Prognostic value of MMP-7-181 A/G single nucleotid polymorphism and helicobacter pylori infection in gastric cancer

Mide kanserinde MMP-7 geni -181 A/G tek nükleotid polimorfizminin ve H. Pylori enfeksiyonu' nun prognostik önemi

Erdinc Yolcun[1], Volkan Oter[2], Serdar Oter[3], Salim Demirci[4], Ali Ekrem Unal[4], Güvem Gümüş Akay[5], Ajlan Tukun[6]

[1]Karaman Tıp Merkezi, Genel cerrahi Kliniği, Karaman, Türkiye
[2]Sakarya Üniversitesi, Gastroenteroloji Cerrahi Bilim Dalı, Türkiye
[3]Mersin Üniversitesi, Gastroenteroloji Cerrahi Bilim Dalı, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi, Beyin Araştırma Merkezi, Türkiye
[6]Ankara Üniversitesi, Medikal Genetik Bilim Dalı, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 03.01.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.87059

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide Kanseri halen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu sebepten araştırmacılar, prognozu etkileyen faktörleri araştırmaya yönelmişlerdir.
Çalışmamızda Mide Kanseri tanısı ile opere olan tümör ve normal doku örnekleri kullanılarak MMP-7 polimorfizminin ve H. Pylori enfeksiyonunun Mide Kanseri'nin prognozuna etkisi araştırılmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ekim 2008 - Ekim 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, Cerrahi Onkoloji Departmanı'ndan mide adenokarsinomu olan vakalar içinde 50 kişi rastgele seçildi ve sağlıklı kontrol grubu da 50 kişiden oluşturuldu. Çalışma grubu 31 erkek ve 19 kadın olmak üzere 50 kişiden oluşmaktadır. Mide Kanser'li 50 hastanın; 15'inin (%30) AA, 20'sinin (%40) AG, 15'inin (%30) GG genotipine sahip olduğu, sağlıklı gönüllülerde ise 25' i AG, 9' u GG and 16'sı AA genotipine sahip olduğu bulundu.
BULGULAR: G1+G2 ile G3 evreleri A/G polimorfizmine göre karşılaştırıldığında G3 evrede G Allel sıklığının %53.8 G1+G2 evrelerde %45.8 bulunmuştur. Bu sonuç da G Allel sıklığının fazla olmasının Grade'i arttırdığını düşündürmüştür. Hastalar H. Pylori taşımalarına göre Tümör Boyutu ile karşılaştırıldığında T1+T2 evreye sahip olanların %0 oranında H. Pylori (+) olduğu T3+T4 olanların %65.1 oranında H.Pylori(+) olduğu bulunmuştur (p=0.02). Bu durum, H. pylori'nin mide kanseri için negatif bir prognostik faktör olduğu yönündeki daha önce yapılmış çalışmaları desteklemiştir.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma da, Türk toplumundaki sağlıklı gönüllülerin A alleli sıklığı =% 57, G alleli sıklğı =% 43 olarak saptandı. Bu durumun Avrupa'daki G allel frekansı ile paralellik gösterdiği bulundu. Ülkemizde ve Avrupa'da mide kanseri prognozu Japonya'dan daha kötüdür, çünkü G allel frekansı Japonya'dan daha fazladır.
Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Matrix metalloproteinase 7, prognoz, H. Pylori

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastric Cancer is still causes high morbidity and mortality. So the researchers directed to research the factors affecting prognosis.
In our present study, the effects of both MMP7 -181G>A promoter polymorphism and H. pylori infection on gastric cancer prognosis was investigated in gastric adenocarcinoma.
METHODS: All of the cases (n=50) and healthy controls (n=50) were unrelated individuals who were selected from the Ankara University School of Medicine, Department of Surgical Oncology between October 2008 and October 2010. The study group consisted of 50 patients, including 31 males and 19 females, including 15=AA, 20=AG, 15=GG genotype. In the control group; 25=AG, 9=GG and 16=AA genotype was found.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: G1+G2 and G3 phases were compared according to A/G polymorphism. G allele frequency of stage G3=53.8% of patients with G1+G2 phase was found 45.8%. According to this result; the frequency of G allele being considered to increase the G phase. Patients compared with H.Pylori and tumor size, in stage T1+T2 no patients had H pylori (+), in T3+T4, 65.1% of those with H pylori(+) was found (p= 0.02). This situation proved previously conducted studies that H. pylori is a negative prognostic factor for gastric cancer.
DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study healthy volunteers population was found the frequency of A allele=%57, frequency of allele G=43%, this condition is found to be parallel with the European's G allele frequency. In our country and in Europe stomach cancer prognosis is worse than Japan because frequency of G allele is more than Japan.
Keywords: gastric cancer, MMP-7, prognosis, Helicobacter Pylori

INTRODUCTION

Gastric Cancer is widely seen all over the world, despite advances of surgery it is still a very serious health problem that causes high morbidity and mortality. Currently the main treatment method of this disease is surgery. 5-year disease-free survival of gastric cancer is very low so the researchers directed to research the factors affecting prognosis(1). Similar to all other solid tumors, genetic and environmental factors play an important role in gastric cancer development and progression. Previous studies have clearly demonstrated that multiple genetic alterations are responsible for the development and progression of gastric cancer.(2)

Matrix metalloproteinase 7 (MMP7), also known as matrilysin, is located on chromosome 11 and it is the MMP with smallest structure (3). Matrilysin found excessively in human cancer tissues and its production is associated with cancer progression.Tumor formation is a multi-step process that involves cell growth, invasion, metastasis and angiogenesis. It has been shown that matrilysin plays an important role in several biochemical processes like degradation and destruction of extracellular matrix (ECM) proteins as well as destruction, activation and modification of non-ECM proteins (3).

MMP7 is a member of the MMP family that expressed from polarized glandular epithelium for organization of the defense against microbial colonization in stomach and gastrointestinal system (4). Therewithal, MMP-7 overexpressed in gastric malignancy and affects cell proliferation and apoptosis (5-7). Epithelial cells of gastrointestinal system, urogenital system and respiratory system are frequently exposed to bacterias. Maintenance of constitution and function of normal epithelium is provided by proliferation, migration and apoptosis of epithelial cells, in relation with immune system (cytokine secretion, chemokine, antigen presentation)

It has been shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection also cause susceptibility to gastric cancer. This situation is known as tumorigenesis that facilitated by bacteria (8,9). The role of *H. pylori* and MMP7 in the progression of cancer is still not clear.

In our present study, the effects of both MMP7 -181G>A promoter polymorphism and *H. pylor*i infection on gastric cancer prognosis was investigated in gastric adenocarcinoma.

MATERIAL and METHODS

All of the cases (n=50) and healthy controls (n=50) were unrelated individuals who were selected from the Ankara University Hospital, Department of Surgical Oncology between October 2008 and October 2010. The case group comprised tumor resection inpatients who were histopathologically confirmed to have gastric adenocarcinoma. Tissue samples were obtained after receiving the patients' informed consent granting permission for anonymous use of their tissue samples in future studies. This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (approval# 17-372). The patients had no family history of cancer and were free of concurrent malignant conditions other than gastric cancer. None of the patients had received chemotherapy or radiotherapy prior to surgery. If the lesions were considered as early gastric cancer during surgical resection, the patients were excluded from the study. Patients who were diagnosed with diffuse type gastric adenocarcinoma during histopathological evaluation were excluded from the study and only patients with

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the intestinal type of gastric adenocarcinoma were enrolled. Tumoral and normal mucosa samples were obtained from all the subjects. Samples of normal mucosa were collected from areas near the surgical margins and far from the tumors that were macroscopically free of tumor invasion. Routine histopathological examinations and *H. pylori* infection status were performed at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Peripheral blood samples obtained from 50 volunteers admitted to outpatient clinic of general surgery for reasons except malignancy were included in the study as control group.

DNA Isolation from Tissue and Peripheral Blood Samples

DNA samples were obtained from approximately 0.5 cm^3 freshly frozen tissue specimens stored at 80˚C. DNA extraction was performed DNA isolation from solid tissue specimen was performed by using BDtract Genomic DNA Isolation Kit (40001, Maxim Biotech, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. NucleoSpin® Blood XL (Macherey Nagel, 740 950. 50) kit was used for DNA isolation from pheripheral blood samples.

Genotyping of MMP7 -181A>G polymorphism

MMP7 -181A>G genotyping was done by PCR-RFLP method. The PCR of G2677T/A polymorphism was performed in a total volume of 25 µl, using 100 ng of genomic DNA with 10pmol primers each (F: 5′-TGGTACCATAATGTCCTGAATG -3′, R: 5′-TCGTTATTGGCAGGAAGCACACAATGA ATT -3′(Sugimoto ve ark., 2008), 0.2 mM of each dNTP, 1× buffer with KCl, 3mM of MgCl2 and 1U Taq DNA polymerase (Fermantas, EP 0402). The cycling conditions performed in a Techne TC-4000 Thermal Cycler (Bibby Scientific Limited, Staffordshire, UK) were as follows: amplification consisted of a five-minute denaturation step at 95°C; 35 cycles, 30s at 95°C, 30s at 60°C and 30s at 72°C; and a seven-minute final extension at 72°C, followed by cooling to 4°C. Genotype analysis was conducted using RFLP. Restriction digestion was performed in a total volume of 25 µl reaction mixture containing 10 µl PCR product and 20 U EcoRI restriction endonuclease. Reaction mixtures were incubated at 37°C overnight and the digested PCR products were resolved by electrophoresis in 3% agarose gels containing 0.5µg/ml of ethidium bromide and visualized by KODAK Gel Logic 200 image analyzing system. A allele: 150 bp; G allele: 120bp + 30 bp.

Statistical Analysis In statistical analysis, allele frequencies were tested with chi-square test, and genotype frequencies were tested with Wilcoxon signed rank test. P values less than 0.05 were taken to indicate a statistically significant difference.

RESULTS

The demographic and clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Table 1. Of the patients, 31 were men and 19 were women, with a mean age of 58,5 (± 3,46) years, respectively. 86% of the patients were diagnosed at late stages (T3 and T4) and 64% of the patients had lymph node metastasis. 8% of the patients patient had a distant metastasis. Well-differentiated tumors were detected in 40% of the patients, whereas 60% of the patients had poorly differentiated tumors. *H. pylori* infection was positive in 54% of our patients. It is shown that, 27 of 40 patients (67%) with T3 tumor were H.pylori (+), there were no H. pylori (+) patients in T1 and T2 tumors. Fourteen of 25 patients (56%) who were H.pylori (-), had N0, 11 had tumors with lymph node metastasis. Sixteen of 26 patients (61%) who were H.pylori (+) had G3, 10 (38%) had G1 and 3 (1%) had G2 tumors. It seems that H. pylori negativity was higher in T1 and T2 patients while H.pylori positivity is higher in T3 patients. H.pylori negativity was higher in G1 stage while H. Pylori positivity was higher in G2 and G3 stages.

The allele and genotype distributions of the MMP7 -181 A>G SNP in the patients and controls are summarized in Table 2. Of the patients, 15 (30%) have AA, 20 (40%) have AG and 15 (30%) have GG genotype. There was no genotypic difference acoording to MMP7 – 181 A/G between cancerous and non-cancerous tissues (p>0.05). The A and G allele frequencies were found 50% each. In the control group, 25 volunteers (50%) have AG, 9 volunteers (18%) have GG and 16 volunteers (32%) have AA genotype. . The frequency of the A allele was calculated as 57% and the

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

frequency of the G allele was found as 43% in the control group. When T3 group evaluated in itself, 32.5% have AA, 42.5% have AG and 25% have GG genotype.

Table 1. distribution of gastric cancer patients according to tumor size (T) and lymph node status (N)

	Frequency	Percent	Current Percent	Cumulative Percent
T1	4	8,0	8,0	8,0
T2	3	6,0	6,0	14,0
T3	40	80,0	80,0	94,0
T4	3	6,0	6,0	
Total	50	100,0	100,0	100,0
N0	18	36,0	36,0	36,0
N1	13	26,0	26,0	62,0
N2	12	24,0	24,0	86,0
N3	7	14,0	14,0	
Total	50	100,0	100,0	100,0

It is seem that G allele frequency is higher in patients with gastric cancer. The high frequency of G allele in G2 and G3 stages suggests that G allele carriers have worser prognosis. G allele frequency was higher in T4 tumor size.

Table 2. Comparison of the tumor size, grade and lymph node Involvement in H. Pylori (+) and (-) patients

	***H. Pylori* (+)**	***H. Pylori* (-)**
T2	0	3
T3	27	13
T4	1	2
G1	7	12
G2	3	1
G3	16	11
N0	6	14
N1	8	4
N2	8	3
N3	3	4

(T: Tumor size, G:Grade, N: Lymph Node Status)

When T1 + T2 + T3 tumor size compared with patients with T4 tumor size, it was found that G allele frequency was 83.3% in T4 patients in comparison to 47.9% in T1 + T2 + T3 patients. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0,204). The G allele frequency value of 83.3%, suggests that this clinical significance could be statistically significant when number of subjects increased.

When G1+G2 and G3 stages compared according to MMP7 -181 A>G SNP, G allele frequency was 53.8% in G3 and 45.8% in G1+G2 stages. While this result suggests that high frequency of G allele increase G stage, p value was 0.423 after Chi-square test was performed. However, the the difference did not reach the statistical significance. .

When tumor size of patients compared with G genotype carriage, 100% of T4 patients were G carriers (AG + GG) while 68.1% of T1+T2+T3 patients were G carriers and it was thought that G genotype increase tumor size, clinically. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0.545)When M0 and M1+Mx metastasis status compared according to MMP7 -181 A>G genotype, G allele carrier frequency (AG + GG) were 66.7% in M0 patients while 78.6% in M1 + Mx patients. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0,507).

When H.Pylori status compared according to tumor size, 0% of patients with T1+T2 stage had H. Pylori (+) while 65.1% of patients with T3+T4 stage had H.Pylori (+) (Table 3).

DISCUSSION

MMPs are zinc-dependent proteinases which are capable of breaking down many ECM proteins (10While MMPs play role in biological processes like tissue remodeling, wound healing, and embryonic development,they also have role in tumor invasion and metastasis by destruction of connective tissue, basal membrane and stromal matrix. MMP-7 is called as matrilysin. Besides a large proteolytic activity it is also involved in the activation of other MMPs (10).

It is known that MMP-7 expression is elevated in many cancer types such as colorectal, gastric, esophageal, pancreas, prostate, head, neck, lung, liver and breast. Furthermore, MMP-7 levels increase in premalignant lesions of colon adenomas, pancreas, stomach, breast and prostate.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

MMPs are generally expressed from normal tissues but on the contrary MMP-7 expressed mainly from tumoral cells. It has been shown that MMP-7 leads cancer progression by destruction of ESM and additionally inhibiting apoptosis of cancer cells, decreasing cell adhesions and increasing angiogenesis (10).

Table 3. Clinicopathologic Evaluation of MMP-7 -181 A / G Polymorphism

SNP	Group	Number	Allele			N	Genotype			
-181 A/G			**A**	**G**	**p**		**AG**	**GG**	**AA**	**p**
	Contol group	100	57 57%	43 43%	-	50	25 50%	9 18%	16 32%	
	Gastric cancer patients	100	50 50%	50 50%	-	50	20 40%	15 30%	15 30%	
Tumor Size										
T1+T2+T3(n=94)			49 %52.1	45 %47.9	p>0.05					
T4(n=6)			1 %16.7	5 %83.3						
Grade										
G1+G2(n=44)			26 %54.2	22 %45.8	p>0.05					
G3(n=46)			24 %46.2	22 %53.8						
Lymph node invasion										
N0(n=36)			0.50	0.50			6 %33	6 %33	6 %33	
N1+N2+N3(n=64)			0.50	0.50			14 %43	9 %28	9 %29	
Metastasis						***AG+GG***		***AA***		
M0						24(%66.7)		12(%33.3)		p>0.05
M1+MX						11 (%78.6)		3%21.4		
H Pylori	**H Pylori (-)**				**H Pylori (+)**					
T1+T2(n=7)	7 %100				0 %0					p<0.05
T3+T4(n=43)	15 %34.9				28 %65.1					

SNP= Single Nucleotide Polymorphism

In a study investigating the prognostic significance of MMP-7 in gastric cancer, stomach tissues obtained from patients operated because of gastric cancer were stained immunohistochemically and MMP-7 signal intensity was compared with patients tumor size, lymph node metastasis and distant metastasis rates and as a result, more lymph node metastasis and distant metastasis rates were found in patients with higher MMP-7

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

levels and this was adversely affecting survival (10). On the basis of this results, it has been shown that MMP-7 is an independent predictor of survival in gastric cancer.

In our study, when T1 + T2 + T3 tumor size compared with patients with T4 tumor size, it was found that G allele frequency was 83.3 % in T4 patients in comparison to 47.9% in T1 + T2 + T3 patients. Carrying G allele is thought to increase the size of the tumor. P value was 0.204 (p>0.05) when the results were evaluated by Chi-square test. The G allele frequency value of 83.3 %, suggests that this clinical significance could be statistically significant when number of subjects increased.

When tumor size of patients compared with G genotype carriage, 100% of T4 patients were G carriers (AG + GG) while 68.1 % of T1+T2+T3 patients were G carriers and it was thought that G genotype may be correlated with increase tumor size, clinically. Although p value is 0.545, it is expected that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

The risk of gastric cancer increases in gastric epithelial cells exposed to H.pylori infection for a long time (11-12). When H.Pylori status compared according to tumor size, 0% of patients with T1+T2 stage had H. Pylori (+) while 65.1 % of patients with T3+T4 stage had H.Pylori (+) (Table 3). When this results evaluated with Chi-Square test p value was 0.02 and significant relationship found between H.Pylori positivity and tumor size and this results support the proposal in Chin Wu et al. study (13) that "H. pylori is a negative prognostic factor for gastric cancer".

It has recently shown that MMP-7-181 A/G polymorphism is associated with poor prognosis in gastric cancer (14). In a study that Sugimoto et al. performed about relation between MMP-7 polymorphism and susceptibility to gastric cancer with progression of gastric cancer, they found about MMP-7- 181 A/G polymorphism that; 83.1% of cases had AA, 16.9% had AG and 0% had GG genotype. They found that MMP-7-181 G allele carriers relatively have serious risk for development and poor prognosis of gastric cancer considering A allele carriers (15) (OR, 2.32; 95% CI, 1:24 to 4:35). When clinical stages of the patients evaluated, it has been shown that G allele carriers have significantly increased risk for Stage 3-4 cancer (OR, 3.66; 95% CI, 1.54-8.73). In our study, when G1+G2 and G3 stages compared according to A/G polymorphism, G allele frequency was 53.8 % in G3 and 45.8% in G1+G2 stages. While this result suggests that high frequency of G allele increase G stage, p value was 0.423 after Chi-square test was performed. No significant relationship considered because p value was >0.05. However, it is also expected that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

A previously performed study revealed that A/A allele carriers have better prognosis and less distant metastasis rate than G/G allele carriers (16). In our study, when M0 and M1+Mx metastasis status compared according to G allele carriage, AG + GG rate were 66.7% in M0 patients while 78.6% in M1 + Mx patients. Carriage of G allele can lead to distant metastasis clinically but p value was 0.507. High rate of M1 + Mx patients suggests that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

Another study showed differences in MMP-7-181 A/G polymorphism for different ethnic groups. MMP-7-181 G allele was found in 41.1 % of the Europeans and between 2.8% and 6% in the East Asians. Therefore the difference of MMP-7-181 A/G polymorphism in this groups has thought to be the reason of why gastric cancer has different development rates in different ethnic groups (17). In our study, A allele frequency was 57% and G allele frequency was 43% in healthy volunteers and results found to be similar to the G allele frequency detected in Europeans. The poor prognosis of gastric cancer in our counrty and Europe than Far East countries was thought to be due to higher rate of G allele frequency.

In a study conducted by M. Honda and his friends, cancerous and non-cancerous tissues of 48 gastric cancer patients were compared after operation and immunohistochemical expression of MMP-7 and mRNA measurement was performed. Study results revealed that, in 41 (87%) of 48 patients, MMP-7 expression and mRNA were higher in cancerous mucosa than normal mucosa. Additionally in patients with overexpression of MMP-7 in cancerous tissues; a significant relation was found in terms of excessive gastric wall invasion, more lymphatic spread and more vascular invasion.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

They suggest that these findings strongly support the hypothesis that MMP-7 expression increases tumor invasion. (18). Based on this study, we compared cancerous and non-cancerous tissues of 50 gastric cancer patients with RFLP in our study but we did not find any difference between cancerous and non-cancerous tissues that will generate MMP-7-181 A/G changes in DNA level.

In conclusion; the healthy volunteers population was found the frequency of A allele=%57, frequency of allele G=43%, this condition is found to be parallel with the European's G allele frequency. In our country and in Europe stomach cancer prognosis is worse than Japan because frequency of G allele is more than Japan.

We compared cancerous and non-cancerous tissues of 50 gastric cancer patients with RFLP in our study but we did not find any difference between cancerous and non-cancerous tissues that will generate MMP-7-181 A/G changes in DNA level.

Acknowledgements

This study was approved by the Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine in October 25th, 2010 with decision number 17-372.

REFERENCES

1. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. Gene. 2005;360:1–19. doi: 10.1016/j.gene.2005.06.026.
2. Zheng L, Wang L, Ajani J, Xie E. Molecular basis of gastric cancer development and progression. Gastric Cancer. 2004;7:61–77. doi: 10.1007/s10120-004-0277-4
3. Masanorı Iı,1 Hıroyukı Yamamoto, Yasushı Adachı, Yumıko Maruyama And Yasuhısa Shınomura. Role of Matrix Metalloproteinase-7 (Matrilysin) in Human Cancer Invasion, Apoptosis, Growth, and Angiogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* January 2006 vol. 231 no. 1 20-27
4. Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL et al. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. Science 1999;286:113–117. [PubMed: 10506557].
5. Fingleton B, Vargo-Gogola T, Crawford HC, Matrisian LM. Matrilysin [MMP-7] expression selects for cells with reduced sensitivity to apoptosis. Neoplasia 2001;3:459–468. [PubMed: 11774028.
6. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. Curr Biology1999;9:1441–1447. [PubMed: 10607586].
7. Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD, Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/ MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. Genes Dev 2002;16:307–323. [PubMed: 11825873].
8. Lax, A. J. and Thomas, W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. Trends Microbiol. (2002);10, 293-299.
9. Peek, R. M., Jr and Blaser, M. J. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat. Rev. Cancer (2002);2,28-37.
10. Selja Koskensalo, Johanna Mrena, Jan-Patrik Wiksten, Stig Nordling, Arto Kokkola, Jaana Hagström et al. MMP-7 overexpression is an independent prognostic marker in gastric cancer Tumor Biol. (2010); 31:149–155 DOI 10.1007/s13277-010-0020-1
11. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 2008;134:306–323. [PubMed: 18166359].
12. Liu H, Merrell DS, Semino-Mora C, Goldman M, Rahman A, Mog S et al. Diet synergistically affects *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in non-human primates. Gastroenterology 2009;137:1367–1379. [PubMed: 19622359].
13. B.R. Achyut, Uday C. Ghoshal, Moorchung N, Mittal B. Transforming Growth Factor-B1 and Matrix Metalloproteinase- 7 Promoter Variants Induce Risk for Helicobacter Pylori–Associated Gastric Precancerous Lesions. DNA AND CELL BIOLOGY, 2009; 28(6) ,295–301 DOI: 10.1089= dna.2008.0842
14. Chung WC, Jung SH, Lee KM, Paik CN, Kawk JW, Jung JH et al. The detection of Helicobacter pylori cag pathogenicity islands (PAIs) and expression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in gastric epithelial dysplasia and intramucosal cancer. Gastric Cancer. 2010; Aug;13 (3):162-9. Epub 2010 Sep 5..
15. Miyamoto S, Yano K, Sugimoto S, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y et al. Matrix metalloproteinase-7 facilitates insulin-like growth factor bioavailability through its proteinase activity on insulin-like growth factor binding protein 3. Cancer Res 2004;64: 665–671,.
16. Noe V, Fingleton B, Jacobs K, Crawford HC, Vermeulen S, Steelant W et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. J Cell Sci 2001;114:111–118,.
17. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.]
18. Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. Gut 1996;39:444–448. [PubMed: 8949652].

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prognostic Significance of Immunohistochemical P53 Expression in Patients with Breast Cancer

Meme Kanseri Tanılı Hastalarda İmmunhistokimyasal Olarak P53 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Betül Bolat Küçükzeybek, Halil Taşkaynatan, Seyran Yiğit, Yaşar Yıldız, Ayşegül Akder Sarı, Utku Oflazoğlu, Demet Etit, Ayşe Yazıcı, Kemal Atahan, Ahmet Alacacıoğlu, Umut Varol, Yüksel Küçükzeybek

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi:09.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:02.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.55264

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır. p53 hücre siklusunda santral rol oynayan önemli bir tümör supresördür ve meme kanserinde yaklaşık %20-30 oranında TP53 gen mutasyonu saptanmaktadır. TP53 gen mutasyonu ve immunhistokimyasal p53 ekspresyonu korelasyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada meme kanseri hastalarında immunhistokimyasal p53 ekspresyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya 2006-2012 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde tanısı konulan ve Tıbbi Onkoloji kliniğinde izlemi bulunan opere meme kanserli hastalar dahil edildi. İmmunhistokimyasal olarak nükleer p53 ekspresyonunun patolojik ve klinik prognostik göstergelerle ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 395 meme kanseri tanılı hasta dahil edildi. İkiyüzüç (%51,4) hastada p53 ekspresyonu saptandı. Moleküler alttiplere göre p53 boyanma yüzdeleri değerlendirildiğinde p53 ekspresyonu en düşük oranda luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptandı. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). p53 ekspresyonuna göre hastalar iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında sağkalımlar açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). p53 ekspresyonu ile histolojik grad ve Ki-67 proliferasyonu arasında pozitif korelasyon, östrojen reseptör ekspresyonu ile negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda p53 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Mutant P53 proteinini hedefleyen tedaviler ile ilgili preklinik ve klinik çalışmaların artması, immunhistokimyasal olarak p53 ekspresyonunun prognostik ve prediktif önemini ortaya çıkaracaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, p53 mutasyonu, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common cancer in women and the second leading cause of cancer death. p53 is an important tumor suppressor that plays a central role in cell cycle and TP53 gene mutations are detected in about 20-30% of patients with breast cancer. The correlation between TP53 gene mutation and immunohistochemical p53 expression has been demonstrated. The present study aims to evaluate the prognostic significance of immunohistochemical p53 expression in breast cancer patients.

METHODS: The present study evaluated patients with breast cancer who were diagnosed at Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Pathology from 2006 to 2012, and who were followed up at the Medical Oncology clinic. Immunohistochemical nuclear p53 expression was assessed in relation to pathological and clinical prognostic factors.

RESULTS: This study included 395 patients with breast cancer. p53 expression was detected in 203 (51.4%) patients. The p53 staining values were compared according to molecular subtypes; p53 expression was the lowest in luminal A and Luminal B-Her2 negative groups. The p53 staining percentages in luminal A and luminal B-Her2 negative groups were found to be statistically significantly different when compared to other subtypes ($p<0.05$). Patients were divided into two groups according to p53 expression and no difference in survivals was found between the two groups. p53 expression was positively correlated with both Ki-67

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

proliferation index and histological grade, and there was a negative correlation between p53 expression and estrogen receptor expression ($p<0.05$).
DISCUSSION and CONCLUSION: In this study, it has been shown that p53 expression may be associated with poor prognosis. The increased preclinical and clinical studies on treatments targeting mutant p53 protein will reveal the prognostic and predictive importance of immunohistochemical p53 expression.
Keywords: Breast cancer, p53 mutation, prognosis

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada yer alan kanserdir (1). Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur. 2000'li yıllardan sonra meme kanseri gen ekspresyon profiline göre de sınıflanmaya başlanmıştır. Başlıca Luminal A, Luminal B, Her2 pozitif, bazal benzeri olmak üzere 4 alttipe ayrılmıştır. Alttipler arasında klinik davranış, sağkalımlar ve tedaviye yanıt açısından da farklılık mevcuttur (2).

P53 hücre siklusunda santral rol oynayan önemli bir tümör supresördür, transkripsiyon faktörü olarak görev alır. DNA hasarı, hipoksi, oksidatif stres, onkogen aktivasyonu, telomer erezyonu gibi hücresel stres sinyalleri sonrasında p53 aktive olur. Hücre siklusu arresti, DNA tamiri ve eğer meydana gelen hasar tamir edilemeyecekse apopitozisde rol oynayan p53 hedef genlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır. P53 hedef genleri ayrıca hücresel yaşlanma, anjiogenez ve otofajide de rol oynar (3,4). Hücresel p53 protein düzeyleri, p53'ün negatif regülatörleri olan MDMX ve MDM2 tarafından sıkı kontrol altındadır (5). P53 güçlü bir tümör supresördür. Kanserlerin %50'den fazlasında P53 proteini TP53 gen mutasyonu nedeniyle inaktive durumdadır. TP53 gen mutasyonunun prevelansı çeşitli kanserlerde farklıdır. En yüksek oranda küçük hücreli akciğer kanserinde (%80) ve over kanserinde (%90) saptanmaktadır (6). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik alttipleri arasında farklılık gösterilmiştir (7). Meme kanseri alttipleri arasında da TP53 gen mutasyonu bakımından farklılık saptandığı gösterilmiştir. Luminal A tipte düşük oranda, Her2 pozitif ve bazal benzeri alttiplerde ise yüksek oranda saptanmaktadır (2,8).

Bu çalışmada opere meme kanseri tanılı hastalarda immunohistokimyasal (İHK) olarak değerlendirilen p53 ekspresyonunun prognostik öneminin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve doku örnekleri: 2006-2012 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında tanı konulan ve Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlemi bulunan opere meme kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve sağkalım verileri tıbbi onkoloji polikliniğindeki izlem dosyalarından temin edildi. TNM ye göre evreleme yapıldı (9). Tanı sırasındaki evre, tümör boyutu, hasta yaşı, lenf nodu statusu, lenfovasküler invazyon varlığı, rekürrens veya metastaz gelişimi, adjuvan kemoterapi kullanımı, histolojik gradı içeren klinik ve patolojik veriler hasta dosyalarından temin edildi. Hastalıksız sağkalım (HSK), tanı tarihinden itibaren nüks/metastaz gelişimine kadar ya da son izlem tarihine kadar geçen süre, genel sağkalım (GSK) tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi. Hastalar luminal A, Luminal B-Her2 negatif, Luminal B-Her2 pozitif, Her2 pozitif, Bazal benzeri olmak üzere 5 alttipe kategorize edildi (10). Hastaların patoloji laboratuvarındaki tümör içeren blokları İHK olarak p53 boyanması için kullanıldı. İHK olarak p53 nükleer boyanma yüzdesi değerlendirildi. P53 yanısıra tanı anında uygulanan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ve Ki67 boyalı lamlar tekrar değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal yöntem: İHK boyama, formalinde fikse edilmiş parafine gömülü tümör içeren bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak streptavidin-biotin-peroxidase metodu kullanılarak yapıldı. İHK boyama için DAKO otomatik boyama cihazı (DAKO, Santa Clara,CA, ABD) kullanıldı. Kesitler monoclonal mouse anti-human P53 protein (klon DO-7, Dako) ile boyandı. İki patoloji uzmanı tarafından İHK değerlendirme yapıldı. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi ve boyanma yüzdesi belirlendi. Tümör hücrelerinde $\geq$ %1 nükleer boyanma gösteren olgular pozitif olarak kabul edildi.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

İstatistiksel analiz

İstatiksel analizler SPSS paket program versiyon 20 kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Hastalar İHK olarak p53 boyanma varlığı ya da yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki sağkalım karşılaştırmaları için log rank test kullanıldı. Sağkalımlar tekli analiz ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında boyanma yoğunluğu karşılaştırmaları için independent t-test kullanıldı. P53 pozitifliği açısından gruplar arasında karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. P53 ekspresyonunun diğer prognostik göstergelerle ilişkisi spearman rho korelasyon testi, Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. P değeri ≤ 0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2006-2012 yılları arasında tanı konulan ve Tıbbi Onkoloji kliniğinde izlemi bulunan 395 opere meme kanseri tanılı hastada p53 ekspresyonu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve histopatolojik karakteristikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların medyan yaşı 50 (27-82) olarak hesaplandı. İki yüz üç (%51,4) hastada değişik oranlarda p53 ekspresyonu saptanırken, 192 (%48,6) hastada p53 ekspresyonu saptanmadı (Resim1 ve Resim2). Çalışmaya dahil edilen hastalar histolojik alt tiplerine göre sınıflandığında, 287 (%72,7) hasta invaziv duktal karsinom, 29 (%7,3) hasta invaziv lobüler karsinom, 50 (%12,7) hasta mikst tipte karsinom alt tipinde saptandı. Tanı sırasındaki TNM evresine göre 77(%19,5) hasta evre I, 206 (%73,2) hasta evre II, 112 (%28,3) hasta evre III olarak değerlendirildi. Histolojik grada göre 37 (9,4) hasta grad 1, 280 (70,9) hasta grad II, 75 (19) hasta grad III olarak değerlendirildi. Tanı sırasında 149 (37,7) hastada lenf nodu negatif, 246 (62,3) hastada lenf nodu pozitifti. Moleküler alttiplere göre 103 (26,1) hasta luminal A, 172 (43,5) hasta luminal B-Her2 negatif, 56 (14,2) hasta luminal B-Her2 pozitif, 29 (7,3) hasta Her2 pozitif, 35 (8,9) hasta bazal benzeri olarak sınıflandı. Ki67 proliferasyon indeksi 213(53,9) hastada %14'ün altında, 62 (15,7) hastada %14-30 arasında, 92(23,3) hastada %30'un üzerinde saptandı. Moleküler alttipler arasında p53 ekspresyonu Luminal A'da 51 (%49,5), Luminal B-Her2 negatifte 82 (%47,7), Luminal B-Her2 pozitifte 36 (%64,3), Her2 pozitif grupta 17 (%58,6), bazal benzeri grupta 17 (%48,6) hastada pozitif saptandı (Tablo 2). İHK olarak p53 pozitif boyanma oranları açısından moleküler alttipler karşılaştırıldığında, yalnızca Luminal B-HER2 negatif ve Luminal B-Her2 pozitif alttip arasında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,031$). Diğer alttipler arasında İHK p53 pozitiflik oranı açısından istatistiki anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ortalama p53 boyanma yüzdeleri Luminal A alttipte %11,1 Luminal B-Her2 negatif alttipte %18,3 Luminal B-Her2 pozitif alttipte %31,3, Her2 pozitif alttipte %30,9, bazal benzeri alttipte %28,1 saptanmıştır. Moleküler alttipler arasında p53 boyanma yüzdeleri değerlendirildiğinde ortalama p53 ekspresyon yüzdesi en düşük oranda luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanmıştır. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Medyan 84 aylık izlemde 77(19,5%) hastada nüks/metastaz geliştiği saptandı. İzlemde elli (%12,7) hasta kaybedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8 yıllık HSK oranları, Luminal A, Luminal B-Her2 negatif, Luminal B-Her2 pozitif, bazal benzeri ve Her2 pozitif grupta sırasıyla %92,1, %78,6, %77,7, %64,9, %52,1 saptanmıştır. Sekiz yıllık HSK oranları p53 mutasyonu saptanan ve saptanmayan grupta, %74,3 ve %82,4 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,22$) (resim 3). p53 ekspresyonu %10'dan fazla ve %10'dan düşük olan grupların 8 yıllık HSK oranları %72.3 ve %81.8 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.107$). Çalışmaya dahil edilen hasta alttipleri arasında en uzun GSK 8 yıllık %97,8 ile luminal A grupta saptandı. Sekiz yıllık GSK oranları sırasıyla Luminal B-Her2 negatif Luminal B-Her2 pozitif, Her2 pozitif, bazal benzeri grupta, %84,5, %81,7, %75,2 ve %73 olarak hesaplanmıştır. P53 ekspresyonuna göre 8 yıllık GSK oranları p53 ekspresyonu saptanan grupta %87,1, p53 ekspresyonu saptanmayan grupta ise % 86,1

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

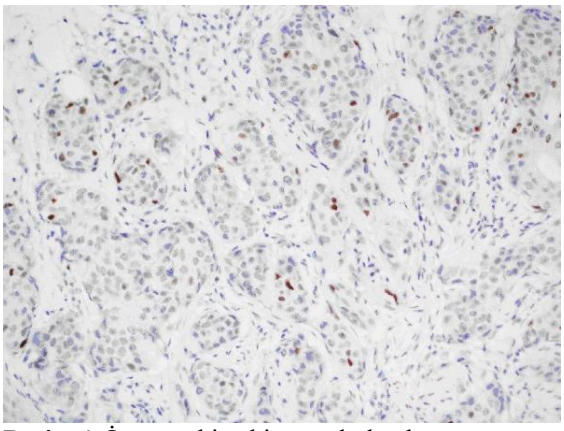
saptanmıştır. İki grup arasında GSK açısından istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır (p0,93) (Resim 4). P53 ekspresyonu %10'dan fazla olan hasta örnekleri pozitif boyanma olarak kabul edildiğinde, p53 ekspresyonu %10'dan fazla olan ve %10'dan düşük olan grubun 8 yıllık GSK oranları %83.6 ve %88.6 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.143). Moleküler alt tiplerde p53 ekspresyonuna göre GSK oranları değerlendirildiğinde p53 ekspresyonu saptanan ve p53 ekspresyonu saptanmayan hastalar arasında GSK farkı saptanmamıştır (p>0,05). Korelasyon analizinde p53 ekspresyonunun histolojik grad (p<0,001) ve Ki67 proliferasyon indeksi (p<0,001) ile pozitif korelasyon gösterdiği, östrojen reseptör ekspresyonu (p<0,001) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 1. Hasta Karakteristikleri

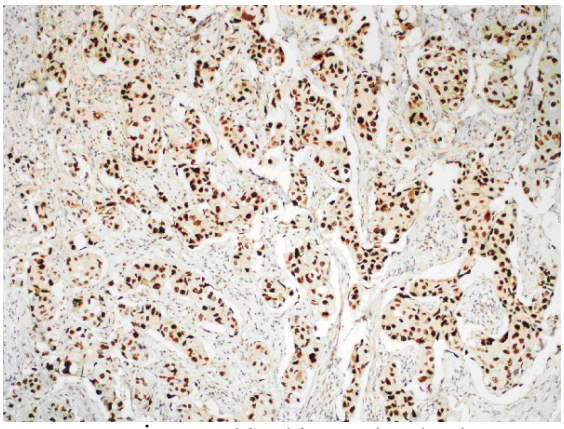
Hasta Karakteristikleri	N=395(%)
Medyan Yaş	50(27-82)
p53 Ekspresyonu	
Pozitif	203(51,4)
Negatif	192(48,6)
Tanı sırasındaki evre	
I	77(19,5)
II	206(73,2)
III	112(28,3)
Moleküler alttip	
Luminal A	103(26,1)
Luminal B-Her2 Negatif	172(43,5)
Luminal B-Her2 Pozitif	56(14,2)
Her2 Pozitif	29(7,3)
Bazal Benzeri	35(8,9)
Lenf nodu metastazı	
Negatif	149(37,7)
Pozitif	246(62,3)
Histolojik Grad	
I	37(9,4)
II	280(70,9)
III	75(19)
Ki-67 Proliferasyon İndeksi	
<14	213(53,9)
14-30	62(15,7)
>30	92(23,3)

Tablo 2. Moleküler alt tiplere göre p53 ekspresyonu

Moleküler Tip	p53 ekspresyonu	n(%)
Luminal A	Negatif	52 (50,5)
	Pozitif	51(49,5)
LuminalBher2negatif	Negatif	90(52,3)
	Pozitif	82(47,7)
LuminalBher2pozitif	Negatif	20(35,7)
	Pozitif	36(64,3)
HER2	Negatif	12(41,4)
	Pozitif	17(58,6)
Bazal-Benzeri	Negatif	18(51,4)
	Pozitif	17(48,6)

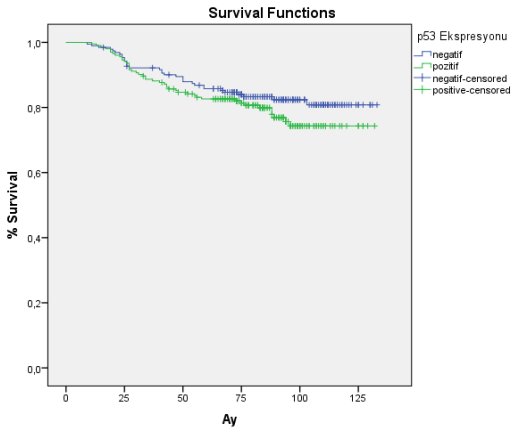


Resim 1. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde fokal p53 pozitifliği (x20)

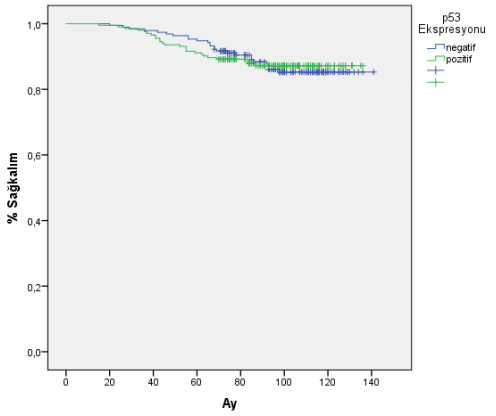


Resim 2. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde diffüz, güçlü p53 pozitifliği (x10)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 3. P53 Ekspresyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi (p 0,22)



Resim 4. P53 Ekspresyon varlığına göre Genel Sağkalım Eğrisi (p0,93)

TARTIŞMA

TP53 gen mutasyonları fonksiyon kaybı ya da fonksiyon kazanımı ile karakterizedir. TP53 gen mutasyonu, mutant p53 protein stabilizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Kısa yarı ömürlü yabanıl tip p53 proteini operasyon materyallerinde İHK olarak saptanamamaktadır. Fakat mutant p53 proteini nukleusta birikir ve İHK olarak saptanmaktadır. (11). P53 İHK pozitifliğinin TP53 gen mutasyonu ile büyük oranda uyumlu olduğu gösterilmiştir. Murnyak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TP53 gen mutasyonlarının %75'den fazlasının İHK olarak saptandığı belirtilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda meme kanserinde yaklaşık %20-30 TP53 gen mutasyonu gösterilmiştir. Sorlie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TP53 mutasyon oranları, Luminal A alttipte %13, bazal benzeri alttipte %71, Her2 pozitif alttipte %82 oranında saptanmıştır (2). Dumay ve arkadaşlarının çalışmasında Luminal alttipte %26, bazal benzeri alttipte %88 oranında TP53 mutasyonu saptanmıştır (8). Silwall-Pandit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Luminal A alttipte %9.3, Luminal B alttipte %24.8, bazal benzeri alttipte %53.4, Her2 pozitif alttipte %65 oranında TP53 gen mutasyonu saptanmıştır (13). İHK olarak TP53 gen mutasyonundan daha yüksek oranda p53 pozitiflikleri saptanabilmektedir. Bu durum TP53 gen mutasyonundan bağımsız mekanizmalarla da p53 mutasyonunun meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle p53 mutasyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. TP53 gen mutasyonu çoğu kanserde olduğu gibi meme kanserinde de saptanmasına rağmen günümüzde meme kanseri tedavi kararında kullanılmamaktadır (14). Çalışmamıza 395 opere meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. İHK olarak 203 (%51,4) hastada p53 ekspresyonu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen meme kanseri tanılı hastalar moleküler alttiplere göre İHK p53 ekspresyonu bakımından değerlendirildiğinde, en yüksek oranlar Luminal B-Her2 pozitif grupta (%64,3) ve Her2 pozitif grupta (%58,6) saptanmıştır. İHK p53 pozitifliği moleküler alttipler arasında yalnızca Luminal B-Her2 pozitif ve Luminal B-Her2 negatif arasında anlamlı farklı, diğer alttipler arasında benzer oranlarda saptanmasına rağmen, P53 ekspresyon yüzdeleri bakımından değerlendirildiğinde ise en düşük ortalama p53 ekspresyon oranları Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanmıştır. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Sağkalımları daha iyi olan gruplarda p53 ekspresyonunun düşük saptanması, P53 ekspresyonunun prognostik önemi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar p53 ekspresyonu varlığına göre iki gruba ayrıldığında, 8 yıllık HSK oranları ekspresyon saptanan ve saptanmayan grupta %74,3 ve %82,4 saptanmıştır. Ekspresyon saptanmayan grupta daha uzun HSK saptanmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p0,22). GSK açısından da iki grup arasında fark saptanmamıştır (%87,1 ve % 86,1). Çalışmamızda ayrıca p53 ekspresyonunun

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

diğer prognostik göstergelerle korelasyonu değerlendirilmiştir. P53 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyonu ve histolojik grad arasında pozitif korelasyon, p53 ekspresyonu ve ER ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Allred ve arkadaşlarının 700 opere meme kanseri tanılı hastada p53 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada İHK olarak %52 oranında ekspresyon saptanmıştır. P53 ekspresyonu yüksek proliferasyon indeksi, kötü HSK ve kötü GSK ile ilişkili saptanmıştır (15). Gasparini ve arkadaşlarının 531 meme kanseri tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada p53 ekspresyonu %37,5 hastada saptanmıştır. Çoklu analizde p53 ekspresyonunun düşük HSK ve düşük GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). CALGB9344 çalışmasına dahil edilen 1887 hasta örneğinde p53 ekspresyon oranı %27 saptanmıştır. P53 ekspresyonu tekli analizde düşük HSK ve düşük GSK ile ilişkili saptanmasına rağmen çoklu analizde HSK ve GSK ile ilişkili bulunmamıştır (17). Reed ve arkadaşlarının 613 meme kanseri tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada İHK olarak p53 ekspresyonu %29 oranında saptanmıştır. P53 ekspresyonu sağkalımlar ile ilişkili saptanmamıştır (18). Yamamoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda p53 ekspresyonu tümör gradı ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile pozitif korele saptanmıştır. P53 ekspresyonu rekürrens gelişimi ile ilişkili saptanmıştır (19). Fountzilas ve arkadaşlarının 1766 hastayı değerlendirdikleri çalışmada p53 ekspresyonu %53,5 hastada saptanmıştır. Yalnızca Her2-pozitif hasta grubunda p53 ekspresyonu HSK ile ilişkili saptanmıştır (20). 174 üçlü negatif meme kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada İHK olarak p53 pozitifliği %59 hastada saptanmıştır ve sağkalımlar ile ilişkili bulunmamıştır (21). Çalışmamızda saptanan p53 ekspresyon oranı ile literatür verileri karşılaştırıldığında çalışmamıza benzer sonuçlar olduğu gibi daha düşük p53 ekspresyon oranları da bildirilmiştir.

Çalışmamızda p53 ekspresyonunun proliferasyon indeksi ve histolojik grad ile pozitif korele olduğu, ER ekspresyonu ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile uyumlu olmasına rağmen, p53 ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle İHK olarak p53 ekspresyonunun meme kanseri tanılı hastalarda kötü prognostik gösterge olabileceği düşünülmesine rağmen meme kanseri tedavi kararında günümüzde kullanılmamaktadır.

p53 ekspresyonunun prognostik rolünün değerlendirilmesindeki güçlükler, kullanılan antikor heterojenitesi, çalışmamızda da olduğu gibi meme kanseri hasta gruplarının heterojen olması, hastaların evrelerinin heterojen olması, aldıkları tedavilerin heterojen olması, çalışma sonlanım noktalarının farklı olması, çalışma dizaynında planlanan sonucu göstermedeki gücün düşük olması ve p53 ekspresyonu pozitifliği için kabul edilen eşik değerin farklı olması olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda p53 ekspresyonunun, kötü prognostik gösterge olan Kİ67 proliferasyon indeksi ve histolojik grad ile pozitif korele, ER ekspresyonu ile negatif korele olduğunun gösterilmesi ve Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdesinin diğer alttiplere göre daha düşük oranda saptanmasının p53 ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
2. Sorlie T, Perou C, Tibshirani T, ve ark. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
3. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. Cell 2009;137:413–31.
4. BiegingKT, Mello SS, Attardi LD. Unravellingmechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nat. Rev. Cancer 2014;14:359–70.
5. Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. Nat.Rev. Cancer 2013;13:83–96.
6. Leroy B, Anderson M, Soussi T.. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. Hum. Mutat. 2014;35:672–88
7. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

human lung tumors. Sci Transl Med 2013;5:209ra153. doi:10.1126/scitranslmed.3006802.

8. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, ve ark. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. Int J Cancer. 2013;132(5):1227-31.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC ve ark. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC ve ark. AJCC Cancer Staging Manuel 7th ed. Springer Newyork Dordrecht Heidelberg London. 2010: 347-369
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, ve ark. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.
11. Blagosklonny MV. p53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain-of-function, and dominant-negative effect. FASEB journal. 2000;14:1901-7.
12. Murnyák B, Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. Oncotarget. 2016;7(40):64910-20.
13. Lane DP. The regulation of p53 function: Steiner Award Lecture. Int J Cancer 1994;57:623-7.
14. Harris L, Fritsche H, Mennel R, ve ark. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2007;25:5287-312.
15. Allred DC, Clark GM, Elledge R, ve ark. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(3):200-6.
16. Gasparini G, Toi M, Verderio P, ve ark. Prognostic significance of p53, angiogenesis, and other conventional features in operable breast cancer: subanalysis in node-positive and node-negative patients. Int J Oncol. 1998;12(5):1117-25.
17. Lara JF, Thor AD, Dressler LG, ve ark. P53 Expression in node-positive breast cancer patients: results from the Cancer and Leukemia Group B 9344 Trial (159905). Clin Cancer Res. 2011;17(15): 5170–8.
18. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, ve ark. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. Cancer. 2000;88(4):804-13.
19. Yamamoto M, Hosoda M, Nakano K, ve ark. p53 accumulation is a strong predictor of recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. Cancer Sci. 2014;105(1):81-8.
20. Fountzilas G, Giannoulatou E, Alexopoulou Z, ve ark. TP53 mutations and protein immunopositivity may predict for poor outcome but also for trastuzumab benefit in patients with early breast cancer treated in the adjuvant setting.Oncotarget. 2016;7(22):32731-53.
21. Kim JY, Park K, Jung HH, ve ark. Association between mutation and expression of TP53 as a potential prognostic marker of triple-negative breast vancer. Cancer Res Treat. 2016;48(4):1338-50.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Perspectives of Medical Oncology Specialists in Screening Methods of Cancer

Kanserde Erken Tanı ve Tarama Konularına Tıbbi Onkologların Yaklaşımları

Ece Esin[1], Deniz Yüce[2], Beril Hüseyin[2], Saadettin Kılıçkap[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilimdalı, Ankara
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser Enstitüsü Prevantif Onkoloji AD, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:21.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.31644

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanserde mortalite ve morbiditenin azaltılmasının başlıca yolu tarama programları ile hastalık gelişiminin mümkün olduğunca erken tanı konularak yakalanması ve uygun müdahalelerin gerçekleştirilmesidir. Bu konuda topluma yol gösterici olması gereken kişilerin başında onkoloji alanında uzmanlaşmış hekimler gelmektedir. Bu çalışmanın amacı ülkemizdeki tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıklarının değerlendirilmesidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıkları 37 soruluk bir anket ile değerlendirildi.
BULGULAR: Anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevapladı. Cevaplayanların %60'ı üniversitede, %37'si devlet hastanesinde çalışıyordu. Katılımcıların %11'i profesör, %8'i doçent, %9'u yardımcı doçent, %42'si uzman ve %29'u yan dal araştırma görevlisi idi. Mesleki deneyimler incelendiğinde %48'i 3-10 yıl arasında, %37'si 1-3 yıl arasında, %12'si 10yıl üzerinde idi. Katılımcıların yaklaşık yarısı akciğer kanseri için tarama yapılması gerektiğini düşündüklerini bildirmişler, ancak %22'si rutin taramayı önermişlerdir. En az gaitada gizli kan incelemesinin faydalı olduğuna inanıldığı (%55,1) ve en az rektal muayenenin hasta ve sağlıklı bireylere önerildiği (%45,7) belirlenmiştir. Mamografinin ise faydalı olduğuna en çok inanılan (%96,7) ve önerilen (%98,9) yöntem olduğu görülmüştür.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Onkoloji ile ilgilenen sağlık profesyonellerinin kanserde erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama alışkanlıklarının genelde benzer olduğu, ancak kanser taraması için yararlı olduklarını düşündükleri bu yöntemleri günlük pratikte hastalarına daha az önerdikleri dikkati çekmiştir. Bu konunun sağlık hizmetlerinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.
Anahtar Kelimeler: Tarama, kanserde erken tanı, mamografi, kolonoskopi, onkolog

ABSTRACT

INTRODUCTION: One the main methods of reducing mortality and morbidity in cancer is screening programs and the early detection of disease and therefore increasing the awareness of appropriate interventions. In this regard, specialists in the field of oncology are at the forefront of those who should guide the population. The aim of this study is to evaluate the practice habits of medical oncologist in screening programs.
METHODS: The practice habits of medical oncologists regarding early diagnosis and screening of cancer was evaluated by a 37-item questionnaire.
RESULTS: Of the medical oncologist who were sent the survey, 94 of them replied. Sixty percent of the respondents were in college and 37% were working in state hospital. Eleven percent of the participants were professors, 8% were associate professors, 9% were assistant professors, 42% were experts and 29% were fellows. When the duration of expertise was examined, 48% have 3-10 years of experience, 37% between 1-3 years, 12% over 10 years. Nearly half of the participants reported that they should offer screening for lung cancer, but 22% recommended routine screening. It was determined that occult blood analysis was useful (55.1%) and at least rectal examination was recommended to patients and healthy subjects (45.7%). Mammography was the most believed (96.7%) and the recommended (98.9%) method.
DISCUSSION and CONCLUSION: It has been noticed that the health professionals who are interested in oncology generally have similar perception and practice habits about early diagnosis and screening methods of cancer. However, they offer these methods to patients in daily practice less than they think they are useful for cancer screening. It should not be forgotten that this is part of health services.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Keywords: Screening, early diagnosis, mamography, colonoscopy, oncologist.

GİRİŞ

Tarama, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından testler, incelemeler veya hızla uygulanabilecek diğer işlemler yoluyla olası hastalık veya kusurların belirlenmesi olarak tanımlanır(1).Kısaca tarama, herhangi bir semptom veya yakınması olmayan sağlıklı bir bireyde belirli bir hastalığın erken bulgularını araştırmak demektir. Tarama programlarının amacı hastalığın önlenmesinden ziyade hastalığa erken tanı konulmasını sağlamaktır. Kanser tarama programları bu açıdan önem taşımaktadır.

Kanser tarama programları ulusal kanser kontrol programları dahilinde yürütülmeli ve ülkelerin sosyal altyapısı, kanser özellikleri ve bütçesi dahilinde planlanmalıdır. Taramanın başarısı, tarama testlerini yapmak için yeterli sayıda personele ve daha sonra tanı, tedavi ve izlemeyi üstlenebilecek olanakların bulunmasına bağlıdır. Tütünle küresel mücadele ve obeziteye karşı alınan önlemler gibi birincil koruma kapsamındaki mücadeleler dışındaki erken tanı ve tarama programlarının da uygulanması DSÖ tarafından önerilmektedir(1). Kanser tarama programlarının uygulama oranları arttıkça ileri evrede tanı alan kanser olguları ile meme, serviks, kolorektal kanser gibi önlenebilen ve erken tanı konulabilen malignansilere bağlı ölümlerin azalacağı öngörülmektedir.

Ulusal toplum tabanlı kanser taramaları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülmektedir (2).Toplumun kanser hakkında bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi ve ulusal kanser tarama programlarına yöneltilmesi konusunda yol gösterici olması gereken kişilerin başında onkoloji alanında uzmanlaşmış hekimler gelmektedir. Onkoloji uzmanları, kanser tanısı konduktan sonra hastalığı durdurmak veya yavaşlatmak konusunda oldukça fazla yol almış durumdadır. Kanserin tarama programları ile önlenmesinde ise önemli yükümlülük ve görevleri olduğu bilinmektedir. Ancak günlük pratikte yoğun çalışma koşulları varlığında tıbbi onkologlar tedavi sürecine ek olarak esas hedef olan prevansiyona yeterince vakit ayıramıyor olabilirler. Ya da ulusal kanser tarama programı dahilinde yapılan mamografi, kolonoskopi, servikal smear testinin uygulanmasının gerekliliğine ve güvenilirliğine dair onkoloji hekimlerinin inancı birbirinden farklı olabilir (3, 4). Bu farklılıklar ise tarama programlarına yönlendirilen hasta oranlarını belirlemekte ve önem taşımaktadır(5, 6). Benzer şekilde kanser tedavisindeki gelişmeler ile elde edilen artmış kür oranı ve daha uzayan sağkalımlar ile kanserden sağkalanlar için ikincil koruma daha da önem kazanmaktadır(7, 8). Daha önceki analizlerde özellikle bu hassas popülasyonda kanser taramasının yetersiz olduğuna dair sonuçlar mevcuttur(9, 10).

Çalışmamızdaki amacımız, ülkemizde kanser tedavi sürecinde aktif rol oynayan tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıklarının değerlendirilmesidir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmamızda tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıkları, 2012 yılında gerçekleştirilen bir anket çalışması ile değerlendirilmiştir. Ulusal bazlı çalışmamızda Türkiye'de görev yapan Tıbbi Onkologlar ile elektronik posta ile temas kurulmuş ve anket formu gönderilmiştir. Anket formu tıbbi onkoloji uzmanlarının kanserde erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki düşünce ve uygulama alışkanlıklarını değerlendiren 37 soru içermektedir. Çalışma için 110 hekime davet gönderilmiş ve anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevaplamış, yanıt oranı %85,5 olarak tespit edilmiştir.

Verilerin analizi için SPSS® v.20 istatistik programından faydalanılmıştır. Deskriptif istatistikler kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney testi ile yapılmıştır.

P<0,05 değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1: Katılımcıların Özellikleri

Katılımcıların Özellikleri (n=94)	
	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	30 (31.9)
Erkek	64 (68.1)
Çalışılan kurum	
Üniversite Hastanesi	56 (59,6)
Devlet ve Eğitim Araştırma Hastanesi	38 (40,4)
Akademik Unvan ve Görev Durumu	
Yan dal araştırma görevlisi (fellow)	28 (29,7)
Uzman	39 (41,4)
Yardımcı Doçent	9 (9,5)
Doçent	7 (7,5)
Profesör	11 (11,9)
Meslekteki deneyim (yıl)	
0-1 yıl	3 (3,2)
1-3 yıl	45 (47,8)
3-10 yıl	35 (37,2)
10 yıl ve üzeri	11 (11,7)

SONUÇLAR

Anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevaplamıştır. Ankete cevap veren medikal onkologlardan %68,1'i erkek; %31,9'u kadındı. Anketi cevaplayan kadın medikal onkologlar ile erkek medikal onkologlar arasında en sık tercih edilen tarama yöntemi açısından (mamografi) anlamlı fark saptanmadı.

Cevaplayanların %59,6'sı üniversitede, %40,4'si devlet hastanesinde çalışıyordu. Çalışılan kurumun niteliğine göre sınıflandığında en sık tercih edilen tarama yöntemi sıralamasının değişmediği görülmüştür.

Katılımcıların %11,9'u profesör, %7,5'i doçent, %9,5'i yardımcı doçent, %41,4'ü uzman ve %29,7'si yan dal araştırma görevlisi idi. Mesleki deneyimler incelendiğinde %47,8'i 3-10 yıl arasında, %37,2'si 1-3 yıl arasında, %11,7'si 10 yıl üzerinde idi.

Katılımcıların özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Katılımcıların hangi kanser tipleri için tarama yapılması gerektiği yönündeki düşünceleri ve önerileri Şekil 1'de sunulmuştur. Katılımcıların yaklaşık yarısı akciğer kanseri için tarama yapılması gerektiğini düşündüklerini bildirmiş, ancak %22'si rutin taramayı önermiştir. Ankete yanıt verenlerin erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama durumları ise tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre en az gaitada gizli kan incelemesinin faydalı olduğuna inanıldığı (%55,1) ve en az rektal muayenenin hasta ve sağlıklı bireylere önerildiği (%45,7) belirlenmiştir. Mamografinin ise faydalı olduğuna en çok inanılan (%96,7) ve önerilen (%98,9) yöntem olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama durumları

	Erken tanıda yararlı olduğuna inanıyor mu?				**Hasta ve sağlıklı bireylere öneriyor mu?**				**Bir aylık sürede gördüğü hasta ve sağlıklı bireylerden yüzde kaçına öneriyor?**							
	Hayır		Evet		Hayır		Evet		<%10		%10-30		%31-50		>%50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kendi kendine periyodik meme muayenesi	15	16,0	79	84,0	5	5,3	89	94,7	8	9,0	23	25,8	23	25,8	35	39,3
Hekim tarafından yapılan meme muayenesi	14	14,8	79	84,0	12	12,8	83	88,3	14	17,1	22	26,8	17	20,7	29	35,4
Mamografi	3	3,2	89	94,7	1	1,1	93	98,9	3	3,2	18	19,4	20	21,5	52	55,9
Rektal muayene	30	31,9	59	62,8	50	53,1	42	44,7	33	51,6	15	23,4	6	9,4	10	15,6
Gaitada gizli kan	40	42,6	49	52,1	44	46,8	49	52,1	23	37,7	19	31,1	8	13,1	11	18,0
Rektosigmoidoskopi	7	7,4	82	87,2	9	9,6	85	90,4	18	19,8	34	37,4	10	11,0	29	31,9
PSA	19	20,2	69	73,4	23	24,5	71	75,5	15	19,0	19	24,1	18	22,8	27	34,2
PAP smear	0	0,0	90	95,7	3	3,2	90	95,7	8	8,7	21	22,8	14	15,2	49	53,3
HPV	28	29,8	58	61,7	61	64,9	32	34,0	42	73,7	7	12,3	0	0,0	8	14,0

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Screening for various cancers: WHO position paper on mammography screening. In; 2017.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser Taramaları Kısa Rapor 2014. In; 2014.
3. Steinbrook R. Guidance for guidelines. N Engl J Med 2007; 356: 331-3.
4. Gerber AS, Patashnik EM, Doherty D, Dowling C. A national survey reveals public skepticism about research-based treatment guidelines. Health Aff (Millwood) 2010; 29: 1882-4.
5. Hawley ST, Earp JA, O'Malley M, Ricketts TC. The role of physician recommendation in women's mammography use: is it a 2-stage process? Med Care 2000; 38: 392-403.
6. Nichols C, Holt CL, Shipp M, Eloubeidi M, Fouad MN, Britt K. Physician knowledge, perceptions of barriers, and patient colorectal cancer screening practices. Am J Med Qual 2009; 24: 116-22.
7. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 220-41.
8. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. Int J Cancer 2007; 121: 2233-40.
9. Cho J, Guallar E, Hsu YJ, Shin DW, Lee WC. A comparison of cancer screening practices in cancer survivors and in the general population: the Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2001-2007. Cancer Causes Control 2010; 21: 2203-12.
10. Grunfeld E, Moineddin R, Gunraj N, Del Giudice ME, Hodgson DC, Kwon JS, et al. Cancer screening practices of cancer survivors: population-based, longitudinal study. Can Fam Physician 2012; 58: 980-6.
11. Ashford A, Gemson D, Sheinfeld Gorin SN, Bloch S, Lantigua R, Ahsan H, et al. Cancer screening and prevention practices of inner-city physicians. American journal of preventive medicine 2000; 19: 59-62.
12. LoGerfo J, Corral JE, Arnold LD, Argueta EE, Ganju A, Barnoya J. Clinical Preventive Services in Guatemala: A Cross-Sectional Survey of Internal Medicine Physicians. PLoS ONE 2012; 7: e48640.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Development of Acute Kidney Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Akut Böbrek Hastalığı Gelişimi

Nergiz Erkut[1], Nilay Ermantas[2], Hasan Mucait Ozbas[2], Sule Yuzbasıoglu[3], Sertac Cankaya[4], Mehmet Sonmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon
[2]Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Giresun
[3]Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Bilim Dalı, Trabzon

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 20.02.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.62533

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut böbrek hastalığı, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin önemli komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmada hematopoetik kök hücre naklinde akut böbrek hastalığı için major risk faktörlerini ve bunun hastaların yaşam süresi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 2007 ile Ekim 2015 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan 77 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 77 hastanın 25'inde (%32.5) akut böbrek hastalığı gelişti. Transplantasyondan sonra akut böbrek hastalığının ortalama gelişme süresi 30 gündü. Univariate analizde bazal serum gamma-glutamil transpeptidaz düzeyi, amfoterisin B kullanımı ve özellikle siklosporin düzeyinin akut böbrek hastalığı gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterildi. Lojistik regresyon multivariate analizde amfoterisin B kullanımı, sitomegalovirüs reaktivasyonu, hazırlama rejimi ve siklosporin düzeyinin akut böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi. Mortalite ve non-relaps mortalite oranları akut böbrek hastalığı olan hastalarda, akut böbrek hastalığı olmayan hastalara göre daha yüksekti. Kaplan-Meier analizde, ortalama yaşam süresi akut böbrek hastalığı olmayan hastalarda 18.4 ay iken, akut böbrek hastalığı olan hastalarda 12.2 aydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akut böbrek hastalığı, hematopoetik kök hücre naklinde kötü prognoza sahiptir ve hazırlama rejimi, sitomegalovirüs reaktivasyonu, amfoterisin B kullanımı ve özellikle siklosporin düzeyi hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında akut böbrek hastalığı gelişmesi için bağımsız risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, Akut böbrek hastalığı, Siklosporin, Amfoterisin B, Mortalite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney disease is an important complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The aim of this retrospective study was to identify major risk factors for acute kidney disease in hematopoietic stem cell transplantation and its effect on patients survival.

METHODS: This study was a retrospective review of 77 patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at our department from January 2007 to October 2015.

RESULTS: Acute kidney disease developed in 25 of 77 patients (32.5%). The median time to development of acute kidney disease after transplantation was 30 days. Univariate analysis showed that baseline serum gamma-glutamyl transpeptidase level, amphotericin B use and cyclosporine level were associated with the development of acute kidney disease. Logistic regression multivariate analysis showed that amphotericin B use, cytomegalovirus reactivation, conditioning regimen and cyclosporine level were an independent risk factor for

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

acute kidney disease. Mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with acute kidney disease than in those without acute kidney disease. In Kaplan-Meier analysis, median survival was 18.4 months in patients without acute kidney disease and 12.2 months in patients with acute kidney disease.
DISCUSSION and CONCLUSION: Acute kidney disease has a poor prognosis in hematopoietic stem cell transplantation and conditioning regimen, cytomegalovirus reactivation, amphotericin B use and particularly cyclosporine level are independent risk factors in the development of acute kidney disease in hematopoietic stem cell transplantation recipients.
Keywords: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Acute kidney disease, Cyclosporine, Amphotericin B, Mortality

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment method for hematological diseases such as acute myeloid leukemia (AML), acute lymphocytic leukemia (ALL), myelodysplastic syndrome (MDS) and lymphoma. However, treatment-related toxicity such as acute kidney disease (AKD) limits the success of HSCT (1,2). Mortality rate is three times higher in patients developing AKD following HSCT. Moreover, it is 80% or higher in subjects requiring dialysis (3). Graft-versus-host disease (GVHD), veno-occlusive disease (VOD), bacterial and fungal infections, cyclosporine, amphotericin B and/or aminoglycoside antibiotics use have been shown to be associated with AKD in HSCT recipients (4). Especially, since cyclosporine presents a narrow therapeutic index, it is an important risk factor for AKD (5,6). Cyclosporine causes vasoconstriction in renal afferent arterioles by increasing vasoconstrictor agents such as endothelin and thromboxane and decreasing vasodilator agents such as prostaglandin E_2, prostacyclin and nitric oxide. Consequently, it leads to tubular injury and acute reversible renal dysfunction (7).

The aim of this retrospective study was to identify major risk factors for AKD in HSCT and its effect on patients survival.

MATERIALS and METHODS

Patients

Clinical data were analyzed retrospectively in 77 adult patients who received HSCT at the Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Hematology between January 2007 and October 2015. All patients received hematopoietic stem cells from HLA-matched related donors. Patient data were collected and analyzed retrospectively using a database and the hospital patient record system. The study was approved by the research ethics committee of the Karadeniz Technical University. All patients were informed about the study.

Stem Cell Transplantation Procedure

The myeloablative (MA) - conditioning regimen consisted of busulfan (0.8 mg/kg/day, once every 6 hours for 4 days, iv) and cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days, iv). The non-MA (NMA) - conditioning regimen consisted of fludarabine (30 mg/m^2/day for 6 days, iv), busulfan (0.8 mg/kg/day, once every 6 hours for 2 days, iv) and antithymocyte globulin (rabbit ATG) (5 mg/kg/day for 4 days, iv). Graft was injected on day 0 after the end of chemotherapy. All patients were given cyclosporine and short-term methotrexate for GVHD prophylaxis. Cyclosporine was started at 3 mg/kg/day on day -2 in patients receiving the MA - conditioning regimen and at 3 mg/kg/day on day -1 in patients receiving the non-MA - conditioning regimen by continuous infusion and was maintained until modification to the oral route. Serum cyclosporine and creatinine levels were measured at least twice a week in the first month and once a week subsequently until cyclosporine was discontinued. Serum cyclosporine level was adjusted to maintain the blood concentration of 200 - 400 ng/mL depending on serum bilirubin and creatinine levels.

Infection prophylaxis consisted of ciprofloxacin (500 mg/day, twice daily from day -5 to discharge, po), fluconazole (200 mg/day, twice daily from day +1 to +100, po) and acyclovir (600 mg/day, three times daily from day -4 to +30, po).

Measurements and Definitions

Data on patient characteristics were collected during transplantation, and age, gender, underlying disease, disease risk, conditioning

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

regimen and hypertension before transplantation were recorded. The following posttransplant complications (when they emerged in the first 3 months of transplantation) such as GVHD, cytomegalovirus (CMV) reactivation and amphotericin B use were also noted.

Baseline serum creatinine, baseline serum blood urea nitrogen (BUN), baseline serum potassium, baseline serum magnesium, baseline serum aspartate aminotransferase (AST), baseline serum alanine aminotransferase (ALT), baseline serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), baseline serum alkaline phosphatase (ALP) and baseline serum direct bilirubin levels before conditioning regimen were examined. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the MDRD formula (GFR mL/min per 1.73 m^2 = 186.3 × serum creatinine $^{-1.154}$ × age$^{-0.203}$ × (0.742 for female)) based on the highest serum creatinine level in the first 3 months posttransplantation (8). AKD was defined as 2-fold increase in creatinine level within 3 months after transplantation. AKD was classified according to KDIGO AKD classification (9). Additionally, mean cyclosporine level was calculated based on four cyclosporine levels before the highest serum creatinine level.

Hypertension before transplantation was defined as a documented history of hypertension or antihypertensive drug use.

GVHD was diagnosed and staged according to the current grading system (10).

CMV reactivation was defined as DNA > 500 copies/mL in two consecutive titers.

Patients with acute leukemia in first complete remission, low-risk MDS, aplastic anemia and lymphoma in first or second complete remission were considered low risk and others were considered high risk.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed on SPSS version 23 software. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD). Categorical variables were calculated as median and percentage quartiles. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine data distribution. Qualitative data were compared with the Chi-square test. The Student-*t* test was used in the comparison of normally distributed data and the Mann-Whitney *U* test was used for nonnormally distributed data. Multivariate logistic regression analysis was performed to examine the relative contributions of parameters on the outcome of AKD. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients Characteristics

Thirty-one female and 46 male, with a mean age of 40.6 ± 12.7 years, were studied. MA HSCT was performed in 50 patients and NMA HSCT in 27 patients. No patients had renal dysfunction before transplantation. GVHD developed in 32 patients (41.6%) and CMV reactivation in 29 patients (37.7%). The baseline characteristics and posttransplantation complications of the patients included in the study are shown in Table 1.

AKD: Incidence and Risk Factors

AKD developed in 25 of 77 patients (32.5%). AKD developed in 19 of 50 patients (38%) undergoing MA HSCT and in 6 of 27 patients (22%) undergoing NMA HSCT. The highest creatinine level was 2.2 mg/dL (1.7-2.5), the highest BUN level was 30 ± 16.5 mg/dL and the lowest GFR was 34 mL/min/1.73m^2 (25.5-45.5). The median time to development of AKD after transplantation was 30 days (range 9-71 days). One patient required dialysis. The median time to improvement of AKD was 24 days (range 4-137 days).

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Baseline Characteristics and Posttransplant Complications of Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Characteristics	**Value (n: 77)**
Age (years) mean ± SD	40.6 ± 12.7
Gender (female/male) n, (%)	31 (40.3%) / 46 (59.7%)
Conditioning regimen (MA/NMA) n, (%)	50 (64.9%) / 27 (35.1%)
Disease risk (standard/high) n, (%)	59 (76.6%) / 18 (23.4%)
Underlying disease n, (%)	
Acute myeloid leukemia	40 (51.9%)
Acute lymphocytic leukemia	18 (23.4%)
Myelodysplastic syndrome	7 (9.1%)
Lymphoma	5 (6.5%)
Aplastic anemia	3 (3.9%)
Myelofibrosis	2 (2.6%)
Chronic myelomonocytic leukemia	2 (2.6%)
Hypertension before transplantation n, (%)	6 (7.8%)
Baseline serum creatinine (mg/dL) median (range)	0.7 (0.5-0.8)
Baseline serum BUN (mg/dL) mean ± SD	12.4 ± 4
Baseline GFR (mL/min/1.73m^2) median (range)	131 (102-158.5)
Baseline serum potassium (mEq/L) mean ± SD	4 ± 0.4
Baseline serum magnesium (mg/dL) median (range)	1.9 (1.85-2)
Cyclosporine (ng/mL) mean ± SD	316 ± 100.7
Baseline serum AST (U/L) median (range)	22 (16-33)
Baseline serum ALT (U/L) median (range)	30 (14.5-51)
Baseline serum GGT (U/L) median (range)	29 (18-61)
Baseline serum ALP (U/L) median (range)	87 (73-108)
Baseline serum direct bilirubin (mg/dL) median (range)	0.1 (0.1-0.2)
Amphotericin B n, (%)	19 (24.7%)
CMV reactivation n, (%)	29 (37.7%)
Graft-versus-host disease n, (%)	32 (41.6%)

SD, standard deviation; MA, myeloablative; NMA, non-myeloablative; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; CMV, cytomegalovirus.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for Acute Kidney Disease

Risk Factors	No ARF (n:52)	ARF (n:25)	P value
Age (years) mean ± SD	41.2 (±13)	39.5 (±12.5)	0.6
Gender n, (%)			
Female	23 (44.2%)	8 (32%)	0.4
Male	29 (55.8%)	17 (68%)	
Conditioning regimen n, (%)			
MA	31 (59.6%)	19 (76%)	0.2
NMA	21 (40.4%)	6 (24%)	
Disease risk n, (%)			
Standard	40 (76.9%)	19 (76%)	1
High	12 (23.1%)	6 (24%)	
Underlying disease n, (%)			
Acute myeloid leukemia	31 (59.6%)	9 (36%)	0.1
Acute lymphocytic leukemia	9 (17.3%)	9 (36%)	
Other diseases	12 (23.1%)	7 (28%)	
Hypertension before transplantation n, (%)	4 (7.7%)	2 (8%)	1
Baseline serum creatinine (mg/dL) median (range)	0.7 (0.5-0.7)	0.8 (0.5-0.9)	0.1
Baseline serum BUN (mg/dL) mean ± SD	12.1 ± 4.2	13 ± 3.6	0.4
Baseline GFR (mL/min/1.73m^2) median (range)	134 (104.5-152)	112 (92-167.5)	0.3
Baseline serum potassium (mEq/L) mean ± SD	4.1 ± 0.5	4 ± 0.3	0.6
Baseline serum magnesium (mg/dL) median (range)	2 (1.8-2)	1.9 (1.9-2)	0.6
Cyclosporine (ng/mL) mean ± SD	316 ± 100.7	400.9 ± 96.3	0.001
Baseline serum AST (U/L) median (range)	21(14.2-31.5)	27 (27 (18.5-36)	0.08
Baseline serum ALT (U/L) median (range)	25.5 (13-48.5)	37 (20-60)	0.06
Baseline serum GGT (U/L) median (range)	24 (16.2-54.2)	37 (27.5-79)	0.01
Baseline serum ALP (U/L) median (range)	87 (73-128.5)	85 (74.5-94.5)	0.6
Baseline serum direct bilirubin (mg/dL) median (range)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.15)	0.7
Amphotericin B n, (%)	8 (15.4%)	11 (44%)	0.01
CMV reactivation n, (%)	16 (30.8%)	13 (52%)	0.1
Graft-versus-host disease n, (%)	20 (38.5%)	12 (48%)	0.5

SD, standard deviation; MA, myeloablative; NMA, non-myeloablative; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; CMV, cytomegalovirus.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Acute Kidney Disease

Risk Factors	OR %95 CI	P-value
Amphotericin B	OR 7.6 95% CI 1.781-32.395	0.006
CMV reactivation	OR 3.7 95% CI 1.027-13.350	0.04
Conditioning regimen	OR 5.5 95% CI 1.152-25.909	0.03
Cyclosporine	OR 1 95% CI 1.006-1.021	0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus

Table 4. The survival according to the stages of KDIGO

KDIGO	Patients no (n)	OR %95 CI	P-value
Stage 1	3	OR 5.6 95% CI 3.626-7.574	>0.05
Stage 2	10	OR 8.4 95% CI 0-31.056	
Stage 3	12	OR 12.2 95% CI 0-32.705	

OR, odds ratio; CI, confidence interval

There was no statistical difference for AKD in age, gender, disease risk, underlying disease, hypertension before transplantation, baseline serum creatinine, baseline serum BUN, baseline serum potassium, baseline serum magnesium, baseline serum AST or baseline serum ALP levels. Univariate analysis showed that baseline serum GGT level, amphotericin B use and cyclosporine level were associated with the development of AKD. Baseline serum ALT (borderline significant) and baseline serum GGT levels were higher in patients with AKD compared to those without AKD (37 U/L, 95% CI 31.93-60.95; 25.5 U/L, 95% CI 26.42-42.58, p= 0.06, and 37 U/L, 95% CI 38.93-76.75; 24 U/L, 95% CI 29.42-82.78, p = 0.01, respectively). The incidence of AKD in patients with amphotericin B use was significantly higher than in patients without amphotericin B use (44%, 95% CI 24-64; 15.4%, 95% CI 5.8-25, p=0.01, respectively). Cyclosporine level was higher in patients with AKD compared to those without AKD (400.9 ± 96.3 ng/mL, 95% CI 361.21-440.71; 316 ± 100.7 ng/mL, 95% CI 288.09-344.14, p=0.001, respectively). AKD developed in 5 of 28 patients with cyclosporine level < 300 ng/mL (17.9%, 95% CI 3.7-32.1) and in 20 of 49 patients with level ≥ 300 ng/mL (40.8%, 95% CI 28.6-55.1), and this was statistically borderline significant (p=0.06). There was no statistical difference for AKD in CMV reactivation or GVHD after transplantation (Table 2). No significant difference was observed for cyclosporine level in patients with GVHD compared to those without GVHD (317 ng/mL, 363 ng/mL, respectively, p>0.05).

Logistic regression multivariate analysis showed that amphotericin B use, CMV reactivation, conditioning regimen and cyclosporine level were an independent risk factor for AKD (OR 7.6 95% CI 1.781-32.395, p=0.006; OR 3.7 95% CI 1.027-13.350, p=0.04; OR 5.5 95% CI 1.152-25.909, p=0.03; OR 1 95% CI 1.006-1.021, p=0.001, respectively) (Table 3).

Patient Survival Analysis

Fifty-five (71.4%) of 77 patients died and 22 (28.6%) survived. Causes of death included relapse in 25 patients (45.4%), GVHD in 9 patients (16.7%), pneumonia in 4 patients (7.2%), graft failure in 4 patients (7.2%), fungal infection in 3 patients (5.4%), intracranial hemorrhage in 3 patients (5.4%), sepsis in 1 patient (1.8%), gall bladder perforation in 1 patient (1.8%) and unknown causes in 5 patients (9.1%). No statistically significant difference was observed in terms of relapse between patients with or without AKD. Mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with AKD than in those without AKD (p=0.01, p=0.05, respectively). In Kaplan-Meier analysis, median survival was 18.4 months in patients without AKD and 12.2 months in patients with AKD and differed significantly among groups (95% CI 7.6-29.2;

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

95% CI 0-31, p=0.01, respectively) (Figure 1). But, there was no significant difference for mortality between stage 1, stage 2 and stage 3 AKD according to KDIGO classification (p>0.05) (Table 4). Median survival was 5.6 months in patients with stage 1 AKD, 8.4 months in patients with stage 2 AKD and 12.2 months in patients with stage 3 AKD.

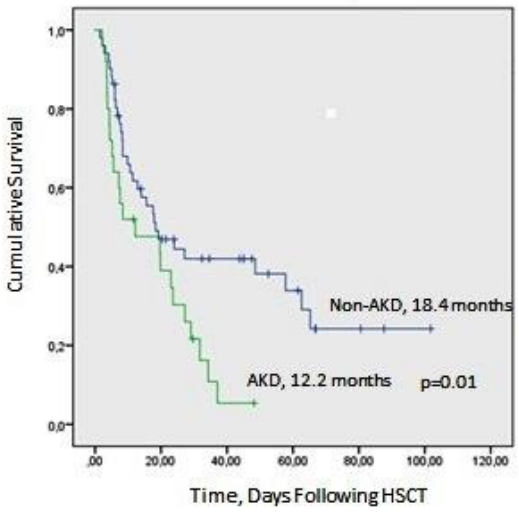


Figure 1. Kaplan-Maier Survival Curve of AKD and Non-AKD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

DISCUSSION

AKD is one of the major complications of HSCT. Previous studies reported that the incidence of AKD during transplantation ranged from 17% and 73%. Even this condition is as high as 90% in some studies (11,12). In our study, AKD developed in 32.5% of patients. Although, in the literature, the median time to onset of AKD after HSCT was between 14 and 21 days, it was 30 days in this study (13). VOD is an important risk factor for the development of AKD. Besides, in patients with VOD, Helal et al. reported that acute renal failure developed significantly shorter time after HSCT (14). In this study, AKD was very later and less as compared to in previous studies, this may be because of the low frequency of VOD. Portal hypertension resulting from VOD leads to both decreased renal perfusion and tubular injury. A study showed that the presence of VOD and increased total bilirubin was associated with increased risk of AKD (15). In our study, only one patient had VOD, therefore we are unable to comparison between VOD and AKD.

We analyzed the relation between patient characteristics at the time of transplantation and the development of AKD. No association was determined between the development of AKD and age, gender, disease risk, underlying disease, hypertension before transplantation, baseline serum creatinine, baseline serum BUN, baseline GFR, baseline serum potassium, baseline serum magnesium levels. MA conditioning regimen causes more frequent organ toxicity. Various studies have been reported that AKD occurs in 36-80% after MA HSCT and in 33-56% after NMA HSCT (2,16,17). In our study, AKD developed in 38% of patients receiving MA HSCT and 22% of patients receiving NMA HSCT. MA HSCT was also identified as an independent risk factor for AKD at multivariate analysis.

One mouse study showed severe infiltration of cytotoxic T lymphocyte in the kidneys during GVHD and renal failure was thought to develop in association with cytokine and immune-related injury. Nephrotoxic drug use and dehydration also contribute to the development of AKD in GVHD (18,19). Pinana et al. showed that AKD was more common in patients receiving NMA HSCT developing GVHD (20). However, in contrast to previous studies, we observed no association between GVHD and AKD. This may be because there was no increase in the level of cyclosporine in patients with GVHD in our study. On the other hand, the number of studies reporting an association between CMV reactivation, a significant complication of HSCT, and AKD is also limited. In the present study, multivariate analysis showed that CMV reactivation is an independent risk factor for AKD in HSCT patients. Immune damage or medications after CMV infection may also consider the development of AKD (21).

Cyclosporine is an important risk factor in the development of nephrotoxicity in HSCT recipients. In particular, continuous usage and increasing serum level of cyclosporine trigger nephrotoxicity (22,23). Kennedy et al. reported that the development of nephrotoxicity was higher and faster in patients with cyclosporine level above 250 ng/mL compared to those with below 150 ng/mL (23). Another study showed that

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

cyclosporine was approximately six times higher risk factor for AKD (24). In our study, cyclosporine level was significantly higher in patients with AKD than in those without AKD. Moreover, AKD was more common in patients with cyclosporine level above 300 ng/mL. In addition, cyclosporine was identified as an independent risk factor for AKD in multivariate analysis. Additionally in our study, baseline ALT and particularly GGT levels were higher in patients developing AKD. Since cyclosporine is a drug metabolized via the cytochrome P450 system, the impairment of liver function tests can compromise elimination of the drug and result in an increase in cyclosporine level. In addition, the use together with cyclosporine of nephrotoxic agents such as amphotericin B and/or aminoglycoside exhibits a toxic synergistic effect for AKD (16,22,24). Saddani et al. showed that amphotericin B use is an independent risk factor for AKD in HSCT patients (24). It is well know that cyclosporine and amphotericin B may lead to acute tubular necrosis (11). In this study, amphotericin B was applied in 24.7% of patients and amphotericin B use was higher in patients developing AKD. Besides, amphotericin B was also identified as an independent risk factor for AKD in multivariate analysis. We considered that cyclosporine caused nephrotoxicity by both in a dose-dependent toxicity and synergistic effect with amphotericin B.

AKD is associated with increased mortality and reduced survival in HSCT patients (25). The mechanism is uncertain, but it is responsible from some factors such as volume overload, coagulation abnormalities, multiorgan failure, sepsis and cytokine or immune-related organ injury. In addition, since AKD affects the dose of calcineurin inhibitors, it may also increase mortality by causing GVHD (1). Similarly in this study, total mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with AKD. A study showed that mortality rates of patients increased with the rise in severity of AKD categories according to RIFLE criteria (15). Also, in another study, survival rates were higher in patients with grade 0 and grade 1 AKD compared to patients with grade 2 and grade 3 AKD (12). Unlike, there was no significant difference for mortality between stage 1, stage 2 and stage 3 AKD in our study. This may be due to the small number of patients with AKD.

Conclusion

We think that conditioning regimen, CMV reactivation, amphotericin B use and particularly cyclosporine level are independent risk factors in the development of AKD in HSCT recipients. Additionally, AKD has a poor prognosis in HSCT recipients. The strategy to investigate and prevent possible risk factors for nephrotoxicity would be imperative to improve survival in HSCT patients.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1399–8.
2. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Am J Kidney Dis. 2005;45:502–9.
3. Hahn T, Rondeau C, Shaukat A, Jupudy V, Miller A, Alam AR, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. Bone Marrow Transplant. 2003;32:405-10.
4. Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:394-400.
5. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. Bone Marrow Transplant. 2004;33:137–52.
6. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther. 2002;24:330–50.
7. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;293:F2–F9.
8. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001;10:785-9.
9. Kellum JA, Lameire N;KDIGO AKI Guidline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. (Part 1). Crit Care 2013;17:204.
10. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. Consensus conference

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

on acute GVHH grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15:825-8.

11. da Silva JB, de Melo Lima MH, Secoli SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic he matopoietic stem cell transplantation: a systematic review. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36:363-8.

12. Kersting S, Koomans HA, Hené RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. Bone Marrow Transplant. 2007;39:359-65.

13. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. Kidney Int. 1994;46:1443-58.

14. Helal I, Byzun A, Rerolle JP, Morelon E, Kreis H, Bruneel-Mamzer MF. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:437-43.

15. Bao YS, Xie RJ, Wang M, Feng SZ, Han MZ. An evaluation of the RIFLE criteria for acute kidney injury after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13225.

16. Calıskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecder T. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006; 38:141-7.

17. Kersting S, Dorp SV, Theobald M, Verdonck LF. Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;4: 125-31.

18. Panoskaltsis-Mortari A, Price A, Hermanson JR, Taras E, Lees C, Serody JS, et al. In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice. Blood. 2004;103:3590–8.

19. Rao PS. Nephrotic sydrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. Am J Kidney Dis. 2005;45:780–5.

20. Piñana JL, Valcárcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Sureda A, et al. Study of kidney function impairment after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single center experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:21-29.

21. Kim J, Kim AR, Shin EC. Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation. Immune Netw. 2015;15:186-90.

22. Hows JM, Chipping PM, Fairhead S, Smith J, Baughan A, Gordon-Smith EC. Nephrotoxicity in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporin A. Br J Haematol. 1983;54:69-78.

23. Kennedy MS, Yee GC, Mcguire TR, Leonard TM, Crowley JJ, Deeg HJ. Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. Transplantation. 1985;40:249-53.

24. Saddadi F, Najafi I, Hakemi MS, Falaknazi K Attari F, Bahar B. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran. Iran J Kidney Dis. 2010;4: 20-6.

25. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106: 2912-9.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Ultrasonography-guided coaxial trucut biopsy at breast masses: Our clinical experience

Meme kitlelerinde ultrasonografi eşliğinde koaksiyel tru-cut biyopsi: Klinik tecrübemiz

Cetin Imamoglu[1], Fatma Gül Imamoglu[2], Zehra Hılal Adıbelli[3], Ahmet Bayrak[1], Bilgin Kadri Arıbaş[1], Hatice Filiz Erdil[1]

[1]Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
[2]Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
[3]Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 11.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.79663

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada girişimsel radyoloji ünitemizde US kılavuzluğunda yaptığımız koaksiyel meme TCB sonuçlarını ve tanısal değerini retrospektif olarak güncel literatür ışığında gözden geçirdik.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza toplam 343 hasta dahil edildi. Lezyonlar breast imaging reporting and data system (BI-RADS) kullanılarak ultrasonografik olarak BI-RADS 3, BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 olarak kategorize edildi. Tüm lezyonlardan 18 G tam otomatik TCB iğnesi ile multipl biyopsiler alındı. İstatistiksel analiz, SPSS version 18.0 ile yapıldı.
BULGULAR: Histopatolojik inceleme sonrası lezyonların 129 tanesi malign, 214 tanesi ise benign olarak tespit edildi. Kitlelerin en sık yerleşim yeri 162 lezyon ile meme üst dış kadranıydı. Retroareolar yerleşimli lezyonların benignide yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirmede lezyonların % 39,1 BIRADS 3, % 33,2 BIRADS 4 ve % 27,7 BIRADS 5 olarak sınıflandırıldı. BIRADS 3 lezyonlarda benignide için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı. BIRADS 4 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 29,8 olarak hesaplandı. BIRADS 5 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %100 olarak değerlendirildi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim çalışmamızda tanısal yetersiz TCB mevcut değildi. Ultrasonografik olarak 134 olgu BIRADS 3 tanısı almıştı ve hepsi benign olarak raporlandı. Bu bulgu BIRADS-3 lezyonları takip yönünden cesaretlendirmektedir. Çalışmamızda BIRADS 4 lezyonların % 29,8'i malign tanı aldı. Bununla birlikte bu grup lezyonların büyük kısmını benign lezyonlar oluşturmaktadır. Bu durum gereksiz biyopsileri beraberinde getirmekle birlikte BIRADS 4 lezyonlarda TCB endikasyonuna neden olmaktadır. BIRADS 5 olarak yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı almıştır. Bu nedenle BIRADS 5 lezyonlara mutlaka TCB yapılmalıdır. Sonuç olarak meme lezyonlarının US ile sınıflandırılması ve ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan koaksiyel TCB, hızlı uygulanan, hızlı sonuç alınan, hastaya fazla rahatsızlık vermeden daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan etkin bir yöntemdir.
Anahtar Kelimeler: ultrasonografi, BI-RADS, koaksiyel trucut biyopsi,

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we retrospectively reviewed the results and diagnostic value of the US guided coaxial breast TCB with current literature.
METHODS: A total of 343 patients were included in the study. The lesions were categorized as BI-RADS 3, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 by using breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Multiple biopsies were obtained from all lesions with coaxial fully automated TCB needle. Statistical analysis was performed with SPSS version 18.0.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: After histopathological examination, 129 lesions were malign and 214 lesions were benign. The most frequent site of the masses was the upper external quadrant of the breast with 162 lesions. Retroareolar lesions were found to be benign in terms of statistical significance. Radiologically, 39.1% of the lesions were classified as BIRADS 3, 33.2% as BIRADS 4, and 27.7% as BIRADS 5. For BIRADS 3 lesions, the positive predictive value of ultrasonography for benign is 100%. The positive predictive value of ultrasonography for malignancy in BIRADS 4 lesions was calculated to be 29.8%. For BIRADS 5 lesions, the positive predictive value of ultrasonography for malignancy was evaluated as 100%.
DISCUSSION and CONCLUSION: In our study, there was no non-diagnostic TCB. All of the 134 patients classifying BI RADS 3 were reported as benign. This finding encourages follow-up of BIRADS-3 lesions. Approximately 29,8% of BIRADS 4 lesions were diagnosed as malign in our study. However, most of these group lesions are benign lesions. This situation leads to the indication of TCB in BIRADS 4 lesions, while bringing in unnecessary biopsies. All 95 patients who were interpreted as BIRADS 5 were diagnosed as malignant. Therefore, BIRADS 5 lesions should be performed with biopsy. As a conclusion; Classification of breast lesions by US and ultrasonography guided coaxial TCB is an effective method which enables faster reliable preoperative planning without causing discomfort to the patient.
Keywords: Ultrasonography, BI-RADS, coaxial trucut biopsy

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(1,2). Son yıllarda başarılı tarama programları ile meme lezyonlarının erken evrede ve küçük boyutlu tespit edilme oranı artmıştır (3). Klinik ve radyolojik olarak memede kuşkulu bir lezyon saptandığında histopatolojik değerlendirmede yüksek doğruluk oranları nedeni ile ilk seçenek tru-cut biyopsi (TCB) olmalıdır(4). TCB ile açık biyopsiden farklı olarak, lenfatikler sağlam kaldığı için sentinal lenf nodülü haritalama ve meme koruyucu ameliyat yapma olasılığı artar(5). Ayrıca TCB malignite tespit edildiğinde kanseri kategorize etmeye ve reseptör çalışmalarına da imkan vermektedir(6). Bu durum daha iyi bir preoperatif tedavi planlamasına olanak sağlar. Biz bu çalışmada girişimsel radyoloji ünitemizde US kılavuzluğunda yaptığımız TCB sonuçlarını ve tanısal değerini retrospektif olarak güncel literatür ışığında gözden geçirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Populasyonu;

Çalışmamıza Ağustos 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel radyoloji ünitesine US kılavuzluğunda tru-cut meme biyopsisi için gönderilen toplam 343 hasta dahil edildi. TCB öncesi tüm hastalara işlem anlatıldı ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu çalışma retrospektif olarak yapıldığı için etik kurul kararı alınmamıştır.

Radyolojik Değerlendirme;

Lezyonlar breast imaging reporting and data system (BI-RADS) kullanılarak ultrasonografik olarak BIRADS 3, BIRADS 4 ve BIRADS 5 olarak kategorize edildi. BIRADS 3 lezyonu olan hastalara ailede meme kanser öyküsü, takipte lezyonda boyut artışı, veya rahatsızlık oluşturduğu için hasta ve klinisyenin istemiyle biyopsi yapılmıştır. Lezyonun bulunduğu taraf sağ ve sol olarak, memedeki yerleşimi ise; üst dış kadran, üst iç kadran, alt iç kadran, alt dış kadran ve retroareolar bölge olarak gruplandı.

