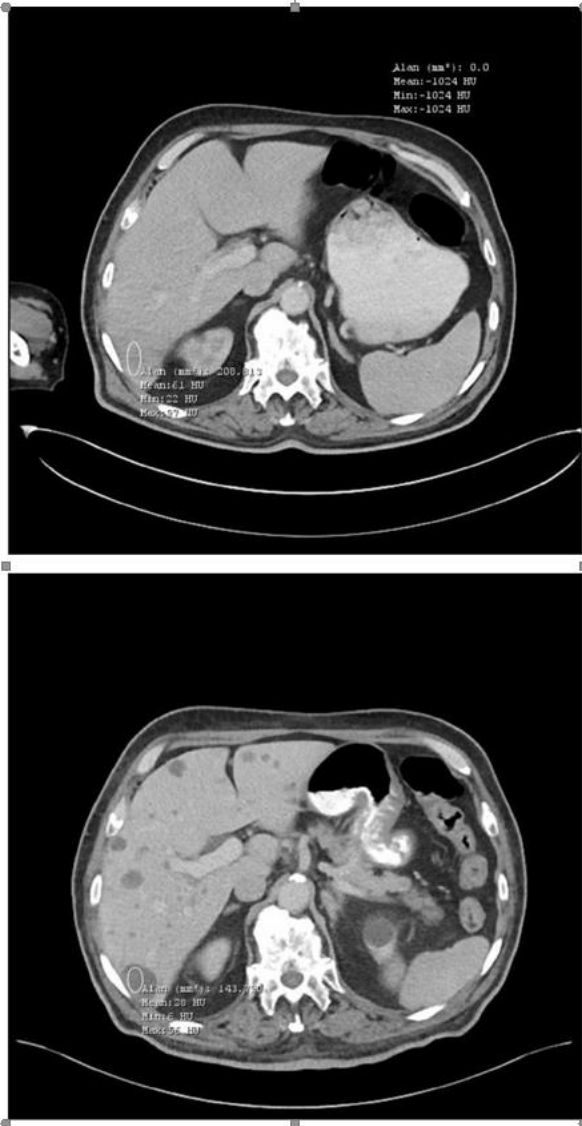


Figure 7: Comparison of tumor densities on same metastatic liver lesion before treatment and after 3 months of imatinib treatment. (Before treatment: 61 HU, After 3 months of imatinib treatment: 28 HU)
A: Tumor density of metastatic liver lesion in right lobe before treatment. B: Tumor density of metastatic liver lesion in right lobe after 3 months of imatinib treatment

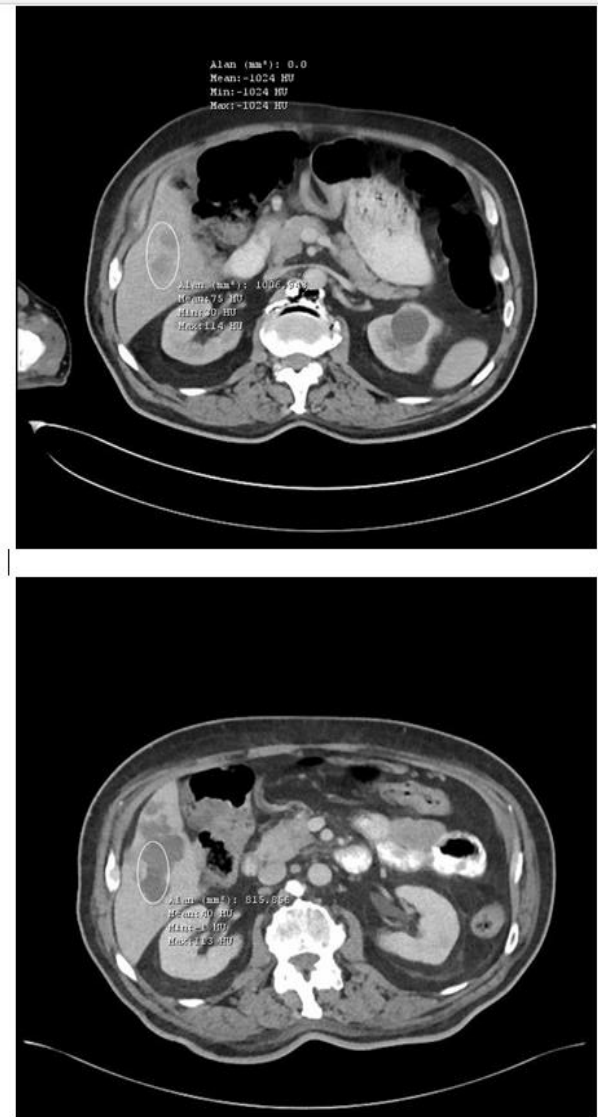


Figure 8 : Comparison of tumor densities on same metastatic liver lesion before treatment and after 3 months of imatinib treatment. (Before treatment: 75 HU, After 3 months of imatinib treatment: 40 HU)
A: Tumor density of metastatic liver lesion in right lobe before treatment. B: Tumor density metastatic liver lesion in right lobe after 3 months of imatinib treatment.

REFERENCES

1. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813–3825.
2. Plesec TP. Gastrointestinal mesenchymal neoplasms other than gastrointestinal stromal tumors: focusing on their molecular aspects. *Patholog Res Int*. 2011;2011:952569.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):399–415.
4. Rajendra R, Pollack SM, Jones RL. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol*. 2013;9(2):193–206.
5. Bechtold RE, Chen MY, Stanton CA, et al. Cystic changes in hepatic and peritoneal metastases from gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Abdom Imaging*. 2003; 28:808.
6. Linton KM, Taylor MB, Radford JA. Response evaluation in gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: misdiagnosis of disease progression on CT due to cystic change in liver metastases. *Br J Radiol*. 2006; 79:e4.
7. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer*. 2003; 39:2012.
8. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*. 2004; 364:1127.
9. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 2:8.
10. Antoch G, Kanja J, Bauer S, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004; 45:357.
11. Treglia G, Mirk P, Stefanelli A et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating treatment response to imatinib or other drugs in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Clin. Imaging*. 2012; 36 (3): 167–75.
12. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1753.
13. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1760.
14. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)—expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2004; 2:S1–S26.