Tru-cut Biyopsi İşlemi;

İşlem öncesinde profilaktik antibiyoterapi uygulanmadı. Klinik öykü hariç hemogram ve koagulasyon testleri istenmedi. Hasta sedyeye uygun pozisyon verilerek yatırıldı. Tüm hastalara işlem öncesi lezyon olduğu bilinen meme ve aksillaya 7 Mhz lineer prob (*Sonoscape*, Shenzhen, China) ile US yapıldı. İşlem için steril masa hazırlandı. US probu dezenfektan ile temizlendikten sonra tek kullanımlık steril kılıf giydirildi. Biyopsi bölgesi iyotlu antiseptik ile temizlendi. Hasta delikli steril örtüyle örtüldü. US eşliğinde 21G (0,80x38mm, 5 ml) iğne ile yaklaşık 2ml lokal anestezi yapıldı. Serbest el tekniği ile probun kısa kenarından 17 G koaksiyel iğne ucu sürekli izlenerek lezyonun sınırına yerleştirildi. Sonrasında US eşliğinde koaksiyel iğnenin içinden 18 G disposable tam otomatik TCB iğnesi ile lezyonun tüm kadranlarından boyutuna göre değişen 4-8 arasında multipl biyopsiler alındı. Ateşleme sırasında toraksa istenmeyen bir girişe engel olmak için iğnenin göğüs duvarına göre pozisyonuna özellikle

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

dikkat edildi. Alınan spesimenler steriliteyi korumak için işlem boyunca steril bir eldiven üzerinde biriktirildi. Sonrasında bütünlüğüne zarar vermeden formol solüsyonu içinde ve kapalı bir kapta patoloji laboratuvarına gönderildi. İşlem bitince iğne giriş yeri steril spanç ile kapatıldı ve yaklaşık 10 dakika kompresyon uygulandı. Hasta başka bir odada kısa bir süre gözlendikten sonra taburcu edildi. İşlem sırasında ve sonrasında işleme bağlı bir komplikasyon gözlenmedi.

İstatistik İnceleme;

Hastalar 40 yaş üstü ve 40 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz, SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapıldı. Radyolojik sınıflama ve patolojik sonuçları karşılaştırmak için ki-kare (χ) testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p< 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 48,04 (15-98) idi. Lezyon büyüklüğü 5 mm ile 130 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut 21,89 mm idi. Histopatolojik inceleme sonrası lezyonların 129 tanesi malign, 214 tanesi ise benign olarak tespit edildi. Lezyonların 161 (60 malign, 101 benign) i sağda, 182 (69 malign, 113 benign) si soldaydı. Kitlelerin en sık yerleşim yeri 162 (64 malign, 98 benign) lezyon ile meme üst dış kadranıydı. Diğer lokalizasyonlar sırasıyla üst iç kadran 64 (25 malign, 39 benign), alt dış kadran 48 (19 malign, 29 benign), retroareolar bölge 38 (8 malign, 30 benign) ve alt iç kadran 31 (13 malign, 18 benign) olarak tespit edildi.

Retroareolar yerleşimli lezyonların benignide yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer lokalizasyonlarda malign ve benign lezyonların memede yerleşimleri arasında istatistiksel fark izlenmedi.

Radyolojik değerlendirmede lezyonların 134 tanesi (% 39,1) BIRADS 3, 114 tanesi (% 33,2) BIRADS 4 ve 95 tanesi (% 27,7) BIRADS 5 olarak sınıflandırıldı.

Histopatolojik inceleme sonrasında benign lezyonların 119 tanesi fibroepitelyal lezyon, 32'si fibrokistik değişiklikler, 24'ü mastit, 25'i adenozis, 7'si yağ nekrozu, 4'ü intraduktal papillom ve 3'ünde diğer patolojiler mevcuttu (Tablo 1). Bu olgulardan 22 tanesine lezyon eksizyonu yapıldı. Bu hastaların 18 tanesi patoloji sonucu sklerozan adenozis, filloides tümör, intraduktal papillom ve radial skar tanısı olan hastalardı. Lezyonların 4 tanesi ise kozmetik nedenler dolayısıyla eksize edildi. Hepsinde patoloji sonucu tru-cut biyopsi ile uyumluydu. Diğerlerine ek cerrahi işlem yapılmadı ve takibe alındı. Bu olguların takip süresi 3-30 ay arasında değişmekteydi (ortalama 18,1 ay).

Malign olguların ise 117 tanesi invasiv duktal karsinoma, 6 tanesi lobuler karsinoma, 2 tanesi müsinöz karsinoma ve 4 tanesi diğer maligniteler olarak tesbit edildi (tablo 1). Bunlara uygun cerrahi ve gerekli ek tedaviler uygulandı.

Tablo 1. Lezyonların histopatolojik dağılımları

Histopatolojik Grup	Lezyon Sayısı	Histopatolojik Tanı ve Sayısı	
Benign	196		
		Fibroepitelyal lezyon/ Filloides tümör	113/6
		Fibrokistik değişiklik	32
		Mastit/Granülomatöz mastit	14/10
		Adenozis/ Sklerozan adenozis	18/7
		Yağ nekrozu	7
		İntraduktal papillom	4
		Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi	1
		Apokrin metaplazi	1
		Radial skar	1
Malign	129		
		İnvaziv duktal karsinoma	117
		Lobuler karsinoma	6
		Müsinöz karsinoma	2
		Nöroendokrin karsinoma	1
		İnvaziv kribriform karsinoma	1
		Papiller karsinoma	1
		Paget hastalığı	1
Toplam	343		

Radyolojik değerlendirme ile histopatolojik sonuçlar arasında yüksek derecede uyum mevcuttu.

Radyolojik olarak 134 olguya BIRADS 3 tanısı konmuştu ve bunların hepsinin histopatolojisi benign olarak raporlandı. BIRADS 3 lezyonların hiçbiri malign olarak raporlanmadı (Tablo 2). BIRADS 3 lezyonlarda benignide için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2- Yaş, ultrasonografik BIRADS kategorileri ve histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

Histopatolojik Sonuç	BIRADS 3		BIRADS 4		BIRADS 5	
	yaş<40	*yaş>40*	*yaş<40*	*yaş>40*	*yaş<40*	*yaş>40*
Benign	59	75	9	71	-	-
Malign	-	-	1	33	14	81
Toplam	**134**		**114**		**95**	

BIRADS 4 olarak sınıflandırılan 114 olgunun 80'i benign tanı alırken 34 tanesi malign tanı aldı (Tablo 2). BIRADS 4 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 29,8 olarak hesaplandı.
Radyolojik olarak BIRADS 5 yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı aldı (Tablo 2). BIRADS 5 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %100 olarak değerlendirildi.

40 yaş üstü grupta 260 lezyon, 40 yaş altı grupta 83 lezyon izlendi. Ayrıca yaş grupları ile radyolojik BIRADS arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Tablo 2). BIRADS 3 lezyonlar 40 yaş altı grupta orantısal olarak sık iken BIRADS 5 lezyonlar 40 yaş üstü grupta sıktı. Benzer ilişki yaş grubu ile histopatolojik malign tanı arasında da mevcuttu. 40 yaş altı gruptaki 83 lezyonun 15 tanesi malign, 40 yaş üstü grupta 260 lezyonun 114 tanesi malign olarak (sırasıyla % 18,1 ve %43,8) raporlandı. Çalışmamızda malignite izlenen en küçük hastanın yaşı 28 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

TCB meme lezyonlarını araştırmada günümüzde en yaygın kullanılan yöntemdir (4,6). Tanısal olmayan TCB oranları tecrübeli ellerde %1 civarında veya daha azdır (7). Bizim çalışmamızda tanısal yetersiz olgu mevcut değildi. Bazı çalışmalarda TCB ile yapılan biyopsilerde alınan tek örnek ile tanısal yeterlilik %70 düzeylerinde iken, örnekleme sayısı dörde çıkarıldığında %100'e ulaşmaktadır (8). Biz de lezyonun tüm kadranlarını tarayan multipl biyopsiler alınmasını tanısal yeterliliği artıran gerekli bir faktör olarak görüyoruz. Koaksiyel iğne kullanımının hastaya fazla rahatsızlık vermeden ve işlem süresini uzatmadan multipl biyopsi almak için önemli bir yöntem olduğunu da belirtmek gerek. Ayrıca TCB nin ultrason eşliğinde ve yeterli deneyime sahip girişimsel radyolog tarafından yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Patoloji sonucu benign gelen olgulardan 22 hastaya histopatolojik tanısı, lezyonun boyutu ve hastaya verdiği rahatsızlık nedeniyle lezyon eksizyonu yapıldı. Bu hastalara cerrahi öncesi biyopsi yapılmış olması ve lezyonun benign olduğunun bilinmesi meme dokusunu korumada ve uygun kozmetik sonuca ulaşmada oldukça yararlı oldu. Diğer hastalara ek cerrahi işlem yapılmadı ve bu olguların hepsi takibe alındı. Takipte lezyonlarda malignite gelişmedi. İki olguda takipte lezyon boyutunda büyüme saptanması nedeni ile yeniden biyopsi yapıldı. Bunların histopatoloji sonucu da aynı benign tanı olarak raporlandı. Patoloji sonucu malign olan hastalara cerrahi yapıldı ve histopatolojik tanının biyopsi ile aynı olduğu görüldü. Literatürde TCB'nin tanı koymadaki sensitivitesi %88-98 arasında bildirilmektedir (9). Bizim çalışmamızda TCB nin tanı koymadaki sensitivitesi %100 olarak bulundu.
BIRADS sınıflaması radyologlar arasında görüş birliği sağlamayı ve raporun daha anlaşılır olmasını amaçlamaktadır(10). Çalışmamızda ultrasonografik BIRADS kategorileri ile histopatolojik sonuçlar arasında literatüre benzer bir uyum izlendi.

Ultrasonografik olarak 134 olgu BIRADS 3 tanısı almıştı ve hepsi benign olarak raporlandı. Malign olarak raporlanan lezyon olmadı. BIRADS 3 lezyonlarda çalışmamızda hiç malign lezyon izlenmemesi hasta populasyonunun biyopsi için gönderilmiş belirli bir gruptan oluşmasına bağlı olabilir. BİRADS 3 lezyonlarda 6 aylık izlemde boyutsal ya da biçimsel değişiklik olursa, yüksek risk taşıyan olgularda, takibe gelemeyecek ya da HRT alacak olgularda ve ileri yaşta ortaya çıkması durumunda biyopsi

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

önerilmektedir (11). Bununla birlikte bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular bizi tüm BIRADS-3 hastaları takip yönünden cesaretlendirmektedir.

BIRADS 4 lezyonların 34 tanesi malign, 80 tanesi benign tanı aldı. Çalışmamızda BIRADS 4 lezyonların yaklaşık %30'u malign tanı almakla birlikte bu grup lezyonların da büyük kısmını benign lezyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle BIRADS 4 lezyonlarda ultrasonografik bulguların diğer radyolojik modalitelerle birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Günümüzde hastanın yaşı uygunsa mammografi bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca meme MR yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, dinamik inceleme imkanı ve diffüzyon gibi bazı özel sekanslarının olması nedeniyle bu tip lezyonları değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (12). Meme elastografi de malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada yaralı olduğu bildirilmektedir (13). Ancak günümüzde hiçbir yöntem meme lezyonlarını tam olarak benign ve malign olarak ayıramamaktadır. Bu durum gereksiz biyopsileri beraberinde getirmekle birlikte BIRADS 4 lezyonlarda TCB endikasyonuna neden olmaktadır (10,14).

BIRADS 5 olarak yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı almıştır. Bu durum sadece kesin sonografik bulgular içeren hastaların BIRADS 5 olarak kabul edilmesine diğerlerinin BIRADS 4 olarak sınıflanmasına bağlı olabilir. Ancak BIRADS 5 lezyonlardaki yüksek malignite oranı nedeniyle BIRADS 5 lezyonlara mutlaka TCB yapılmalıdır.

Çalışmadaki bir diğer bulguda benign lezyonların 40 yaş altı grupta ve malign lezyonlarında 40 yaş üzeri grupta orantısal olarak sık izlenmesiydi. Bu populasyonda meme kanseri görülme sıklığı ile uyumludur (1). Meme kanseri genellikle yaşla sıklığı artan kanserlerdendir (1,2). Bununla birlikte çalışmamızda malignite tespit edilen en küçük hastanın yaşı 28 olup meme kanserinin oldukça genç yaşlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

TCB'ye bağlı enfeksiyon, hematom, akciğer yaralanması gibi komplikasyonlar olabilir. Bu çalışmaya alınan olguların hiçbirinde bu komplikasyonlar izlenmedi. 17 G koaksiyel iğne ve 18 G tam otomatik TCB iğnesi kullanmanın bu durumda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yeterli sayıda ve uygun alandan örnekleme yapıldığında meme biyopsisi için 18 G iğnenin yeterli olduğunu gördük. Daha kalın iğnelerin, küçük lezyonların örneklenmesinde ve yoğun fibrokistik parankime sahip memelerde penetrasyon güçlüğüne ve dolayısıyla komplikasyona neden olma riski nedeniyle, biz meme biyopsilerinde 18 G tam otomatik iğneleri önermekteyiz. Koaksiyel iğne kullanımı lezyona ulaşmak için tek giriş yolu avantajı sağlamakta, işlem süresini kısaltmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır. Girişim öncesi profilaksi yapılmasına cerrahi hijyenik önlemlere uyulduğunda gerek olmadığını düşünmekteyiz. İşlem sırasında lezyon çevresinin US ile değerlendirilerek büyük damarlardan kaçınılması ve işlem sonrasında (10 dakika) kompresyonun hematomun gelişiminin önlenmesinde etkili olmaktadır. Ek maliyet getirebilecek hemogram ve koagulasyon tetkiklerine gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması, mammografi, meme MR, meme elastografi gibi görüntüleme yöntemlerini içermemesi, BIRADS- 3 hastalarda hiç malign histopatolojik tanı, BIRADS 5 hastalarda hiç benign histopatolojik tanı olmaması ve cerrahi yapılmayan hastaların ortalama takip süresinin kısa olması (18,1 ay) başlıca kısıtlamalarıdır.

Sonuç olarak meme lezyonlarının US ile sınıflandırılması ve ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan TCB, hızlı uygulanan, hızlı sonuç alınan, hastaya fazla rahatsızlık vermeden daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan etkin bir yöntemdir.

REFERANSLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2017
2. Cameron JL. Current surgical therapy. 9nd edition. Mosby Ine, Philadelphia, PA, USA, 2008.
3. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

future perspectives. World J Clin Oncol 2014;5(2):61-70.
4. van Breest Smallenburg, Vivian, et al. "Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands." British journal of cancer 109.1 (2013): 242-248.
5. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. The Breast, 2002; 11: 13-22
6. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes I, Mali WP, van Vroonhoven TJ.Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. Br J Cancer 2000;82(5):1017-21.
7. Radhakrishna S, Gayathri A, Chegu D. Needle core biopsy for breast lesions: An audit of 467 needle core biopsies. Indian J Med Paediatr Oncol 2013;34(4):25256.
8. Wu YC, Chen DR, Kuo SJ (2006) Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 715-8.,
9. Brunner AH, Sagmeister T, Kremer J, Riss P, Brustmann H. The accuracy of frozen section analysis in ultrasoundguided core needle biopsy of breast lesions. BMC Cancer 2009; 24(9):341.
10. ACR BI-RADS Atlas, Ultrasound 2013
11. Meme Kanserinde Tanı, 15-19 Kasım 2006, I. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı, "Meme Kanserinde Tanı Basamakları ve Standartlar" Panelinde Yapılan Tartışmaların ve Konsensus Kurulu Oylamalarının Raporudur.
12. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualita in senologia", Florence 2007. Radiol Med 2008; 113: 1085-95.
13. Ko KH, Jung HK, Kim SJ, Kim H, Yoon JH. Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast non-mass lesions: preliminary report. Eur Radiol 2014; 24: 305-11.
14. Sayek, İskender, ed. Temel Cerrahi. Güneş kitabevi, 2004.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

A comparative study of artificial bone graft versus allograft in the reconstruction of defects after benign tumor curettage

Benign kemik tümörlerinin küretajı sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılan sentetik kemik greftleri ve allogreftlerin karşılaştırılması

Fener Çelebi[1], Ahmet Fevzi Kekeç[2], Recep Öztürk[3]

[1]Memorial Diyarbakır Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Diyarbakır
[2]Dörtyol Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Hatay
[3]Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:21.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:06.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.26056

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kemik vücudun iskeletini oluşturan, son derece karışık ve yüksek oranda özelleşmiş bir bağ dokusudur. Ancak bazen travma, enfeksiyon ve tümörler gibi nedenlerden ötürü oluşan kemik defektleri, kemik dokusu ile iyileşemeyebilir. Böyle durumlarda iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik greft materyalleri ile doldurulması gerekebilir. Biz bu çalışmada benign kemik tümörlerinde defekti doldurmak için sentetik kemik grefti kullanılan hastalar ile kansellöz allogreft kullanılan hastaların greftlerinin kaynama hızlarını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 2009 - 2013 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde benign kemik tümörü tanısı alan ve cerrahi tedavi yapılan hastalarda kullanılan greftlerden sentetik kemik grefti (beta trikalsiyum fosfat) ile kansellöz allogreft arasındaki kaynama süreleri incelenmiştir. Vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve her iki grup için 26' şar hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR: Sentetik greft kullanılan hastalarda kaynama süresi ortalaması 149.26 gün ve kansellöz greft kullanılan hastalarda ise 103.35 gündür. 20 yaş altındaki hastalarda kaynama süresi ortalaması 125.38 gün ve 21 yaş ve üstündeki hastalarda 124.35 gündür. Çalışma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($U=160,500$ $p< 0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Benign kemik tümörleri genellikle kavitenin küretajı, agresif tümörlerde adjuvan uygulanması ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Günümüzde defekti doldurmak için Polimetilmetakrilat (PMMA), sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon ve riskleri mevcut olup biyolojik özellikleri hazırlandıktan sonra değişmektedir. Otogreftlerde donör saha morbiditesi mevcut olup miktarları sınırlıdır. Bazı yazarlar defektleri boş bırakmayı önermekte fakat bu da erken kırık ya da kollapsa sebep olabilmektedir. Bu kısıtlılıklardan kaçınmak için sentetik kemik greftlerinin kullanımı giderek popüler hale gelmiştir fakat bu çalışmadan çıkan sonuca göre sentetik allogreft olarak beta trikalsiyum fosfat kansellöz allogrefte göre daha geç kaynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: benign kemik tümörleri, allogreft, sentetik kemik grefti

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bone is a complex and specialized connective tisssue. However, bone defects caused by trauma, infection and tumors sometimes may not heal with bone tissue. In such cases, bone defects may need to be filled with bone graft materials to facilitate or start healing. In this study, we aimed to evaluate the bone healing rates of grafted defects with synthetic bone grafts and cancellous allografts in benign bone tumors.

METHODS: The union rates between synthetic bone grafts (beta tricalcium phosphate) and cancellous allografts used in patients who were diagnosed benign bone tumor treated surgically in Dr. A. Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital Orthopedics and Traumatology Clinic between 2009 and 2013. The cases were evaluated retrospectively and 26 patients were included for both groups.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: The mean duration of graft union was 149.26 days in patients using synthetic grafts and 103.35 days in patients using cancellous grafts. The mean duration of union was 125.38 days in patients under 20 years of age and 124.35 days in patients 21 years and older. There is a statistically significant difference in the duraton of graft union between the patients with synthetic grafts and those with cancellous allografts ($p < 0.05$). **DISCUSSION and CONCLUSION:** Benign bone tumors are usually treated with curettage of the cavity, adjuvant application in aggressive tumors, and filling of resulting defect. Today, polymethylmethacrylate, synthetic bone grafts, allografts and autografts are used to fill the defect. Allografts have risk of infectious diseases,deep infection and usually change their biological properties after prepared. In autografts, donor site morbidity exists and sources are limited. Some authors suggest leaving the defects empty, but this can lead to premature fractures or collapse. To avoid these limitations, the use of synthetic bone grafts has become popular, but as a result of this study, beta-tricalcium phosphate as a synthetic allograft has been healed later than cancellous allografts.
Keywords: benign bone tumors, allograft, synthetic bone graft

GİRİŞ

Kemik vücudun iskeletini oluşturan, son derece karışık ve yüksek oranda özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yaşam boyunca, herhangi bir skar dokusu oluşturmadan kendi kendine özel bir rejenerasyon veya remodeling gösterme kapasitesi mevcuttur. Ancak bazen travma, enfeksiyon, kistler ve tümörler gibi nedenlerden ötürü oluşan kemik defektleri, kemik dokusu ile iyileşemeyebilir. Böyle durumlarda iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik greft materyalleri ile doldurulması gerekebilir.

Benign kemik tümörleri genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak tanı konur. Semptomatik olduklarında lokalize ağrı, şişlik, deformite ve patolojik kırığa yol açabilir. Çoğunlukla küretaj ve oluşan kavite büyükse patolojik kırık riskini azaltmak için kavitenin kemik greftiyle doldurulması gerekmektedir. (1,2,3). Bu kemik greftleri otolog, allogreft ve doku mühendisliğinin gelişmesi sonucu üretilen sentetik kemik greftlerdir. Otolog kemik greftleri; kemik defektlerinin, spinal füzyon ve kırık tedavisinde kemik iyileşmesini sağlayan en etkili greft materyalidir. Ancak greftin sınırlı miktarda alınabilmesi, ameliyat süresini uzatması, istenilen biçim ve boyutlarda hazırlanabilme güçlüğü, alıcı sahada ameliyat yarası kalması ve greftin alındığı yerde ağrı olması olumsuz yönlerini oluşturur. Allogreftlerde bu olumsuz özelliklerin birçoğu olmamakla birlikte kadavraya ihtiyaç duyulması ve hastalık bulaştırma (HIV, Prion) ihtimali devam etmektedir. Son yüzyılda doğal kemik greftlerine alternatif olarak ortaya çıkan sentetik kemik greftleri sentetik olduklarından sınırsız bir greft kaynağı sağlarlar (4). En çok kullanılanlar, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi kalsiyum içeren bileşenlerdir. Bu maddelerin kolay sterilizasyon ve ucuzluk gibi avantajları vardır. Yapılan çalışmalarda iliak krest otogreftleri ile karşılaştırıldıklarında daha az ağrı, operasyon süresi, kan kaybı ve komplikasyona sebep oldukları gösterilmiştir (5). Aynı zamanda allogreftle benzer kaynama sürelerine sahip olmaları kullanım alanlarını arttırmıştır.

Biz bu çalışmada benign kemik tümörlerinde defekti doldurmak için sentetik kemik grefti kullanılan hastalar ile kansellöz allogreft kullanılan hastaları kaynama süreleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada Şubat 2009 - Nisan 2013 tarihleri arasında Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde benign kemik tümörü tanısı alan ve cerrahi tedavi yapılan hastalarda kullanılan greftlerden sentetik kemik grefti (beta TCP, beta trikalsiyum fosfat) ile kansellöz allogreft arasındaki kaynama zamanlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve her iki grup için 26' şar hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 2,5 yıldır.

Dahil olma kriterleri

1) Benign kemik tümörü nedeniyle sentetik veya kansellöz allogreft kullanılan hastalar
2) Her iki cins kız/erkek

Dışlanma kriterleri

1) Malign kemik tümörleri
2) Benign kemik tümörlerinde otogreft kullanılan hastalar olarak belirlenmiş ve hastalar bu

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

kriterlere göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 1'de sentetik kemik grefti ve kansellöz allogreftle opere edilen hastaların demografik özellikleri, tümörlerinin lokalizasyonları ve komplikasyon sayıları gösterilmiştir.

Çalışmamıza alınan olgulardan 21'i (% 40,4) kadın, 31'i (% 59,6) erkekti. Yaş ortalaması 25,7±18 olarak saptanmıştır. 18 olguda (% 34.6) üst ekstremiteye, 34 olguda (% 65.4) alt ekstremiteye greft uygulanmıştır. Benign kemik tümörlerinde greft uygulanan en sık lokalizasyon femur proksimali ve humerus proksimali olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tümör tamamen ekspoze edildikten sonra neokorteks eksize edilmiş ve detaylı küretaj yapılmıştır. Bütün gross tümör çıkartıldıktan sonra tümörün tamamının çıkarıldığından emin olmak ve kaviteyi debride etmek içim yüksek hızlı bör kullanılmıştır. Börün her tekrarlanışında bol salinle irrigasyon yapılmıştır ve adjuvan olarak koterizasyon yapılmıştır.

Hastalar ilk etapta 45 gün aralıklarla, yeni kemikleşmenin görüldüğü zamandan sonra 6 aylık aralıklarla çekilen 2 yönlü direk grafilerle değerlendirilmiştir. Küretaj sonrası greftleme yapılan defekte konulan greft materyalinin rezorbe olduğu ve greft alanında kemikleşmenin sağlandığı post-operatif radyografiler aynı hekim tarafından değerlendirilmiştir (Resim 1, Resim 2).

Sentetik veya kansellöz greft kullanılan benign kemik tümörlü olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 52 benign kemik tümörlü hastanın histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde ilk iki sırayı % 30.8'le (16/52) basit kemik kisti ve % 27'yle (14/52) enkondrom almaktadır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi "SPSS 15.0" paket programı ve tablo düzenlemeleri "Ms Office Excel 2010" programı ile yapılmıştır. Verilerin analizinde kullanılacak testlere karar verilmesinde n (gözlem sayısı) dikkate alınmıştır. Gözlem sayısının 30'dan küçük olması sebebi ile analizlerde parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız Gruplar Mann-Whitney U Testi, bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Çalışmada %95 güven düzeyi ile çalışılmış ve alfa katsayısı (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Sentetik kemik grefti ve kansellöz allogreftle opere edilen hastaların demografik özellikler ve lokalizasyonların dağılımı

	Sentetik kemik grefti (26)	Kansellöz allogreft (26)	Toplam
Cinsyet K/E	17/9	9/17	26/26
Yaş	26.1±19.3	25.3±19.3	25,7±18
Üst ekstremite	10	8	18
Alt ekstremite	16	18	34
Metafiz	21	22	43
Diafiz	4	2	6
Epifiz	1	2	3
Nüks	3(% 11.5)	2 (% 7.7)	5
Komplikasyon	2	0	2

Tablo 2: Sentetik veya kansellöz greft kullanılan benign kemik tümörlü olguların histopatolojik analizi

Tanı	Sentetik kemik grefti	Kansellöz allogreft	Toplam	%
Basit kemik kisti	6	10	16	30,8
Enkondrom	9	5	14	27
Fibröz displazi	3	3	6	11,6
Dev hücreli tümör	1	3	4	7,7
Anevrizmal kemik kisti	2	2	4	7,7
NOF	1	2	3	5,7
Fibrohistiositik lezyon	1	1	2	3,8
Kondroblastom	1	0	1	1,9
Eozinofilik granülom	1	0	1	1,9
İntraosseoz lipom	1	0	1	1,9

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Resim 1. Beta trikalsiyum fosfat sentetik grefti ve plak kullanılarak iyileşme sağlanmış bir basit kemik kisti defekti



Resim 2. Kansellöz allogreft ve plak kullanılarak iyileşme sağlanmış bir fibrohistiositik lezyon



BULGULAR

Sentetik kemik grefti kullanılan 26 olgudan üçünde kaynama gerçekleşmeden tekrar operasyon yapıldığından hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki hastanın birinde 1. ayda diğerinde 2. ayda yüzeyel efeksiyon gelişmesi nedeniyle oral antibiyotik başlandı. Antibiyotiğe cevap alınamayınca yara yeri debridmanı yapılıp sentetik greft çıkarıldı. Ardından defektif alan kansellöz allogreft ile dolduruldu. 3. hastada ise 2. ayın sonunda nüks etmesi üzerine hastaya tekrar küretaj yapılıp, defekt kansellöz allogreftle dolduruldu.

Kansellöz greft kullandığımız 3 hastada tam kemik oluşumu görüldükten sonra nüks görüldü. Bu hastalar tekrar opere edildiğinde kullanılan kansellöz greftlerin makroskobik olarak yeni kemik oluşturduğu görüldü ve sadece nüks eden kısma küretaj ve kansellöz greftleme yapıldı.

Sentetik greft kullanılan hastalarda kaynama süresi ortalaması 149.26±68.95 gün ve kansellöz greft kullanılan hastalarda ise 103.35±74.37 gündür. 20 yaş altındaki hastalarda kaynama süresi ortalaması 125.38±68.09 gün ve 21 yaş ve üstündeki hastalarda 124.35±83.29 gündür. Erkek hastalarda kaynama süresi ortalaması 140.32±87.69 gün ve kadınlarda 108.83±55.90 gündür. Çalışmaya katılan hastalarda lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda kaynama süresi ortalaması 128.52±82.48 gün ve üst ekstremite olanlarda 118.67±61.04 gündür (Tablo 3).

Tümörün kemikteki yerleşim yerinin kaynama süresine etki ettiğini gözlemlendi. Sentetik kemik grefti kullandığımız diafiz tutulumlu dört hastada ortalama kaynama süresi 182.5±35.9 gün kansellöz greft kullanılan grupta da 147± 25.4 gün olarak tespit edildi.

Çalışma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (U=160,500 p< 0.05). Sentetik greft kullanılan hastalarda ortalama kaynama süresi sıra ortalaması 31.02, kansellöz greft kullanılanlarda 19.67'dir. Buna göre kansellöz greft kullanılan hastalarda kaynama süresi daha düşüktür (Tablo 4)

Çalışmaya katılan sentetik greft kullanılan hastalardan 20 yaş ve altında olanlarda kaynama süresi ortalaması 163.33±79.72, 21 yaş ve üstünde olanlarda 133.91±54.50 saptanmış olup, erkeklerde 192.50±69.46, kadınlarda 126.20±58.47, lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda 155.54±72.69 ve üst ekstremite olanlarda 141.10±66.66'dır. Çalışmaya katılan kansellöz greft kullanılan hastalardan 20 yaş ve altında

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olanlarda kaynama süresi ortalaması 92.86±32.72, 21 yaş ve üstünde olanlarda 115.58±104.88, erkeklerde 115.76±86.15, kadınlarda 79.89±38.63, lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda 109.00±85.53 ve üst ekstremite olanlarda 90.63±41.46'dır (Tablo 5).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, 20 yaş ve altında olan hastalar ile 21 yaş ve üstünde olan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=52,000 p>0.05) (Tablo 6).

Araştırma sonuçlarına göre kansellöz greft kullanılan, 20 yaş ve altında olan hastalar ile 21 yaş ve üstünde olan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=77,500 p>0.05) (Tablo 7).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, erkek hastalar ile kadın hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=50,500 p>0.05).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, lokalizasyon bölgesi farklı hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=60,500 p>0.05).

Araştırma sonuçlarına göre kansellöz greft kullanılan, lokalizasyon bölgesi farklı hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=71,000 p>0.05).

Tablo 3: Kaynama süresinin değişkenlere göre dağılımı

		Kaynama Süresi				
		Sayı	**Ortalama (gün)**	**Minimum**	**Maksimum**	**ss**
Kullanılan Greft	Sentetik	23	149,26	42	319	68,95
	Kansellöz	26	103,35	34	422	74,37
Yaş Grubu	20 yaş ve altı	26	125,38	34	319	68,09
	21 yaş ve üstü	23	124,35	44	422	83,29
Cinsiyet	Erkek	25	140,32	34	422	87,69
	Kadın	24	108,83	42	209	55,90
Lokalizasyon Bölgesi	Alt Ekstremite	31	128,52	42	422	82,48
	Üst Ekstremite	18	118,67	34	230	61,04

Tablo 4: Kaynama sürelerinin greft cinsine göre dağılımı

	Kullanılan Greft	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	Sentetik	23	31,02	713,50	160,5	**0,006***
	Kansellöz	26	19,67	511,50		
	Total	49				

***p<0.05 (Mann Whitney U testi)**

Tablo 5: Kaynama sürelerinin sentetik ve kansellöz kemik greftinde değişkenlere göre dağılımı

			Kaynama Süresi				
			n	**Ortalama**	**Minimum**	**Maksimum**	**Ss**
Sentetik	Yaş Grubu	20 yaş ve altı	12	163,33	42	319	79,72
		21 yaş ve üstü	11	133,91	44	209	54,50
	Cinsiyet	Erkek	8	192,50	108	319	69,46
		Kadın	15	126,20	42	209	58,47
	Lokalizasyon	Alt Ekstremite	13	155,54	42	319	72,69
		Üst Ekstremite	10	141,10	44	230	66,66
Kansellöz	Yaş Grubu	20 yaş ve altı	14	92,86	34	155	32,72
		21 yaş ve üstü	12	115,58	45	422	104,88
	Cinsiyet	Erkek	17	115,76	34	422	86,15
		Kadın	9	79,89	45	168	38,63
	Lokalizasyon	Alt Ekstremite	18	109,00	45	422	85,53
		Üst Ekstremite	8	90,63	34	155	41,46

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 6: Sentetik kemik greftinde yaşa göre kaynama süresinin değerlendirilmesi

Kullanılan Greft = Sentetik	**Yaş Grubu**	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	20 yaş ve altı	12	13,17	158,0	52	0,38
	21 yaş ve üstü	11	10,73	118,0		
	Total	23				

Tablo 7: Kansellöz allogreftte yaşa göre kaynama süresinin değerlendirilmesi

Kullanılan Greft = Kansellöz	**Yaş Grubu**	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	20 yaş ve altı	14	13,96	195,50	77,500	0,738
	21 yaş ve üstü	12	12,96	155,50		
	Total	26				

TARTIŞMA

Benign kemik tümörleri genellikle kavitenin küretajı, agresif tümörlerde adjuvan uygulanması ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Günümüzde defekti doldurmak için Polimetilmetakrilat (PMMA), sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. PMMA kemik stoğunu korumamakta ve sertleşmiş sement kemikle aynı biyomekanik özellikleri paylaşmamaktadır (6). Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon ve nonunion riskleri mevcut olup biyolojik özellikleri hazırlandıktan sonra değişmektedir (7,8). Otogreftlerde donör saha morbiditesi mevcut olup miktarları sınırlıdır (9). Bazı yazarlar defektleri boş bırakmayı önermekte fakat bu da erken kırık ya da kollapsa sebep olabilmektedir (10).

Bu kısıtlılıklardan kaçınmak için sentetik kemik greftlerinin kullanımı giderek popüler hale gelmiştir. Bunlar bulaşıcı hastalık riskini, donör saha morbiditesini yok etmekte homojen partikül büyüklüğünde işlenmekte, sınırsız miktarda elde edilebilmekte ve erken fonksiyonel rehabilitasyona izin verebilecek yeterli mekanik destek sağlayabilmektedirler.

Bizim çalışmamızda 26 benign kemik tümörlü hastaya sentetik kemik grefti 26 hastaya da kansellöz allogreft kullanılarak ikisi arasındaki kaynama oranları materyalinin tam rezorpsiyonu/greft alanında tam kemik oluşumu post-operatif radyografiler ile değerlendirilmiştir.

Literatürde bizim çalışmamız dışında beta kalsiyum trifosfat sentetik grefti ile kansellöz allogrefti karşılaştıran başka yayın bulunmamaktadır. Yang ve arkadaşlarının yaptığı 50 ‘şer hastalık karşılaştırmalı bir çalışmada kalsiyum sülfat ve allogreft ile tedavi edilen kemik kaviteleri irdelenmiş ve kaynama süreleri ve komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Kotnis ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada benign kemik tümörü nedenli ameliyat sonrası kalsiyum sülfat-kalsiyum fosfat sentetik greftlerinin kullanıldığı ve birbirini izleyen radyografik değerlendirmeleri yapılmış 11 hastadan oluşan seriden 2’si tam kemikleşme görülmeden nüks etmesi üzerine çalışma dışı bırakılmış, geri kalan 9’unda ise greft materyalinin tam rezorpsiyonu/greft alanında tam kemik oluşumu 5 aydan fazla süren takipten sonra hastaların % 89'unda (8/9) izlenmiştir. Diğer hastada (1/9) ise operasyondan 14 ay sonra tam kemik gelişimi henüz sağlanamamışken tümör nüks etmiştir. Tam kemikleşme süresi ortalama 5 ay olarak saptanmıştır (11).

Ewaniev ve arkadaşlarının 2007-2012 yılları arasında opere ettikleri 24 benign kemik tümörü olan hasta retrospektif olarak incelenmiş, intralezyonel küretaj sonrası oluşan kemik defektleri “Pro-Dense (Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite)” ile rekonstrukte edilmiştir. Prodense ile tam radyolojik rezorbsiyon ve yeni kemik oluşumu tipik olarak postop 5. ayda görüldüğü saptanmıştır (12).

Saikia ve arkadaşları beta TCP (beta trikalsiyum fosfat) veya HA (hidroksiapetit) ile rekonstrukte edilen 24 hastayı incelemiş ve ortalama 14. haftada tam yük verme raporlamışlardır. Bu rekonstrüksiyonların

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hemen hemen 1/3 ünde kemik greftiyle beraber otogreft veya implant da kullanılmıştır. 24 hastanın 20'sinde HA, 4'ünde beta TCP kullanılmış, kaynama süresi ortalama 9 ay (6-18 ay) olarak saptanmıştır (13).

Siegal ve arkadaşları 18 ay takip ettikleri 51 hastayı beta TCP ve otojen kemik iliği aspiratı kompozitiyle tedavi etmişlerdir. 47 hasta 6. haftada limitsiz günlük aktivitelere dönebilmiş, hastaların bir grubunda internal fiksasyon, menteşeli ortez ve alçı kullanılmıştır. (14)

Köpek denekler üzerinde yapılan bir çalışmada kullanılan sentetik greft alaşımları sonrası ortalama ve 13. haftadaki histolojik kesitlerde yaygın kemik oluşumu ve nerdeyse tam rezorpsiyon izlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise defektin histolojik olarak tam iyileşmesi 4. ayda olmuştur (15).

Yamamoto ve arkadaşları 75 benign kemik tümörlü hastada oluşan defekti greftlerken hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat içeren komposit greft kullanmışlardır (16). Yazarlar kemik greftini çevreleyen radyolusen zonun ortalama 4.2 ayda kaybolduğunu ve bunun konsolidasyonun bir işareti olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda greft kaynama süresi sentetik greft kullanılan hastalarda ortalama 149.26±68.95 gün ve kansellöz allogreft kullanılan hastalarda ise 103.35±74.37 gündür. Sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (U=160,500 $p< 0.05$). Buna göre kansellöz greft kullanılan hastalarda kaynama süresi daha kısadır. Allogreftler; poroz yapıları içinde progenitor hücrelerin ve endotelyal hücrelerin tutundugu birçok kimyasal alan içerirler. Aynı zamanda, osteoklastlar tarafından rezorbe edildiklerinde serbest kalan kemik matriks içinde büyüme faktörleri de içerirler. Allogreft kemikte, osteoindüktif özellik taşıyan az miktarda kemik morfojenik proteini de (BMP) bulunur. Otogen greftlere göre çok düşük olsada osteoindüktif kapasiteleri mevcuttur fakat standart sentetik kemik greftlerinde osteoindüktif kapasite yoktur.

Çalışmamızda kaynama süresini etkileyebilecek ek faktörler açısından; yaş, cinsiyet, lokalizasyon gibi faktörlerde değerlendirilmiş fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da sonuçlara ve gözlemlerimize göre kemiğin diafiz bölgesindeki tümörlerde kaynama süreleri daha uzun olmaktadır. Bu da greftin konulacağı alanın (epifiz, metafiz, diafiz) vaskülaritesinin kaynama süresi üzerine önemli etkisi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda küretaj ve greftleme ile tedavi edilen benign kemik tümörleri kitle boyutlarına göre sınıflandırılmamış ve bu anlamda istatistiksel veri elde edilmemiştir. Bu çalışmada periferik greft rezorbsiyonunun ve yeni kemik oluşumunun başlama süresi baz alınmıştır çünkü defektin tamamen konak kemikle konsolide olması kitle boyutlarıyla doğru orantılıdır.

Sonuç olarak kemik greftinin endike olduğu vakalarda otolog kemik grefti hala altın standart olmakla beraber kullanımı kısıtlayan birçok dezavantajı vardır (donör saha morbiditesi ve sınırlı greft alınabilmesi). Allogreftlerde bu tip sınırlamalar yoktur ama hastalık geçis riski, bir donöre veya kadavraya ihtiyaç duyulması, sterilizasyon ve saklama koşulları ve maliyet sorunları mevcuttur. Sentetik kemik greftleri tam biyo-uyumlu olmaları, kaynak sınırı olmaması, saklama koşullarının ve sterilizasyon işlemlerinin kolaylığı kaynama sürelerinin allogreftlere yakın olması, büyüme faktörleri, ilaçlar; antibiyotik, antikanser vb. ilaçlar için taşıyıcı olarak kullanılabilmesi gibi avantajlarından dolayı gelecekte daha da ilgi odağı olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Hirn M, De Silva U, SidharthanS, Grimer RJ, Abudu A, Tillman RM, et al. Bone defects following curettage do not necessarily need augmentation. Acta Orthopaedica. 2009; 80(1)4 – 7.
2. Yip KMH, Leung PC, Kumta SM. Giant cell tumors of bone. Clin Orthop. 1996; 323: 60 – 64.
3. Glancy GL, Brugioni DJ, Eilert RE, Chang FM. Autograft versus allograft for benign lesions in children. Clin Orthop. 1991; 262: 28 – 33.
4. Schlickewie W, Schlickewie C. The use of bone substitutes in the treatment of bone defects—the clinical view and history. Macromol Symp. 2007;253(1): 10 – 23

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

5. Lerner T, Bullmann V, Schulte TL, Schneider M, Liljenqvist U. A level-1 pilot study to evaluate of ultraporous beta-tricalcium phosphate as a graft extender in the posterior correction of adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J. 2009; 18(2)170 – 179.
6. Campanacci M, Capanna R, Fabbri N, Bettelli G. Curettage of giant cell tumor of bone. reconstruction with subchondral grafts and cement. Chir Organi Mov. 1990; 75(1 suppl):212-213.
7. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. Clin Orthop Relat Res. 1996; (324):86-97.
8. Temple HT, Malinin TI. Microparticulate cortical allograft: an alternative to autograft in the treatment of osseous defects. Open Orthop J. 2008; 2:91-96.
9. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. Clin Orthop Relat Res. 2002; (397):248-258.
10. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? Clin Orthop Relat Res. 2005; (435):211-218.
11. Kotnis NA, Parasu N, Finlay K, Jurriaans E, Ghert M.Chronology of the radiographic appearances of the calcium sulphate–calcium phosphate synthetic bone graft composite following resection of bone tumours-a preliminary study of the normal post-operative appearances. Skeletal Radiol. 2011 May;40(5):563-70
12. Evaniew N, Tan V, Parasu N, JurriaansE. Finlay K,Deheshi B, Ghert M. Use of a Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite in the Surgical Management of Primary Bone Tumors: Orthopaedics 2013 Feb;36(2):e216-22
13. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substi-tutes in filling bone tumor defects. Indian J Orthop. 2008; 42(2):169-172.
14. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substi-tutes in filling bone tumor defects. Indian J Orthop. 2008; 42(2):169-172.
15. Podaropoulos L, Veis A, Papadimitriou S, Alexandridis C, Kalyvas D. Bone regeneration using b-tricalcium phosphate in a calcium sulfate matrix. J Oral Implantol. 2009;35(1):28–36
16. Yamamoto T, Onga T, Mizuno K. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. Clinical results. J Bone Jt Surg. 2000;82-B:1117–20.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Investigation of Relationship Between Annexin A1 Gene Expression and Inflammation in Colorectal Cancer Patients

Kolorektal Kanser Hastalarında Annexin A1 Gen Ekspresyonu ve İnflamasyon İlişkisinin İncelenmesi

Filiz Bakar Ateş[1], Dılşa Mızrak Kaya[2]

[1]Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Teksas Üniversitesi, M.D. Anderson Kanser Merkezi, Gastrointestinal Tıbbi Onkoloji Departmanı, Houston, Teksas, ABD

Dergiye Ulaşma Tarihi:18.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:11.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.29591

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Annexin A1 (AnxA1) proteini, çok sayıda hücre ve dokuda eksprese olan ve inflamatuvar yanıtı bloke eden bir proteindir. Günümüzde oldukça yaygın görülen bir kanser türü olan kolorektal kansere inflamasyon gelişimi eşlik etmektedir. Bu çalışmada AnxA1 proteininin kolorektal kanserde inflamasyon gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma 74 kolorektal kanser hastası ve 79 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerden toplanan kan örneklerinden serum ve RNA izolasyonu yapılmıştır. Dolaşımdaki AnxA1 ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile sitozolik ve sekretuvar fosfolipaz A2 (cPLA2, sPLA2) aktiviteleri Elisa yöntemi ile saptanmıştır. AnxA1 ve PLA2 mRNA ekspresyon düzeyleri ise real-time PCR yöntemi ile ölçülmüştür.
BULGULAR: Hasta grubunda serum AnxA1 düzeyleri anlamlı olarak azalmış iken, IL-6 ve sPLA2 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. AnxA1 mRNA ekspresyonu da kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. AnxA1 düzeyindeki azalmanın, inflamasyon belirteçlerindeki artış ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma, kolorektal kanser hastalarında AnxA1 plazma protein düzeyleri ve mRNA ekspresyonu üzerindeki anlamlı değişiklikleri göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, AnxA1 proteinin kolorektal kanserde görülen inflamasyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Annexin protein sistemindeki disregülasyon mekanizmasının aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
Anahtar Kelimeler: Annexin A1, Fosfolipaz A2, İnflamasyon, Kolorektal Kanser

ABSTRACT

INTRODUCTION: Annexin A1 (AnxA1) is a protein that inhibits the inflammatory response and is expressed by various types of cells and tissues. Colorectal cancer, a very common type of cancer today, is accompanied by the development of inflammation. At present study, it has been aimed to evaluate the relationship between AnxA1 protein and the development of inflammation in colorectal cancer.
METHODS: The study was conducted with 74 colorectal cancer patients and 79 healthy patients as the control group. Serum and RNA were isolated from the blood samples collected from volunteers. AnxA1 and interleukin-6 (IL-6) levels in circulation as well as the activity of cytosolic and secretory phospholipase A2 (cPLA2, sPLA2) were determined using Elisa method. AnxA1 and PLA2 mRNA expression levels were measured by real-time PCR technique.
RESULTS: While serum AnxA1 levels were significantly decreased in patients group, IL-6 and sPLA2 levels were detected to be increased. AnxA1 mRNA expression was also significantly reduced compared to the control group. The decrease in AnxA1 level was found to correlate with the increase in inflammation markers.
DISCUSSION and CONCLUSION: The present study has shown significant changes on AnxA1 plasma protein levels and mRNA expression in colorectal cancer patients. The data have revealed that AnxA1 protein may be associated with inflammation in colorectal cancer. Further studies are needed to elucidate the mechanism of dysregulation in the Annexin protein system.
Keywords: Annexin A1, Phospholipase A2, Inflammation, Colorectal Cancer

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal cancers in the world today, and is the leading cause of cancer-related deaths (1-3). According to the 2004-2006 cancer statistics of Turkish Ministry of Health, the age-standardized incidence rate of colorectal cancer in Turkey has been recorded as 17.0 in men and 11.7 in women per 100.000 persons per year (4).

The functional relationship between inflammation and cancer is known for a long while. This relationship is based on the observation of tumors occuring in chronic inflammatory sites, the presence of inflammatory cells, chemokines and cytokines in tumors, the induction of cancer by overexpressed cytokines and chemokines, the activation or inhibition of the same molecular targets or similar pathways in the process of inflammation and carcinogenesis (5). There is a large body of literature that supports the link between colorectal cancer and chronic inflammation, and gastrointestinal inflammation has a supporting role in the development of colorectal cancer. While the incidence of colorectal cancer is increasing in inflammatory bone diseases, anti-inflammatory therapy is known to reduce the gastrointestinal neoplasm (6).

Several studies have been carried out to investigate the effects of various inflammatory markers on cancer development and metastasis. (7). In recent years, attention has been drawn to the role of cyclooxygenases in tumor development and progression (8). Eicosanoids, the products of the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways, contribute to cancer progression by directing cell proliferation, motility, invasion and angiogenesis (9). Increased prostaglandin (PG) levels are observed in many human cancer types due to the upregulation of cyclooxygenase II (COX-2), which plays a key role in eicosanoid biosynthesis. Prostaglandin E2 is considered to be the major mediator molecule of COX-2, which triggers cellular proliferation and angiogenesis, inhibits apoptosis, enhances invasive specificity and modulates immunosuppression. COX-2 is considered to be an important therapeutic target for the reason that it is overexpressed at a significant level in various tumors, including colorectal neoplasia (10).

In addition to COX-2, prostaglandin formation is also directly associated with the presence of free arachidonic acid. Arachidonic acid is released with fatty acid hydrolysis by phospholipase A_2 enzyme (PLA_2) from the sn-2 position of the membrane glycerophospholipids and is subsequently metabolized by COX to form prostaglandins and thromboxanes (11,12). PLA_2 is a key regulatory enzyme for the metabolism of arachidonic acid leading to the synthesis of prostaglandins via COX pathways (13, 14). In human cells various types of PLA_2 enzymes can be found. Among them, it has been suggested that the 85 kDa cPLA2 is a major intracellular form and plays an essential role with COX-2 in releasing arachidonic acid which is induced by stimulation (15). It is also suggested that cPLA2 participates in the induction of intestinal tumor because of its key role in prostaglandin production. Yoo et al. (16) have investigated the effects of cPLA2, prostaglandin dehydrogenase and COX-2 expression on colorectal cancer tumor formation and found that cPLA2 expression is closely associated with COX-2 expression and may play an important role in tumor progression.

Recent studies have shown that some members of the protein family known as Annexins, have significant anti-inflammatory roles. Annexins are a family of Ca^{2+} dependent proteins that bind to membrane phospholipids (17,18). Proteins of this multiple gene family, defined by different structural and biochemical criteria, are involved in various biological processes. These processes include regulating the membrane organization, membrane traffic, membrane-cell skeleton connection, and intermembrane ion conduction. It has also been suggested that members of the Annexin family act as anti-inflammatory and anticoagulant components as well as playing regulatory or mediatory roles in certain cell-cell and cell-matrix interactions. The anticoagulant and anti-inflammatory effects of the Annexins are probably explained by membrane-substrate consumption; because Annexins compete with $PLA_2$and blood coagulation factors in order to bind to the cell membrane and thus reduce the availability of the substrate (19).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AnxAI is the first characterized member of the Annexin family and was identified in the late 1970s. While it was first known as macrocortin (20), renocortin (21) and lipomodulin (22), later it was named as lipocortin I and finally AnxAI. The gene coding AnxAI protein is localized in chromosome 19q24 (23). This 37 kDa protein has Ca^{2+} and phospholipid binding properties and is found to be involved in the inhibition of glucocorticoid-induced PLA_2 and eicosanoid synthesis.

With the present study, it was aimed to measure circulating levels of AnxA1 protein and also its mRNA expression levels in colorectal cancer patients and to investigate the relationship between changes in protein levels and various inflammation markers

MATERIALS and METHODS

Subjects

Eighty-two patients who were diagnosed as colorectal cancer were recruited from the patient population attending to Clinical Oncology Department of Ankara University Medical School for this study. Seventy-four of those patients including 30 women and 44 men and with a mean age of 61.52±11.16 were included in the analyses. The exclusion criteria of the study were a personel history of vascular, thromboembolic or hemorrhagic disease and inheritance relationship between volunteers. Seventy-nine volunteers without history of any vascular, hemorrhagic and thromboembolic diseases were formed the control group. On the other hand, in order to prevent the wrong positive results of Elisa applications, the volunteers with any known autoimmune diseases were also excluded from the study. All experiments were performed in compliance with the relevant laws and institutional guidelines. Ankara University Medical School Ethics Committee has approved the experiments and informed consents were obtained from each participant before enrollment. After an overnight fast of 8-12 hours, venous blood samples were collected into EDTA containing tubes for total RNA isolation and for all Elisa measurements. The samples were stored in -80°C until assayed.

Data collection

The following data were extracted from the Electronic Medical Records (EMR) as available for each subject of patient population: age, gender, CEA, site and histological type of tumor, the presence of bowel perforation and obstruction at diagnosis and the histological type and grade of carcinomas. All subsequent patient measures were extracted from the EMR as in time of sample collection date.

ELISA Measurements

Serum Annexin I levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercially available Elisa Kit (Eastbiopharm,#CK-E91061) according to the manufacturer's instructions. The analytical sensitivity was 0.11 ng/ mL. The assay range of kit was 0.3 -90 ng/ml. Levels of circulating IL-6 were determined by elisa technique using high-sensitivity commercial kits (eBioscience, #BMS213/2). The limit of detection of human IL-6 of the kit was 0.92 pg/ml and the calculated overall intra- and inter-assay coefficient of variation was 3.4% and 5.2%, respectively. $cPLA_2$ and $sPLA_2$ activities were also detected using commercially available kits (Cayman, #765021, #765001, respectively). According to the sensitivity data of $cPLA_2$assay kit, samples containing $cPLA_2$activity between 3.5-42 nmol/min/ml could be assayed without further dilutions. The detection range of $sPLA_2$assay was from 0.02 to 0.2 µmol/min/ml of $sPLA_2$activity and the intra- and inter-assay coefficient of variation 2.5% and 4.2%, respectively.

PCR Analyses

Annexin I and PLA_2 mRNA expression levels were determined by real-time PCR technique. Briefly, total RNA was isolated from whole blood samples using RNA isolation kit (Roche, Germany). cDNA was synthesized with the PCR system using a transcriptor high fidelity cDNA synthesis kit (Roche, Germany). Quantitative real-time PCR was performed using the Qiagen Rotorgene system. The results were normalized by using β-actin (ACTB) as housekeeping gene. The analyses were performed in duplicates. The forward and reverse primers were loaded to RT-PCR with the identification numbers given below: *AnxA1* Qiagen single assay identification number

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

PPH02882E; *PLA*$_2$ Qiagen single assay identification number PPH06245E; ACTBQiagen single assay identification number PPH000736.

Statistical Analysis

The statistical analyses were performed by GraphPad Prism (version 6.0e; GraphPad Software Inc). The data for AnxI protein and PLA2 levels were expressed as mean±SD and compared using a Student's *t* test. Correlation analyses were performed within the Pearson correlation test. Values of $p< 0.05$ were considered as statistically significant.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the study groups were given in Table 1. Mean age of the control group was lower than patients whereas the percent of gender was similar in both groups.

Levels of AnxA1 and inflammatory mediators were given in Table 2. AnxA1 levels in patients with colorectal cancer (14.54±9.87 ng/ml) were significantly lower when compared to control (29.70±16.62 ng/ml, $p<0.0001$) (Figure 1). Circulating IL-6 levels of patient group (5.04±2.89 pg/ml) was significantly higher than control group (2.98±1.26 pg/ml, $p<0.0001$). The measured sPLA$_2$ activity of patient group (0.011±0.009 µmol/min/ml) was significantly lower than control (0.009±0.003 µmol/min/ml, $p=0.0282$), whereas the cPLA$_2$ activities were similar in both groups ($p=0.3517$) (Table 2).

The results of genetic analyses were given in Figure 1 as fold regulation values. According to the real-time PCR data, AnxA1 mRNA expression has been down-regulated in patient group ($p=0.003$) and PLA2 mRNA results displayed an up-regulation in patient group with a 1.4432 fold regulation value ($p<0.001$).

Table 1: Subject Characteristics

Variable	Control (n=79)	Patient (n=74)	P value#
Age, mean±SD	35.36±1.12	61.52±11.16	<0.001
Male, %	49.15	59.45	NS
Site	ND		
Left colon, %		10.81	
Right colon %		28.37	
Sigmoid, %		39.19	
Rectum, %		21.63	
Bowel perforation at diagnosis, %	ND	-	
Bowel obstruction at diagnosis, %	ND	6.76	
Histological type	ND		
Adenocarcinoma		79.72	
Mucinous adenocarcinoma		20.28	
Histological differentiation	ND		
Grade 2		79.73	
Grade 3		20.27	
CEA		82.29±228.92 (0.15-1011.90)	

Abbreviations: ND, not determined, NS, not significant # Statistical comparisons were performed between control and colorectal cancer patient groups.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Results of ELISA measurements

	Control (n=79)	Patient (n=74)	P value
AnxA1, ng/ml	29.70±16.62	14.54±9.87	<0.0001
IL-6, pg/ml	2.98±1.26	5.04±2.89	<0.0001
$cPLA_2$ activity, µmol/min/ml	0.011±0.002	0.012±0.006	0.3517
$sPLA_2$ activity, µmol/min/ml	0.009±0.003	0.011±0.009	0.0282

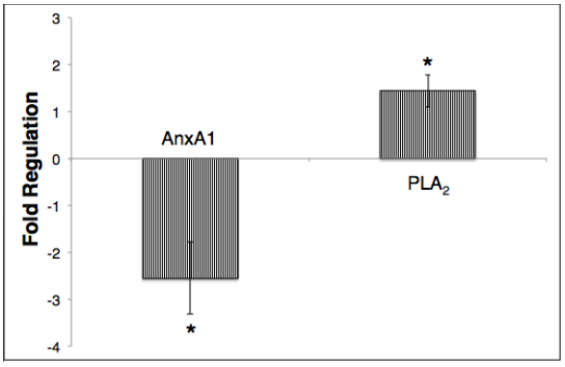


Figure 1. The results of real-time PCR experiments. The up-/down-regulation of AnxA1 and PLA_2 genes in colorectal cancer patients were given as fold regulation levels. The data represent a down-regulation of AnxA1 mRNA expression, whereas PLA_2 expression is significantly up-regulated.
*represents the significance of $p<0.05$ compared to control.

DISCUSSION

The relationship between inflammation and cancer, based on epidemiological and experimental data (24,25) has been confirmed by the efficacy of anti-inflammatory therapy in the prevention and treatment of cancer (26).

Functions of Annexins, defined as anti-inflammatory (27) and immunosuppressive (28) agents, indicate that these proteins function as normal protective regulators in the extracellular environment.

Since individual annexins have been implicated in tumor development and progression, the studies have focused on investigating their roles on different cancer types. Among annexin proteins, AnxA1 has been reported to Show altered expression in a variety of cancers, including pancreatic cancer (29), hair cell leukemia (30), oesophageal cancer (31) and it's also been reported to be overexpressed in colorectal cancer cells (32).

AnxA1 was detected at concentrations of 50 ng/ml in a large number of cells and tissues (lung, bone marrow, bowel) and at the highest concentration of 150 ng/ml in the seminal fluid (33). It forms 2-4% of total cytosolic protein and is found in gelatinase granules in neutrophils. Although neutrophils released out have low levels of AnxA1, when the gelatinase granules are released, AnxA1 is also released by endothelial vascular adhesion (34). It is thought that when AnxA1 is released, it binds to its receptor and mediates the cellular detachment of neutrophils and blocks the inflammatory response by inhibiting transmigration of leukocytes (35). Decreased AnxA1 levels are thought to disinhibit the action of known inflammatory mediators such as $sPLA_2$ and interleukin-1(27).

The activity of AnxA1, identified as a PLA_2 inhibitor, had previously been linked to its antiinflammatory effects (36). However, today it is known that AnxA1 directly inhibits PLA_2, not via its mechanism of substrate consumption. Kim et al. (37) showed this direct interaction between AnxA1 and PLA_2, and this finding was later confirmed by demonstrating that the phosphorylation and activation of $cPLA_2$ is inhibited by AnxA1(38). However, the interaction between AnxA1 and PLA_2 is not very clear and has only been observed in a cellular sense. In a subsequent study, the functional relationship between phosphorylated AnxA1 and $cPLA_2$ was demonstrated in the hepatocyte cell line (39). AnxA1 has also been shown as an endogenous determinant mediating the pro-resolving properties of cyclic AMP elevating agents (40). The importance of AnxA1 in colorectal cancer has been indicated with another finding which remarked higher AnxA1 expression and its association with carcinoembryogenic antigen levels (41). A study by Duncan et. al. (42) has shown that specific annexins, including AnxA1, are present in colorectal cancer and annexin expression profile is associated with survival.

In our study, AnxA1 levels were observed to be decreased significantly in colorectal cancer patients. However, the significant increase in IL-6 and $sPLA_2$ levels

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

indicate the inflammatory state in the patients group. Correlation analysis showed a poor negative correlation between the inflammation markers and AnxA1 in the patients group.

While the two well-defined classes of PLA_2, 14 kDa $sPLA_2$ and 85 kDa $cPLA_2$, require the presence of a certain amount of Ca^{2+} in order to function, the presence of Ca^{2+} is an absolute necessity for interfacial bindings of Annexins. Buckland et al., (43) have shown that AnxV can inhibit cPLA2 activity by its substrate consumption mechanism and that this inhibition is dependent on the concentration of Ca^{2+} ions in the phospholipids and the environment.

With the growing incidence of colorectal cancer, it has become an increasingly important problem to reduce the development of inflammation in the treatment of the disease as well as the other factors that cause cancer. This is the first study to evaluate Annexin proteins in colorectal cancer. Data obtained showed that AnxA1 protein levels and mRNA expression decreased significantly in colorectal cancer patients and that there's a correlation between this reduction and inflammation development. Further studies are needed to clarify the pathogenetic and clinical effects of the AnxA1 system in colorectal cancer patients.

Acknowledgets

This study was supported by Ankara University Research Foundation with 13B3336002 project number.

Disclosure summary: The authors declare that they have no conflict of interest concerning this article.

REFERENCES

1. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull. 2002;64:1-25.
2. Yang J, Peng JY, Chen W. Synchronous Colorectal Cancers: A Review of Clinical Features, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Digestive Surgery. 2011;28:379-85.
3. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1679-87.
4. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakılınc H, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed Registry Based Estimation. Asian Pacific J Cancer Prev. 2010;11:1731-39.
5. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454:436-44.
6. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. World J Gastroenterol. 2008;14:3937-47.
7. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer. 2007;121:2373-80.
8. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene. 1999;18:7908-16.
9. Lagorce-Pages C, Paraf F, Wendum D, et al. Expression of inflammatory secretory phospholipase A2 and cytosolic phospholipase A2 in premalignant and malignant Barrett's oesophagus. Virchows Arch. 2004;444:426-35.
10. Arber N. Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention: point. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1852-57.
11. Balsinde J, Balboa MA, Insel PA, Dennis EA. Regulation and inhibition of phospholipase A2. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:175-89.
12. Chang J, Musser JH, McGregor H. Phospholipase A2: function and pharmacological regulation. Biochem Pharmacol. 1987;36:2429-36.
13. Yoo YS, Lim SC, Kim KY. Prognostic significance of cytosolic phospholipase A2 expression in patients with colorectal cancer. J Korean Surg Soc. 2011;80:397-403.
14. Laye JP, Gill JH. Phospholipase A2 expression in tumors: a target for therapeutic intervention. Drug Discov Today. 2003;8:710-16
15. Panel V, Boëlle PY, Ayala-Sanmartin J, et al. Cytoplasmic phospholipase A2 expression in human colon adenocarcinoma is correlated with cyclooxygenase-2 expression and contributes to prostaglandin E2 production. Cancer Lett. 2006;243:255-63.
16. Lim SC, Cho H, Lee TB, et al. Impacts of cytosolic phospholipase A2, 15-prostaglandin dehydrogenase, and cyclooxygenase-2 expressions on tumor progression in colorectal cancer. Yonsei Med J. 2010;51:692-99.
17. Raynal P, Pollard HB. Annexins: The problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins. Biochim Biophys Acta. 1994;1197:63-93.
18. Swairjo MA, Seaton BA. Annexin structure and membrane interaction: A molecular perspective. Annu Rev Biophys Biomol Struc. 1994;23:193-213.
19. Davidson FF, Lister MD, Dennis EA. Binding and inhibition studies on lipocortins using phosphatidylcholine vesicles and phospholipase A2 from snake venom, pancreas and a macrophage-like cell line. J Biol Chem. 1990;265:5602-09.
20. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, and Persico P. Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. Nature. 1980;287:147-49.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

21. Rothhut B, Russo-Marie F, Wood J, DiRosa M., Flower RJ. Further characterization of the glucocorticoidinduced antiphospholipase protein "renocortin". Biochem Biophys Res Commun. 1983;117:878-84.
22. Hirata F, del Carmine R, Nelson CA, et al. Presence of autoantibody for phospholipase inhibitory protein, lipomodulin, in patients with rheumatic diseases. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:3190-94.
23. Lim LHK, Pervaiz S. Annexin I: the new face of an old molecule. The FASEB Journal. 2007;21:968-75.
24. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883-99.
25. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev. 2010;20:65-71.
26. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. Cell Cycle. 2009;8:2005-13.
27. Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-l--cellular mechanisms and clinical relevance. Trends Pharmacol Sci. 1994;15:71-6.
28. Sakata T, Iwagami S, Tsuruta Y, Suzuki S, Suzuki R. Study of natural lipocortin I-a potent mediator for macrophage-mediated immunosuppression in tumorbearing mice. Immunol. 1993;151:4964-72.
29. Bai XF, Ni XG, Zhao P, Liu SM, Wang HX, Guo B, Zhou LP, Liu F, Zhang JS, Wang K, Xie YQ, Shao YF, Zhao XH. Overexpression of annexin 1 in pancreatic cancer and its clinical significance. World J Gastroenterol. 2004;10:1466–1470.
30. Falini B, Tiacci E, Liso A, et.al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1) Lancet. 2004;363:1869-70.
31. Wang KL, Wu TT, Resetkova E, et.al. Expression of annexin A1 in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. Clin Cancer Res. 2006;12: 4598-604.
32. Guzman-Aranguez A, Olmo N, Turnay J, et.al. Differentiation of human colon adenocarcinoma cells alters the expression and intracellular localization of annexins A1, A2, and A5. J Cell Biochem. 2005; 94:178-93.
33. Christmas P, Callaway J, Fallon J, Jones J, Haigler HT. Selective secretion of annexin 1, a protein without a signal sequence, by the human prostate gland. J Biol Chem. 1991;266: 2499-07.
34. Perretti M, Flower RJ. Measurement of lipocortin 1 levels in murine peripheral blood leukocytes by flow cytometry: modulation by glucocorticoids and inflammation. Br J Pharmacol. 1996;118:605-10.
35. Lim LH, Solito E, Russo-Marie F, Flower RJ, Perretti M. Promoting detachment of neutrophils adherent to murine postcapillary venules to control inflammation: effect of lipocortin 1. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:14535-39.
36. Errasfa M, Russo-Marie F. A purified lipocortin shares the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids in vivo in mice. Br J Pharmacol. 1989;97:1051-58.
37. Kim KM, Kim DK, Park YM, Kim CK, Na DS. Annexin-I inhibits phospholipase A2 by specific interaction, not by substrate depletion. FEBS Lett. 1994;343:251-55.
38. Croxtall JD, Choudhury Q, Tokumoto H, Flower RJ. Lipocortin-1 and the control of arachidonic acid release in cell signalling. Glucocorticoids (changed from glucorticoids) inhibit G protein-dependent activation of cPLA2 activity. Biochem Pharmacol. 1995;50: 465-74.
39. De Coupade C, Gillet R, Bennoun M, Briand P, Russo-Marie F, Solito E. Annexin 1 expression and phosphorylation are upregulated during liver regeneration and transformation in antithrombin III SV40 T large antigen transgenic mice. Hepatology. 2000;31:371-80.
40. Lima KM, Vago JP, Caux TR, et.al. The resolution of acute inflammation induced by cyclic AMP is dependent on annexin A1. J Biol Chem. 2017; 292(33): 13758-773.
41. Ydy LR, do Espírito Santo GF, de Menezes I, et. al. Study of the Annexin A1 and Its Associations with Carcinoembryonic Antigen and Mismatch Repair Proteins in Colorectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2016; 47(1): 61-8.
42. Duncan R, Carpenter B, Main LC, et.al. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer. Br J Cancer. 2008; 98(2): 426-33.
43. Buckland AG, Wilton DC. Inhibition of human cytosolic phospholipase A2 by human annexin V. Biochem J. 1998; 329: 369-72.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Distribution and Evaluation of Shoulder Girdle localized Malignant Musculoskeletal Tumors

Omuz Kuşağı Yerleşimli Malign Kas İskelet Sistemi Tümörlerin Dağılımı Ve Değerlendirilmesi

Recep Öztürk[1], Şefik Murat Arıkan[2], Güray Toğral[2], Bedii Şafak Güngör[2]

[1]Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Onkoloji Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:01.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.30633

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kliniğimizde omuz kuşağı yerleşimli malign kas iskelet sistemi tümörü tanısı ile tedavi edilen olguların tanısal dağılımı ve retrospektif incelenmesi amaçlandı
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2001 ile ağustos 2016 yılları arasında omuz çevresi malign tümörü tanısı ile takip ve tedavi edilen 187 vaka retrospektif olarak incelendi.Olgular yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histopatolojik tanı ve özellikleri açısından değerlendirildi.
BULGULAR: 187 hastanın 79' u kadın (% 42.3), 108' i erkek (%57.7) idi. Hastaların cerrahi zamanındaki yaş ortalaması 47.9 (2 - 87 yaş arası) idi. Hastaların 95'i primer tümör, 10'u nüks, 82'si metastaz idi. En sık tumor yerleşim yeri proksimal humerus idi(108 vaka, %57). Primer tümörler içerisinde en sık tanı ewing's sarkom idi (21 vaka, %22). Metastatik tümörler içerisinde en sık görüleni akciğer kanseri metastazı(19 vaka, %23) idi. İncelemeye alınan 187 hastanın, ortalama tümör boyutu 10.0 cm (3- 78 cm arası) idi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Malign tümörlerde erken tanı hayati öneme sahiptir. Öykü ve fizik muayenede, lokalizasyona özel yaş, cinsiyet, kemik-yumuşak doku tutulumu, insidans gibi özelliklerin bilinmesi tanıda önemli bir yardımcıdır.
Anahtar Kelimeler: Omuz kuşağı, Skapula, Proksimal Humerus, Allogreft, Ekstremite Koruma, ampütasyon, malign, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to retrospectively examine diagnostic distribution of the patients treated with diagnosis of shoulder girdle localized malignant musculoskeletal system in our clinic.
METHODS: A total of 187 patients followed-up and treated shoulder girdle malignant tumor between January 2001 and August 2016 were retrospectively investigated. Patients were evaluated in terms of age, gender, localization, histopathological diagnosis and characteristics.
RESULTS: Out of 187 patients 79 were female (42.3%) and 108 were male (57.7%). The mean age of patients at the time of surgery was 47.9 (2-87) years. Of the patients 95 had primary tumor, 10 relaps and 82 metastasis. The most common tumor localization was proximal humerus (108 cases; 57%). Among the primary tumors, the most common diagnosis was Ewing's sarcoma (21 cases, 22%). The most common metastatic tumor was lung cancer metastasis (19 cases, 23%). The mean tumor size in the 187 patients included was 10.0 cm (3-78 cm).
DISCUSSION and CONCLUSION: Early diagnosis is vital in malignant tumors. Knowledge of characteristics such as localization specific age, gender, bone-soft tissue involvement and incidence in medical history and physical examination is helpful in the diagnosis.
Keywords: Shoulder girdle, Scapula, Proximal Humerus, Allograft, Extremity Protection, amputation, malignant, prognosis

GİRİŞ

Omuz kuşağı; proksimal humerus, skapula, klavikula ve bu yapıları çevreleyen yumuşak dokuları içerir. Üst ekstremite malign tümörlerine sık rastlanmamakla birlikte, ortopedik incelemelerde yanlış tanı nedeniyle çok ciddi sonuçlar doğurabilen durumlara yol açarlar (1).

Omuz kuşağı yerleşimli bir kitle saptanması halinde, hastanın ileri yaşta olması, ağrı varlığı ve skapula yerleşimli

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olması maligniteyi şiddetle düşündürmelidir (2). Proksimal humerus ve skapula primer sarkomların sık görüldüğü alanlardır (3,4). Bu bölgede çocuklarda osteosarkom ve ewing sarkomu daha sık görülürken, erişkinlerde kondrosarkoma sık rastlanır (4-6).

Omuz kuşağı, metastatik tümörlerin de sık görüldüğü lokalizasyonlardan birisidir. Metastazlarda yaklaşım, ağrının kontrolü ve fonksiyonların yeniden teminini sağlamak olmakla birlikte, genellikle palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Metastazlarda, kırık ya da kırık olması olasılığı yüksek olan litik lezyonlarda, hastanın yaşam beklentisi ve yandaş problemleri dikkate alınarak cerrahi planlanır (1,5,6).

Günümüzde, hem kemoterapötik ilaçların neoadjuvan ve adjuvan kullanım protokollerinin gelişmesi, hem protezlerin dizaynı, fiksasyon prensipleri gibi alanlardaki güncel gelişmeler, omuz çevresi yerleşimli tümörlerde, geniş cerrahi yaklaşımlara ve masif rekonstrüksiyon tekniklerine olanak sağlamaktadır (2,3,7,11,12)

Bu çalışmanın amacı, omuz çevresi yerleşimli malign tümörü olan 187 hastanın, demografik verilerinin retrospektif analizidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

2001 yılı Ocak ayı ile 2016 yılı Ağustos ayı tarihleri arasında, hastanemiz ortopedi ve travmatoloji kliniğinde opere edilen, omuz kuşağı yerleşimli malign kas iskelet sistemi tümörü olan hastalar, retrospektif olarak incelendi. 79 kadın(42,2%) ve 108 erkek (57,8%) toplam 187 hasta mevcuttu(resim 1).

105 hasta primer tumor (105 hastanın, 95'i primer hastalık ile başvuran hasta iken 10'u nüks hastalık ile başvuran hasta idi), 82 hasta metastatik hastalığa sahipti.

Primer tümöre sahip 105 hastanın histopatolojik tanıları ayrıntılı incelendiğinde; 21'i ewing's sarkom, 21'i osteosarkom, 17'si kondrosarkom, 17'si multiple myeloma, 9'u pleomorfik sarkom, 5' i malign mezenkimal tümör, 3'ü rabdomyosarkom, 2'si sinovial sarkom, 2'si leimyosarkom, 2'si liposarkom, 2'si ekstraskeletal osteosarkom, 1'i angiosarkom, 1'i fibrosarkom, 1'i epiteloid hemangioendotelyoma, 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü idi.

81 metastatik hastanın, 19'u akciğer karsinomu, 13'ü meme karsinomu, 10'u lenfoma, 9'u renal cell karsinomu, 5'i tiroit karsinomu, 2'si nazofarenks karsinomu, 1'i deri ekinin apokrin duktal adenokarsinomu, 1'i endometrium karsinomu, 1'i uylukta liposarkom, 1'i uylukta miksofibrosarkom, 1'i humerus distal orijinli ewing's sarkom, 1'i femur orijinli ewing's sarkom, 1'i mide ca, 1'i lösemi, 1'i rektum ca, 1'i malign melanoma, 1'i özefagus ca, 1'i prostat ca, 1'i pankreas ca, 9'u karsinom metastazı di. 2'si skuamöz cell karsinom idi.

Kliniğimize ilk başvurularında nüks hastalığa sahip hastaların histopatolojik tanıları ayrıntılı incelendiğinde, 3'ü osteosarkom, 3'ü pleomorfik sarkom, 1'i kondrosarkom, 1'i angiosarkom, 1'i fibrosarkom ve 1 'i malign mezenkimal tümör idi.

Vakaların takip-tedavi planlanmasında, ortopedist, radyolog, patolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun içinde bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım uygulandı. 187 hastanın 42'si insizyonel biopsi ile tanı konulması sonrası, takip ve tedavi planı için ilgili medikal bölümlere konsulte edilerek devredildi (inoperable hastalar ve güncel tedavi yaklaşımı medical tedavi planlanan hastalar, vb.). Bu hastaların 10'u akciğer ca metastazı, 8'i lenfoma, 8'i multiple myeloma metastazı, 5'i primeri bilinmeyen karsinom metastazı, 2'si meme ca metastazı, 2'si tiroit ca metastazı, 1'i uyluk yerleşimli liposarkom metastazı, 1'i lösemi, 1'i ewing sarkom, 1' i osteosarkom, 1'i pancreas ca metastazı, 1'i özefagus ca metastazı, 1'i renal cell ca metastazı idi.

187 hastanın, medikal tedavi için yönlendirilen 42'si haricinde kalan 145 hastaya, hastanemizde nihai cerrahi tedavisi yapıldı. Cerrahi tedavisi yapılan 145 hastanın, 85'i primer tümöre sahipti, bu hastaların 20'si tanı anında metastatikti, 65 hasta ise tanı anında lokalize hastalığa sahipti.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 187 hastanın 79' u kadın (% 42.2) 108' i erkek iken (%57.8), nihai cerrahi tedavi uygulanan 145 hastanın 64'ü kadın 81'i erkekti. Cerrahi sırasındaki ortalama yaş 47,9 (2-87 arası) iken, primer tümörlerde 39,7 (2-87 arası) ve metastatik tümörlerde 58,5 (6-87 arası) idi (Resim 2).

Tümörlerin omuz kuşağındaki yerleşim

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

yerleri ayrıntılı incelendiğinde; 108'inde tümör proksimal humerus yerleşimli, 32'inde omuz çevresi yumuşak dokular, 24'ünde skapula, 17'sinde klavikula, 3'ünde humerus proksimali ve skapula, 3'ünde skapula + klavikula yerleşimli idi (Resim 3).

Nihai cerrahi tedavi uygulanan145 hastanın 93'ünde tümör humerus proksimal yerleşimli idi. Bu hastaların 15'i primer, 2'si nüks, 1'i metastatik olmak üzere 18 tanesi osteosarkom tanılı idi. 11'i primer 1'i nüks kondrosarkomdu. 10'u meme ca metastazı, 9'u primer ewing's sarkom, 1'i ewing's sarkomunun omza metastazı idi. 8'i multiple myeloma, 8'i akciğer ca metastazı, 7'si renal cell ca metastazı, 2'si malign mezenkimal tumor, 2'si nazofarenks ca metastazı, 1'i pleomorfik sarkom, 1'i rabdomyosarkom, 1'i ekstraskeletal osteosarkom, 1'i endometrium ca metastazı, 2'si lenfoma metastazı, 1'i malign melanoma metastazı, 4'ü primeri bilinmeyen karsinom metastazı, 1'i prostat ca metastazı, 1'i rektum ca metastazı, 3'ü tiroit ca metastazı idi.

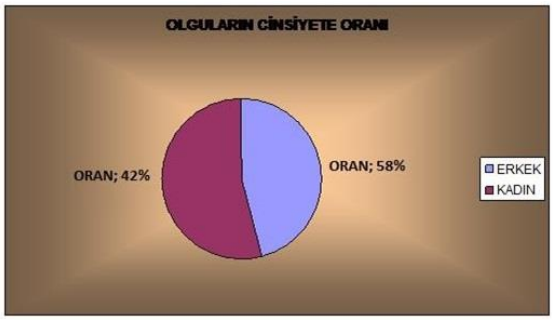
145 hastanın 24'inde omuz çevresi yumuşak doku malign tümörü mevcuttu.5'i primer, 3'ü nüks pleomorfik sarkom, 2'si primer leimyosarkom, 2'si primer liposarkom, 2'si rabdomyosarkom, 2'si sinovial sarkom, 1'i scc metastazı, 1'i iğsi hücreli malign mezenkimal tümör, 1'i nüks fibrosarkom tanılı idi. Ayrıca 1'i primer, 1'i nüks mmt idi. 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü, 1'i nüks angiosarkom, 1'i ekstraskeletal osteosarkomdu.

145 hastanın 16'sında malign tümör skapula yerleşimli idi. 6'sı ewing's sarkom, 4 'ü kondrosarkom, 2'si osteosarkom, 1'i meme ca metastazı, 1' i deri ekinin apokrin ductal adenokarsinom metastazı, 1'i epiteloid hemangioendotelyoma, 1'i gastrointestinal system ca metastazı idi. 145 hastanın 8'i klavikula yerleşimli idi.6'sı ewing's sarkom, 1'i kondrosarkom, 1' squamoz cell ca metastazı idi. 145 hastanın 3'ü humerus proksimal + skapula yerleşimli idi. Biri nüks osteosarkom, biri akciğer ca metastazı, biri renal cell ca metastazı idi. 145 hastanın 1'inde tümör skapula+klavikulada idi, bu vakada ise tanı, uyluk yerleşimli miksofibrosarkomun omza metastazı idi. Tanıların yüzdeleri resim 4'de özetlendi (resim 4).

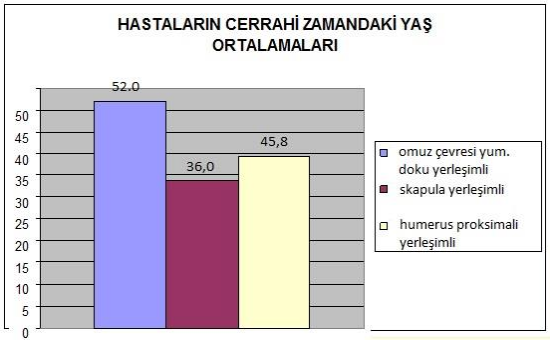
Humerus proksimali yerleşimli tümörü olan 93 hastanın yaş ortalaması 45.8 yıl, omuz çevresi yumuşak doku yerleşimli tümörü olan 24 hastanın yaş ortalaması 52.0, skapula yerleşimli tümörü olan 16 hastanın yaş ortalaması 36.0, klavikula yerleşimli tümörü olan 8 hastanın yaş ortalaması 34.1, humerus proksimali+ skapula yerleşimli tümörü olan 3 hastanın yaş ortalaması 44.6 yıl, skapula+klavikula yerleşimli tümörü olan hastanın yaşı ise 87 idi.

İncelemeye alınan 187 hastanın, 97'sinde (% 51,8) hastaların sağ ekstremiteside, 90'ında (% 48,2), hastaların sol ekstremitesinde tutulum mevcuttu (resim 5). İncelemeye alınan 187 hastanın, ortalama tümör boyutu 10.0 cm (3- 78 cm arası) idi. Humerus proksimal yerleşimli tümörlerde ortalama tümör boyutu 10.6 cm, omuz çevresi yumuşak doku malign tümörleri 10.7 cm, skapula 8.6 cm, klavikula 6.0cm, skapula + klavikula 9.6 cm, humerus proksimal+ skapula 14.0 cm idi.

Sonuç olarak, 21 hasta osteosarkom tanılı (%11,2), 21 hasta ewing's sarkom tanılı (%11,2), 17 hasta kondrosarkom tanılı (%9,0), 17 hasta multiple myeloma tanılı (%9,0), diğer primer tümörler 29 hastayı (%15,5) oluşturmaktaydı. 82 hasta (%43,8) metastatik tümördü.

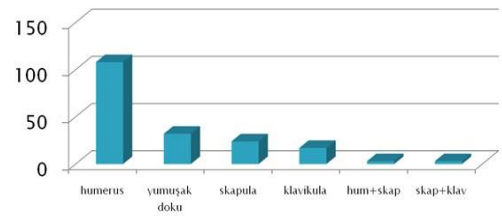


Figür 1. Olguların cinsiyet oranı

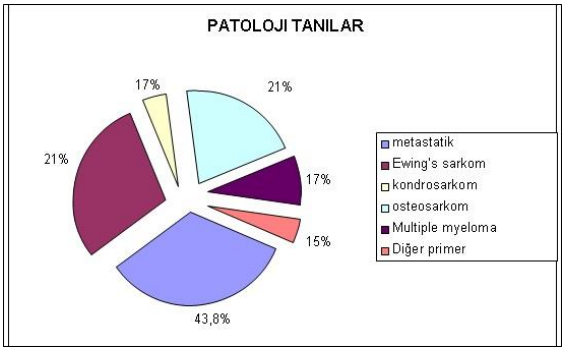


Figür 2. Olguların yaş ortalaması

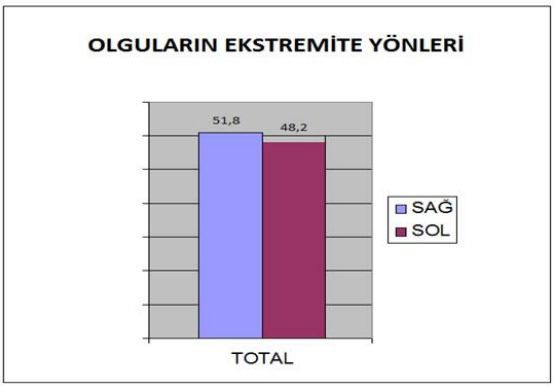
Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figür 3. Tümörlerin omuz kuşağındaki yerleşim yerleri



Figür 4. Tanıların yüzdeleri



Figür 5. Lateralite

TARTIŞMA

Omuz kuşağı, proksimal humerus, skapula, klavikula distal 1/3'ü, ve çevresi yumuşak dokuları içerir. Omuz çevresi bütün kemikler, istisnasız olarak, primer veya metastatik kemik tümörü tarafından, yumuşak dokusu da içererek ya da içermeden, tutulabilir (7). Bu çalışmanın amacı, omuz kuşağına yerleşebilen malign tümörlerin özelliklerini literature eşliğinde incelemek ve klinisyenlere güncel pratikte diagnostik rehber oluşturabilmektir.

Omuz kuşağında, en sık kemik tümörü yerleşim yeri proksimal humerustur. İkinci skapula, üçüncü de klavikula takip eder. Ayrıca proksimal humerus, primer kemik malign tümörleri ve karsinomların kemik metastazları için için en sık 3. yerleşim yeridir. (7-8).

Bizim çalışmamızda da literature benzer şekilde en sık yerleşim yeri proksimal humerustu. 187 hastanın 108'inde tümör proksimal humerus yerleşimli idi. Ancak ikinci sırada 32 vaka ile omuz çevresi yumuşak dokular yeralmakta idi. 24 hastada tümör skapula yerleşimli idi ve skapula en sık üçüncü tümör yerleşim yeriydi. Skapulayı, 17 vaka ile klavikula, takip etmekte idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, proksimal humerus, skapula ve klavikulada primer malign ve metastatik tümörler görülmüştür. Bizim çalışmamızda 81 erkek, 64 kadın hasta mevcuttu, yani omuz kuşağı malign tümörler erkeklerde fazla görüldü. Bu bulgu literatürle uyumlu idi, Kumar, Meller, Bickels, Taira ve Kiss de çalışmalarında erkek hasta sayısını fazla buldular (9-13).

Omuz kuşağı malign tümörleri cerrahi tedavisi tarihsel perspektifte incelendiğinde, standart prosedür 20.yy'ın ortalarına kadar forequarter amputasyon (skapulotorasik dezartikülasyon) idi. Etkili kemoterapi seçeneklerinin ve daha iyi görüntüleme tekniklerinin keşfedilmesi, tümör davranışlarının daha iyi şekilde anlaşılması, kaybedilen kemik ya da eklem segmentlerinin yerine konabilecek endoprotezlerin kullanıma girmesiyle birlikte sarkomlarda ekstremite koruyucu cerrahi (Limb Salvage) 1970 'li yılların sonlarına doğru oldukça popüler olmuştur.

Francis ve arkadaşları, 1962 yılında, omuz kuşağı malign tümörleri için radikal rezeksiyonu tanımladıkları 5 vakayı içeren seriyi yayınladılar. Yaş ortalaması 36 olan 3 kadın 2 erkek toplam 5 hastada, tümöral tutulumlara göre, amputasyon yerine rezeksiyon teknikleri uyguladılar ve rekonstrüktif bir cerrahi uygulamadılar (14).

Kumar ve ark. 1994 yılında, ekstremite koruyucu cerrahi uyguladıkları omuz çevresi primer malign tümörüne sahip 10 hastanın verilerini yayınladılar. Ortalama yaşı 34 olan 6 erkek 4 kadın hasta mevcuttu, 8 'i kemik 2'si yumuşak doku tümörü idi. (9). Meller ve ark ise, 1997 yılında, 16 erkek, 14 kadın toplam 30 hastayı içeren, omuz kuşağı malign tümörüne sahip hastaların analizini yayınladılar. 23'ü kemik, 7'si yumuşak doku

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tümörü içeriyordu ve yaş ortalaması 34 (6-80 arası) idi (10). Bickels ve arkadaşları ise, 2002 yılında, 17 yıllık süreçte tedavisi düzenlenen omuz çevresi yerleşimli tümöral hastalığa sahip 134 hastanın ekstremite koruyucu cerrahi tedavi sonuçlarını yayınladılar. Yaş ortalamaları 30,1(9-90 arası) idi. 71 erkek 63 kadın hastayı içeriyordu. 110 hasta primer malign tümör, 12 hasta metastatik tümör, 12 hasta ise benign agresif tümörleri içermekteydi (11). Bizim çalışmamız ise, omuz kuşağı yerleşimli malign tümörler 187 hastayı içermekte idi ve 145 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Yukarıda bahsedildiği şekilde, literatürdeki omuz kuşağı yerleşimli tümörlerde, yaş ortalamaları değişkendi ve 30-45 arası değişmekte idi (8-15). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 47,9 (2-87 yaş arası) olarak bulundu. Çalışmamızda, literatüre göre daha ileri bir yaş ortalaması bulundu.

Omuz kuşağı yerleşimli malign tümörlerin ayırıcı tanıda akılda tutulması çok önemlidir. Çünkü güncel gelişmeler göstermektedir ki, erken tanıda ekstremite koruyucu cerrahi şansı %90 ların üzerindedir.

Sonuç olarak, tüm muskulo-skeletal sistem malign tümörlerinin değerlendirilmesinde olduğu gibi omuz kuşağı malign tümörlerinde de, ortopedist, radyolog, patolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun içinde bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Muskulo-skeletal sistem malign tümörlerinin tedavisi, tümörün histopatolojik tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya bunların birlikte kullanıldığı protokollere göre düzenlenmelidir. Yayınlanan güncel çalışmalar, artık amputasyonlar ve negatif cerrahi sınırlarla yapılan ekstremite kurtarıcı girişimler arasında survive yönünden anlamlı bir fark olmadığını kanıtlamıştır. Hastaların prognozunda erken tanı ve uygun yaklaşım hayatidir, erken tanı için, tümörlerin demografik özelliklerinin bilinmesi yol göstericidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1- Eralp L, Buldu H. Üst ekstremite tümörleri. Hand Microsurg 2013;2:105-114
2- Cleeman E, Auerbach JD, Springfield DS. Tumors of the shoulder girdle: a review of 194 cases. J Shoulder Elbow Surg 2005;14: 460-5.
3- Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Total Scapulectomy and Reconstruction Using a Scapular Prothesis. In: Sim FH, Choong PFM, Weber KL. Master Techniques in Orthopaedic Surgery. Philadelphia: Lippincott; 2011.
4- Malawer MM, Wittig J, Proximal Humerus Resection – The Tikhoff-Linberg Procedure and its Modifications. In: Malawer M, Wittig J. Musculoskeletal Cancer Surgery. New York: Kluwer Academic Publishers ; 2004: 519-30.
5- Ozturk R. Kemik ve Yumuşak doku Tümörleri. Atay T, editör. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı (1. Baskı). Ankara Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015 :635-704.
6- Ozturk R, Arıkan ŞM, Şimşek MA, Özanlağan E, Güngör BŞ.Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017;28(2):121-7
7- Kapoor S, Tiwari A, tumors around shoulder. International Orthopaedics (SICOT) (2008) 32:829–834
8- Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors; Piccin Nuova Libraria Padova-springer Verlag Wien, New york: 1999. S. 18-20: s909-1909
9- Kumar VP, Satku SK, Mitra AK, Pho RW. Function following limb salvage for primary tumors of the shoulder girdle. 10 patients followed 4 (1-11) years. Acta Orthop Scand. 1994 Feb;65(1):55-61.
10- Meller I, Bickels J, Kollender Y, Ovadia D, Oren R, Mozes M. Malignant bone and soft tissue tumors of the shoulder girdle. A retrospective analysis of 30 operated cases. Acta Orthop Scand. 1997 Aug;68(4):374-80.
11- Bickels J1, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Meller I, Malawer MM. Limb-sparing resections of the shoulder girdle. J Am Coll Surg. 2002 Apr;194(4):422-35
12- Taira H1, Yoshida S, Takasita M, Tsumura H, Torisu T. Limb salvage for malignant bone and soft-tissue tumours of the shoulder girdle. Int Orthop. 2003;27(3):136-40.
13- Kiss J1, Sztrinkai G, Antal I, Kiss J, Szendroi M. Functional results and quality of life after shoulder girdle resections in musculoskeletal tumors. J Shoulder Elbow Surg. 2007 May-Jun;16(3):273-9
14- Francis KC, Worcester JN Jr. Radical resection for tumors of the shoulder with preservation of a functional extremity. J Bone Joint Surg Am. 1962 Oct;44-A:1423-32
15- Kapoor S, Tiwari A, tumors around shoulder. International Orthopaedics (SICOT) (2008) 32:829–834

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prognostic significance of DNA ploidy in lung cancer

Akciğer kanserlerinde DNA ploidinin prognostik önemi

Hüseyin Çakmak[1], Arif Osman Tokat[2], Nalan Açıkgöz Akgün[3], Hadi Akay[4], Olgun Arıbaş[5]

[1]Medical Park Ankara Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü, Ankara
[2]Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara (2006'da Vefat)
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.05.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.74755

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanserleri tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülen ve mortalitesi yüksek olan neoplazmlardır. Akciğer kanserlerinde, önceden bilinen prognostik faktörlerin, tümörün klinik seyrindeki ve prognozundaki değişkenliği yansıtmada yetersiz kaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde opere edilen hastaların tümör DNA ploidi tipinin prognoza olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 35 hasta opere edildi. Taze tümör dokusundan flow sitometrik inceleme yapılarak tümör DNA ploidi tipi ile proliferasyon aktivitesi(S fazı) belirlendi. Bu veriler hastaların TNM evresi, histopatolojik tipi ve takip süresi içindeki son durumu ile karşılaştırıldı.
BULGULAR: DNA ploidi analizi sonucunda 35 olgunun 16'sında(%45,8) anöploidi ve 19'unda da (%54,2) diploidi saptandı. Ploidi tipi ve S fazı ile histopatolojik tip, TNM evresi ve klinik son durum karşılaştırıldığında özellikle anöploid DNA'lı ve/veya S fazı yüksek olan olgularda nüks veya metastazlar gözlendi.($p<0,05$)
TARTIŞMA ve SONUÇ: Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, tümör DNA ploidi tipi ile S fazı, tümörün biyolojik davranışını yansıtan ve prognoza etkili faktörler olarak değerlendirildi.
Anahtar Kelimeler: DNA ploidi, Akciğer kanseri, flow sitometri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancers widespread throughout the world. Previously known prognostic factors in lung cancers are inadequate in reflecting a change in prognosis and clinical course of the tumour. The aim of this study was to determine the effect on prognosis of tumour DNA ploidy type in are neoplasms with high mortality rates that are extremely patients operated on for non small cell lung cancer.
METHODS: A total of 35 patients were operated on because of non small cell lung cancer. Using flow cytometric examination of fresh tumour tissue, the proliferation activity (S phase) was determined together with tumour DNA ploidy type. These data were compared with the TNM grade, the histopathological type and the last status of patients within the follow-up period.
RESULTS: As a result of DNA ploidy analysis, aneuploidy was determined in 16 (45.8%) patients and diploidy in 19 (54.2%). When the ploidy type and S phase were compared with histopathological type, TNM grade and last clinical status, recurrence and metastasis were observed at a significantly higher rate in cases with anaploidy DNA and/or high S phase ($p<0.05$)
DISCUSSION and CONCLUSION: Tumour DNA ploidy type and S phase can be evaluated as effective prognostic factors reflecting the biological behaviour of the tumour in non small cell lung cancers.
Keywords: DNA ploidy, Lung Cancer, flow cytometry

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Akciğer kanserleri tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülen ve mortalitesi yüksek olan neoplazmlardır (15). Ülkemizde özellikle erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alan akciğer kanserlerinde her geçen yıl belirgin artış olmaktadır (7). Akciğer kanseri tanısı alanların sadece %10' u 5 yıl yaşayabilmektedir. Çünkü tanı sırasında çoğu inoperabıl olarak tespit edilmektedir. Erken evre akciğer kanserinde bile, cerrahi rezeksiyon sonrasındaki 5 yıl içinde nüks oranı %20-30 olarak bildirilmektedir (15).

Akciğer kanserlerinde, önceden bilinen prognostik faktörlerin, tümörün klinik seyrindeki ve prognozundaki değişkenliği yansıtmada yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu nedenle tümörün biyolojik davranışını ve genetik yapısını belirleyen yeni prognostik belirleyicilere gereksinim duyulmaktadır. Bu konuda yapılan incelemeler sonucunda da akciğer kanserlerinde, tümör DNA ploidisinin, oldukça değerli prognoz belirleyici bir faktör olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmamızda akciğer kanserlerinde flow sitometri tekniği ile belirlenen tümör DNA ploidisinin prognoza olan etkisi araştırılmıştır. Böylece tümör ploidisi ile prognoz arasında belirgin bir ilişki saptanması durumunda, nüks ve/veya metastaz riski yüksek olan hastalar önceden tahmin edilebilecektir.

MATERYAL ve METOT

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Kasım 1996 ve Aralık 1997 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile opere edilen 35 olguda gerçekleştirildi. Cerrahi olarak çıkarılan tümörden taze doku örnekleri alınıp, flow sitometrik inceleme için Tıbbi Onkoloji flow sitometri laboratuvarına gönderildi.

Çalışma kapsamındaki 35 olgunun 5'i (%14.2) kadın ve 30'u(%85.8) erkek idi. Olguların yaş sınırı 46-70 ve yaş ortalaması da 58.6 olarak saptandı. TNM evrelendirme sistemine göre 35 olgunun7'si(%20) evre I, 15'i (%42.8) evre II, 10'u(%28.5) evre IIIa ve 3'ü de (%8.6) evre IIIb olarak belirlendi. Olguların 24'ünde(%68,5) histopatolojik tip yassı hücreli karsinoma ve kalan 11'inde de adenokarsinom olarak belirlendi. Olgulara uygulanan operasyonun tipi ise Tablo 1' de belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait tüm istatistiksel analizlerde, SPSS- IBBM 24.0 versiyonu istatistik analiz programı ile ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olgulardan 19'unda (%54,2) diploid DNA ve 16'sında (%45,8) anöploid DNA saptandı. Diploid DNA'lı 19 olgunun 15'inde(%78,9) histopatolojik tip yassı hücreli karsinoma ve 4'ünde de (%21,1) adenokarsinom idi. Anöploid DNA'lı 16 olgunun ise 9'u(%56,2) yassı hücreli karsinom ve kalan 7'si(%43,8) ise adenokarsinom idi. S fazı ise %0,3-18,7 arasında olup ortalama S fazı değeri %6,38 olarak belirlendi. Tablo 2'de DNA ploidinin TNM evrelerine göre dağılımı ile Tablo 3'de S fazı değerlerinin histopatolojik tip ve ploidi tiplerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular operasyon tarihi başlangıç olarak alınıp, 5-20 ay (ortalama 12,6 ay) süre ile takibe alındı. Bu takip süresi boyunca 24 hastada nüks veya metastaz lehine herhangi bir gelişme gözlenmedi. Bu 24 olgunun, 15 tanesi diploid DNA'ya sahipti ve bunların ortalama takip süresi 12,4 ay olarak belirlendi. Diploid DNA'lı olan bu 15 olgunun 4'ü evre I, 5'i evre II ve 3'ü de evre IIIa olmak üzere 12'si yassı hücreli karsinomlu olgular idi. Kalan 9 normal kontrol olgusu da anöploid DNA'lı olgular idi. Bunlarında ortalama takip süresi 14,2 ay olarak belirlendi. Anöploid DNA'lı bu 9 olgunun, 1'i evre I, 4'ü evre II ve 1 'i de evre IIIa olmak üzere 6'sı yassı hücreli karsinomlu olgular idi.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Kalan 3 olgu ise 1'i evre I, 1'i evre IIIa ve 1'i de evre IIIb adenokarsinomlu olgular idi. Çalışma serisinde yer alan 1'i anöploid, 2'si de diploid DNA'lı 3 olgu takip dönemi içinde kontrole gelmemiş ve kendilerine ulaşılamadığı için son durumları hakkında bilgi alınamamıştır. Bu olgulardan diploid DNA'lı olanların 1'i evre I, diğeri de evre IIIa ve anöploid DNA'lı olan 3.olgu ise evre IIIa yassı hücreli karsinom nedeniyle opere edilen olgulardı. Takip döneminde kalan diğer 8 olguda ise, diploid evre IIIa yassı hücreli 1 olguda postoperatif 8. ayda miyokard infarktüsü nedeniyle ölüm meydana geldi. Yine diploid, evre II adenokarsinomlu 1 olguda postoperatif 5.ayda intrakranial metastaz saptandı. Anöploid, evre IIIa yassı hücre karsinomlu 1 olguda postoperatif 13. ayda kemik metastazı belirlendi. Bunun dışında anöploid, evre II yassı hücre karsinomlu 1 olguda postoperatif 10. ayda karşı akciğerde metastaz saptanıp, anöploid, evre IIIb adenokarsinomlu 1 olguda da kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı saptanan olgu, daha sonra kemoterapi sırasında öldü. Yine anöploid, evre II, evre IIIa ve IIIb olan 3 adenokarsinom olgusunda, takip döneminin 12 ve 13. aylarında daha önceki primer karsinomun olduğu tarafda nüks gözlendi.

Çalışma serisi içindeki toplam 19 diploid DNA'lı olgudan sadece1 'inde (%5,2) takip dönemi içinde 5. ayda intrakranial metastaz saptandı. Bu olgunun S-fazı, %18 olarak oldukça yüksek bulundu. Buna karşılık toplam 16 anöploid olgudan 6'sında (%37,5) metastaz veya nüks saptandı. Bu gruptaki olguların ortalama S-fazı, %7,06 belirlendi. Tüm seriye ait ortalama S-fazı, %6,38 belirlenmişti. Görüldüğü gibi anöploid DNA'lı akciğer kanserli olguların operasyon sonrası takiplerinde nüks ve metastaz oranları diploid DNA'lı olgulara göre belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bir diğer önemli nokta da, postoperatif 5.ayda intrakranial metastaz ile en erken metastaz saptanan olgunun diploid olmasına karşılık, S-fazının %18 gibi çok yüksek bir değerde olmasıdır. Çalışmadaki toplam 35 olgunun 11'i (%31,5) adenokarsinomlu idi ve 7'sinde (%63,6) anöploidi saptanmıştı. Bu 7 anöploid olgunun da 4 tanesinde (%57) nüks veya metastaza rastlandı. Buna karşılık yassı hücreli karsinomlu 24 olgudan (%68,5), 9'unda (%37,5) anöploidiye rastlanılmış ve bunlarında sadece 2'sinde (%22,2) metastaz saptanmıştır. Buradan anöploidi sıklığı ile nüks veya metastaz sıklığının adenokarsinomdan yana daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Çalışmadan çıkan bir diğer sonuç da hem anöploid hem de diploid olguların en çok evre II'de (%37,5-%,47,3) ikinci sıklıkta da evreIIIa'da (%31,2-%26,3) bulunmasıdır ($p>0,05$).

Tablo 1: Uygulanan operasyon tiplerine göre olguların dağılımı

OPERASYON TİPİ	**OLGU SAYISI**
Sağ üst lobektomi	9
Sol üst lobektomi	6
Sağ alt lobektomi	4
Sol alt lobektomi	3
Sağ orta-alt bilobektomi	1
Sağ üst lobek.+ toraks duvarı rez	1
Sol pnömonektomi	8

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2: DNA ploidi analizinde olguların TNM evrelerine göre dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE IIIa	EVRE IIIb
DİPLOİDİ	5(%26,3)	9(%47,3)	5(%26,3)	0
ANOPLOİDİ	2(%12,5)	6(%37,5)	5(%31,2)	3(%18,7)

Tablo 3: Olguların S fazı değerlerinin, histopatolojik tip ve ploidi tiplerine göre dağılımı

	YASSI HÜCRELİ CA		ADENOCA	
S Fazı (%)	**Diploid**	**Anöploid**	**Diploid**	**Anöploid**
0-6	12	0	3	3
6-10	1	5	0	4
>10	2	4	1	0

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), DNA ploidi tipinin prognoz ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmış ancak bunların birçoğunda çelişkili sonuçlar alınmıştır (3,4). Anormal ploidi yapısına sahip tümörlerin genel olarak daha kötü bir prognoz içerdiği düşüncesi öne sürülmektedir. Fakat buna tamamen karşı çıkan veya bunun yetersiz olduğunu, ploidi anormalliği yanında diğer bazı faktörlerin de prognoza etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Gerek teknik üzerinde tam bir standardizasyonun oturmaması ve gerekse tümör heterojenitesi nedeniyle DNA ploidi tipinin prognoza olan etkisi üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir (6,8,9).

KHDAK'lerinde DNA ploidi üzerine yapılan çalışmalarda %45-96 oranında anöploidi saptanmıştır. Ancak elde edilen bu oranlar ve çalışma sonuçları üzerinde tam bir uyum yoktur. Çünkü yapılan çalışmaların çoğunda DNA ploidi anormalliğinin, prognoz açısından hangi histolojik tip ve evre için değerli olduğu ve flow sitometrik incelemede hangi örnek alma tekniğinin daha güvenilir olduğu konusunda anlaşmazlık vardır (2,3,5,11,14,17).

Çalışmamızda da KHDAK'li olgular, DNA ploidi analizi ve prognozla olan ilişkisi yönünden incelendi. Yassı hücre karsinomlu 24 olgu ve adenokarsinomlu 11 olgu olmak üzere toplam 35 olgunun 16'sında(%45,8) anöploidi ve 19'unda da (%54,2) diploidi saptandı. Elde ettiğimiz anöploidi oranı literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu bulundu (2,5,6,16,20).

Bunn (1) adlı araştırıcı, KHDAK'lerinde taze tümör dokusundan DNA ploidi analizi yaptığında %83 oranında anöploidi tespit etmiş, ancak çalışma sonunda DNA ploidi ve S fazı ile yaşam süresi arasında herhangi bir ilişki belirleyememiştir.

Buna karşılık Volm (19) ve arkadaşları, KHDAK'lerinde taze tümör dokusu kullanarak yaptıkları çalışmada, %83 oranında anöploidi tespit etmişler ve anöploid DNA'lı ve S fazı %9-16 arasında olan olguların diploid DNA'lı olgulara göre belirgin şekilde daha az yaşadığını belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda da, anöploidi ile S fazının prognoz açısından önemli belirleyiciler olduğunu bildirmişlerdir.

Hedley'in(21) 1983 yılında parafin dokuda DNA ploidi analiz tekniğini tanımlaması ile akciğer kanserlerinde de bu yöntem oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Zimmerman (20), bu yöntemi kullanarak yaptığı çalışmasında, KHDAK'li olguların %45'inde anöploidi, %55'inde diploidi saptamış ve çalışma sonucunda DNA ploidinin, yaş, cinsiyet, operasyon tipi, tümör

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

histolojisi ve TNM evresinden bağımsız bir prognoz belirleyici olduğunu ileri sürmüştür.

Çalışmamızdaki 16 anöploid olgunun, 9'u yassı hücre karsinomlu ve 7'si de adenokarsinomlu olgular idi. Bunlarında 2'si evre I, 6'sı evre II, 5'i evre IIIa ve 3'ü de evre IIIb olarak belirlenmiştir. Zimmerman (20) tarafından anöploidinin TNM evresinden bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmesine karşılık çalışma serimizdeki anöploid olgular, en sık evre II'de ve evre IIIa'da saptanmıştır. Anöploidi ve diploidi oranları serimizle aynı olan Zimmerman'ın çalışması retrospektif bir çalışmadır ve 100 olgu üzerinde parafin doku örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak serimizdeki olgu sayısı hem daha az, hem de evre ve histolojik tip açısından homojen dağılım söz konusu değildir.

Danesi (5) adlı araştırıcı, ise yine aynı yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada %96 ile literatürde bildirilen en yüksek anöploidi oranına ulaşmıştır. Bu yüksek oran tümör dokusundan sistematik olarak birçok örnek alma sonucu multiklonalitenin saptanması ile açıklanmaktadır. Danesi'ye göre, tümörden tek örnek alınarak yapılan ploidi analizi, tümörün tamamının klonal yapısını yansıtmamaktadır. Bu nedenle gerçekte anöploid olan bir tümör diploid olarak değerlendirilebilir. Eğer DNA histogramında 1'den fazla anöploid pik varsa multiklonalite veya intratümöral heterojeniteden bahsedilir ve böyle tümörlerin klinik seyri çok kötü olmaktadır. Çalışmanın sonunda DNA ploidinin, tek başına olmasa bile prognoz açısından önemli bir belirleyici olduğu kabul edilmektedir.

Çalışmamızda operasyon ile çıkarılan tümörden, farklı yerlerden ve çok sayıda taze doku örneği alınarak flow sitometrik inceleme yapıldı. Alınan örneklerde nekrotik doku bulunmamasına özen gösterildi. Nitekim flow sitometri ile elde edilen DNA histogramların kalitesini yansıtan CV ortalaması 4,82 değerinde saptandı. Ancak literatürde anöploid olgularda %50'ye kadar varan oranlarda bildirilen ve intratümöral heterojeniteyi yansıtan multiploidi veya multiklonaliteye çalışmamızdaki olguların hiçbirisinde rastlanmamıştır.

Ten Velde (18) ve arkadaşları ise, daha önceki çalışmaların sonuçlarından farklı olarak DNA ploidinin yaşam süresi ile herhangi bir ilgisinin olmadığını belirtmişlerdir. Fakat Volm'un çalışması ile uyumlu olarak yüksek S fazının, kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Granone'nin (8) çalışmasındaki sonuçlar da, Volm ve Ten Velde'nin sonuçları ile uyumlu bulunarak ploidi den ziyade S fazının prognostik öneminin olduğu belirtilmektedir.

Filderman (6) tarafından evre I KHDAK'lerinde, DNA ploidi yanında proliferasyon aktivitesini yansıtan S fazının da ayrı bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Nitekim çalışmada, S fazı %6'dan az olan tüm hastaların 5 yıl yaşadığı gözlenirken, S fazı %10'un üzerinde olanların sadece %10'u 5 yıl yaşayabilmiştir. Üstelik S fazının belirleyiciliğinin tümör evresinden bağımsız olduğu belirtilerek, DNA ploidisi yanında S fazının da prognostik bir faktör olduğu kabul edilmektedir.

Hakama (9) ise çalışmasında, Filderman'ın sonucu ile uyumluluk içerisinde, DNA ploididen ayrı olarak tümörün proliferasyon aktivitesini yansıtan S fazının da özellikle düşük evreli skuamöz cell akciğer kanserlerinde tek başına prognoz belirleyici bir parametre olduğunu belirtmektedir. Aynı araştırıcı bir başka çalışmasında akciğer kanseri tanısı alan olguları semptomatik ve asemptomatik diye 2 gruba ayırarak, her 2 grubun ploidi ve S fazlarını tespit etmiş ve asemptomatik grupta, diploid ve S fazı düşük olan olguların diğerlerine yaşam süresi bakımından belirgin üstünlük sağladığını gözlemiştir. Hakama'ya göre asemptomatik halde iken tesadüfen tespit edilen ve akciğer kanseri tanısı alan lezyonların, diploid ve S fazının düşük olması halinde bunları biyolojik açıdan tembel ve düşük malignite potansiyeli

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olan tümörler olarak değerlendirmek mümkündür (10).

Çalışmamızdaki olguların S fazı ortalaması (%6,38), Volm'un çalışmasında belirtilen değerler ile uyumludur. Ancak takip dönemi içinde nüks veya metastaz görülen olgular incelendiğinde, postoperatif 5. ayda intrakranial metastaz ile en erken metastaz saptanan olgunun, diploid olmasına rağmen S fazının %18 olarak belirlenmesi oldukça dikkat çekmektedir. Yine nüks veya metastaz görülen olguların, S fazı ortalamasının % 7,06 olarak, tüm serinin S fazı ortalamasından (%6,38) yüksek bulunması, S fazı ile prognoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Böylece KHDAK'lerinde, S fazının prognostik bir faktör olarak kabul edilmesi görüşüne çalışmamız da destek vermektedir.

KHDAK'lerinde günümüze kadar yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlardan sonra DNA ploidinin hangi histolojik tip ve evre için daha değerli olduğu konusunda hala tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Rice ve Bauer (14) adlı araştırıcılar, oldukça geniş bir seri ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, taze tümör dokusundan flow sitometri ile DNA ploidi analizi yapmışlar ve çalışma sonucunda özellikle skuamöz cell akciğer kanserlerinde tümör evresi ile DNA ploidi tipi ve DNA indeksini prognoz açısından çok değerli birer belirleyici olarak kabul etmişlerdir.

Yine buna benzer olarak Ayşegül Şahin (16) ile Isobe (11) ve Miyomato (12) adlı araştırmacılar çalışmalarında, DNA ploidinin özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserleri için bağımsız bir prognoz belirleyici faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Tanaka (17) ise, evre I akciğer adenokarsinomlu olguları ortalama 7,8 yıllık bir takip döneminden sonra DNA ploidi yönünden inceleyip, yaşam süresi ve nüks yönünden analizini yaptığında, anöploid olguların, diploid olanlara göre ilk 3 yıl içinde nüks açısından, ilk 5-6 yıl içinde de yaşam süresi açısından belirgin şekilde dezavantajlı olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca bu çalışmada olguların hem parafin hem de taze doku örnekleri ile elde edilen sonuçların birbirine çok yakın olduğu gözlenerek, uzun zamandır süregelen parafin ve taze doku örneği arasında, hangisinin daha güvenilir olduğuna yönelik tartışmalara da açıklık getirilmiştir. Tanaka, çalışmanın sonunda DNA ploidinin, özellikle evre I akciğer adenokarsinomlarında yaşam süresi ve nüks açısından çok önemli bir kriter olduğunu ileri sürmüştür.

Moran ve Melamed (13) de yaptıkları çalışmada, DNA ploidinin, düşük evredeki akciğer adenokarsinomlarında prognoz için önemli olduğunu diğer histolojik tipler de ise prognoz ile herhangi bir ilişki belirlenemediğini belirtmişlerdir.

Evre I akciğer adenokarsinomlarında DNA ploidinin prognoz için en değerli belirleyici olduğunu ileri süren bu çalışmalara en çok karşı çıkan Cibas (4) olmuştur. Cibas, histolojik tanısı ve evresi patolojik olarak da onaylanan 93 adet evre I akciğer adenokarsinomlu olguya, DNA ploidi ve yaşam süresi analizi yaptığında anöploid ile diploid olgular arasında fark bulunmadığını saptayarak, DNA ploidinin evre I akciğer adenokarsinomlarında, prognostik bir faktör olarak kabul edilmemesi gerektiğini bildirmiştir.

Çalışmamızdaki anöploid olguların histolojik tip açısından analizi yapıldığında, 24 yassı hücre karsinomlu olgudan 9'unda (%37,5) anöploidi saptanırken, 11 adenokarsinomlu olgudan 7'sinde (63,6) anöploidi saptanmıştır. Görüldüğü gibi çalışma serimizdeki anöploidi sıklığı adenokarsinomlu olgularda yassı hücre karsinomlu olgulara göre daha fazladır. Bu sonuç başta Moran, Melamed ve Tanaka'nın sonuçları olmak üzere literatürdeki birçok çalışma sonucu ile uyumlu görünmektedir.

Schmidt (15) ise, T1N0 KHDAK'lerinde, flow sitometri ile nüks riskini karşılaştıran bir çalışma yapmış ve ploidi anormalliğinin prognoz açısından önemli olduğunu ancak ploidi anormalliği ve S fazının, nüks riskini belirleme açısından değersiz bulunduğunu belirtmiştir.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DNA ploidi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalardan Takeshita'nın (22) çalışmasında ise KHDAK'lerinde Aurora grubu üyesi ve mitoz düzenleyici anahtar rolünde bir protein olan Aurora B ile anöploidi ve kötü prognoz arasında belirgin bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Yine akciğer kanserlerinde bronkoskopi ile alınan biyopsi örneğinde de sitometrik DNA analizi yapılarak klinik seyir hakkında tahmin yürütülebilir (23).

Çalışma serimizdeki toplam 11 adenokarsinomlu olgudan 7'sinde (%63,6) anöploidi saptanmış ve bunların da 4'ünde (%57) nüks veya metastaz tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre anöploidi sıklığı ile anöploid olgulardaki nüks veya metastaz oranının adenokarsinomlarda, yassı hücreli karsinomlardan daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar başta Schmidt (15) olmak üzere bazı araştırıcılar tarafından öne sürülen anöploidinin, nüks veya metastaz belirlemede yetersiz olduğu düşüncesi ile uyumlu değildir.

Çalışmamızın olgu takip süresinin, literatürde bildirilen birçok çalışmaya göre kısa olması ve son kontrolde normal olarak tespit edilen anöploid ve diploid olguların daha uzun süreli takipdeki durumlarının belirsizliği, çalışmamızın eksik yönleri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; KHDAK'lerinde, tümör hücresinin DNA ploidi tipi ve S fazı, prognostik önemi olan faktörlerdir. Flow sitometri, bu faktörlerin analizi için güvenilir ve pratik bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Özellikle anöploid DNA'lı ve belirgin S fazı yüksekliği olan akciğer kanserli olgular, sistematik olarak klinik ve radyolojik yönden mutlaka taranmalıdır.

Tablo 4: DNA ploidi tipi ile evre ve histopatolojik tiplerin sonuç açısından karşılaştırılması

EVRE-HISTOLOJIK TIP	DNA TİPİ	SURE	SONUÇ
Evre ll. Adenoca.	Diploid	5.ay	intrakranial metastaz
Evre ll. Adenoca.	Anöploid	12.ay	nüks
Evre Illa. Adenoca	Anöploid	12.ay	nüks
Evre Illb. Adenoca	Anöploid	13,ay	nüks
Evre Illb. Adenoca	Anöploid	16.ay	kemik metastazı
Evre ll. Yassı h.li Ca.	Anöploid	10.ay	karşı akciğerde metastaz
Evre ll. Yassı h.li Ca.	Anöploid	13.ay	kemik metastazı

Tablo 5: Histopatolojik tiplere göre anöploidi sıklığı ile nüks veya metastaz görülme oranları

	ANÖPLOİDİ	NÜKS VEYA METASTAZ
Yassı hücreli ca.(n:24)	9 (%37,5)	2 (%22,2)
Adenokarsinom(n:11)	7 (%63,6)	4 (%57)

REFERANSLAR

1. Bunn P,A., Camey D,N., Gazdar A,F., MatthewsM,J.:Diagnostic and biological implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. Cancer.1983;43:5026-32.
2. Carey A, F., Lamb D., Bird C, C.: lmportance of sampling method in DNA analysis of lung cancer. J.Clin. Pathol.1990;43:820-23.
3. Carp Z, N., Ellison D,D., Brophy F,P., Watts P., Chang M.: DNA content incorrelation

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

withpost surgical stage in NSCLC. Ann.ThoracSurg.1992;53:680-3.

4. Cibas S, E., Melamed R,M., Zaman B,M., KimmelM.: The effect of tumor size and tumor cell DNA content on the survival of patients with stage I adenocarcinoma of the lung. Cancer.1989;63: 1552-56.
5. Danesi T,D., Teodori L., Mauro F., MedınıC., BottıC.: Prognostic significance of flow cytometry in Lung Cancer. Cancer.1987;60:844-51.
6. FildermanE, A., Silvestri A,G., Gatsonis C., Daniel J,L.: Prognostic significance of tumor proliferative fraction and DNA content in stage I NSCLC. American Rev.Respir. Dis.1992; 146:707-10.
7. Gönüllü U.:Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.1995; 15:361-65.
8. Granone P., Cardillo G., Rumi E., D'ugo D., Rumi C.: DNA FCM analysis in patients with operable non-small cell lung carcinoma. Eur. J. Cardiothorac Surg.1993;7:351-55.
9. Hakama M., Visakorpi T.: High cell proliferation activity determined by DNA Flow cytometry and prognosis in epidermoid lung carcinoma. ActaOncologica.1995;34:605-609.
10. Hakama M., Holli K., Visakorpi T., Pekola M., KallioniemiO.: Low biological aggresiveness of screen detected lung cancers may indicate overdiagnosis. lnt.J.Cancer.1996;66:6-10.
11. lsobe H.,Miyamato H., Shimizu T., Haneda H., Hashimoto M.: Prognostic and therapeutic significance of flow cytometric nuclear DNA content in NSCLC. Cancer.1990;65: 1391-95.
12. lsobe H.,Miyamato H., lnoue K., Shimizu M.: Flow cytometric DNA content analysis in primary lung cancer: Comparison of results from fresh and paraffin-embedded specimens. J. Surg. Onc. 1990;43:36-39.
13. Moran R,E., Melamed M,R.: Flow cytometric analysis of human lung cancer: Correlation With histologic type and stage. Anal. Quant. Cytol.1984;6:99-104.
14. Rice W,T., Bauer W, T., Gephardt G., Medendorp V,S., KirbyJ,T.:Prognostic significance of flow cytometry in NSCLC. J.Thorac CardiovascSurg1993;106:210-7.
15. Schmidt A,R., RuschW,V.,Piantadosi S.: A flow cytometric study of NSCLC classified as T1N0. Cancer.1992;69:78-85.
16. Şahin A,A., Ro Y,J., EI-Naggar K,A., Lee S,J., AyalaA.: Flow cytometric analysis of the DNA content of NSCLC. Cancer.1990;65:530-7.
17. Tanaka I., Masuda R., Furuhata Y., lnoue M., Fujiwara M.: Flow cytometric analysis of the DNA content of adenocarcinoma of the lung, especially for patients with stage I disease with long term followup. Cancer.1995;75:2461-65.
18. Ten Velde G,P,M., Schutte B., Vermeulen A., Blijham G.: Flow cytometric analysis of DNA ploidy level in paraffin-embedded tissue of NSCLC. Eur. J. Cancer. 1988;24:455-60.
19. Volm M., Mattem J., Sonka J., Sehaden V,M.: DNA distribution in non small cell lung carcinomas and relationship to clinical behavior. Cytometry .1985;6:348-56.
20. Zimmerman V,P., Hawson T,G., Bınt H,M., Parsons G,P.: Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer.Lancet.1987;2:530-33.
21. Hedley D., Friedlander M,L., Taylor I,W.: Method for analysis of celluler DNA content of paraffin-embedded pathological material using FCM. J.Histochem. 1983;31:1333-38.
22. Takeshita M., Koga T., Takayama K, Ijichi K., Yano T., Maehara Y., Nakanishi Y., Sueishi K.: Aurora-B overexpression is correlated with aneuploidy and poor prognosis in non-small cell lung cancer. LungCancer. 2013;80:85-90.
23. Oliani C., Barana D., Cazzadori A., Zanolin E., Santo A.,Pasini F., Padovani M., Mazzini G.,Cetto L.G : Cytofluorimetric evaluation of DNA ploidy in lung cancer: A bronchoscopic study. The International Journal of Biological Markers. 2005; 20(2): 87-92.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effect of Chemotherapy in Patients with Node-Negative pT1c Breast Cancer

Lenf Nodu Negatif pT1c Meme Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Etkisi

Utku Oflazoğlu[1], Halil Taşkaynatan[1], Ümit Olcun Ünal[2], Umut Varol[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Yüksel Kuçukzeybek[1], Tarık Salman[1], Yaşar Yıldız[1], Mustafa Oktay Tarhan[3]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[3]İzmir 9 Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.77045

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: PT1cN0M0 meme kanserili hastaların bazı alt grupları, yüksek bir relaps potansiyeli taşır ve bu nedenle adjuvan kemoterapi verilmesini gerektirebilir. Biz bu çalışmada, pT1cN0Mo meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin etkinliğini ve prognostik önemi olabilecek faktörleri tanımlamayı amaçladık.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza iki merkezden 1990-2013 tarihleri arasında opere edilmiş pT1cN0M0 meme kanserli kadın hastalar alındı. Adjuvan kemoterapi kısmen standardize edildi. (doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonuna ilabe taksan eklendi yada eklenmedi veya 5-florourasil, doksorubisin, siklofosfamid kombinasyonu uygulandı). Datanın analizinde Chi-Square ve Mann-Whitney U Testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.
BULGULAR: Sadece T1cNoMo meme kanseri olan iki yüz on sekiz bayan hasta bu çalışma için alım kriterlerini karşıladı. Çalışmamızda düşük olay oranı olmasına rağmen tek değişkenli analizde adjuvan kemoterapinin etkili olduğu 2 grup belirledik. Bu gruplar Her2 negatif (p: 0.045) ve Grade 2 (p: 0.033) gruplarıydı. Çok değişkenli analizde, Her2 durumu ve progesteron durumu bağımsız prognoz faktörlör olarak saptandı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımız, PR ve HER-2 durumlarının prognostik öneme sahip olduğunu ve adjuvan kemoterapinin bazı T1c tümör alt gruplarında hastalıksız sağkalım avantajı sağlayabileceğini göstermiştir. Tedaviyi daha iyi bireyselleştirmek ve sistemik tedaviyi sınırlamak için daha fazla yeni prognostik ve prediktif testlere ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler: adjuvan kemoterapi, meme kanseri, prognoz, pT1cN0M0

ABSTRACT

INTRODUCTION: A subgroup of pT1cN0M0 breast cancer carries a high potential of relapse, and thus may require adjuvant chemotherapy. In this study, we aimed to identify the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with pT1cN0Mo breast cancer and the factors that may be prognostic prognostic factors
METHODS: Retrospective analysis of all patients with pT1c breast cancer, who underwent surgery from 1990 to 2013 at two centers. AC was partially standardized (doxorubicin plus cyclophosphamide with or without taxan or 5-fluorouracil plus doxorubicin plus cyclophosphamide). Chi-square and Mann-Whitney U tests were used in the analysis of data. Statistical significance was accepted as $p<0.05$.
RESULTS: Two hundred and eighteen female patients only with T1cNoMo breast cancer met the eligibility criteria for this study. Despite the low incidence rate in our study, we identified 2 groups in which adjuvant chemotherapy was effective in univariate analysis. These groups were Her2 negative (p: 0.045) and Grade 2 (p: 0.033) groups. In multivariate analysis, HER-2 status and progesterone status were independent prognostic factors.
DISCUSSION and CONCLUSION: Our findings imply that PR and HER-2 statuses had prognostic significance and adjuvant chemotherapy may offer adisease free survival advantage in some subgroups of T1c

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tumors. New prognostic and predictive tests are needed to better individualize the therapy and confine the systemic treatment.
Keywords: adjuvant chemotherapy, breast cancer, prognosis, pT1cN0M0

INTRODUCTION

Over the past three decades, mammographic screening has led to an increased diagnosis of smaller, node-negative breast cancers (1). Those patients with breast cancer who are presented with T1c, node-negative tumors generally exhibit a good prognosis, and 10-year survival rates exceed 91% (2-4). Although the patients with T1c breast cancers present a long-term survival, recurrence and mortality are still the case. Nevertheless, disease outcomes for those patients may differ depending on biological sub-types (5-7). Generally, as the patients within the T1 group are excluded from adjuvant chemotherapy studies, the absolute benefit and risks of chemotherapy remain unclear. Not all breast cancer patients may benefit from the adjuvant chemotherapy and especially those with smaller primary tumors usually benefit less. Although the adjuvant systemic therapy reduces the risk of recurrence and improves survival for patients with node-negative breast cancer, the absolute benefit decreases as the risk of recurrence lessens (4). Existing prognostic and predictive factors must be established to better determine the absolute benefit of adjuvant therapy (8-10).

According to the 2016 National Comprehensive Cancer Network Guidelines, adjuvant systemic therapy is recommended for small breast tumors (>10 mm but ≥20 mm in diameter) (T1c) that do not involve the lymph nodes, under category 1. However, 2016 ESMO Guidelines recommend systemic treatment for early breast cancer subtypes for Luminal B, HER2 overexpression, 'Basal-like', and for luminal A-like, which has a high tumor burden (four or more positive LN or T3 or higher), or grade 3.

A series of studies by National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), namely B-13, B-19, and B-23, have consecutively evaluated adjuvant chemotherapy in node-negative and estrogen receptor–negative tumors and have shown that an adjuvant chemotherapy combined with methotrexate and 5-fluorouracil (MF) is more effective in reducing the risk of relapse than surgery alone (B-13). In NSABP B-19 study cyclophosphamide with MF is found to be more effective than MF and that CMF and doxorubicin with cyclophosphamide are equally efficacious (B-23) (11-13).

According to previous studies, premenopausal breast cancer women have an inferior disease-free survival (DFS) and breast cancer-specific survival when compared to the postmenopausal women. Nixon et al showed that being younger than 35 was a significant predictor for the time of recurrence, distant metastasis and overall mortality (14). More recent studies have demonstrated that certain biological subtypes, including HER2-positive and triple-receptor negative breast cancer (TNBC) tumors, exhibit a higher risk of relapse, despite their small size (15,16). Given all the aforementioned data about the early-stage disease, age at diagnosis, and receptor status, the question of whom to treat with adjuvant chemotherapy remains controversial for small tumors. In the present study, we sought to evaluate the benefit of chemotherapy with respect to outcome differences in T1cN0M0 breast tumors.

MATERIALS and METHODS

The study included 218 female patients who were exclusively diagnosed with T1cNoMo breast cancer at Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital and Izmir Bozyaka Ataturk Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between 1990 and 2013. Male breast cancer patients were excluded from the analysis.

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

We retrospectively analyzed the patient files to obtain data including age, histopathological characteristics of the tumor (ER status, PR status, cerb-B2 status, grade, lymphovascular invasion, size of tumor, nodal status, and stage) radiotherapy, chemotherapy or hormonotherapy status, menapausal status, and date of operation.

The disease-free survival was measured starting from the date of diagnosis to the date of first local or distant disease recurrence. Patients who died without a recurrence were considered censored at their date of death.

All statistical analyses were performed with the SPSS 20.0 (Chicago, Illinois) package software. We used Chi-Square and Mann-Whitney U Tests to analyze the data and $p<0.05$ value was taken to indicate statistical significance. The disease-free survival (DFS) ratio and survival curves were compared by using the Kaplan-Meier method and long-rank test, respectively. Cox-regression analysis was used in multivariate analysis.

RESULTS

Two hundred and eighteen female patients only with T1cNoMo breast cancer met the eligibility criteria for this study. The median age was 53 (range: 28 to 84). The majority of the patients exhibited invasive ductal carcinoma histology (66.5%), ER (73.9%) and PR (72.5%) positive, HER-2 negative receptor status (86.2%) and grade 2 differentiation (68.8%) and most of them received chemotherapy (75.7%) and endocrine therapy (85.3%). The HER2-positive patients were more likely to be grade 2, ER negative, and to have received chemotherapy. Relevant patient characteristics are presented in *Table 1*.

The overall median follow-up was 86.9±42.9 (min: 26, max: 293) months. Sixteen patients (7.3%) developed a relapse throughout the follow-up period. Ten patients experienced visceral metastasis, 3 had bone metastatis, and 10 had local recurrence. At the end of analysis period, 23 patients (10.6%) were found to be exitus. The 5-year and 10-year DFS estimates for the entire population were 95.1% and 87.4%, respectively. The 5-year and 10-year DFS estimates according to breast cancer subtype were 81.6% and 61.2 for HER-2-positive patients (n:30), 97.2% and 90.9% for HER2-negative (n:188) (p:0.001), 95.9% and 93% for PR-positive (n:158), 93% and 73.6% for PR-negative (n:60) (p:0.015) (*Figure 1a,b*).

Taking all the patients with T1c into account, the impact of adjuvant chemotherapy on disease-free survival was better in numerical terms but it did not indicate a statistical significance (P: 0.13). However, regarding the sub-groups, 5-year and 10-year DFS rates for the HER2-negative group treated with adjuvant chemotherapy were 98.5% and 93.3%, respectively while 5-year and 10-year DFS rates for the HER2-negative group treated without adjuvant chemotherapy were 93% and 83% for the HER2-negative group (p:0.045). The 5-year and 10-year DFS rates for the grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy were 98% and 92%, respectively. However, the 5-year and 10-year DFS rates were 90% and 82% for the grade 2 group which did not receive adjuvant chemotherapy (p:0.033) *(Figure 2).* Lastly, the 5-year and 10-year DFS rates for the ER-positive, HER2-negative and Grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy were 98% and 98%, respectively, while 5-year and 10-year DFS rates for the ER-positive, HER2-negative and Grade 2 group treated without adjuvant chemotherapy which were 89% and 89% respectively (p:0.05).

Prognostic risk factors with/without chemotherapy affecting 5/10-year disease-free survival are presented with an univariate analysis in *Table 2*. The multivariate analysis showed HER2-positivity and PR negativity as a poor prognostic factor (p:0.007 and p:0.043, respectively). Prognostic factors affecting survival were seen in *Table 3.*

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Clinical characteristics of the patients with pT1c

Characteristics of the patients	***Number of patients (%)***
Age at diagnosis (years), Mean (range)	53 ± 11.8 (28-84)
ER status	
Positive	161 (73.9)
Negative	57 (26.1)
PR status	
Positive	158 (72.5)
Negative	60 (27.5)
HER2 status	
Positive	30 (13.8)
Negative	188 (86.2)
Grade	
Grade 1	33 (15.1)
Grade 2	150 (68.8)
Grade3	35 (16.1)
Menopausal status	
Premenopausal	101 (46.3)
Postmenopausal	117 (53.7)
Hormonotherapy	
Yes	186 (85.3)
No	32 (14.7)
Radiotherapy	
Yes	110 (50.5)
No	108 (49.5)
Chemotherapy	
Yes	165 (75.7)
No	53 (24.3)
Trastuzumab	
Yes	10 (4.6)
No	208 (95.4)

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; RT, radiotherapy

Table 2. Prognostic risk factors with/without chemotherapy affecting survival outcomes

Characteristics of the patients	***Chemotherapy yes 5 years/10 years survival (%)***	***Chemotherapy no 5 years/10 years survival (%)***	***n***	***p value***
All cases	96/89	91/82	165/53	0.13
Hormonotherapy: yes	96/88	91/91	137/49	0.448
HER2:neg	98.5/93.3	93/83	139/49	0.0001
Grade 2	98/92	90/82	114/36	0.033
ER:pos, HER2:neg,Grade 2	98/98	89/89	69/32	0.05

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. Prognostic factors affecting survival (multivariate analysis)

Variable	*Relative risk*	*95 %CI*	*P value**
PR negative	4.09	0.13-0.96	0.043
HER2 positive	7.21	1.46-11.59	0.007

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; ***** Cox regression

DISCUSSION

With the present retrospective study conducted at two centers, we aimed to determine the effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with T1cNoMo breast cancer and the factors that may bear prognostic significance. We observed the breast cancer subtype to be significantly associated with patient outcomes among the patients with pT1cN0M0 tumors.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) analysis has recently stated the relative benefit of chemotherapy which is similar in all the subgroups independent from age, histopathological grade, stage and ER status (17). However, this study largely included high-risk patients who were treated with a suboptimal endocrine therapy (ET) as per current standards. The absolute benefit to be obtained from adjuvant therapy may change to a great extent under such circumstances. It may depend on tumor burden or risk factors (grade, receptor status, HER-2, LVI, etc.). NSABP B13, B-19 and B-23 findings demonstrating the worth of adjuvant therapy for the treatment of patients with lymph-node-negative breast cancer have been amply confirmed by the findings presented in a meta-analysis by the EBCTCG in 1998 (18). The findings updated by the NSABP studies B-13, B-19, and B-23 showed 58% and 40% reductions in the recurrence risk and mortality, respectively, by chemotherapy throughout an 8-year follow-up period. No differences were noted in age groups regarding the outcome (19). These studies have demonstrated the benefit of adjuvant chemotherapy (AC and CMF in particular) even for early-stage node-negative breast cancers.

In the present study, despite a low event rate, on univariate analysis we found that the adjuvant chemotherapy had a positive impact on 2 subgroups; HER-2-negative and grade 2, which was statistically significant (p: 0.045, and p: 0.033, respectively). The general group did not exhibit a statistical significance although it displayed better numerical results (p: 0.13). Regarding the Grade 3 patient group, however, the analysis did not show a statistically significant difference because of a small sample size, despite better numerical results. In addition, although the triple-negative group presented significant results, the small sample size made it difficult to interpret the results. Some studies demonstrated the prognostic importance of the histological grade in patients with node-negative breast carcinomas (20-22) yet others did not report such a correlation (23,24). Another study reported no statistically significant difference in patients with node negative breast cancer when compared with HER-2 negative and with HER-2 positive groups which was numerically worse for overall survival while statistically significant difference for DFS and breast cancer-specific survival in favor HER2 overexpression (25).

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

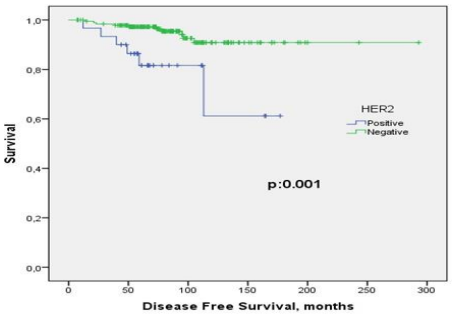


Figure 1a. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to HER2 status: HER2-negative and HER2-positive

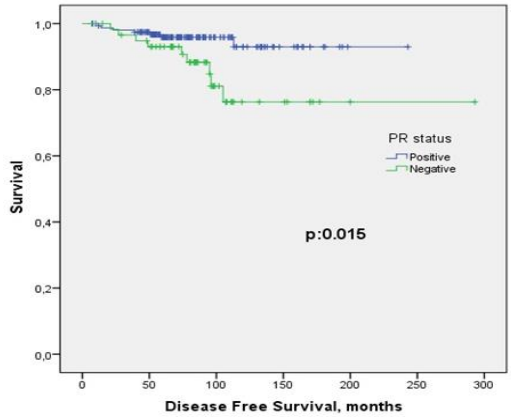


Figure 1b. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to PR status: PR-negative and PR-positive

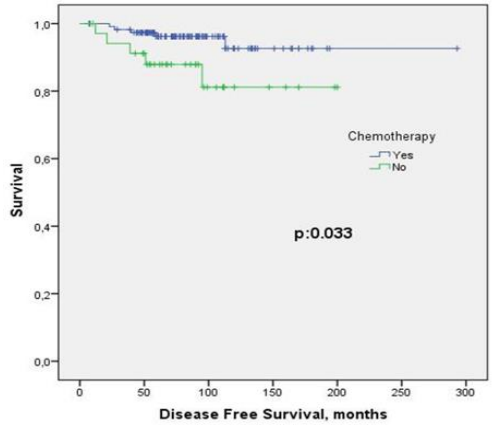


Figure 2. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy

The multivariate analysis conducted as part of the present study found HER-2 and PR status as a prognostic factor (p:0.007 and p:0.043). The frequency of HER2 over-expression or amplification in our series was 13.8% which was similar to the HER-2 rates reported by other studies in T1 tumors (26). The majority of studies examining HER2 in the context of node-positive breast cancer have showed HER2 to be associated with poor prognosis (27-36). However, studies conducted on node-negative breast cancers have reported conflicting results (27-33, 35-40). The majority of those studies have limitations including a small sample size, non-homogeneous adjuvant systemic therapy and cut-offs for demonstrating HER2 overexpression. In one of the larger initial series of 453 node-negative breast cancers, analyzed by the Intergroup Study 0011, HER2 was not associated with a poor outcome (41). Other retrospective studies have shown that HER2-positivity is a powerful factor for poor prognosis in patients with pT1a/pT1bN0 tumors (15,16, 42-44). In a study including 852 patients with stage I breast cancer from Finland, of whom only 5% received adjuvant systemic therapy, HER2 amplification was associated with an inferior DFS (16). In the literature search, there was not any study in T1c tumors which was investigating the direct effect of PR. However, PR negativity may lead to hormonotherapy resistance in breast cancer which could decrease survival in this group of patients. In a study, lack of PR expression as well as HER-2 overexpression are both related with aggressive tumour features. But the prognostic importance of PR status on the risk of recurrence in breast cancer patients treated with hormonotherapy is stronger. In this study, lack of PR expression and HER-2 overexpression demonstrated a significant association with shorter DFS and as compared to HER-2, PR status showed a much stronger association with DFS (45). There were also similar results in another study which showed that both HER-2 overexpression and PR negativity is a marker of tamoxifen resistance in the first 3 years after primary treatment (46).

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

For most of the early stage invasive breast cancer women, hormonal and/or cytotoxic chemotherapies are recommended as adjuvant treatment. The decision on the administration of adjuvant treatment should be based on the predicted sensitivity towards particular treatment types, the benefit from their use, and an individual's risk of relapse. The final decision should also take into account the axillary nodal status, age, tumor size, tumor grade, HER-2 status, hormone receptor status, proliferation index, histological tumor type and general health status, comorbidities, and preferences. (47). However, most patients with a node-negative disease who receive chemotherapy will not benefit from it because they would not continue to develop a recurrence even without such treatment, which also questions the necessity of performing the Oncotype Dx testing in T1N0 tumors.

Our study is a retrospective analysis with limited number of patients that may carry biases. Therefore, in some subgroup analysis we could not make a clear assessment because of small patient numbers with low statistical power. New prognostic and predictive tests are needed to better individualize the therapy and confine the systemic treatment, especially the cytotoxic chemotherapy, to those patients who are most likely to benefit (48,49). Nevertheless, our findings imply that PR and HER-2 statuses had prognostic significance and adjuvant chemotherapy may offer a DFS advantage in some subgroups of T1c tumors. This is particularly the case for ER-positive, Grade 2 and HER-2-negative tumors.

Acknowledgements

We have not disclosure of potential conflicts of interest. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Disclosure Statement

No financial disclosures were reported by the authors of this paper.

Author Contributions

U. Oflazoglu conceived paper, oversaw data collection, conducted data analysis, wrote manuscript and approved final version. H. Taskaynatan participated in study design, data analysis and interpretation, critically revised manuscript and approved final version. O. Unal participated in study design, data analysis, and interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. U. Varol participated in study design, interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. A. Alacacioglu participated in study design and interpretation of data; critically revised manuscript and approved final version. Y. Kucukzeybek participated in study design and interpretation of data; critically revised manuscript and approved final version. T Salman participated in study design and interpretation of data, critically revised manuscript and approved final version. M.O. Tarhan participated in data interpretation and revision of manuscript, and approved final version. The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT: The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch. Surg., *131:* 301–308, 1996.
2. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN,et al: Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. J Clin Oncol 25:4952-4960, 2007.
3. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L.: Insights into breast cancer screening of younger women: Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Cancer 72:1449-1456, 1993.
4. Tabár L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW, Kitchin RM. Breast cancer treatment and natural history: New insights from results of screening. Lancet 339:412-414, 1992.
5. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al: Clinical relevance of HER2

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol 27: 5693-5699, 2009.

6. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al: Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. Cancer 117:5461- 5468, 2011.

7. Wong FY, Yip CS, Chua ET: Implications of HER2 amplification in small, node-negative breast cancers: Do Asians differ? World J Surg 36:287-294, 2012.

8. Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS Jr.: Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer diagnosis in Vermont, 1975-1999. Cancer 94:2160-2168, 2002.

9. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 101:3-27, 2004.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.

11. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D, Legault-Poisson S, Wickerham DL, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with nodenegative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. New Engl J Med. 320:473–478, 1989.

12. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptornegative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. J Clin Oncol. 14:1982–1992, 1996.

13. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER,, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol. 19:931–942, 2001.

14. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol. 12:888–894, 1994.

15. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol. 27:5700–5706, 2009.

16. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V,et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. Clin Cancer Res. 9:923–930, 2003.

17. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet, 379: 432–444,2012.

18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 352:930–42,1998.

19. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. Treatment of axillary lymph node negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. J Natl Cancer Inst. 96:1823–1831,2004.

20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al., "Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma," Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 19, pp.3153–3158, 2008.,

21. S. Frkovic-Grazio andM. Bracko, "Long termprognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1n0m0) breast carcinoma," Journal of Clinical Pathology, vol. 55, no. 2, pp. 88–92, 2002.

22. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. "The prognosis of small primary breast cancers," European Journal of Cancer, vol. 35, no. 6, pp. 908–912, 1999.

23. L. Tab´ar, H. H. Chen, and S. W. Duffy, "A novel method forprediction of long-termoutcome of women withT1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study," The Lancet, vol. 355, no. 9202, pp. 429–433, 2000.

24. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Macmillan RD, Wilson AR, Ellis IO. "Is the presence of mammographic comedo calcification really a prognostic factor for smallscreen-detected invasive breast cancers?" Clinical Radiology, vol. 58, no. 1, pp. 54–62, 2003.

25. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al: " Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers" Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 35, pp. 5697-5704, 2008.

26. Rom J, Schumacher C[2], Gluz O[3], Höfler J[4], Eidt S[5], Domschke C[1], et al:- Association of HER2 Overexpression and Prognosis in Small (T1N0)

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Primary Breast Cancers-, Breast Care; 8:208–214, 2013.

27. Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury JR, Cairns J, Gullick WJ, et al: Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. Cancer Res 49:2087-2090, 1989.

28. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 244:707-712, 1989.

29. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Yamamoto H et al: Correlation between long term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplfication units: Hst-1/int2 and c-erbB2/ear 1. Cancer Res 49:3104-3108, 1989.

30. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL.: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 7:1120-1128, 1989.

31. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al: HER-2/neu amplification predicts poor survival in node positive breast cancer. Cancer Res 50:4332-4337, 1990.

32. Lovekin C, Ellis IO, Locker A, Robertson JF, Bell J, Nicholson R et al: C-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. Br J Cancer 63:439-443, 1991.

33. Thor AD, Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, Skates SJ, Yin S, et al: Analysis of c-erbB-2 expression in breast carcinomas with clinical follow-up. Cancer Res 49:7147- 7152, 1989.

34. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al: The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. Br J Cancer 63:447-450, 1991.

35. Anbazhagan R, Gelber RD, Bettelheim R, Goldhirsch A, Gusterson BA.: Association of c-erbB-2 expression and S-phase fraction in prognosis of node positive breast cancer. Ann Oncol 2:47-53, 1991.

36. O'Reilly SM, Barnes DM, Camplejohn RS, Bartkova J, Gregory WM, Richards MA.: The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 63:444-446, 1991.

37. Ro JS[1], el-Naggar A, Ro JY, Blick M, Frye D, Fraschini G, et al: C-erbB-2 amplification in node negative breast cancer. Cancer Res 49:6941-6944, 1989.

38. Richner J[1], Gerber HA, Locher GW, Goldhirsch A, Gelber RD, Gullick WJ, et al: C-erbB-2 protein expression in node negative breast cancer. Ann Oncol 1:263-268, 1990.

39. Dykins R[1], Corbett IP, Henry JA, Wright C, Yuan J, Hennessy C, et al: Long term survival in breast cancer related to overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: Immunohistochemical study using the monoclonal antibody NCL-CB11. J Pathol 161:358A, 1990 (abstr).

40. Paterson MC[1], Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N, et al: Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node negative breast cancer. Cancer Res 51:556-567, 1991.

41. D C Allred, G M Clark, A K Tandon, R Molina, D C Tormey, C K Osborne, *et al: HER-2/neu in node negative breast cancer: Prognostic significance of over-expression influenced by the presence of in situ carcinoma.* J Clin Oncol 10:599-*605*, 1992.

42. Colleoni M[1], Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, et al: Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. Ann Oncol. 15:1633–9,2004.

43. Albert JM[1], Gonzalez-Angulo AM, Guray M, Sahin A, Strom EA, Tereffe W, et al: Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77:1296–302, 2010.

44. Park YH[1], Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ,et al: A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? Breast Cancer Res Treat. 119:653–61, 2010.

45. Ponzone R[1], Montemurro F, Maggiorotto F, Robba C, Gregori D, Jacomuzzi ME, et al: "Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to PR and HER-2 status in early breast cancer" Annals of Oncology 17: 1631–1636, 2006

46. Tovey S[1], Dunne B, Witton CJ, Forsyth A, Cooke TG, Bartlett JM. : Can molecular markers predict when to implement treatment with aromatase inhibitors in invasive breast cancer? Clin Cancer Res 2005; 11: 4835–4842

47. J. A. Bowersox, "National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer," Journal of the National Cancer Institute, vol. 93, no.13, pp. 979–989, 2001.

48. Habel LA[1], Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al., "A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymp node-negative patients," Breast Cancer Research, vol. 8, no. 3, article no. R25, 2006.

49. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al., "Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer," Journal of Clinical Oncology, vol. 24, no. 23, pp. 3726–3734, 2006.

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effects of Concomitant Giardia intestinalis Infection on Acute Gastrointestinal Toxicity in Rats Undergoing Pelvic Irradiation

Pelvik Radyoterapi Uygulanılan Sıçanlarda Akut Gastointestinal Toksisite Üzerine Giardi İntestinalis Enfeksiyonunun Etkileri

Zümrüt DOĞAN[1], Özlem Makbule AYCAN-KAYA[2], Ebru ELİBOL[3], Nigar VARDI[4], Haldun Şükrü ERKAL[5]

[1] Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adiyaman, TURKEY
[2] Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Department of Parasitology, Hatay, TURKEY
[3] Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology, Adiyaman,TURKEY
[4] Inonu University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology, Malatya, TURKEY
[5] Sakarya University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology, Sakarya, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 29.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.58966

ÖZET

GİRİŞ: Servikal, endometrial, mesane ve prostat gibi pelvik kanserin farklı türleri normalde ya sadece radikal radyoterapi ile yada cerrahi ve kemoterapi birlikte kombinasyon halinde tedavi edilebilir. Bu çalışmanın amacı, pelvik radyasyona maruz kalan sıçanlarda eşzamanlı *Giardia intestinalis* enfeksiyonunun akut gastrointestinal toksisite üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

METOD: Çalışma grubu, 250 g ağırlığa sahip kırk adet 6 aylık dişi Wistar sıçandan oluşmaktadır. Sıçanlar, herbir grupta 10 adet sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Çalışma grupları; Grup 1, *Giardia intestinalis* ile enfekte olmayan ve radyoterapi almayan sıçanlar, Grup 2, radyoterapi almamış, ancak *Giardia intestinalis* ile enfekte olan sıçanlar, Grup 3, *Giardia intestinalis* ile enfekte olmamış fakat radyoterapi almış sıçanlar, Grup 4'te hem *Giardia intestinalis* ile enfekte olan hemde radyoterapi alan sıçanlardan oluşmaktadır. Radyasyon bittikten sonraki gün, hayvan vücut ağırlıkları kayıtedildi ve dışkılama sıklığı hesaplandı. Ratlar perfore edilerek sakrifiye edildi, ince bağırsak dokuları histolojik inceleme için alındı.

SONUÇ: Işık mikroskopik incelemesinin sonucu olarak, grup 3 ve 4 'te villus kısalması, yüzeyel epitelinde atrofi, kriptalarda kayıp gibi mukozal hasarlar ve goblet sayısında azalma tespit edildi.

TARTIŞMA: Bu çalışmanın bir sonucu olarak, *Giardia intestinalis* enfeksiyonu ile eşzamanlı olarak pelvik radyoterapi uygulanması sıçanlarda akut gastrointestinal toksisiteyi arttırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Giardia intestinalis, Pelvik radyoterapi, Sıçan, İnce bağırsak toksisitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Different types of pelvic cancer, such as cervical, endometrial, bladder and prostate, are normally treated by radical radiotherapy, which can be used both alone or in combination with surgery and/or chemotherapy. The aim of this study is to assess the effects of concomitant *Giardia intestinalis* infection on acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation.

METHODS: The study group consisted of forty female 6-month-old Wistar rats with the weight of 250 g. The rats were divided into four groups containing ten rats in each group. The study groups are as follows: Group 1 contained rats not infected with *Giardia intestinalis* and not irradiated, Group 2 contained rats infected with *Giardia intestinalis* but not irradiated, Group 3 contained rats not infected with *Giardia intestinalis* but irradiated, Group 4 contained rats infected with *Giardia intestinalis* and radiated. For the day after the end of radiation, the number of stool pellets was counted, and the operation of weighing rats was performed, and they were sacrificed the following day. The intestinal tissues were taken for histological evaluation.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: A mucosal damage, such as villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, as well as a decrease in the number of goblet cells of the group 3 and 4, was detected as a result of the light microscopic examination.
CONCLUSION: As a result of the present study, the fact that concomitant *Giardia intestinalis* infection aggravates acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation has been verified.
Keywords: Giardia intestinalis, Pelvic irradiation, Rat, Small intestine Toxicity.

INTRODUCTION

Different types of pelvic cancer, such as cervical, endometrial, bladder and prostate, are normally treated by radical radiotherapy, which can be used both alone or in combination with surgery and/or chemotherapy (1). An increase in the number of people who recover from cancer has been observed in the last 30 years, and it increased 3-fold (2). Nevertheless, cancer treatment has a number of chronic physical consequences that have a negative impact on the life quality of 20-25% individuals who survive cancer (3). However, continuous enhancements have been recently observed in the outcomes from pelvic malignancy due to the presentation of new radiotherapy or combination of chemotherapy and radiation therapy (4).

The effects of radiotherapy on certain complex neurological, hormonal, muscular, immune, and enzyme functions of the human gastrointestinal tract have been examined by a number of researchers. However, definitive studies are quite limited. Attenuating chronic side effects were reported at the most in patients to which radiotherapy alone or in conjunction with other therapies was applied for the treatment of pelvic cancer (5). Gastrointestinal symptoms are regarded to be chronic physical side effects most frequently encountered, and their impact on daily activity is the greatest (6).

There is a risk of complications to normal tissues located around the tumour as a result of radical radiotherapy applied to pelvic cancers (7). Most of the information concerning the cellular and molecular reaction of the gastrointestinal tract to radiation therapy was obtained from experiments carried out on animals. A sequela of events, in which oedema develops into an inflammatory, generally mucosal, reaction that expands to the submucosa in the future, is indicated by the data that are available in the literature (5). Radiation damages the DNA content of the cells that are dividing in an active way, and therefore, causes its therapeutic effect. However, not only affected malignant cells but also adjacent normal tissues may be damaged as a result of radiation. In general, adverse effects develop secondarily to fibrosis and progressive endarteritis occurring in submucosal and muscular tissues that are poorly oxygenated, and this may cause further tissue scarring accordingly (8).

In case the adverse effects of radiation emerge within 90 days of treatment, they are defined as acute. There is a relation of acute effects with the upregulation of inflammatory mediators, fibrotic cytokines, coagulation cascade activation, and vascular damage (9). However, the late effects of radiation may develop months or even years after the completion of the treatment, and their symptoms may be mild or severe, selflimiting, or progressive, and their development may be gradual or sudden. There is a tendency of late effects to occur in tissues in which a slow turnover of cells is observed. Despite the diverse pathology of the lesions they contain fibrosis, necrosis, atrophy, and vascular injury (9). In the acute phase of radiation therapy, a small-bowel bacterial overgrowth is observed in 25% of patients. During the chronic setting, radiation therapy leads to motility changes which are the main reason for this overgrowth17—especially that of gram-negative bacilli, which may lead to different gastrointestinal symptoms observed in 4–45% of patients (10).

The potential risk of late intestinal damage increases to a significant extent during the application of radiotherapy in patients in which increased acute toxicity and diarrhea are observed (11). The most frequently encountered enteric protozoan pathogens that have an impact on humans play an important role in morbidity, particularly in developing countries. These pathogens lead to continuous diarrhea and enteritis and, therefore, damage the small intestine at first (12).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The small intestine is infected by a flagellated unicellular parasite, known as *Giardia intestinalis*, which leads to watery diarrhea (13). Both humans and livestock are infected by this parasite. Furthermore, it is believed that some genetic variants of *Giardia intestinalis* have zoonotic potential (14). This parasite, which is considered to be the main reason for protozoan diarrhea, is encountered around the world. The range of clinical symptoms is quite rich, and it includes both nonsymptomatic infections and acute and chronic diarrheal diseases. The attachment of *Giardia* trophozoites to the epithelium of the upper part of the small intestine occurs at the acute phase of the infection, and a number of events, such as the disruption of epithelial barrier function, diffuse shortening of brush border microvilli, small intestinal malabsorption and maldigestion, chloride hypersecretion, and increased rates of small intestinal transit, and finally diarrhea, is induced (15,16).

The development of bacterial overgrowth in the small intestine has been caused by changed gastrointestinal motility (17). Bacterial overgrowth has a wide range of clinical symptoms, among which mild abdominal discomfort, bloating, diarrhea, as well as frank malabsorption with weight loss and nutritional deficiencies take place (18). In a study conducted by Roland et al. (2015), they examined and defined a relation between small intestinal transit time and increased bacterial colonization in the small intestine (19).

Transcriptional changes occurring under various stress conditions in *Giardia* have been examined in a number of studies conducted recently (20-25). Nevertheless, no study that evaluates Giardia infection following the application of UV radiation histologically has been encountered in the literature. Accordingly, in this study, it was aimed to assess the prevalence and violence of the effects of concomitant *Giardia intestinalis* infection on acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation.

MATERIALS and METHODS

Experimental Design and Study Protocol

The study group consisted of forty 6-month-old Wistar rats, the average weight of which was 250g. The rats were divided into four groups containing 10 rats in each group as follows (n=10 in each group): Group 1 consisted of the rats not infected with *Giardia intestinalis* and not irradiated, Group 2 consisted of the rats infected with *Giardia intestinalis* but not irradiated, Group 3 consisted of the rats not infected with *Giardia intestinalis* but irradiated, Group 4 consisted of the rats infected with *Giardia intestinalis* and irradiated. Harvesting of *Giardia intestinalis* cysts was performed from stool samples for the rats in Group 2 and Group 4. Afterwards, they were processed with water and sucrose and administered via oral gavage. At the same time, the rats in Group 3 and Group 4 were given anesthesia and irradiated with a Cobalt-60 unit through parallel opposed pelvic portals with the use of five fractions of 5 Gy on five successive days, since the first week after oral gavage. For the day after the end of irradiation, stool pellets were counted, and the operation of weighing the rats was performed, and they were sacrificed the following day. For the purpose of histological assessment in regard to the overall intestinal damage score, the intestinal transit time was measured and intestinal tissue samples were obtained.

The rats were kept in cages separately from each other in a quarantine room, in which both light and temperature were controlled, and given standard chow and water ad libitum. The Experiment Animals Research and Application Center of Inönü University provided the rats that were used in this study (Malatya, Turkey), and the Animal Ethics Committee of Inönü University approved the study protocol on animals.

The formation technique of parasitic infection

The isolation of *Giardia intestinalis* cysts was performed with the technique developed by Buchel et al. (1991) (26). At first, stool samples containing a lot of *Giardia intestinalis* cysts were diluted in tap water at the rate of 1:10. Afterwards, they were homogenized and filtered. Following this, we added 0.75M sucrose solution into 3 ml of the diluted stool suspension and centrifuged the obtained mixture at 1500 rpm for 15 minutes. Then, a Pasteur pipette was used to collect cysts at the water/sucrose interphase. The cysts that had been collected at the previous stage were diluted in saline and, afterwards, centrifuged for the period 5 minutes. Following this, the

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

obtained pellet was dispersed into 0.75 M sucrose, and the application of sucrose gradient was performed. The dilution operation of the cysts collected was repeated. After this, they were washed 3 times. The rats in groups 1 and 4 were given the obtained solution orally by gavage. Parasitic infections were observed in the period between 7-14 days. The assessment of the presence of parasitic infection in the stool specimen was performed using light microscopy.

The application method of radiation

In order to perform radiation therapy to the rats in groups 3 and 4, the front and back pelvic regions were used. For the purpose of external irradiation, 5 Gy (for each fraction) was applied as an average dose, and a Cobalt-60 teletherapy unit was used for the 5-day period. Therefore, the rats were given a 25 Gy dose of irradiation in total in 5 fractions. Before the application of every radiation fraction, the animals were given anesthesia with ketamine (80 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). Following this, the animals were fixed in the head and limbs, and clinical applications were considered on performing irradiation.

Light microscopic examination

We fixed the intestine tissue in 10% neutral buffered formalin and then put it in paraffin. Tissue sections were cut at 5 µm, mounted on slides, and then their staining with hematoxylin-eosin (H-E) and periodic acid Schiff (PAS) was performed. A Leica DFC280 light microscope was used to examine the sections.

Alterations in the epithelium, such as vacuolization, atrophy, and desquamation, crypt loss, decreased number of crypt cells, capillary hemorrhage and depletion of goblet cell are classified as an intestinal injury. The following scores were assigned for each criterium: 0 none, 1 mild, 2 moderate and 3 severe, and the highest score was found to be 15. In addition to the measurement of mucosal thickness performed from the base of the lamina muscularis mucosa to the villus tip, the measurements of villus height performed from the base to the tip of the villus and crypt depth were made with Leica Q Win and Image Analysis system (Leica Microsystem Imaging Solution Ltd, Cambridge, UK). The measurements of ten separate microscopic fields for all samples were performed using X20 objective per rats. Table 1 contains the findings obtained as a result of morphometric measurements and histological scores.

Body Weight and Gastrointestinal Assessment

At the end of the third day, the evaluation of the results obtained in this study was made following radiation therapy. After the completion of the experiment, tracking of the weight of the experimental animals was performed. The method developed by Berrak Yeğen (2005) was used for counting stool pellets in each group of animals (27). Furthermore, after the rats had been sacrificed, the method developed by Qin et al (2003) was used for the measurement of intestinal transit time with the Evans Blue (28). Also, the preparation of histological slides was performed, and the damage to the mucosa was assessed.

Statistical analysis

A computer program (SPSS 15.0) was used for statistical analysis. The measurement in each group was compared using one-way ANOVA test related to the normality of distribution of variables, post-hoc tests Tukey. Values of $p<0.05$ were considered significant. All results were expressed as means ±standart deviation (SD).

RESULTS

Intestinal measurement results

It was observed that significantly increased intestinal transit time in the group 4 compared with group1,2 and 3 ($p<0.001$). Additionally there was significantly difference between group 1 with other groups compared in terms of intestinal transit time ($p<0.001$). İntestinal transit time was increased in all groups compared to the control group. But there was no significantly difference between group 2 and 3 ($p>0.005$)(Figure 1A). On the other hand, there was highly significant increase compared with group 4 and other groups in terms of stool pellets. Amount of the stool pellets in group 4 was highly significant increased in comparison with the other groups ($p<0.001$). But there is no significantly difference between group 1 with 2 and group 1 with 3 and group 2 with 3 compared with each other, respectively ($p>0.005$)(Figure 1B). When the weight loss evaluated, there was significantly difference between group 1 with other groups ($p<0.001$). It was observed that significantly increased weight loss in the group

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

2,3 and 4 compared with group1 ($p<0.001$). But no significant differences were observed between group 2 with 3 and group 3 with 4 ($p>0.005$) (Figure 1C).

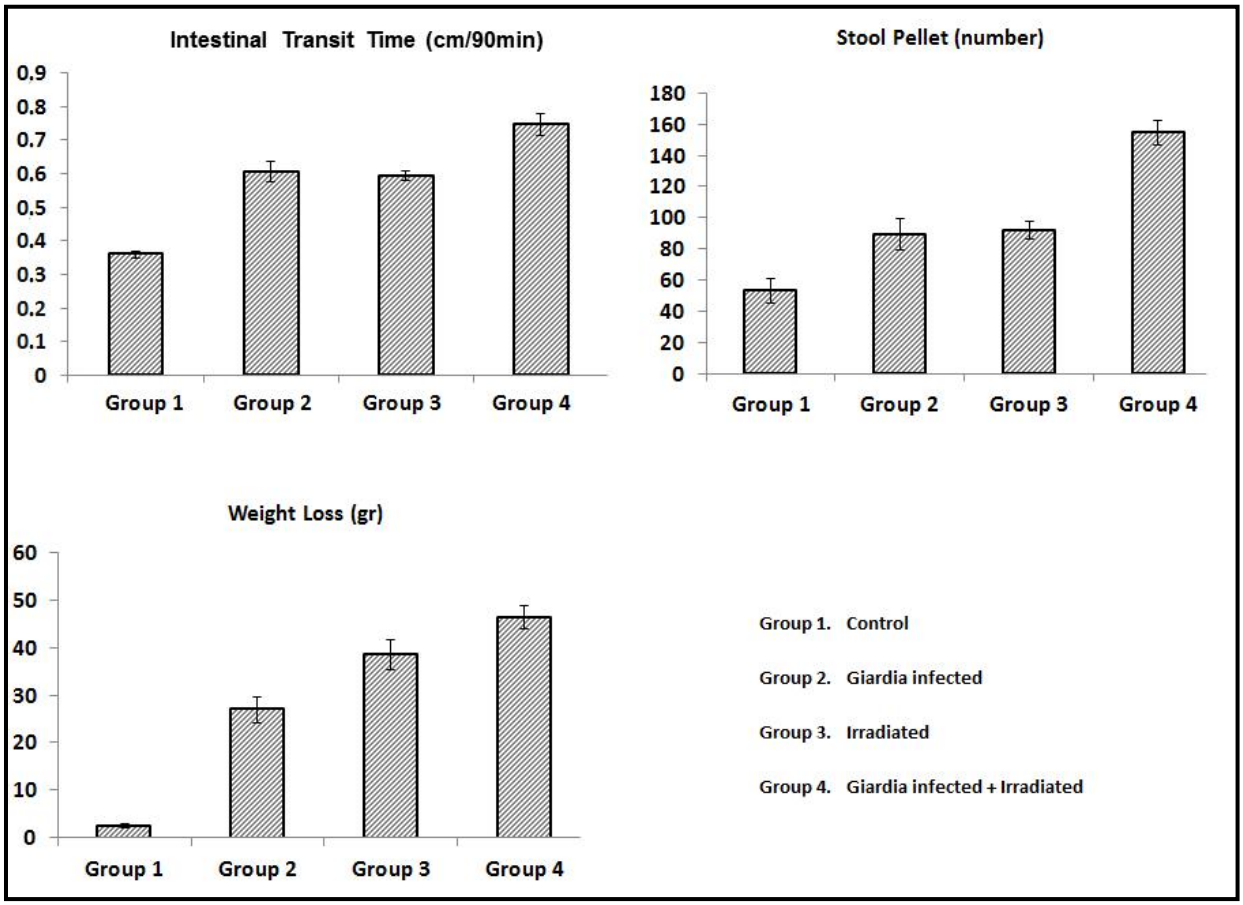


Figure 1 A, Transit time of intestine was no significant differences in between group 2, 3 and 4 ($p>0.005$). But transit time was significantly increase in group 2, 3 and 4 compared to group 1($p<0.001$). **B,** Amount of stool pellets were significantly increase group 2, 3 and 4 compared group1 ($p<0.001$). **C,** No significant difference in body weight of rats before operation was detected among group 1, 2, 3 and 4 ($p>0.005$). After operation weight loss in group 3 and 4 were significantly higher than the other groups ($p<0.001$).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

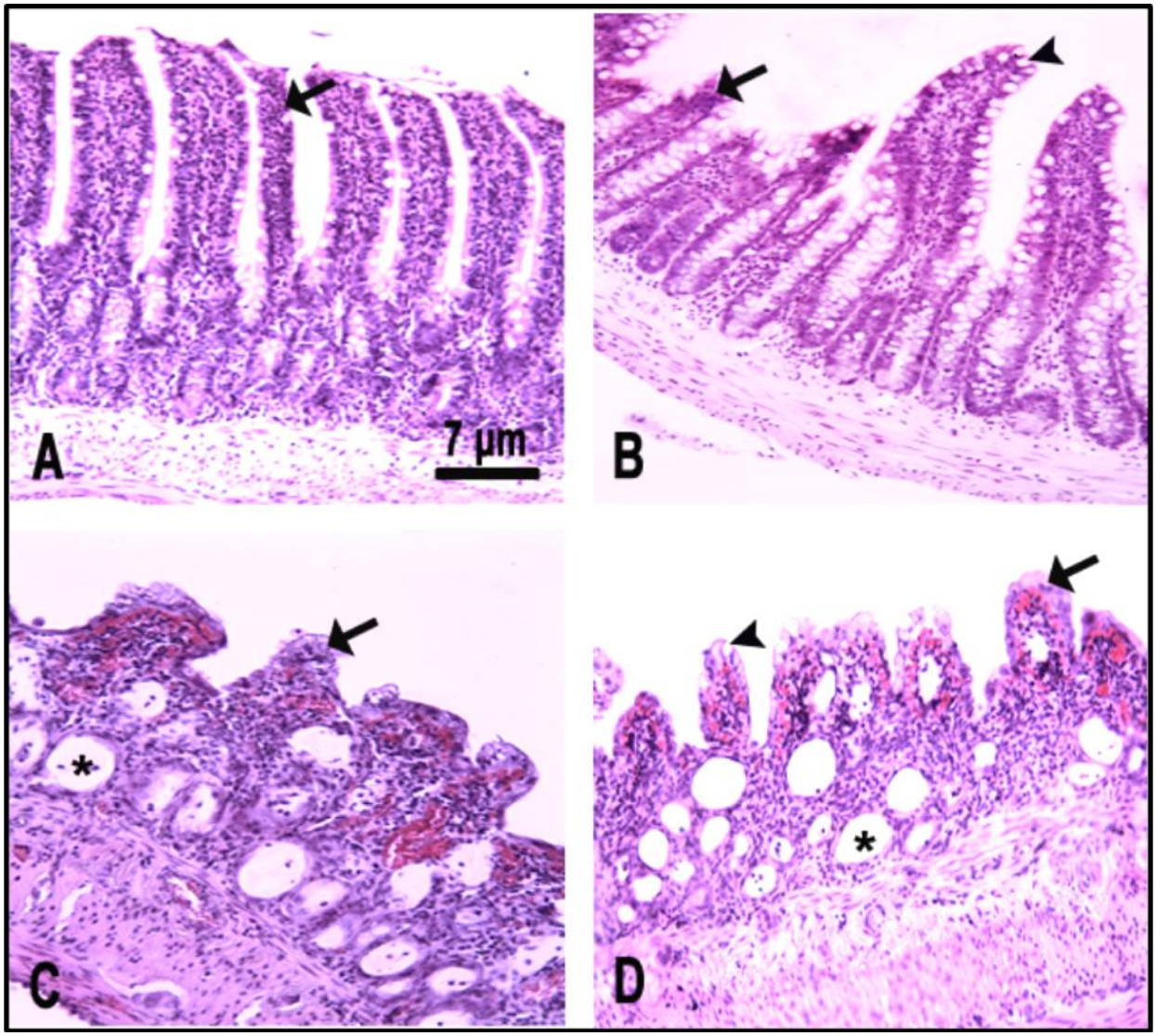


Figure 2. A; Histological appearance was normal in group 1 (control) (villus and crypts are normal), **B;** Intestinal damage was mild in group 2 (giardia infected), **C;** Histopathologic changes were evident in group 3 (irradiated group). Villus shortening, vacuolization and atrophy of surface epithelium, crypt loss, capillary hemorrhage and decrease number of goblet cells were observed, **D;** In group 4 (giardia infected+ irradiated) a high histologic damage score was determined in the histological sections (13±0.7). Villus shortening, atrophy, vacoulization and desquamation of surface epithelium, crypt loss, structural changes of the crypts and capillary hemorrhage and a decreased number of goblet cells were more pronounced compared to those in the group 3. (**arrow;** villus, **arrow head;** goblet cell, **asterisk;** vacuolization, **H&E** stain, **X60** magnification).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

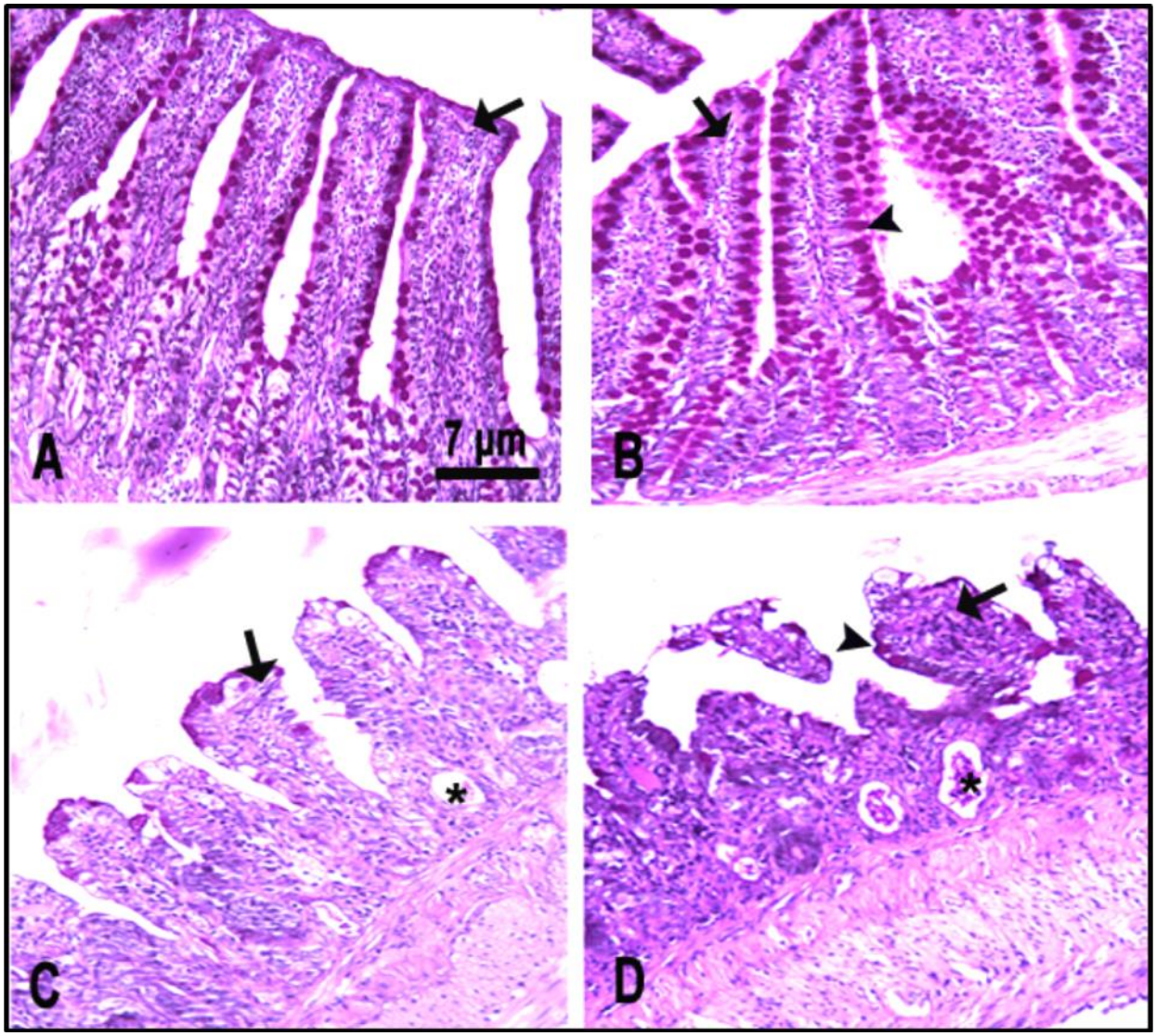


Figure 3.A; Goblet cells were detected as violet in PAS reaction in group 1 (control), **B;** The most prominent finding was intensity of the goblet cells in group 2 (giardia infected), **C;** Goblet cells aren't visible except of villus tips in group 3 (irradiated), **D;** Goblet cell depletion is seen. The secretion of goblet cells and degenerated crypt cell are visible in the lumens of crypt in group 4 (parasite infected+ irradiated). Due to the application of radiation, intestinal damage was more pronounced in group 3 and 4 compared to other groups. (**arrow;** villus, **arrow head;** goblet cell, **asterisk;** vacuolization, **PAS** stain, **X60** magnification).

Histopathological results

Figure 2 and 3 present a summary of histopathological results for each group. In order to examine the histoarchitecture of the intestinal mucosa, the observation of the intestinal sections stained with haematoxylin and eosin (H&E) was performed using a light microscope at 10x magnifications. Moreover, the evaluation of goblet cells population was made using periodic acid shift (PAS) staining. Normal histoarchitecture was observed in the sections of the control group. Staining mucus and the characteristic violet of PAS-stained mucus in obvious goblet cells were observed in the histological slides. In the control group, goblet cell density was observed to be normal in comparison to other experimental groups. Furthermore, the rats in the control group have the normal crypt and a regular villous architecture (Fig 2A-3A). Group 2 infected with *Giardia intestinalis* had a higher goblet cells density compared to the other groups.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Moreover, mild intestinal injury caused by parasite infection was observed in group 2 (Fig 2B-3B). Regarding histopathologic structure, significant differences were observed in group 3 in comparison to groups 1 and 2. In the group 3, a mucosal damage, such as villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, as well as a decrease in the number of goblet cells was detected as a result of the light microscopic examination (Fig 2C-3C). A high intestinal injury was observed in group 4 in comparison to group 3 (Fig 2D-3D).

DISCUSSION

A number of pelvic malignancies are generally treated with the use of radiotherapy (RT). Radiation therapy has a lot of benefits, however, it has a number of adverse effects, such as toxicity, observed in many patients and caused by the impact of the radiation on the small and large intestine (29). To date, a lot of effort was put in trying to develop enhanced methods of radiation. Nevertheless, in the studies performed recently, severe late effects have been confirmed in patients undergoing pelvic radiation therapy. The gastrointestinal problem is among them (30,31).

Acute small intestine damage, the characteristics of which are the increased apoptosis of crypt epithelial cells and lymphocyte infiltration of the underlying tissue, occurred as a result of radiation (32). The acute diarrhea was caused by inflammatory alterations by various mechanisms, among which the increased gastrointestinal motility, reduced bile acid reabsorption, and the impaired maturation and depletion of villi with denudation of the mucosa took place (33). In the comparison of the groups, a significant negative impact that radiation therapy has on the histologic structure of the intestine was demonstrated as a result of this study. In the assessment of histologic tissues, no negative effect was detected in the control group, however, severe negative effects were observed in the groups to which radiation was applied. Villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, and a decrease in the number of goblet cells are among these adverse effects.

The enhancement of patient response and survival was focused on in the oncology studies performed in the last few decades. As a result, the effects of cancer treatment in the long term have not been considered enough. It is irrational to anticipate that oncologists will have the skill to deal with all adverse effects that cancer treatment has. Nevertheless, since the efficiency of cancer treatment is gradually improved and survival of many cancer patients in the long term is ensured nowadays, oncologists can determine problems caused by cancer treatment in the long term and, therefore, improve the life quality of patients (5).

The reaction to the radiation of ultraviolet light (UV) is considered to be a characteristic stressor to the intestinal protozoan parasite *Giardia intestinalis* (14). Reactive oxygen species (ROS), which may alter the structure of membrane and proteins, can be generated as a result of UV radiation of cells (34). Alterations in goblet cell response and mucin generation occur in various intestinal infections, the causes of which are parasites, bacteria, and viruses. In some infections caused by parasites, hyperplasia of mucin-secreting goblet cells has been detected (35). Moreover, some intestinal protozoan parasites can generate a number of enzymes that degrade mucin and may take part in degrading host mucins and, therefore, help to penetrate the host mucus barrier (36). As a result of the histologic analysis conducted in this study, an increase in the density of the goblet cells in intestinal mucosa was detected in group infected with Giardia intestinalis. Differently from the group infected with Giardia intestinalis, a decrease in the number of goblet cells was detected in the group to which radiation was administered. Furthermore, a score of histologic injury, such as villus shortening, atrophy, vacuolization and desquamation of surface epithelium, crypt loss, alterations in the structure of the crypts and capillary hemorrhage, was found to be high in the histological sections of this group in comparison to other groups in this study. That the application of radiation increases adverse effects on the intestinal tissue, particularly, in the presence of giardia intestinalis, has been confirmed by histologic analysis conducted in detail in the present study.

In a study conducted by Deselliers et al. (1997), they defined an increase in the rate

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

of gastrointestinal transit time caused by *Giardia intestinalis* infection (37). Similar findings were obtained in this study as well. The transit time results obtained in this study demonstrated a significant increase in groups 2, 3 and 4 in comparison to the rats in the control group, i.e. group 1. An increase in transit time was found to be similar in a number of other models of intestinal parasitism, for instance, the Trichinella spiralis and Nippostron gylus brasiliensis infections, and the Yersinia enterocolitica model of bacterial enteritis (37). Furthermore, in this study, an increase in the weight loss was observed in the rats in the experimental group in comparison to the rats in the control group. In addition to this, the number of stool pellets was found to be significantly higher in groups 2,3 and 4 than in the control group in the present study which was justified bu the histological images.

The results of this study demonstrate that *Giardia intestinalis* and radiation cause significant changes in the gastrointestinal system. In this study, an increase in the intestinal tissue damage has been observed, particularly in group 4. According to these results, the damage was also observed in the intestinal transit system, weight and stool pellets. Moreover, infection was determined to be the reason for softness and unpleasant smell in the stool specimen.

Gastrointestinal manifestations with a negative impact on the life quality may be encountered more frequently at least 1 year following pelvic radiation therapy, than is widely known (7). Hidden diseases and chemotherapy are among the causes of c*ancer patients' being under risk, and therefore, such patients are significantly affected by various bacterial and fungal infections. At the same time, it should be taken into account that all cancer patients that have infections need special attention. Because of chemotherapy regimes developed recently, the algorithms that are created by experts and societies in this area have to be combined with the local institutional patterns, as well as the pattern of the immunosuppression.* It is believed that, depending on these results, an assessment of medications may convincingly evaluate its capacity to diminish gastrointestinal complication of radiation therapy. According to the opinion of patients, advice given by doctors and alternative practitioners was equitably useful.

CONCLUSION

Many studies have investigated the effects of irridation, and researchers have explored potential associations between the effect of exposure to irridation and the functioning of the digestive system. Irradation emitted from cell cause biological damage in a number of organs, including intestine. Our findings indicate a significant damage in intestinal mucosa. A solution must now be found to the deleterious effects of irradiation. Animal studies should also focus on the potential effects of irradiation exposure.

Acknowledgements
The authors would like to thank those people who contributed to the analysis of samples.

Declaration of interest
The authors declare that they have no conflict of interest related to the content of this manuscript, including employment or personal financial interests.

REFERANSLAR

1. Abayomi JC, Kirwan J, Hackett AF. Coping mechanisms used by women in an attempt to avoid symptoms of chronic radiation enteritis. J Hum Nutr Diet. 2009;22:310-316.
2. Henson CC, Davidson SE, Lalji A, Symonds RP, Swindell R, Andreyev HJN. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a national survey of gastroenterologists. Support Care Cancer. 2012;20:2129-2139.
3. Andreyev HJN, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, Pennert K, Lindsay JO. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. Lancet. 2014;382:2084-2092.
4. Thomas G. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. Semin Radiat Oncol. 2000;10:44–50.
5. Andreyev HJN. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. Lancet oncol. 2007;8:1007-1017.
6. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut. 2011;61:179-192.
7. Gami B, Harrington K, Blake P, Dearnaley D, Tait D, Davies J, Norman AR, Andreyev HJN. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:987-994.
8. Gomes CM, Nunes RV, Tse V. Pelvic Irradiation and Its Effects on the Lower Urinary Tract: a Literature Review. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2015;10:295-302.
9. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol. 2003;4:529–36.
10. Andreyev HJN, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, Lindsay JO. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. Frontline gastroenterol. 2015;6:53–72.
11. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5:15-29.
12. Rossignol JF. Cryptosporidium and Giardia: treatment options and prospects for new drugs. Exp parasitol. 2010;124:45-53.
13. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. World J Gastroenterol. 2013;19:8974-8985.
14. Einarsson E, Svärd SG, Troell K. UV irradiation responses in Giardia intestinalis. Exp Parasitol. 2015;154:25-32.
15. Cotton JA, Beatty JK, Buret AG. Host parasite interactions and pathophysiology in Giardia infections. Int J Parasitol. 2011;41:925–933.
16. Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of Giardia species. Nat Rev Microbiol. 2010;8:413–422.
17. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoos Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. J Clin Invest. 1977;59:1158–1166.
18. Gabrielli M, D'angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:230–235.
19. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth. J. Clin. Gastroenterol. 2015;49:571-576.
20. Birkeland SR, Preheim SP, Davids BJ, Cipriano MJ, Palm D, Reiner DS, Svärd SG, Gillin FD, McArthur AG. Transcriptome analyses of the Giardia lamblia life cycle. Mol Biochem Parasitol. 2010;174:62–65.
21. Morf L, Spycher C, Rehrauer H, Fournier CA, Morrison HG, Hehl AB. The transcriptional response to encystation stimuli in Giardia lamblia is restricted to a small set of genes. Eukaryot Cell. 2010;9:1566–1576.
22. Muller J, Ley S, Felger I, Hemphill A, Muller N. Identification of differentially expressed genes in a Giardia lamblia WB C6 clone resistant to nitazoxanide and metronidazole. J Antimicrob Chemother 2008;62:72–82.
23. Raj D, Ghosh E, Mukherjee AK, Nozaki T, Ganguly S. Differential gene expression in Giardia lamblia under oxidative stress: significance in eukaryotic evolution. Gene. 2014;535: 131–139.
24. Ringqvist E, Avesson L, Soderbom F, Svard SG. Transcriptional changes in Giardia during host-parasite interactions. Int J Parasitol. 2011;41:277–285.
25. Spycher C, Herman EK, Morf L, Qi W, Rehrauer H, Aquino Fournier C, Dacks JB, Hehl AB. An ER-directed transcriptional response to unfolded protein stress in the absence of conserved sensor-transducer proteins in Giardia lamblia. Mol Microbiol. 2013;88: 754–771.
26. Buchel LA, Chochillon C, Gorenflot A, Brugerolle G, Gobert JG, Savel J. Giardia intestinalis: transmission electron microscopy study of in vitro excystation. C R Seances Soc Biol Fil. 1991;185:69–77.
27. Cantürk NZ, Sayek İ. Gastrointestinal Motilite ve Sekresyonların Ölçüm Yöntemleri. Cerrahi Araştırma (1.Baskı). İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi; 2005;347-351.
28. Qin XY, Lei Y, Liu FL. Effects of two methods of reconstruction of digestive tract after total gastrectomy on gastrointestinal motility in rats. World J Gastroenterol. 2003;9:1051-1053.
29. Emami H, Nikoobin F, Roayaei M, Ziya HR. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of green tea in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. J Res Med Sci. 2014;19:445-450.
30. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. Transl Androl Urol. 2015;4:186-205.
31. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lindegaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. Colorectal Dis. 2015;17:26-37.
32. Polistena A, Johnson L, Ohiami-Masseron S, Wittgren L, Bäck S, Thornberg C, Gadaleanu

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

V, Adawi D, Jeppsson B. Local radiotherapy of exposed murine small bowel: apoptosis and inflammation. BMC surg. 2008;8:1.

33. Giralt J, Regadera JP, Verges R, Romero J, De La Fuente I, Biete A, Villoria J, Cobo JM, Guarner F. Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:1213-1219.

34. Fulgentini L, Passini V, Colombetti G, Miceli C, La Terza A, Marangoni R. UV radiation and visible light induce hsp70 gene expression in the antarctic psychrophilic ciliate euplotes focardii. Microb Ecol. 2015;70(2):372-9.

35. Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. Pathog. 2013;2:55-70.

36. Zenian A, Gillin FD. Interactions of Giardia lamblia with human intestinal mucus: enhancement of trophozoite attachment to glass. J Protozool. 1985;32:664–668.

37. Deselliers LP, Tan DTM, Scott RB, Olson ME. Effects of Giardia lamblia infection on gastrointestinal transit and contractility in Mongolian gerbils. Digest Dis Sci. 1997;42: 2411-2419.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Avocado leaf extract activates Adenosine Deaminase (ADA) in Larynx cancer tissues

Avokado yaprağı ekstresinin Larinks kanseri dokularında Adenozin Deaminaz (ADA) üzerine aktive edici etkisi

Ayça Ant[1], Aslıhan Avcı[3], Metin Genç[3], Erdoğan İnal[1], Ümit Tunçel[2], Ziya Şencan[2]

[1]Department Of Otorhinolaryngology, Faculty Of Medicine, Gazi University, Besevler, Ankara, Turkey
[2]Department Of Otorhinolaryngology, Ankara Oncology Education And Research Hospital, Yenimahalle, Ankara, Turkey
[3]Department Of Biochemistry, Faculty Of Medicine, Ankara University, Cebeci, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 05.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.88319

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Adenozin deaminaz (ADA), pürin ve DNA metabolizmasına katılan ve serbest oksijen radikali (SOR) oluşumunun mekanizmasında yer alan anahtar bir enzimdir. Araştırmalar, avokadonun kanser önleyici özelliklerinden birinin ağırlıklı olarak SOR üretimi sonucu olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada amacımız, Avokado yaprağı ektresinin, kanserli ve kanserli olmayan larinksdokularında ADA'nın aktivite seviyesine olası etkilerinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: On üç hastanın larinks karsinom dokusunun ADA aktiviteleri, Avokado yaprak ekstreli ve ekstresiz, tümörlü ve tümörsüz kontrol dokuları ile karşılaştırılarak, fark açısından değerlendirildi.

BULGULAR: ADA aktivitesi kanserli dokularda kanserli olmayan kontrol dokularına göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). Avokado yaprak ekstresi, kanserli dokulardaki ADA aktivitelerini ($r = 0.93$, $p < 0.001$) kanserli olmayan ($r = 0.60$, $p = 0.029$) dokudan daha fazla arttırmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: ADA enzim aktivitesinin yüksekliği, substratlarının (adenozin ve deoksiadenozin) toksik birikimine karşı telafi edici bir mekanizma şeklinde açıklanabilir. Bu durumda Avokado yaprağı ekstresi, kanserli dokularda larenks kanseri olmayan dokulara kıyasla daha yüksek ADA aktivitesine yol açarak bu toksik birikimi engelleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz, avokado, diyet, kanser, larinks

ABSTRACT

INTRODUCTION*:* Adenosine deaminase (ADA) is a key enzyme that participate in purine and DNA metabolism and one of the central mechanism of free oxygen radical (FOR) formation. Studies have indicated that, one of the cancer-preventing properties of avocado occurs mainly by FOR production. Our aim in this study is to investigate possible potential effects of the aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx for elucidation of the molecular mechanism.

MATERIALS and METHODS*:* The ADA activities of the larynx carcinoma tissues of thirteen patients were compared with the adjacent tumor-free control tissues with and without Avocado leaf extract were evaluated in terms of difference.

RESULTS*:* The ADA activities were significantly increased in cancerous tissues compared with the noncancerous control tissues ($p<0.001$). The extract of avocado leaf increased the ADA activities in cancerous tissues ($r=0.93$, $p <0.001$) more than noncancerous ($r=0.60$, $p=0.029$) tissues significantly.

CONCLUSIONS*:* Our results can be explained as elevated ADA enzyme activity is a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates (adenosine and deoxyadenosine) and Avocado activates ADA actitvity in cancerous tissues higher than non-cancerous tissues of larynx.

Keywords: Adenosine deaminase, avocado, cancer, diet, larynx

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Laryngeal cancer (LC) is the second most common malignancy of the upper aerodigestive tract (UADT) and 85-95% of laryngeal malignancies are squamous cell carcinoma (SCC) that arises from the epithelial lining of the larynx. Risk factors for the development of SCC of the larynx are tobacco, alcohol, laryngopharyngeal reflux, diet, occupational toxins, HPV and genetic susceptibility (1). Diet is a substantial risk factor especially for all UADT malignancies, including LC. The protective effects of fruit and vegetables in diet are predicted to be associated with the potentially cancer preventing phytochemicals (2). Despite the significant improvements in the treatment of cancer, especially in case of the late stages of cancer as well as LC, increasing morbidity and mortality have encouraged extensive research on the chemoprevention with phytochemicals of medicinal plants. Pro-oxidant and anticancer activities of medicinal plants represent natural products that might be used as cancer chemotherapeutic agents (3,4).

The avocado (*Persea americana* Mill., Lauracea) is the widely investigated fruit with its meat, leaf and seed in medical therapy for many diseases including cancer. The healthy properties of avocado are thought to be owing to its content of mono- and polyunsaturated fats, essential nutrients and phytochemicals (2). Some evidence of cancer chemopreventive properties of Persea americana has been described in the literature. Studies in different types of cancer have indicated that, these properties of avocado occurs mainly by means of inhibition of cell growth, inducing apoptosis associated with free oxygen radical (FOR) production and selectively eliminating cancer cells from normal cells (2, 4-9). However the cellular and molecular mechanisms of the cancer chemopreventive phytochemicals of avocado are largely unknown, no data are available whether avocado has any effect on laryngeal cancer tissues.

Adenosine deaminase (ADA) is a key enzyme that participate in purine and DNA metabolism and needed for the turnover of nucleic acids in tissues. ADA, designated as E.C. 3.5.4.4., irreversibly converts adenosine or deoxyadenosine to inosine or deoxyinosine and ammonia. This enzyme is also shown as one of the central mechanism of FOR formation (10). Since ADA anticancer therapy is investigational and recommended therapy for solid tumors (11), the research question of this study is whether Avocado leaf extract affect ADA activity in laryngeal cancer tissues. Our aim in this study is to investigate possible potential effects of the aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx for elucidation of the molecular mechanism.

MATERIALS and METHODS

Cases

This study consisted of thirteen patients who underwent surgery for larynx cancer (median age of 57 years, range: 40-67) in ENT Departments of two tertiary referral centers. All patients were histologically diagnosed by incisional biopsy prior to surgical procedures. None of the patients had a history of prior radiotherapy and/or chemotherapy. All patients were staged by the TNM classification [American Joint Committee on Cancer (AJCC)]. The approval was taken from the institutional research committee (GU117) and informed consents were obtained from the patients.

Samples

Surgical resection was performed on all patients under general anestesia. After the surgical resection, tumor and adjacent tumor-free samples from larynx tissue (which are confirmed histologically) with 1-2 mm diameter were put immediately in eppendorf tubes (with 1-2 cc of 0.9% saline) and transferred in liquid nitrogen to the biochemistry laboratory, where the samples were preserved for 3 months at -80°C temperature until the time of analysis.

Preparation of the aqueous extract of plant (avocado leaf)

Fresh avocado leaves (5 gr) were washed with distilled water, homogenized and incubated in 100 ml ethyl alcohol (5% *v/v)* for three hours on vortex at room temperature. Following the incubation, it was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at room temperature. Upper clear layer was used as the aqueous extract of avocado leaf in the experiments (8).

Biochemical measurements

On the analysis day, the tissues were first washed with deionized water to separate blood

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

then homogenized in a homogenizator (Heidolph DIAX 900 model; Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Scwabach, Germany). The upper clear layer was taken to be used in the assays after centrifugation at 5000 g for about 20 minutes. The supernatants of tissue homogenates (25 µl) were preincubated with the extract (25 µl) for 30 minutes. Then, ADA activity was measured with and without the extract and the results were expressed as mIU/mg.

Measurements of ADA activity

ADA activity was measured spectrophotometrically by *Guisti* method (12) which is based on the direct measurement of the ammonia and the results were expressed as miliunit per miligram (mIU/mg).

Statistical analysis

The correlation between age, gender, smoking and alcohol usage, stages of clinical and pathological TNM parameters and the enzyme activity levels were studied. Statistical analysis was performed with SPSS for Windows, Version 15.0. Chicago, SPSS Inc. The continuous variables were evaluated by visual (Histogram) and statistical methods (Shapiro–Wilk and Kolmogorov and Smirnov Tests) and it was seen that the data did not follow normal distribution. Thus non parametric tests were used. The results were evaluated statistically by using nonparametric tests as Wilcoxon Signed Ranks Test and Spearman Correlation Analysis Test with statistical significance being accepted at 0.05.

RESULTS

The distribution of localization and differentiation of larynx (squamous cell) carcinoma of the patients are given in Table 1. Smoking habit was determined in 92% (n = 12) of the patients and the habit of alcohol usage was 38% (n = 5).

Clinical and pathological TNM staging were done pre- and post-operatively. The agreement between clinical and pathological staging was assessed as significant (Cohen's kappa=1,00/ p<0.001).

The numbers and percentages of clinical and pathological TNM staging of the patients are given in Table 1.

The ADA activities were significantly increased in cancerous tissues compared with the noncancerous control tissues (p<0.001) (Table 2). The extract of avocado leaf increased the ADA activities in cancerous tissues (r=0.93, p <0.001) more than noncancerous (r=0.60, p=0.029) tissues significantly (Table 3). There was no correlation between ADA enzyme activity in the cancerous and noncancerous tissues with and without extracts and the degree of differentiation (p> 0.05).

DISCUSSION

Various plant parts and chemical constituents of Avocado (*Persea americana* Mill., Lauracea) are shown to have anticancer activities on cancer cells in in vitro and animal studies (2,4-9). In a study by Ding et al. it has been reported that the phytochemicals extracted from avocado meat into a chloroform partition (D003) selectively induced apoptosis in human oral cancer cell lines but not normal (2). Subsequent study of Ding et al. it was stated that the treatment of human oral cancer cell lines containing high levels of ROS with D003 increased ROS levels twofold to threefold and induced apoptosis. However in the normal cell lines with lower levels of basal ROS, levels of ROS increased only 1.3 fold, and apoptosis was not induced. N-acetyl- l-cysteine (NAC) application reducing ROS levels converted malignant cell lines resistant to D003 induced apoptosis. Precancerous human oral epithelial cell lines transformed with HPV16 also expressed higher basal levels of ROS and became sensitive to D003. They stated that perturbing the ROS levels in human oral cancer cell lines may be a key factor in selective apoptosis and molecular targeting for chemoprevention by phytochemicals (8). In another study with oral cancer cell lines, it was shown that the growth inhibitory efficacy of the chloroform extract was due to blocking the phosphorylation of EGFR (Tyr1173), c-RAF (Ser338), and ERK1/2 (Thr202/Tyr204) in the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/ 2 cancer pathway. They suggested that the potential anticancer activity of avocado fruits was due to a combination of specific aliphatic acetogenins that target components of the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/2 cancer pathway (9).

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The percentage and number of localization, differentiation and pathological tumor, nodal and metastasis stage (according to the TNM staging system) of the cases with LC.

Localization	**The percentage of the cases**	**The number of the cases**
Supraglottic	62%	8
Glottic	38%	5
Differentiation		
Low	30.8%	4
Moderate	46.2%	6
High	23%	3
Tumor Stage		
1	15.3%	2
2	38.5%	5
3	7.7%	1
4	38.5%	5
Nodal Stage		
0	38.5%	5
1	15.3%	2
2	38.5%	5
3	7.7%	1
Distant Metastasis Stage		
0	100%	13
1	0%	0
Total	100%	13

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: The assessment of the activity of ADA between normal (N) and tumor (T) tissue (Statistical analysis with the Wilcoxon Signed Ranks Test):

	The median value (min-max) of ADA activity in normal tissue (N) (mIU mg^{-1})	The median value (min-max) of ADA activity in tumor tissue (T)(mIU mg^{-1})	The difference between the medians of the activities (N-T) (mIU mg^{-1})
ADA	2.68 (0.44-16.21)	20.49 (5.68-38.27)	-17.81 p<0.001

Table 3: The assessment of the correlation between the activity of ADA of the normal (N) and tumor (T) tissues with and without Avocado leaf extract. (Statistical analysis with the Spearman Correlation Analysis Test):

The Correlation between ADA activity (Pure tissue/Tissue with extract)	Correlation Coefficient	
Normal Tissue	r= 0.604	p= 0.029
Tumor Tissue	r= 0.931	p< 0.001

In the present investigation, we demonstrate for the first time the effects of aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx. ADA which catalyzes the conversion of adenosine to inosine and deoxyadenosine to deoxyinosine, is the key enzyme in purine salvage pathway of mammalian. Due to the irreversibility of the reaction, it is the one of the rate-limiting steps in adenosine degradation (10). Adenosine behaves as an 'alarm' that constitutes various responses to restore tissue homeostasis. In the carcinogenesis process, the increase of adenosine is not a passive product of cancer tissues (13). It not only generates 'an immunosupressed niche' to promote the onset of neoplasia with an angiogenic and matrix remodelling environment but also activates tumor progression and metastasis indirectly (14). In a study with 51 larynx carcinoma cases, it has been reported that ADAR1 mRNA were significantly different inbetween carcinoma, peri-carcinoma and non-carcinoma tissue samples of larynx. Authors stated that ADAR mRNA and therefore ADA enzyme which are expressed broadly in larynx carcinoma tissues may have a substantial role in the development of larynx carcinoma (15). In our study the significant increase of ADA in larynx tumor tissues compared with the noncancerous control tissues is in agreement with the studies that showed high ADA activity in patients with various HNC types (16-18). The studies explicated this increase as a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates. We think that elevated ADA activity might be also an attempt to supress formation of the immunosupressed niche which promotes the onset of neoplasia and/or to inhibit tumor progression and metastasis. Thus we predicted that a natural agent that alter ADA enzyme activity seems to have possible effect on the carcinogenesis process of SCC of larynx.

In anticancer therapy, ADA is a complex enzyme whose inhibitor and itself are both used. ADA inhibitors like EHNA, Deoxycoformycin are being used for chemotherapeutical purposes for blood derived tumors such as leukemia, lymphoma (19). ADA anticancer therapy is investigational and recommended therapy especially for solid tumors (11). Our results show that Avocado leaf extract activate ADA enzyme in cancerous and non-cancerous tissue of the larynx. The activation in cancerous tissue is higher than non-cancerous tissue of the larynx. It seems possible that reduced adenosine due to the activation of ADA enzyme may play a substantial role on the effect of the Avocado

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

leaves on the carcinogenesis process in laryngeal tissue. This activation may result from chemical constituents of the Avocado leaf extract.

However there are some limitations of our study as seen in the in vitro studies, since the circumstances in livig cells are different. Our results may lead to preliminary understanding of the subject. We think that the biochemical studies are important in this issue, to show which medicinal plants may have an effect on different types of cancer and to elucidate the molecular mechanisms. In this context, further studies including cell culture and invivo studies are needed to obtain more descriptive informations and to clarify the effectiveness of ADA and Avocado leaf extract in this field.

In conclusion, ADA enzyme activity of the cancerous tissue was found to be increased compared with noncancerous tissues in LC patients. Adenosine which is a tumor promoting substrate in carcinogenesis process, may generate this effect in the onset of neoplasia, progression and metastasis processes (14). Degradation of this substrate is the main outcome of increased ADA enzyme activity and contributes to FORs development. Our results can be explained as elevated ADA enzyme activity is a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates (adenosine and deoxyadenosine) and Avocado activates ADA actitvity in cancerous tissues higher than non-cancerous tissues of larynx.

Acknowledgement:-

Declaratıon of ınterest statement: None

Referanslar

1- Flint PW, Haughey BH, Robbins KT et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 6th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2014: 1601-33.
2- Ding H, Chin YW, Kinghorn AD, D'ambrosio S. Chemopreventive Characteristics of Avocado Fruit. Semin Cancer Biol. 2007;17:386-94.
3- Martin-Cordero C, Leon-Gonzalez AJ, Calderon-Montano JM, Burgos-Moron E, Lopez-Lazaro M. Pro-oxidant natural products as anticancer agents. Curr Drug Targets. 2012; 13:1006-28.
4- Siu D. Natural products and their role in cancer therapy. Med Oncol. 2001;28:888-900.
5- Kim OK, Murakami A, Takahashi D et al. An avocado constituent, persenone A, suppresses expression of inducible forms of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in macrophages, and hydrogen peroxide generation in mouse skin. Biosci Biotechnol Biochem. 2000;64:2504-7.
6- Butt AJ, Roberts CG, Seawright AA et al. A novel plant toxin, persin, with in vivo activity in the mammary gland, induces Bim-dependent apoptosis in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther. 2006;5:2300-9.
7- Roberts CG, Gurisik E, Biden TJ, Sutherland RL, Butt AJ. Synergistic cytotoxicity between tamoxifen and the plant toxin persin in human breast cancer cells is dependent on Bim expression and mediated by modulation of ceramide metabolism. Mol Cancer Ther. 2007;6:2777-85.
8- Ding H, Han C, Guo D, Chin YW, Ding Y, Kinghorn AD. Selective induction of apoptosis of human oral cancer cell lines by avocado extracts via a ROS-mediated mechanism. Nutr Cancer. 2009;61:348-56.**9-** D'Ambrosio SM, Han C, Pan L, Kinghorn AD, Ding H. Aliphatic acetogenin constituents of avocado fruits inhibit human oral cancer cell proliferation by targeting the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/2 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2011;409:465-9.
9- Lokshin A, Tatiana R, Huang X, Zacharia LC, Jackson ED, Gorelik E. Adenosine-mediated inhibition of the cytotoxic activity and production by activated natural killer cells. Cancer Res. 2006; 66: 7758–65.
10- U.S. Pat. No.8,741,283 B2. Adenosine deaminase anticancer therapy.
11- Guisti G. Methods of enzymatic analysis Vol 2. Bergmeyer HV Ed. New York: Academic Press; 1974; 1092-9.
12- Antonioli L, Blandizzi C, Pacher, P, Haskó G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. Nat Rev Cancer 2013; 13: 842-57.
13- Sitkovsky MV, Kjaergaard J, Lukashev D, Ohta A. Hypoxia-adenosinergic immunosuppression: tumor protection by T regulatory cells and cancerous tissue hypoxia. Clin. Cancer Res. 2008;14: 5947–52.
14- Yu W, Zhao Y, Wang K, Dong M. Detection of ADAR1 mRNA expression in larynx carcinoma tissues. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008 Jan;22(2):73-5.
15- Ashok KJ, Pinto GJO, Kavitha AK, Palathra MJ. The diagnostic and prognostic value of serum adenosine deaminase levels in head and neck cancer. J Clin Diagn Res 2008; 10: 833-7.
16- Kelgandre DC, Pathak J, Patel S, Ingale P, Swain N. Adenosine Deaminase-a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Oral Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2016: 17; 1865-8.
17- Ant A, Inal E, Avci A et al. Oxidative stress in relation to adenosine deaminase, nitric oxide, nitric oxide synthase and xanthine oxidase in oral cavity cancer. Eur Res J. [accessed 2017 June 20]:[6 p.] [DOI: 10.18621/eurj.322520].
18- Agarwal, Ram P. Adenosine deaminase. Measurement of activity and use of inhibitors. *Methods In Pharmacology* 6 (2013): 109-25.

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Comparison of Radiocolloid, Methylene Blue and Combined Methods for Detecting Sentinel Lymph Node for Axillary Staging in Breast Cancer Patients

Meme Kanserli Hastalarda Aksiller Evreleme Amaçlı İntraoperatif Sentinel Lenf Nosu Saptanmasında Radyokolloid Metilen Mavisi ve Kombine Yöntemlerin Karşılaştırılması

Muhammet Kadri Çolakoğlu[1], Yılmaz Özdemir, Gökhan Giray Akgül, Mehmet Ali Gülçelik

[1]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.67044

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmanın amacı sentinel lenf nodu saptanmasında radyonüklid ve metilen mevisi metotlarının başarı oranlarını karşılaştırmak ve meme kanseri bulunan hastalarda bu teknik veya teknik kombinasyonlarının başarı oranlarını değerlendirmektir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu prospektif çalışmada Şubat 2006 ve Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 287 meme kanseri hastası değerlendirilmiştir. Sadece metilen mavisi metodu uygulanan hastalara Grup I, sadece radyokolloid madde metodu uygulanan hastalara Grup II, hem metilen mavisi hem de radyokolloid madde uygulanan hastalara ise Grup II adı verildi. Hastalar gruplara rastgele olarak dağıtıldı. Her bir tekniğin başarı oranları ve toplam başarı oranları karşılaştırıldı.
BULGULAR: Tüm gruplar ele alındığında sentinel lenf nodu saptanmasında toplam başarı oranı %83,3 olarak hesaplandı Gruplara ayrı ayrı bakıldığında Grup I (tek başına metilen mavisi) için başarı oranı %80, Grup II (tek başına radyokolloid madde) için %84,9 ve Grup III (kombine grup) için %90.6 başarı oranı hesaplandı. İstatistiksel olarak Grup I ve Grup II arasında fark görülmezken (p=0,425) Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,05).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Vital boyaların ve radyoaktif koloidal maddelerin tek başına kullanımında sentinel lenf nodu saptanması başarı oranları yüksektir ancak metotlar kombine edildiğinde bu başarı oranı anlamlı şekilde artmaktadır.
Anahtar Kelimeler: Metilen mavisi, radyokolloid, sentinel lenf nodu biyopsisi, meme kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study to compare the success rates of radionuclide and methylene blue methods in detecting sentinel lymph nodes and evaluate the success rates of techniques or technique combinations in breast cancer patients.
METHODS: In this prospective study we evaluated 287 breast cancer patients referred to Ankara Oncology Training and Research Hospital between February 2006 and March 2010. Patients whom we performed methylene blue method alone was named as Group I, radiocolloid substance method alone as Group II and both methylene blue and radiocolloid method as Group III. Patients dispatched groups randomly. We calculated the overall success rate and success rates of each techniques seperately.
RESULTS: When considered for all groups overall sentinel lymph node detecting success rate was 83,3%. When considered for each group, success rate was 80% for group I (methylene blue alone group), 84,9% for group II (radiocolloid substance alone group) and 90,6% for group III (combined group). Statistically there was

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

no difference between group I and group II (p=0,425) but there was a statistical difference between group I and group III (p<0,05).
DISCUSSION and CONCLUSION: The usage of vital dyes and radioactive colloidal substances alone has high success rates but combined method increases the success rate obviously.
Keywords: Methylene blue, radiocolloid, sentinel lymph node biopsy, breast cancer.

INTRODUCTION

Theoretically, sentinel lymph node is the first node that takes the lymphatic flow of the breast and it is conceivable that tumor cells that break apart from the normal breast tissue first appear in this node by this lymphatic flow. Sentinel lymph node that is negative for tumor cells reflect that remainder axilla is tumor free too and surgeon avoid for unnecessary dissection for reducing morbidity. From the first reports of Guiliano in 1994, currently sentinel lymph node biopsy replace standard axillary dissection in clinically axillary negative breast cancer patients.

There are some methods that help to detect axillary sentinel lymph node intraoperatively. Beside the vital dyes like isosulfan blue, methylene blue and patent blue dye, there are various pharmaceutics that makes lymph nodes visible and helps to detect them easily. Each of this methods have different success rates of detecting sentinel lymph nodes, moreover with combination of some methods this rates can be increased.

In this study we compared the success rates of radionuclide and methylene blue methods in detecting sentinel lymph nodes and evaluate the success rates of techniques or technique combinations in breast cancer patients referred to surgical clinic of Ankara Oncology Training and Research Hospital.

MATERIAL and METHODS

In this prospective study we evaluated 287 breast cancer patients referred to Ankara Oncology Training and Research Hospital between February 2006 and March 2010. We performed breast conserving surgery and sentinel lymph node dissection to predict axillary involvement. We performed three different methods to detect sentinel lymph nodes intraoperatively; methylene blue, radiocolloid substance and combined method, and evaluate the success rates of them.

We formed three different groups that we performed three different sentinel lymph node detecting method. Patients whom we performed methylene blue method alone was named as Group I, radiocolloid substance method alone as Group II and both methylene blue and radiocolloid method as Group III. Patients dispatched groups randomly. We calculated the overall success rate and success rates of each techniques seperately. Success rates are evaluated according to patient age, menopausal status, location of tumor in breast, tumor size and grade, and primary biopsy method performed.

Preoperative pathologic diagnosis of patients established by excisional, incisional or tru-cut biopsy. Patients with proved breast cancer hospitalized and investigation for distant metastasis applied. Written consent obtained from all suitable patients for breast conserving surgery. Datas like patient age, menopausal status, location of tumor in breast, tumor size and grade, and primary biopsy method performed were recorded.

All operations performed under general anesthesia and three different methods beforementioned performed for detecting sentinel lymph node. In only methylene blue performed group I, 1% 4-6cc methylene blue solution applied periareolar and peritumoral before surgical procedure started and all applications performed subdermal. In patients who had exicisional biopsy cavity, we applied the solution around, not inside, the cavity. Following injection we waited for 10 minutes and after that search the blue painted lymph node in axillary region. In only radiocolloid performed group II, 1 mCi Tc-99m nanocolloid applied peritumoral and/or intradermal, 4-12 hours

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

before surgery. We performed lymphoscintigraphy to all patiens preoperatively to determine involvement of lymph node. After admission of radioactive substance we search the sentinel lymph node with the help of gamma probe in the axillary region. In the combined group, group III, we performed both of these methods at the same time.

We calculated the success rates of each group and compared these results with variables like patient age, menopausal status, tumor location and size, tumor grade and primary biopsy method performed.

Statistical calculations were performed using SPSS for Windows V16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). To determine the differences between groups we used One-Way ANOVA test. Chi-square and Fisher's Exact Chi-square tests are used for comparing qualitative datas. The level of significance was set at $p< 0.05$.

RESULTS

Two hundred and eighty seven patients operated because of breast cancer between February 2006 and March 2010 are included to study. All of the participants were women. Patients are included to three different groups that we performed three different sentinel lymph node detecting methods. There were 170 patients in Group I (methylene blue group), 53 patients in Group II (radiocolloid group) and 64 patients in Group III (combined group).

Mean patient age was 50,2 years (26-79). There were 43 patients under age 40 (14,9%), 109 patients between 40-50 (37,9%) and 135 patients over 50 years old (47%). Forty-eight percent of all participants (n=139) were premenopausal. In preoperative period we performed excisional biopsy to 215 patients (74,9%), incisional biopsy to 32 (11,1%), tru-cut biopsy to 24 (8,3%) and fine needle aspiration biopsy to 16 (5,5%). According to location of tumor, 210 (73,1%) was in upper outer quadrant (UOQ), 34 (11,8%) was in upper inner quadrant (UIQ), 23 (8%) was in lower outer quadrant (LOQ) and 20 (6,9%) was in lower inner quadrant (LIQ). Seventy-three (25,4%) patients had T1, 165 (57,4%) had T2 and 49 (17,2%) had T3 tumor. Fifty-six (19,5%) patients had grade I, 140 (48,7%) had grade II and 91 (31,7%) had grade 3 tumor. According to patient age, menopausal status, primary biopsy method, tumor location, size and grade there were no statistical differences between three groups (Table 1).

When considered for all groups overall sentinel lymph node detecting success rate was 83,3%. (Table 2) We detected at least 1 sentinel lymph node in 239 of 287 patients and could not find any node in 48 (16.7%) patients. When considered for each group, success rate was 80% for group I (methylene blue alone group), 84,9% for group II (radiocolloid substance alone group) and 90,6% for group III (combined group). Statistically there was no difference between group I and group II (p=0,425) but there was a statistical difference between group I and group III (p<0,05).

According to patient age, success rate for under 40 age population was 79% (n=34), for 40-50 age was 83,4% (n=91) and for over 50 age was 84% (n=114). There was no statistical difference of success rate between three groups according to age (p=0.72). Also success rate for premenopausal group was 84% (n=117) and postmenopausal was 82,4% (n=122). There was no difference between three groups for success rate according to patients menopausal status (p=0.24).

The overall success rate for patients who had excisional biopsy primarily was 83,7% (n=180). This rates were 78,1%, 83,3% and 87,5% for incisional, tru-cut and fine needle aspiration biopsy respectively. There was no statistical difference for success rate according to primary biopsy method overall but between three groups combined group is

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

statistically superior than the other groups (Table 3).

The overall success rates were 84,7%, 70,5%, 82,6% and 90% for UOQ, UIQ, LOQ and LIQ tumors respectively. For UOQ tumors there were no statistical difference between three groups but success rates increase for the other locations of the breast for combined group (Table 4).

The overall success rates were 80,8%, 86% and 85,7% for T1, T2 and T3 tumors. Combined method is statistically better for all tumor sizes (93,3%, 92,1% and 90,9% respectively). According to tumor grade, overall success rates were 80,3%, 82,1% and 86,8% for grade I-II and III tumors respectively. There was no statistical difference for success rate according to tumor grade between three groups.

Table 1. Patient characteristics and distribution by groups

	Group I (170) n(%)	Group II (53) n(%)	Group III (64) n(%)	Total (287) n(%)	p Value
Age					
Age<40	26(15,2)	8(15)	9(14)	43(14,9)	
40≤Age<50	65(38,2)	18(33,9)	26(40,6)	109(37,9)	0,969
Age≥50	79(46,4)	27(50,9)	29(45,3)	135(47)	
Menapause					
Premenopausal	81(47,6)	26(49)	32(50)	139(48,4)	0,739
Postmenopausal	89(52,3)	27(50,9)	32(49)	148(51,5)	
Biopsy Method					
Excisional	125(73,5)	37(69,8)	53(82,8)	215(74,9)	
İncisional	26(15,2)	1(1,8)	5(7,8)	32(11,1)	0,048
Tru-cut	8(4,7)	11(20,7)	5(7,8)	24(8,3)	
Fine needle aspiration	11(6,4)	4(7,5)	1(1,5)	16(5,5)	
Tumor Location					
Upper Outer Quadrant					
Upper Inner Quadrant	121(71,1)	39(73,5)	50(78,1)	210(73,1)	
Lower Outer Quadrant	21(12,3)	8(15)	5(7,8)	34(11,8)	0,474
Lower Inner Quadrant	14(8,2)	2(3,7)	7(10,9)	23(8)	
	14(8,2)	4(7,5)	2(3,1)	20(6,9)	
Tumor Size					
T1	44(25,8)	15(28,3)	14(21,8)	73(25,4)	
T2	91(53,5)	36(67,9)	38(59,3)	165(57,4)	0,8
T3	36(21,1)	2(3,7)	11(17,1)	49(17,2)	
Tumor Grade					
Grade1	34(20)	11(20,7)	11(17,1)	56(19,5)	
Grade2	84(49,4)	26(49)	30(46,8)	140(48,7)	0,765
Grade3	52(30,5)	16(30,1)	23(35,9)	91(31,7)	

Table 2. Sentinel lymph node finding success rates according to groups

	Group I (170) n (%)	Group II (53) n(%)	Group III (64) n(%)	Total (287) n(%)
SLN Detected	136(80)	45(84,9)	58(90,6)	239(83,3)
SLN Not Detected	34(20)	8(15)	6(9,3)	48(16,7)

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. The success rates of methods according to primary biopsy method

	Methylene Blue (Group I)	Radiocolloid (Group II)	Combined (Group III)
Excisional Biopsy	%80,8	%86,4	%88,6
Incisional Biopsy	%73	%100	%100
Tru-cut Biopsy	%75	%81	%100
Fine Needle Aspiration Biopsy	%90,9	%75	%100

Table 4. The success rates of methods according to tumor location

	Methylene Blue (Group I)	Radiocolloid (Group II)	Combined (Group III)
Upper Outer Quadrant	%83,4	%84,6	%88
Upper Inner Quadrant	%57,1	%87,5	%100
Lower Outer Quadrant	%71,4	%100	%100
Lower Inner Quadrant	%92,8	%75	%100

DISCUSSION

In this study we evaluated the success rates of three different sentinel lymph node detecting methods and factors that can effect these rates. Two hundred-eighty seven patients divided into three groups randomly and we performed methylene blue in group I, radiocolloid in group II and both in group III for detecting sentinel nodes. Accordingly, success rate for methylene group was 80%. Some researchers disapprove methylene blue for its small particle size but there are many records in the literature that rebut this.[1] Koller and colleagues[2] reported 98%, Simmons et al.[3] 90%, Chen et al.[4] 75%, Yu et al.[5] 97%, Nour A[6] 91,1% and Wang et al [7] 83,8% success rates with methylene blue. The result of 80% in this study suits with literature.

The technique with methylene blue is time consuming and can be challenging for the surgeon. To simplify this, different methods emerges. Applying radiocolloid substances with gamma probe and lymphoscintigraphy, raised the success rates in the literature. In this study success rate of radiocolloid alone was 84,9%. Krag and colleagues acquired 82% success rate in his study regarding 18 patients, with Tc 99m sulphide colloid and gamma probe.[8] This technique seems easier and less time consuming than methods with vital dyes. Pijpers et al. showed 97.8% success rate with Tc 99m colloid albumin in 1997.[9] They concluded that methods with radioactive colloidal substances are better and easier than methods with vital dyes for determining sentinel lymph node. In the same year Veronesi et al. acquired 98% success rate with radiocolloid alone.[10] Gulec et al. showed 94% success rate with Tc 99m sulphide colloid alone and concluded that radiocolloid method is less time consuming than vital dye methods.[11] In Dunnwald's study with 93 patients, the rate was 85%.[12] Whether this technique seems successful, the differences of rates between reports are due to radioactive substance used, its activity, its injection volume and location of injection. Indeed, these rates are better than vital dyes despite differences.

In 1995 Pijpers et al. suggested that success rates could be raised with combining vital dye and radiocolloid methods in malign melanoma patients.[13] In 1998 Cox and colleagues confirmed this result for breast cancer in their guideline study. In their study they found sentinel lymph node in 440 of 466 patients (94.4%) with combined method and concluded that combined method is superior.[14] Liberman et al. suggested that combined method is superior than methods alone with their success rate of 91%.[15] Such as our study, in 1999 Hill divided 500 patients into three groups and show 80%, 85% and 93% success

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

rates for blue dye, isotope and combined group respectively.[16] These numbers suits with this study.

In our study we also evaluated the factors that can effect determining location of the sentinel lymph node. As for that, we compared age, menopausal status, tumor location, grade, size and primer biopsy method. In EORTC 10981-22023 AMAROS study, 1953 patients were suitable for sentinel node biopsy. The success rate was 97%. They indicate once again that combined method is better than the methods used alone. They suggested that factors effect these rates are age, pathologic tumor size, tumor histology, year of the procedure and method used.[17]

There are some reports suggesting that sentinel lymph node determining rate decrease with increasing age. McMasters and colleagues[18] suggest that success rates significantly decreases age over 50, Chakera et al.[19] age over 56 and Chagpar et al.[20] age over 60 in his study with 4151 patients. This can be due to increase of axillary fat tissue with age and decrease of lymphatic flow.[21] Also the increase of fat tissue in lymph nodes with age can decrease approaching of vital dyes or radiocolloid substances.[22] Similarly, in AMAROS study, they observed decrease of success rate over 70 years old but the highest rates were between 50-69 age group. In our study success rate of patients over 50 years old was higher than younger ones. This can be due to difference of age ranges from other studies and less number of young population in the study. Also it is known that body mass index could change these rates but it is not questioned in our study. Menopausal status can effect the rate as the same reasons as age. Koizumi et al, concluded that factors that effect involvement of radioactive substance in sentinel lymph node are body mass index, age and menopausal status.[23] In our study there was no difference between groups according to menopausal status.

In the literature there are some reports suggesting that primer biopsy method, even excised tissue volume, could effect sentinel lymph node detecting.[22] Miner TJ et al. suggest that primer biopsy method has no effect on sentinel lymph node.[25] Such as in 2006 Marchal F et al. concluded the same result.[26] But in patients with exicisional biopsy performed previously, someone could expect that success rate must decrease because of the ruined lymphatic flow around the tumoral tissue. Krag D. et al. suggest that if sentinel node biopsy scheduled for the patient, exicisional biopsy must be avoided. In our study results of combined method were better than the methods alone, independent from primer biopsy method.

It is relatively more difficult to detect sentinel lymph node in inner quadrant tumors. It is because of masking internal mammary nodes with injection site. Also the long distance between inner quadrant tumors and axillary lymph nodes makes waiting for longer time for approaching of vital dyes or isotope to the nodes. Krag et al. showed that success rates are lower in inner quadrant tumors independent from sentinel node detecting technique. Ahrendt et al suggest the same result and they concluded that success rate of inner quadrant tumors are lower independent from body mass index and age but success rate of outer quadrant tumors are dependent to them.[26] When radiocolloid substance applied, radioactivity could make it hard to search for sentinel node in axilla for upper outer quadrant. Cody HS et al. suggest that blue dye method alone is superior than radiocolloid method for upper outer quadrant tumors.[27] Morrow et al. suggest that the highest success rate for sentinel lymph node is obtained from upper outer quadrant tumors.[28] In our study we concluded that combined method is superior than methods used alone independent from tumor location. In metylene blue group, best success rate was in lower inner quadrant but

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

this can be due to less number of patient in that group.

Marchal F et al showed that tumor size has no effect on detecting sentinel lymph node. Ahrendt and Morrow suggest the same result in their studies. But all of the researchers are agreed that success rates decrease in non-palpable tumors. In our study overall success rates did not change according to tumor size but combined method was superior in all tumor sizes.

Increase of tumor grade is corelated with increase in number of metastatic nodes. In the existence of metastatic lymph nodes, lymphatic blockade of tumor cells does not let dye or radiocolloid flow. For this reason theoretically someone could expect that sentinel lymph node success rate must decrease while tumor grade increase. Hence, Marchal et al suggest that success rates are lower in lower grade patients. On the top of it, in our study success rates increase while tumor grade increase too. These results are ineffective and multivariate analyses must be done.

In any case, the usage of vital dyes and radioactive colloidal substances alone has high success rates, factors like primary biopsy method, patient age, tumor location, tumor size and grade causes inadequacy and the usage of both methods together (combined method) seems to resolve this inadequateness. Combined method increases the success rate obviously. Also leading of radioactive substance to target directly and visibility of vital dyes macroscopically are shortening the process and making it easier.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody H. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. J Am Cancer Soc 1999;188:545-59
2. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer – has the time come? Eur J Surg Oncol 1998;24:166-68
3. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. Breast J. 2001;7(3):181-3
4. Chen J, Wang H, Zhang H. Detection of sentinel lymph node in patients with breast cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2002; 40(3):164-7
5. Yu JC, Hsu GC, Liu YC, Sheu LF, Li SH, Chao TY. Sentinel node biopsy in early breast cancer in Taiwan. World J Surg 2002;26:1365-9.
6. Nour A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. Breast J. 2004;10(5):388-91
7. Wang S, Liu XA, Zhao J, Geng Q, Liu LJ. The study on sentinel lymphatic channels by using methylene blue in breast cancer patients. Zhonghua Wai Ke ZaZhi 2006;44(11):748-50
8. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2: 335-9, 1993.
9. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. J Nucl Med. 1997;38(3):366-8
10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997;349(9069):1864-7
11. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafani AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. J Nucl Med. 1998;39(8):1388-93
12. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Eary JF. Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. J Nucl Med Technol. 1999;27(2):106-11.
13. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. Eur J NucÃMed 1995:22:1238-1241.
14. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

patients with breast cancer. Ann. Surg. 1998;227(5):645-51.

15. Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI, Dershaw DD. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. Radiology 1999;211(3):835-44.

16. Hill Ad, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg. 1999;229(4):528-35.

17. Starver ME, MEijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijl JH, Westenberg HA, vander Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Ann Surg Oncol. 2010;17(7)1854-61.

18. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol. 2000;18:2560–6.

19. Chakera AH, Friis E, Hesse U, et al. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:286–93.

20. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. Surgery. 2005;138:56–63.

21. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J. 2002;8:88–91.

22. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998;339:941–6.

23. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Tanaka K, Yoshimoto M, Makita M, Sakamoto G, Kasumi F, Ogata E. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. Nucl Med Commun.2003;24(6):663-70.

24. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentineş lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. Am Surg 1999;65(6)493-8.

25. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, LEroux A, Verhaeghe JL, Guillemin F. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. World J Surg. 2006;30(1)55-62.

26. Ahrendt GM, LAud P, Tjoe J, Eastwood D, Walker AP, Otterson MF, Redlich PN. Does breast tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy? J Am Coll Surg. 2002;194(3):278-84.

27. Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann Surg Oncol. 2001;8(1)13-9.

28. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. Surgery 1999;126:714-722.

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Percutaneous Nephrolithotomy in Supine Position: A Single Center Experience

Supin Pozisyonda Perkütan Nefrolitotomi: Tek merkez deneyimi

Erdem Öztürk[1], Taha Numan Yıkılmaz[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 06.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.61587

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Perkütan nefrolitotomi (PNL), böbrek taşlarının tedavisinde sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. PNL genellikle pron pozisyonda yapılamasına rağmen pozisyonel bazı dezavantajlar göz önüne alınarak supin pozisyonda PNL geliştirilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde supin posizyonda yapılan PNL sonuçlarımızın sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Kasım 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında böbrek taşı nedeniyle supin pozisyonda PNL yapılan 74 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, ortalama taş boyutu, operasyon süresi, floroskopi süresi, hospitalizasyon süresi, taşsızlık oranları ve cerrahi sonrası komplikayonlar kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın 46'sı erkek, 28'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 52±14.6 olarak hesaplandı. Ortalama taş boyutu 2.4±0.62 cm idi. Ortalama operasyon süresi 58.7±19.24 dk, floroskopi süresi 3.61±1.35 dk, ortalama hospitalizasyon süresi ise 2.9 (1-6) gün olarak saptandı. Hasta serimizdeki taşsızlık oranı %86.48 olarak hesaplandı. Takiplerde komplikasyon izlenme oranı ise %6.7 olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Böbrek taşı tedavisinde supin PNL yüksek taşsızlık oranları ile etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Hasta ve cerrah konforu, işlem sırasında üretral girişim yapılabilmesi ve kabul edilebilir anestezik riskleri ile PNL cerrahilerinde supin posizyon tercih edilebilecek bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Supin pozisyon, Perkütan nefrolitotomi, taşsızlık oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) is a widely used treatment choice for renal stones. Usually, PNL has been performed in prone position but due to some disadvantages of this pozisiton supine PNL has been described. In this study, we aimed to present the outcomes of PNL applied in supine position in our clinic.

MATERIAL and METHODS: Retrospective data was collected on 74 patients underwent PNL in supine position between November 2016 and June 2018. Patients' demographics, stone size, operation time, fluoroscopy time, hospitalization time, stone free rates and complications were collected.

RESULTS: Fourty-six men, twenty-eight women underwent supine PNL with a mean stone size of 2.4±0.62 cm. The mean age of the patients were 52±14.6 years. The mean operation, fluoroscopy and hispitalization time were 58.7±19.24 min, 3.61±1.35 min and 2.9 (1-6) days, respectively. The stone free rates among 74 patients was 86.48%. During the follow-up period, the total complication rate was 6.7%.

DISCUSSION and CONCLUSION: For treatment of kidney stone supine PNL is a safe and effective procedure with high stone free rates. Supine position can be preferred in terms of patient and surgeon comfort, allowing urethral Access during the surgery and acceptable anesthetic risks.

Keywords: Supine Position, Percutaneous nephrolithotomy, stone free rate

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Perkütan nefrolitotomi (PNL) operasyonu hem Avrupa Üroloji Birliği (EAU) hem de Amerika Üroloji Derneği (AUA) derneği kılavuzlarında 2 cm üstündeki böbrek taşlarının ve 2 cm altında ESWL dirençli böbrek taşlarının tedavisinde birinci basamak tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (1,2). 1955 yılında Goodwin ve arkadaşları (3) bir hastada pron posizyonda renal kasesi tanımlamışlar, ve sonrasında ilk PNL operasyonu 1976 yılında Fernström ve arkadaşları (4) tarafından başarıyla uygulanmıştır. Zaman içerisinde minyatürize olan aletler ve taş kırma ekipmanlarındaki teknolojik gelişimlerle birlikte günümüzde PNL yüksek başarı oranları ve düşük komplikasyon oranları ile dünya genelinde sıklıkla yapılan güvenli bir cerrahi girişim olmuştur.

Her ne kadar pron pozisyonda yapılan PNL'nin başarı oranları yüksek olsa da hastaların supin pozisyonda üreteral katater takılımını takiben pron pozisyona geçişin anestezi altında yapılmasına bağlı olası riskler, hemodinamik değişiklikler, olası kardiyak sorunlarda müdahalenin gecikmesi gibi zorluklar cerrahları farklı pozisyonaların araştırılmasına yönlendirmiştir. İlk kez 1987 yılında Valdivia ve arkadaşları (5) supin pozisyonda PNL operasyonunu tanımlamışlardır. Kardiyovasküler stabilitenin daha iyi korunması, pozisyon değişimi olmaması nedeniyle cerrahi sürenin kısalması ve modifiye olan pozisyonel tekniklerle eş zamanlı üretral akses yapılabilmesi gibi avantajları sayesinde birçok cerrah tarafından kullanımı yaygınlaşmıştır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde yapılan supin PNL sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Kasım 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında böbrek taşı nedeniyle supin pozisyonda PNL yapılan 74 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Bütün hastalara cerrahi öncesi rutin laboratuar testleri yapıldı. Preoperatif dönemde hastalar taş lokalizayonu ve boyutu açısından düşük doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet ortalama taş boyutu, operasyon süresi, floroskopi süresi, hospitalizasyon süresi, taşsızlık oranları ve cerrahi sonrası komplikayonlar kaydedildi.

Cerrahi teknik

Preoperatif profilaksi amacıyla 1x2 gr seftriakson intravenöz olarak uygulanan, posterior aksiller çizgisi, iliak kresti ve 12. kotu kalem yardımıyla belirlenen hastalara genel anestezi verildi. Hastalar Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu verildi (6). Bu pozisyonda tanımlandığı gibi hastnın taşla ipsilateral alt ekstremitesi ekstansiyona, kontralateral ekstremitesi abdüksiyon ve fleksiyona alındı. Cerrahini yapılacağı bölge lomber bölge silikon yastıklar yardımıyla yaklaşık olarak 20 derece yukarı kaldırıldı. İpsilateral üst ekstremite göğüs kafesini çaprazlayarak karşı tarafa doğru uzatıldı ve tespit edildi. Pozisyon verilmesini takiben sistoskopi ile taşın bulunduğu tarafa açık uçlu üreter katateri takıldı. Retrograd pyelografi çekilerek giriş yapılacak tract belirlendi ve posterior aksiller çizginin önüne geçilmeksizin renal akses sağlandı. Amplatz dilatatörler (Microvasive/Boston Scientific, Natick, MA) yardımı ile dilatasyon yapıldı ve 26 fr nefroskop (Karl Storz) ile toplayıcı sisteme girildi. Taşlar pnömotik ve/veya ultrasonic litotriptörle kırılarak dışarıya alındı. Cerrahiyi sonlandırmadan önce toplayıcı system ve ureteral pasaj antegrad pyelografi ile control edildi. Hastalara 14 fr perkütanöz mallekot nefrostomi yerleştirilerek işleme son verildi. Operasyon süresi perkütan iğnenin girişi ile nefrostomi tüpünün yerleştirilmesi arasındaki süre olarak alındı.

Postoperative 1. günde hastalara direct üriner system grafisi çekildi ve rezidüel taş açısından değerlendirildi. Hastaların hemogram, üre ve kreatinin değerleri takip edildi. Nefrostomi katateri çekilmeden önce antegrad piyelografi çekildi. Ekstravasyonu olmayan ve mesaneye opağın geçişinin görüldüğü hastalarda nefrostomi katateri çekildi. Giriş traktından idrar kaçağı kesilen hastalar taburcu edildi. Cerrahi sonrası 1. ayda kontrole çağırılan hastalar taşsızlık açısından BT veya ultrasonografi ile tekrar değelendirildi. Taşsızlığın sağlandığı veya 4 mm altında rezidüel fragman izlenen hastalarda prosedür başarılı olarak değerlendirildi.

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın 46'sı (%62,1) erkek, 28i (%37.9) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 52±14.6 olarak hesaplandı. Ortalama taş boyutu 2.4±0.62 cm olarak saptandı. Tüm hastalara tek akses yapıldı. Tüm girişler floroskopi altında yapıldı. Peruktan iğne girişi ile nefrostomi kataterinin takılması arasındaki süre operasyon zamanı olarak alındığında ortalama süre 58.7±19.24 dk olarak bulundu (Tablo 1). Cerrahi boyunca ortalama floroskopi süresi 3.61±1.35 dk idi. İşlem bitimini takiben antegrad piyelografi çekilen hastalara perkütan mallecot nefrostomi takılarak işlem sonlandırıldı.

Tablo 1. Supin PNL vakalarının verileri

	Supin PNL (n=74)
Cinsiyet -Kadın -Erkek	 28 (%37.9) 46 (%62.1)
Yaş (yıl)	52±14.6
Taş boyutu (cm)	2.4±0.62
Cerrahi süre (dk)	58.7±19.24
Floroskopi süresi (dk)	3.61±1.35
Hospitalizasyon süresi (gün)	2.9 (1-6)
Taşsızlık oranı	%86.48
Komplikasyon -Transfüzyon -Komşu organ yaralanması	 %6.7 %0

Ortalama hospitalizasyon süresi 2.9 (1-6) gündü. Nefrostomi katateri 18 (%24.3) hastada postoperatif ilk gün alınırken 52 (%70.2) hastada postoperatif 2. gün, 4 (%5.4) hastada ise postoperatif 3. gün alındı. Hiçbir hastada kolon veya komşu organ yaralanması görülmedi. 5 (%6.7) hastada postoperatif kan transfüzyonu gerektiren hemogram düşüklüğü izlendi. Operasyon sonrası çekilen direkt üriner sistem grafisi görüntülerine göre 64 hastada taşsızlık sağlandığı görüldü ve taşsızlık oranı %86.48 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Üriner sistem taş insidansı coğrafik, iklimsel, etnik, diyet eve genetik faktörlere göre değişiklik göstermekle birlikte, batı toplumlarında hayat boyu ürolithiasis görülme sıklığı erkeklerde %12, kadınlarda ise %6'dır (7). Günümüzde büyük taşların tedavisinde peruktan nefrolitotomi halen standart prosedür olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir. 1976 yılında ilk defa pron pozisyonda yapılan bu cerrahi uzun süreler pron pozisyonda yapılmış bunun taşa en güvenli ulaşım olduğu düşünülmüştür (4). 1987 yılında suppin pozisyonun tanımlanmasına, pron pozisyon bilinen zorluklarına ve risklerine rağmen dünya genelinde birçok ürolog tarafından etkin ve güvenli olarak uygulanmaktadır. 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. 2010 yılında İngiliz Üroloğlar Birliği (BAUS) tarafından yapılan bir çalışmada cerrahların sadece %6'sı supin pozisyonu tercih ettiği belirtilmiştir (8). Enüroloji Derneği tarafından 2011yayımlanan bir çalışmada ise dünya genelinde supin pozisyon tercihinin %20'lerde olduğu vurgulanmıştır (9). Bu veriler supin pozisyonun giderek yaygınlaştığını göstermektedir.

Valdivia ve ark. (5) 1987 yılında supin poziyonda renal aksesi tanımladıktan sonra 1998 yılında 557 hastalık serilerini yayınlamışlardır (10). Sonrasında birçok çalışmada supin ve pron repkütan gerek başarı gerekse avantaj ve dezavantajları açısından karşılaştırılmıştır.

Wu ve arkadaşları (11) tarafından yayınlanan bir metaanalize 1469 supin pozisyon cerrahisi ile 4837 pron pozisyon cerrahisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Supin pozisyonda taşsızlık oranı %82,4 iken pron pozisyonda %82.1 olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı vurgulanmıştır. Komplikasyon oranları da benzer olarak raporlanan iki pozisyon arasındaki en önemli farkın cerrahi süre olduğu bulunmuştur. Supin pozisyonda cerrahi süre 65±15 dk iken pron pozisyonda 90±15 dk olarak bulunmuştur. Liu ve arkadaşları (12) tarafından 2010 yılında yayınlanan başka bir metaanalizde ise iki pozisyon arasında taşsızlık oranı, transfüzyon gereksinimi, komplikasyon izlenme, ateş açısından herhangi bir fark saptanmazken supin pozisyonda cerrahi sürenin daha kısa olduğu vurgulanmıştır. Her iki metaanaliz sonucunda da pron ile supin pozisyon arasında taşsızlık ve komplikasyon oranları açısından herhangi bir üstünlük olmadığı fakat supin pozisyonda cerrahi sürenin daha kısa olduğu sonucuna

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

varılmıştır. Bu bilgilerinin aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Astroza ve arkadaşları (13) tarafından yapılan bir çalışmada pron pozisyonda yapılan 1079 hastanın verileri supin pozisyonda yapılan 232 hastanın verileri ile karşılaştırılmıştır. Hem cerrahi süre hem de taşsızlık oranı pron pozisyonda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu verilerin cerrahların pron pozisyondaki deneyimlerine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ülkemizden bu konuda yapılan ve tek cerrahın deneyimlerinin yayınladığı bir çalışmada 39 supin PNL hastası ile 48 pron PNL hastası karşılaştırılmış ev taşsızlık oranları açısından iki grup anlamlı fark bulunmamıştır. Her ne kadar literatürde aksini iddia eden çalışmalar olsa da geniş serilerin dahil edildiği metaanalizlerde de saptandığı üzere genel görüş, iki pozisyon arasında taşsızlık oranları ve komplikasyon görülme sıklığı açısından fark olmadığı yönündedir. Biz de kliniğimizde bu çalışmalar ışığında 2016 yılından beri supin PNL'yi tercih etmekteyiz.

Bizim serimizde elde ettiğimiz taşsızlık oranımız %86.48 olup literatürdeki verilerle uyumludur. Cerrahi süremiz 58.7±19.24 dk olarak hesaplanmış olup bu verinin de literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Artan cerrahi tecrübelerimizle başarı oranlarımız yükseleceği, cerrahi süremizin ise düşeceği görüşündeyiz.

Kullanımı giderek yaygınlaşan supin PNL'nin güvenilirliği de bir çok çalıma tarafından incelenmiştir. Wu ve arkadaşlarının (11) metaanalizinde transfüzyon ornları supin PNL için %8.8, pron PNL için %4.3 olarak saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızdaki 5 (%6.7) hastada tranfüzyon gereksimi olmuştur ki oranımız literatür ile uyumludur.

Kolon yaralanması PNL'nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Preoperatif dönemde supin pozisyonda çekilen BT ile cerrahiye alınan hastalar pron pozisyona çevrildiğinde kolon retrorenal alana transpozisyone olabilmektedir. Bu konuda Hopper ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada 97 hastaya kolonun yer değişimini saptamak üzere hem supin hem pron posizyonda BT çekilmiştir. Supin pozisyonda %1.9 oranın da saptanan retrorenal kolon, pron çekilen BT'de %10'a çıkmıştır. Bu çalışma ışığında pron PNL planlanan hastalara operasyon öncesi değerlendirme sırasında çekilen BT'nin pron pozisyonda çekilmesi önerilse de bu bilginin günümüzde kullanımı kısıtlıdır. Literatürde işlem sırası kolon yaralanma oranı %0.5 olarak verilmesine rağmen (15) bizim serimizde hiçbir hastada kolon veya komşu organ yaralanması görülmemiştir.

Pron pozisyonda öncelikle litotomideki hastaya üreteral kataterin takılmasını takiben hasta pron pozisyona alınmaktadır. Pron pozisyona alınan hastada sonrasında üretral herhangi bir giriş yapmak mümkün değildir. Supin pozisyonda ise Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu sayesinde hastalara eş zamanlı üretral girişimler yapılabilmektedir (16,17). Özellikle farklı kalikslerde taşları olan ve PNL ile ulaşılamayan taşlarda flexible üreterorenoskop yardımıyla kalan taşların kırılması hasta açısından önemli bir avantajdır. Sağlanan aksesin prone pozisyondakine kıyasla daha yatay ve aşağıya eğimli olması da toplayıcı sistemde düşük basınç oluşmasına ve bu sayede taş kırılması sonrası oluşan küçük fragmanların kendiliğinden dışarı çıkmasına yardımcı olmaktadır (18). Bu iki avantaj sayesinde rezidü taş saptanma oranı azalmakta taşsızlık oranı ise artmaktadır.

Operasyon sürelerinde kısalma ve buna bağlı daha az miktarda anestezik madde kullanılması supin pozisyonda olası kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır. Hasta repozisyonuna gerek kalmaması nedeniyle pron pozisyona geçerken görülebilecek olası yaralanmalarında önüne geçilmektedir. Supin pozisyonun sadece hasta için değil cerrah açısından avantajları mevcuttur. Renal aksesin tamamlanmasını takiben cerrahın operasyona oturur pozisyonda devam edebilmesi cerrahın konforu açısından önemlidir (17). Bizim klinik pratiğimizde de birçok hastada akses sağlanmasını takiben cerrahiye oturur pozisyonda devam edilmektedir.

SONUÇ

Supin pozisyonda PNL; eş zamanlı üreterorenoskopik girişime imkan sağlayan, ameliyat süresini önemli ölçüde kısaltan, anestezik açıdan kardiyovasküler ve ventilatuar avantajlar sağlayan bir yöntemdir. Pron pozisyona kıyasla benzer etkinlik ve güvenilirlik ile daha yaygın kullanılmasını önermekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

REFERANSLAR

1. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol 2007;178:2418- 34.
2. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Galluci M. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol 2001;40:362-71.
3. Goodwin WE, Casey WC, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J Am Med Assoc 1955;157:891-4.
4. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976;10: 257-9.
5. Valdivia Uria JG, Lanchares SE, Villaroya RS, Taberner LJ, Abril BG, Aranda Lassa JM, et al. Percutaneous nephrolithectomy: simplified technic (preliminary report). Arch Esp Urol 1987;40:177-80.
6. Hoznek A, Rode J, Ouzaid I, et al. Modified supine percutaneous nephrolithotomy for large kidney and ureteral stones: technique and results. Eur Urol 2012;61:164-70.
7. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int. 2003;63:1817-1823.
8. Armitage J, Irving S, Burgess N. Percutaneous Nephrolithotomy in the United Kingdom: Results of a Prospective Data Registry. Eur Urol. 2012; 61(6): p. 1188-93.
9. De la Rosette J, Assimos D, Desai M, et a l. The Clinical Research Office of the Endourological Society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endouro. 2011; 25(1): p. 11-17.
10. Valdivia Uría JG, Valle Gerhold J, López López JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. J Urol 1998;160:1975-8.
11. Wu P, Wang L, Wang K. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2011; 43: p. 67-77.
12. Liu I, Sheng S, Xu Y, Wei Q. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. J Endourol. 2010; 24: p. 1941-6.
13. 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 Ofice of the Endourology Society Study. Urology. 2013; 82: 1240-1244.
14. Hopper K, Sherman J, Luethke J, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiology. 1987 Feb; 162(2): p. 443-446.
15. Amón Sesmero JH, Del Valle González N, Conde Redondo C, et al. Comparison between Valdivia position and prone position in percutaneous nephrolithotomy. Actas Urol Esp 2008;32:424-9.
16. 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;54:1262-9.
17. Basiri A, Mohammadi Sichani M. Supine percutaneous nephrolithotomy, is it really effective? A systematic review of literature. Urol J 2009;6:73-7.
18. Ng MT, Sun WH, Cheng CW, Chan ES. Supine position is safe and effective for percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2004;18:469-74.

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Assessment of Volume Status with Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovaskuler riskin belirlenmesinde volüm durumunun rolü

Bahar Gürlek Demirci[1], Emre Tutal[2], Orhan Guliyev[2], Turan Çolak[2], Fatma Nurhan Ozdemir Acar[2], Siren Sezer[2]

[1]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18/04/2018 Dergiye Kabul Tarihi:30/04/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.89410

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kronik sıvı yükü hemodiyalize giren hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Bu çalışmada, hemodiyalize giren hastalarda biyoimpedans analizi (BİA) ile ölçülen sıvı yükü parametreleri ile sistolik, diyastolik kan basıncı, nabız dalga hızı (PWv) nabız basıncı, kardiyak indeks (CI) ve kardiyak output (CO) gibi hemodinamik parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Son dönem böbrek hastalığı tanısı ile en az üç aydır hemodiyalize giren ve medikal olarak stabil 100 hasta çalışmaya alındı. Biyoimpedans cihazı (BCM, Fresenius) ile yapılan vücut kompozisyon analizinde sistolik ve diyastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), yağsız doku indeksi (LTI), ekstraselüler sıvı volumü (ECW), intraselüler sıvı volumü (ICW), yağsız doku kütlesi (LTM) düzeyleri belirlendi. PWv, nabız basıncı (PP), CI, CO, sistolik basınç artışı (AIx) ve total vasküler direnç (TVR) nabız dalga hızı cihazı ile ölçüldü (Mobil-O-Graph).

BULGULAR: Ortalama yaş 47.5 ± 16.2 idi. Ultrafiltrasyon volumü ve hipervolemi sıklığı sistolik kan basıncı, ECW, ICW, VKİ, ($p<0.005$); PWv, CO, TVR, CI ve AIx ile pozitif korele ($p<0.001$), LTI ile ters orantılı saptandı ($p < 0.05$). Hipervolemi, prediyaliz serum sodyum düzeyinden bağımsızdı. PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I ve faz50 açısı PWV'nin belirleyicileri olarak saptandı ($p<0.005$). Sistolik kan basıncı, PP, CO, TVR, AIx, PWv, ECW, ICW ve E/I hipervoleminin belirleyicileri olarak saptandı ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda hipervoleminin nabız dalga hızı progresyonu, artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve vasküler direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, hipervolemi, biyoimpedans, arteryel sertlik

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic fluid overload is a common issue in patients undergoing hemodialysis. In present study, we aimed to investigate fluid volume parameters by bioimpedance analysis (BIA) and their relationship to hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, pulse wave velocity (PWv), PP, cardiac index (CI) and cardiac output (CO) in patients ongoing hemodialysis.

METHODS: One hundred end stage renal disease patients who were medically stable and undergoing dialysis treatment for at least 3 months were enrolled to the study. Body compositions were analyzed with the BIA technique (BCM, Fresenius) that estimates systolic and diastolic blood pressure, body mass index (BMI) lean tissue index (LTI), extracellular volume (ECW), intracellular volume (ICW), lean tissue mass (LTM) and phase angle levels. PWv, pulse pressure, CI, CO, systolic pressure augmentation (AIx) and total vascular resistance (TVR) were evaluated with PWv analysis monitor (Mobil-O-Graph).

RESULTS: The mean age was 47.5 ± 16.2. Ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with systolic blood pressure, ECW, ICW, BMI ($p<0.05$) and hemodynamic parameters as PWv, PP, CO, TVR, CI and AIx ($p<0.001$), and negatively correlated with LTI ($p <0.05$). PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I and phi50 were the predictors of pulse wave velocity ($p<0.05$). Systolic blood pressure, PP, CO, TVR, CI, AIx, PWv, ECW, ICW and E/I were the predictors of overhydration ($p<0.001$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Present study concluded that overhydration is associated with increased PWv, systolic blood pressure, PP and vascular resistance

Keywords: Hemodialysis, hypervolemia, biyoimpedance, arterial stiffness

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Cardiovascular disorders and hypertension are the leading causes of mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients (1). Hypervolemia is an independent risk factor for hypertension among end-stage renal disease (ESRD) patients (2). Thus adequate fluid management is one of the most important therapeutic goals of dialysis because volume overload in patients on MHD leads to increased cardiovascular morbidity and mortality (3) It is associated with left ventricular hypertrophy (2) protein energy wasting (PEW) (4) and inflammation (5). Protein-energy wasting, a condition of loss of muscle and visceral protein stores is a common complication and an important predictive factor for morbidity and mortality in ESRD patients. Incidence of PEW in MHD patients varies from 23% to 76% in different studies (6). Undernutrition, hormonal derangements, the dialysis procedure, uremic toxicity, oxidative stress and systemic inflammation may lead to MHD-related malnutrition (7). Several approaches based on clinical evaluation as history of weight loss, biochemical markers such as serum albumin, creatinine, lipid levels, body mass index (BMI) assessment and anthropometric measurements have been used to assess the PEW (8). BIA is a useful, simple, noninvasive technique for assessing body composition and its changes over time both in normal and CKD population (9)

Arterial stiffening is a progressive aging process that is accelerated by hypertension, metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis and renal disease (10). Pulse wave velocity (PWV) is a non-invasive measure of arterial stiffness and has a strong correlation with cardiovascular events and all-cause mortality (11). In present study, we aimed to investigate fluid volume parameters by bioimpedance analysis (BIA) and their relationship to hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, PWv, pulse pressure, cardiac index (CI) and cardiac output (CO).

MATERIALS and METHODS

Among 294 MHD patients, 100patients who were medically stable and undergoing dialysis treatment for at least 3 months were enrolled to the study. Exclusion criteria were as follows: acute infection, chronic inflammatory disease of unknown origin, recent surgery within 3 months or during follow-up, hospitalization, major cardiovascular events during follow-up, malignancy history and chronic liver disease.

Clinical and biochemical assessments

Serum concentrations of hemoglobin (Hb); creatinine; calcium (Ca), phousphorus (P), intact parathyroid hormone (PTH); alkaline phosphatase (ALP), total, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol; triglyceride (TG); serum albumin; C reactive protein (CRP) were determined from retrospective clinical records.

Anthropometric Measurements

After measurement of body weight and height; bioimpedance spectroscopy analysis (BIA) was measured with the Body Composition Monitor (BCM) from Fresenius Medical Care, Deutschland GmbH. Four electrodes were placed on the right hand and foot on the side contralateral to the arteriovenous fistula (if present), of supine patients. Two electrodes were dorsally placed on the hand in the metacarpophalangeal articulations and in the corpus, respectively, 5 cm apart.The pair on the foot was located in the metatarsophalangeal and in the articulation, 6 cm apart. Dry weight (DW), fat mass (FM), fat free mass (FFM), body mass index (BMI) and muscle mass (MM) were analyzed.

Pulse wave velocity (PWv) assessment

Pulse wave velocity is defined as the velocity of the arterial pulse for moving along the vessel wall. Pulse wave velocity along the aorta was measured by using two ultrasound or pressure sensitive transducers fixed transcutaneously over the course of a pair of arteries separated by a known distance: the femoral and right common carotid arteries. PWV was calculated from measurements of pulse transit time and the distance, according to the following formula: PWV (m/s)= distance (m)/transit time (s). Measurement of PWV values was conducted after abstinence from caffeine or smoking and after an overnight fast without intake of antihypertensive drugs. PWV was determined by using the SphygmoCor CvMs V9 system and values >7 m/s was

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

defined as increased. By this method we also calculate pulse pressure (PP), cardiac index (CI), cardiac output (CO), augmentation index (AI) and total vacular resistance (TVR). We achieved the data from retrospective records since we annually measure all patients post-dialysis PWv on the first day of year.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA). Normality of data was analyzed by using a Kolmogorov-Smirnov test. All numerical variables with normal distribution were expressed as the means ± standard deviations (SD), while variables with skew distribution were expressed as medians and interquartile range (IR). Categorical variables were expressed as percentages and compared by chi-square test. Normally distributed numeric variables were analyzed by independent samples t or One-Way ANOVA (Post-Hoc Tukey) tests. Skew distributed numeric variables were compared using the Mann-Whitney U and Kruskal Wallis tests. SpearmanR and Pearson Correlation tests were used for correlation analyses. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The mean age of study population was 47.5 ± 16.2 years. Demographic characteristics of patients were given in Table 1. Patients with volume overload were found to use significantly more antihypertensive medications (p:0.02). Forty two of patients were overhydrated at the time of study**.**

The mean values of ECW, ICW, BMI, LTI, LTM, PWv, PP, CO, TVR, CI, AI and phi50 were given in Table 2. The mean systolic blood pressure was 114 ± 20 mmHg, the mean diastolic blood pressure was 90.5 ± 25.6 mmHg. The median ultrafiltration volume was 2998.7 ± 1120.9 ml and overhydration frequency (OH%) were 0.4 ± 1.9. In correlation analysis,ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with systolic blood pressure, ECW, ICW, BMI ($p<0.05$) and hemodynamic parameters as PWv, PP, CO, TVR, CI and AIx ($p<0.001$); and negatively correlated with LTI ($p < 0.05$). In linear regression analysis PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I and phi50 were the predictors of pulse wave velocity ($p<0.05$). Moreover; systolic blood pressure, PP, CO, TVR, CI, AIx, PWv, ECW, ICW and E/I were the predictors of overhydration ($p<0.001$).

Table 1. Demographic characteristics of study population

Age (mean±SD, years)	47.5 ± 16.2
Gender	
Male (n) (%)	73 (56%)
Female (n) (%)	57 (44%)
Duraton of dialysis (mean±SD, years)	9.1 ± 5.4
CKD etiology (n) (%)	
Diabetes Mellitus	32 (24%)
Hypertension	19 (14%)
Glomerulonephritis	17 (13%)
PKD	7 (5%)
Others	55 (44%)
Body weight (kg)	68.8±15.4
BMI (kg/m^2)	25.4±4.3
Abbrevations;CKD; chronic kidney disease, PKD; policyctic kidney disease, BMI; body mass index	

DISCUSSION

Present study demonstrate an association between overhydration with arterial stiffness and other hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, pulse wave velocity, pulse pressure, cardiac index and cardiac output.

Hypervolemia is one of the most important factor that results in higher levels of blood pressure in patients with chronic kidney disease. Present study showed that overhydrated patients have increased both systolic and diastolic blood pressures. Paglialonga et al. detected significant correlation between overhydration and diastolic blood pressue as similar to our study (14). Another trial that supports our study was on pediatric hemodialysis patients. They showed that fluid accumulates during the interdialytic period and contributes to increased blood pressure (15).

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. The mean values of bioimpedance analysis

ECW (L)	14.4 ± 3.0
ICW (L)	18.2 ± 4.4
BMI (kg/m2)	24.3 ± 4.6
LTI (kg/m2)	13.3 ± 3.1
LTM (kg)	60.4 ± 36.7
PWv (m/sec)	8.1 ± 2.1
PP (mmHg)	45.3 ± 15.0
CO (L/min)	4.9 ± 1.2
TVR (dyn s cm^{-5} m^{-2})	1.9 ± 1.1
CI (L/min/ m2)	2.8 ± 0.7
AIx (%)	21.4 ± 12.8
Phi50 (°)	4.4 ± 1.0
SBP (mmHg)	114 ± 20
DBP (mmHg)	90.5 ± 25.6
E/I ratio	0.8 ± 0.1
Abbreviations: ECW (extracellular water), ICW (Intracellular water), BMI (body mass index), LTI (lean tissue index), LTM (lean tissue mass), PWv (pulse wave velocity), PP (pulse pressure), CO (cardiac output), TVR (total vascular resistance), CI (cardiac index), AIx (augmentation index), SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure)	

Overhydration, has also been linked with arterial stiffness (12) and left ventricular dysfunction (13) and is strongly associated with poor cardiovascular outcomes Consistent with the literature, our study revealed that ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with PWv and AI. As similar, Safar ME showed that interdialytic weight gain and hypervolemia are associated with increased aortic PWV (16). In addition, Bia et al. was able to show that PWV correlated to both OH and OH/ECW in a hemodialysis cohort (17). However, a previous study could not find any association between overhydration and PWV (18). They explained this conflicting data with the fluctuating levels of PWv in hemodialysis cycle.

Another important finding of our study was the positive correlation between overhydration and AIx. It is well known that the elevated AIx is a major determinant of the cardiac afterload and therefore for the development of left ventricular hypertrophy (19,20). To our knowledge, the leading cause of the increase in AIx is increase in PWv. A previous trial demonstrated that AIx is elevated in hemodialysis patients and significant reductions observed in AIx after simultaneous volume correction. In contrast to our study, PWv did not decrease significantly by volume withdrawal and they explained this data due to a the small number of study population.

The lean tissue index is an important measurement related to the amount of skeletal muscle and reflects patients nutritional status. Present study we detected a negative correlation between overhydration and LTI. The LTI and its relationship with mortality have been widely studied in haemodialysis patients. Recent studies, in conjunction with our findings, would support a relation between overhydration and malnutrition in patients ongoing hemodialysis (21).

Limitations of this study include first the retrospective nature of the data collection. Second, given the small sample size, our results should be interpreted with caution. Third, we didn't examine the lifestyle as exercise that could affect bioimpedance analysis and cardiovascular outcomes.

In conclusion, by this trial we showed that overhydration is associated with increased PWv, systolic blood pressure, pulse pressure and vascular resistance. Thus we recommend regular monitoring arterial pressure waves and body fluid measurements to protect patients undergoing hemodialysis from the complications related to fluid overload**.**

Conflict of Interest: None

REFERENCES

1) Zareba W. Initiation of dialysis: Trigger or cause of cardiovascular events? Kidney Int. 2015; 88: 942-94

2) Juan-García I, Puchades MJ, Sanjuán R et al. Echocardiographic impact of hydration status in dialysis patients. Nefrologia. 2012; 32: 94-102.

3) Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1574-9

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

4) Edefonti A, Mastrangelo A, Paglialonga F. Assessment and monitoring of nutrition status in pediatric peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2009;29 Suppl 2:S176-9.

5) Canpolat N, Caliskan S, Sever L et al. Malnutrition and its association with inflammation and vascular disease in children on maintenance dialysis. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 2149-56.

6) Heimburger O, Qureshi AR, Blaner WS. Hand-grip muscle strength, lean body mass and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. Am J Kidney Disease. 2000; 6; 1213-1225.

7) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et. al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008; 73: 391-8.

8) Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Diseases*. 2000*;* 35: 1–140

9) De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J et al. Predictingbody cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. J Appl Physiol. 1997; 85: 1542–58.

10) Streese L, Deiseroth A, Schäfer J, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Exercise, Arterial Crosstalk-Modulation, and Inflammation in an Aging Population: The ExAMIN AGE Study. Front Physiol. 2018; 9: 116.

11) Alejandro D, Yanina Z, Daniel B, Franco S, Victoria R, Edmundo CF. Reference intervals of aortic pulse wave velocity assessed with an oscillometric device in healthy children and adolescents from Argentina. Clin Exp Hypertens. 2018; 9: 1-12.

12) Akdam H, Oğunc H, Alp A et al. Assessment of volume status and arterial stiffness in chronic kidney disease. Ren Fail. 2014; 36(1): 28–34.

13) Lin Y-P, Chen C-H, Yu W-C, Hsu T-L, Ding PY-A, Yang W-C. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 62(5): 1828–1838.

14) Paglialonga F, Consolo S, Galli M.A, Testa S, Edefonti A. "Interdialytic weight gain in oligoanuric children and adolescents on chronic hemodialysis. Pediatric Nephrology. 2015; 30: 999–1005

15) Burenand PN, Inrig JK, "Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations. PediatricNephrology. 2012; 27: 339–350

16) Safar ME, Asmar R, Benetos A, Levy BI, London GM: Sodium, large arteries, and diuretic compounds in hypertension. Am J Med Sci. 1994; 307[Suppl 1]: 3–8

17) Bia D, Galli C, Valtuille R et al. Hydration Status Is Associated with Aortic Stiffness, but Not with Peripheral Arterial Stiffness, in Chronically Hemodialysed Patients. Int J Nephrol. 2015. https://doi.org/10.1155/2015/628654 PMID: 26167301

18) Mitsides N,Cornelis T, Broers NJH et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. PLoS One. 2017;12(8): e0183281. doi: 10.1371/journal.pone.0183281

19) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B: Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: Hemodynamic factors. Kidney Int. 1993;43: 42–49

20) Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J: Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. Kidney Int. 2000;57:2634–2643

21) Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M et al. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. JRenNutr. 2014;24: 172–176

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer

Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntülemenin Yer

Erdem Öztürk[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 07.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.50023

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup, taramasında dijital rektal muayene (DRM) ve kan prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi ölçümü kullanılmaktadır. Yakın geçmişte prostat kanseri açısından şüpheli hastaların tanısında multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (MpMRI) kullanımı giderek artmıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile MpMRI yapılan hastaların Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi (PI-RADS) skorları transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan prostat biopsisi patolojileri ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ağustos 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında PSA değeri ≥4 ng/ml ve/veya DRM'de şüpheli bulgular nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar biyopsi öncesinde mpMRI ile değerlendirdi ve sonrasında TRUS eşliğinde kognitif biyopsi yapıldı. Olguların yaş, PSA düzeyi, DRM bulguları kaydedildi. Hastaların mpMRI'larındaki Pi-RADS skorları biyopsilerinde saptanan Gleason skorları ile karşılaştırıldı

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 64±9,4, ortalama PSA değeri 9,85±3,87 ng/ml, ortalama prostat boyutu ise 61±18 gr idi. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda 40 hastanın 24'ünde prostat kanseri saptandı. MpMRI sonrası yapılan kognitif biyosinin prostat kanseri saptamadaki duyarlılığı %87.5 iken özgüllüğü %68.75 olarak bulundu. Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda MpMRI görüntüleri sonucu raporlanan Pi-RADS skorunun pozitif prediktif değeri (PPV) %80.7 iken negatif prediktif değeri (NPV) ise %78 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mevcut bilgiler ışığından prostat kanseri açısından şüpheli hastalarda MpMRI yapılması ve Pi-RADS skoru yüksek odaklardan biyopsi yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme, prostat biyopisi, prostat kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer is the most common cancer among men population, and clinical suspicion of prostate cancer is typically based on digital rectal examination and/or the finding of elevated prostate spesific antigen (PSA). Nowadays MpMRI has an emerging role in diagnostic evaluation of prostate cancer. In this study, we aimed to evaluate the Prostate Imaging Reporting and Data System (Pi-RADS) scores with the results of transrectal ultrasound (TRUS) guided targeted cognitif prostate biopsy.

MATERIAL and METHODS: We evaluated the data of 40 patients who underwent MpMRI and TRUS cognitif biopsy due to suspicion of prostate cancer and/or ≥4 ng/ml PSA value and/or abnormal digital rectal examination at our clinic between August 2017 – January 2018. Patients age, PSA values and digital rectal examinations were recorded. A retrospectif review of Pi-RADS scores according to MpMRI and biopsi, Gleason scores were compared.

RESULTS: Overall, biopsies were positive in 24/40 patients. The mean age, the mean PSA value and the mean prostate volüme of patients were 64±9,4, 9,85±3,87 ng/ml and 61±18 g, respectively. Sensitivity, specificity, negative predictive value and pozitif predictive value of Pi-RADS scores according to MpMRI were 87.5%, 68.75%, 78% and 80.7%, respectively.

DISCUSSION and CONCLUSION: MpMRI may be recommended for evaluation of prostate cancer suspicious cases and prostate biopsy will be performed according to Pi-RADS scores.

Keywords: Multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy, prostate cancer

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde görülen en sık kanserdir (1). Zaman içerisinde gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, günümüzde prostat kanseri, kanser ilişkili ölümün en sık sebeplerinden biridir (2).

Prostat kanseri taramasında dijital rektal muayene (DRM) ve kan PSA seviyesi ölçümü kullanılmaktadır. Tarama sonucunda şüpheli vakalardan transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biopsisi yapılmaktadır. TRUS eşliğinde yapılan prostat biopsisinin tanısal değeri %22 ila %43 arasında değişmekte olup (3,4), bu teknikle kanser hastalarının yaklaşık %30'unun atlandığı bilinmektedir (5).

Son dekadda prostat kanseri açısından şüpheli hastaların tanısında multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (MpMRI) kullanımı giderek artmıştır. Genel olarak MpMRI çekiminde T2 ağırlıklı sekanslara ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve dinamik kontrastlı seriler alınmaktadır. Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği (ESUR) tarafından yeni geliştirilen Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2 (PI-RADS v2), şüpheli kanser olgularında lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk düzeyi saptanmasını arttırmak için tasarlanmıştır (6). Bu skorlama sistemine göre hastalar MpMRI görüntülerine göre 1'den 5'e kadar puanlanmakta ve risk sınıflaması yapılmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile MpMRI yapılan hastaların PI-RADS skorları TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biopsisi patolojileri ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Kliniğimizde Ağustos 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında PSA değeri ≥4 ng/ml ve/veya DRM'de şüpheli bulgular nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yapılacak işlemler ile ilgili bilgi verilerek yazılı onam alındı. Tüm hastalar biyopsi öncesinde MpMRI ile değerlendirdi ve sonrasında TRUS eşliğinde kognitif biyopsi yapıldı. Tüm hastalarda sistematik 12 odaklı biyopsi yapılırdı. Olguların yaş, PSA düzeyi, DRM bulguları değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonucu PK gelen numunelerin Gleason dereceleri kaydedildi.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi

Tüm hastalar 3 Tesla MRI ile T2 ağırlıklı, dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı görüntüler olmak zere 3 sekans kombine edilerek incelendi. Deneyimli bir radyolog tarafından Pi-RADS skorlama sistemine göre puanlama yapıldı. Takiben tüm hastalara TRUS eşliğinde sistematik 12 odaklı prostat biyopsisi yapıldı. MpMRI'de malignite açısından şüpheli odak belirlenen olgularda sistematik biyopsiye ek olarak bu şüpheli odaklardan da en az 2 adet biyopsi örneği alındı. Tüm hastalara biyopsi öncesi aynı protokole göre antibiyotik (oral siprofloksasin ve intramuskuler gentamisin) profilaksisi ve lokal anestezi (prilokain) uygulandı. Tüm biyopsiler 18G iğne kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerlendirmeler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 64±9,4, ortalama PSA değeri 9,85±3,87 ng/ml, ortalama prostat boyutu ise 61±18 gr idi (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 3'ünün daha öncesinde negatif prostat biyopsisi olduğu öğrenilirken, 37 hastadan ilk defa prostat biyopsisi yapıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	64±9,4
PSA (ng/ml)	9,85±3,87
Prostat ağırlığı (gr)	61±18

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda 40 hastanın 24'ünde prostat kanseri saptandı. Prostat kanseri saptanan hastaların MpMRI'ları retrospektif incelendiğinde 24 hastanın 21'inde Pi-RADS 3 ve üzeri skorlama yapıldığı görüldü. Geriye kalan 3 hastada MpMRI sonucunda Pi-RADS 2 olarak raporlandığı görüldü. Prostat kanseri saptanmayan 16 hastanın ise 4'ünde MpMRI sonucu Pi-RADS 3 olarak raporlanırken, 1 hastanın Pi-RADS 4

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olarak raporlandığı saptandı (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Pi-RADS skorlarına göre hastalarda malignite saptanma oranları

	Malignite (+)	Malignite (-)
Pi-RADS 2	3 (%21.43)	11 (%78.57)
Pi-RADS ≥3	21 (%80.76)	5 (%19.24)

MpMRI sonrası yapılan kognitif biyosinin prostat kanseri saptamadaki duyarlılığı %87.5 iken özgüllüğü %68.75 olarak bulundu. Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda MpMRI'ın pozitif prediktif değeri (PPV) %80.7 iken negatif prediktif değeri (NPV) ise %78 olarak hesaplandı.

Tablo 3. Pi-RADS'a göre Gleason skorlarının dağılımı

	Benign	G 3+3	G 3+4	G 4+3	G 4+4	G 4+5	G5+4	G5+5
Pi-RADS 2	11	3						
Pi-RADS 3	4		2	1				
Pi-RADS 4	1	6		1	3	1		
Pi-RADS 5			1	1	1	1	2	1

TARTIŞMA

Günümüzde prostat kanseri tanısı genellikle, yüksek PSA seviyeleri olan veya DRM ile şüpheli nodül saptanan hastalara yapılan TRUS eşliğinde prostat biyopisisi ile konulmaktadır. TRUS görüntülemede prostat kanseri lezyonlarının %15'i hiperekoik, %25'i izoekoik olarak görünmekte iken %60'ı hipoekoik olarak izlenmektedir. Bu hipoekoik alanlardan alınan biyopsi örneklerinde kanser saptama oranı ise literatüre göre %7 ila %57 arasında değişmektetir (7,8,9). TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin invaziv ve ağrılı bir test olmasının yanında mevcut düşük tanısal değeri klinisyenleri farklı görüntüleme yöntemleri açısından arayışa yönlendirmiştir.

Yakın geçmişe kadar prostat kanserinde MRI kullanımı ekstraprostatik yayılımı saptamayı ve hastalığı evrelemeyi amaçlamaktaydı. Son yıllarda ise farklı MRI sekansları kombine edilerek prostat kanseri açısından riskli bölgeler belirlenmekte ve alınan biyopsiler bu bölgelerde yoğunlaştırılmakta ve biyopsinin tanısal değerini arttırmak hedeflenmektedir. Günümüzde prostat kanserini saptamada yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte dinamik kontrastlı MRI, difüzyon ağırlıklı MRI (DWI) veya proton MRI spektroskopi gibi en az iki fonksiyonel MRI tekniği içeren MpMRI kullanılmaktadır (10). Fonksiyonel MRI teknikleri prostat hakkında metabolik bilgi, değişen hücre miktarının gösterilmesi, dokunun noninvaziv karakterizasyonu ve tümör kanlanması hakkında bilgi edinilmesini sağlar(11).

Prostat görüntüleme raporlama ve bilgi sistemi versiyon 1'in (PIRADS v1) 2012'de yayınlanmasıyla birlikte multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesine ve raporlandırılmasına ilişkin kriterler getirilmiştir. 2015 yılında PIRADS v2 ile bu sistem geliştirilmiş ve raporlandırma basitleştirilmiştir. PIRADS v2'de MpMRI'ye küresel standardizasyon getirilmesi amaçlanmış, görüntü elde etme, yorumlama ve raporlandırmada farklılıkları azaltmak hedeflenmiş ve yaşayan bir belge olarak PIRADS v2'nin zamanla geliştirileceği vurgulanmıştır (12). Bu skorlama sistemi klinisyene olası şüpheli odağın yerini tariflemektedir. Lezyonlar 1 ila 5 arasında skorlanmakta, 1-2 düşük, 3 equivokal, 4 ve 5 ise prostat kanseri açısından yüksek risk olduğunu vurgulamaktadır. Skorlama sisteminde 3 ve üzerinde skor alan hastalara biyopsi önerilmektedir.

Zhang ve ark. (13) MpMRI (difüzyon ağırlıklı görüntüler ile MR spektroskopi kombinasyonu) kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi ile sistematik 12 kor TRUS biyopsi yöntemlerinin agresif PK'yi belirleme başarılarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsisi PK olgularının %65'ini saptarken, sistematik biyopsinin %36'sını saptadığı görülmüştür. Alınan biyopsi örnekleri cerrahi

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

spesmen sonuçları ile uyum açısından karşılaştırıldığında; MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsinin patoloji sonuçları ile daha uyumlu olduğunu (%89,6'ya karşı %72,9) ve cerrahi numunelerindeki Gleason skoru arttıkça aradaki uyum farkının MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi lehine daha da arttığını bildirmişlerdir.

Osses ve ark. (14) tarafından yapılan ve 155 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MpMRI'da saptanan şüpheli odaktan alınan biyopsiler ile hastaların %65'inde prostat kanseri saptanmıştır. Hastalar Pi-RADS skorlama sistemine göre gruplanıp analiz edildiğinde Pi-RADS 2 olarak raporlanan hastaların hiçbirinde kanser saptanmamıştır. Pi-RADS 3 olarak raporlanan hastaların %10'unda Pi-RADS 4 olarak raporlanan hastaların ise %77'sinde prostat kanseri saptanmıştır. Pi-RADS 5 olarak raporlanan hastalarda ise kanser saptanma oranı %89 olarak bulunmuştur. Prostat kanseri tanısı alan hastalar Gleason skorlarına göre incelendiğinde, genelde hastaların %63'ünün Gleason skorunun ≥ 7 olduğu görülürken, Pi-RADS 5 olan grupta bu oranın %75 olduğu saptanmıştır. Alt grup analizlerinde Pi-RADS 2 ve 3 olan grupta %91 oranında benign patoloji elde edilirken, Pi-RADS 4 ve olan grupta patolojilerin %81'inin malign olduğu görülmüştür. Pokony ve arkadaşları (15) tarafından yapılan bir çalışmada ise Pi-RADS 3 lezyonalrın %15'inde, Pi-RADS 4 ve 5 lezyonların ise %81'inde prostat kanseri saptanmıştır. Kuru ve arkadaşları (16) tarafından yapılan bir çalışmada ise Pi-RADS 2-3 skorunun negatif prediktif değeri %99, Pi-RADS 4-5'in ise pozitif prediktif değeri %83 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki değerler bu kadar yüksek olmamakla birlikte klinik olarak önem arz etmektedir.

Bu çalışmamızda hastaların görüntülenmesinde 3 Tesla MpMRI kullanılmıştır. Günümüzde çoğu klinikte 1.5 Tesla MRI ile görüntüler elde edilmektedir. Tüm hastalara bakıldığında kanser saptama oranımız %60 iken, Pi-RADS 3 ve üzeri grupta bu oranın %80.7 olduğu görülmektedir. Bu oranlar da, literatürdeki 3 Tesla MRI kullanılan çalışmalarla uyumludur. Literatürde 1.5 Tesla MRI ile yapılan çalışmalarda ise kanser saptama oranları %38 ile %59 arasında değişmekte olup, çalışmamıza kıyasla kanser saptama oranı düşük kalmaktadır (17,18). Bu veriler ışığında 3 Tesla MRI ile değerlendirilen hastalarda kanser saptama oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat literatürde 1,5 Tesla ile 3 Tesla MRI'ı hasta sonuçları ve patolojik veriler üzerinden karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların sayısı sınırlıdır. Hastaların Pi-RADS skorları sadece patoloji sonuçları ile karşılaştırılmış olup radikal prostatektomi spesmenlerindeki Gleason skorları incelenmemiştir. Hastaların MpMRI görüntüleri tek bir radyolog tarafından okunmuş olup skorlar farklı radyoloji uzmanları tarafından doğrulanmamıştır.

SONUÇ

2012 yılında yayınlanan ve 2015 yılında güncellenen haliyle Pi-RADS skorlama sistemi tüm dünyada kabul görmüş ve MpMRI kullanımını arttırmıştır. Bu skorlama sistemi sayesinde üroloji uzmanları ile radyoloji uzmanları arasında ortak bir dil kullanılmaya başlanmıştır. Radyoloji uzmanı tarafından tariflenen ve risk analizi yapılan lezyondan alınan biyopsiler kanser saptanma oranlarını arttırmakta ve düşük risk sınıfına alınan hastalarda gereksiz biyopsiler engellenmektir. Bu alanda yapılacak geniş katılımlı prospektif çalışmalarla skorlama sisteminin tanısal değeri arttırılacaktır. Sonuç olarak, prostat kanseri açısından şüpheli hastalarda biyopsi öncesi MpMRI yapılması ve Pi-RADS skoru yüksek odaklardan biyopsi alınması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277e300.
2. Gururajan M, Posadas EM, Chung LWK. Future perspectives of prostate cancer therapy. Transl Androl Urol 2012;1(1):19e32.
3. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostatecancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol2001;166(5):1679e83.
4. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. Br J

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Cancer 2012;106(3):436e9.
5. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2007;52(5):1309e22.
6. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, et al. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience 1. Radiology 2005;236(3):903e10.
7. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:21-30.
8. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrastenhanced ultrasound imaging in prostate cancer. World J Urol 2011;29:581-587.
9. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: Multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. Radiology 2013;268:461-469.
10. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22: 746-57.
11. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. Urol Int 2011; 86: 373-82.
12. PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2, American College of Radiology, 2015.
13. Zhang J, Xiu J, Dong Y, et al. Magnetic resonance imaging directed biopsy improves the prediction of prostate cancer aggressiveness compared with a 12 core transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Mol Med Rep 2014;9:1989-1997.
14. Osses DF, van Asten JJ, Kieft GJ, Tijsterman JD. Prostate cancer detection rates of magnetic resonance imaging guided prostate biopsy related to prostate imaging reporting and data system score.World J Urol. 2017 Feb;35(2):207-212.
15. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E et al (2014) Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. Eur Urol 66:22–29.
16. Kuru TH, Roethke MC, Rieker P et al (2013) Histology corespecific evaluation of the european society of urogenital radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (MpMRI) of the prostate. BJU Int 112:1080–1087.
17. Engehausen DG, Engelhard K, Schwab SA et al (2012) Magnetic resonance image-guided biopsies with a high detection rate of prostate cancer. sci world J 2012:971–979.
18. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M et al (2012) MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. World J Urol 30:213–218.

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation Of Breast Regional And Multiple Regions Non-Mass Like Enhancements

Meme Manyetik Rezonans Görüntülemede Bölgesel Ve Çoklu Bölgesel Dağılım Gösteren Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulum Lezyonlarının Değerlendirilmesi

Hale Aydın[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi:16.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.36449

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: American College of Radiology'nin Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) rehberinin 5. baskısına göre bugüne kadar az sayıda çalışmada, kitlesel olmayan kontrast tutulumu (non mass enhancement=NME) lezyonlarının özellikleri araştırılmıştır ve bu alana ilişkin yapılacak yeni çalışmaların gerekliliğinden söz edilmiştir. Bu çalışmada meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de saptanan NME lezyonlarının özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada 2015 ve 2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilen tüm meme MRG tetkikleri retrospektif taranarak değerlendirildi. Bu süre zarfında 23 hastada saptanan NME lezyonu çalışma grubunu oluşturdu. NME lezyonlarının dağılımı, paterni, dinamik eğri tipleri, difüzyon kısıtlaması olup olmadığı, kistik yapı olup olmadığı, fizik muayenede palpabl kitlenin bulunup bulunmadığı ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 43.86±6.95 (34-62) yıl idi. Biyopsi sonuçlarına göre 12'si (%52.2) benign, 5'i (%21.7) malign idi. NME lezyonlarının dağılım paterni incelendiğinde 10'u (%43.5) çoklu bölgesel, 13'ü (%56.5) bölgesel nitelikte idi. Malign karakterli lezyonların tamamının bölgesel patern gösterdiği izlendi. Dinamik eğrilerden en fazla saptanan persistan patern olan tip 1 (13, %56.5) eğri idi. Daha sonra plato patern olan tip 2 (9, %39.1) eğri görüldü. Lezyonlardan 4 (%17.4) tanesi palpabl idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmada çoklu bölgesel dağılım, bölgesel dağılımdan daha sık izlendi. Malign lezyonlarda benignlere göre bölgesel dağılım paterni anlamlı olarak daha yüksek görüldü. NME lezyonları ve dağılım paternleri ile internal kontrastlanma paternleri hakkında ileri çalışmalar özellikle çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulumu, Meme, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

ABSTRACT

INTRODUCTION: According to the 5th edition of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) lexicon of the American College of Radiology (ACR), the features of non-mass enhancement (NME) lesions have been investigated in a small number of studies and the need for new studies on this area has been mentioned. In this study, we aimed to investigate the features of NME lesions of breast detected in Magnetic Resonance Imaging (MRI).

METHODS: All breast MRIs performed at the Ankara Oncology Training and Research Hospital between 2015 and 2017 were reviewed and evaluated retrospectively. During this period, 23 NME lesions were detected in the MRI and constituted the study group. Distribution and pattern of NME lesions, curve types, presence of diffusion restriction, and presence of cystic structure, presence of palpable mass on physical examination and biopsy results were evaluated.

RESULTS: The mean age of the patients was 43.86 ± 6.95 (34-62) years. According to the biopsy results, 12 lesions (52.2%) were benign and 5 (21.7%) were malignant. When the distribution pattern of NME lesions was examined, 10 (43.5%) were multiple regional and 13 (56.5%) were regional. It was observed that all of the malignant lesions showed a regional pattern. The most frequently detected dynamic curve type was perseverative

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

pattern, type 1 (13, 56.5%) curve. Type 2 curve with plateau pattern was observed in 9 (39.1%) lesions. Four (17.4%) of the lesions were palpable.
DISCUSSION and CONCLUSIONS: Multiple regional distribution was more frequent distribution type than regional distribution in our study. Regional distribution pattern was significantly more frequent in malignant lesions compared to benign lesions. Further research, especially multi-center studies on distribution pattern and internal enhancement pattern of NME lesions should be performed.
Keywords: Non-mass Enhancement, Breast, Magnetic Resonance Imaging, Breast Imaging Reporting and Data System

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme patolojilerinin durumunu saptamada ve tedavi öncesi değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Meme lezyonlarını tanımlamak ve kategorize etmek için en yaygın kullanılan rehber, American College of Radiology'nin (ACR) yayınladığı Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemidir (BI-RADS). Bu rehberin son versiyonu olan 5. baskısında kitlesel olmayan kontrast tutulumu (non-mass like enhancement=NME), MRG'de kitlesel bir görüntüye sahip olmayan ve belirgin şekilde bir kitlenin özelliklerini göstermeyen; tipik olarak içerisinde kontrastlanmayan yağ dokusu ya da glandüler doku içeren, yer kaplayan kitle ya da odak olmaksızın kontrastlanan alanlar olarak tanımlanmaktadır (1). Bu lezyonlar internal kontrast paternlerine (Homojen, heterojen, kümelenmiş noktasal, kümelenmiş halkasal) ve dağılım şekillerine (fokal, linear, segmental, bölgesel, çoklu bölgesel ve diffüze) göre sınıflandırılmaktadırlar (2).

Genel popülasyonda, NME yaygınlığı, kitlesel olan lezyonlara göre çok daha düşüktür (3). Bununla birlikte, palpe edilemeyen invaziv kanserlerin %57'si görüntülemede NME olarak bildirilmiştir (4). Benign, yüksek riskli veya malign patolojiler gibi çeşitli durumlar MRG'de NME görüntüsü verebilmektedir (2). NME görüntüsünün nedeni malign karakterli duktal karsinoma in situ (DCIS) olabileceği gibi fibrokistik değişiklikler, duktal ektazi, sklerozan adenozis gibi benign karakterli patolojiler de olabilir. MRG'de saptanan NME görüntülerinin analizi neticesinde malign ve benign lezyonların ayrımında bazı yol gösterici bulgular elde edilmiştir (5-8). Segmental, kümelenmiş ve linear NME'lerin malignite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2). Yapılan bir diğer çalışmada da halkasal tip kontrastlanmanın malignansi tanısında %94 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (8).

Önceki çalışmalar, BI-RADS'ye göre kitleler için benign-malign ayrımının daha net olarak yapılabildiğini ancak NME lezyonlarında MRG özelliklerinin tartışmalı olduğunu ileri sürmüştür (5, 9-11). BI-RADS'nin 5. baskısına göre bugüne kadar az sayıda çalışmada NME lezyonlarının özellikleri araştırılmıştır ve bu alana ilişkin yapılacak yeni çalışmaların gerekliliğinden söz edilmiştir (1). Çalışmada meme MRG'de saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel dağılım gösteren NME lezyonlarının radyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 2015 ve 2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilen 2800 hastanın meme MRG tetkikleri retrospektif taranarak değerlendirildi. Toplam 202 hastada kitlesel olmayan kontrast tutulumu ve bunların 23'nde bölgesel ve çoklu bölgesel tipte dağılım gösteren NME lezyonu saptandı. Bu 23 hastanın MRG'sinde saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel tipte NME lezyonu çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların MR bulguları, NME lezyonlarının kontrastlanma paterni, dinamik eğri tipleri, difüzyon kısıtlaması olup olmadığı, short T1 inversiyon recovery (STIR)'da kistik yapı olup olmadığı, fizik muayenede palpabl kitlenin bulunup bulunmadığı ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.

MRG değerlendirmesi

MRG sonuçları, tüm hastalarda biyopsi ve tedaviden önce 1.5 Tesla MRG cihazı (Signa HDx, 1.5 T, GE Healthcare) ile elde edildi. Tüm görüntüler, meme MR incelemesinde en az 5 yıllık tecrübeye sahip üç radyologdan en az biri tarafından BI-RADS-MR görüntüleme sözlüğüne göre klinik rutinde değerlendirildi. Görüntüleme parametreleri; aksiyel planda STIR (short-tau inversion recovery) kesitler için TR/TE = 6500/45, TI: 150 ms, görüntü

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

alanı genişliği [FOV]: 320 mm, matriks: 416 x 224, NEX: 1, ve kesit kalınlığı [ST]: 5 mm; aksiyel planda fseT1 görüntüler için TR/TE = 400/8.8, FOV: 320 mm, matriks: 448 x 224, eksitasyon sayısı [NEX]: 1, ve ST: 5 mm; aksiyel planda dinamik yağ baskılı gradient T1 görüntüler için kontrast madde verilmesi öncesinde ve sonrasında TR/TE = 4/1.5, FA: 10°, FOV: 320 mm, matriks: 350 x 350, NEX: 1, ve ST: 2.8 mm; diffüzyon ağırlıklı görüntüler için EPI tekniği ile TR/TE = 1000/83, FOV: 320 mm, matriks: 192 x 192, NEX: 4, ve ST: 5 mm olarak alındı. İlk olarak, 128. saniyede elde edilen kontrast sonrası aksiyal görüntüler üzerinde arka plan parenkimal kontrastlanmadan (BPE) NME lezyonları identifiye edildi. Daha sonra dağılım paternleri 128. saniyede elde edilen post-contrast aksiyal görüntü, maximum intensity projection (MIP) görüntüsü, sagittal multi-planar reconstruction (MPR) görüntüleri üzerinde fokal, linear, segmental, bölgesel, çoklu bölgesel ve diffüze olarak sınıflandırıldı ve bölgesel ile çoklu bölgesel dağılıma sahip olan lezyonlar kontrastlanma paternlerine göre değerlendirildi. İnternal kontrastlanma paternleri homojen, heterojen, kümelenmiş noktasal (=kaldırım taşı paterni) veya kümelenmiş halkasal kontrastlanma olarak sınıflandırıldı. Zaman-kontrastlanma yoğunluğu eğrisi (time-intensity curve =TIC), persistant (tip I), plato (tip II) ve wash-out (hızlı kontrast kaybı) (tip III) olarak sınıflandırıldı. Tip-I (persistan) paternin kriteri, erken fazda kontrast yoğunluğunun % 50'den az artması ve geç fazda kontrast tutulumunu yavaş hızda devam etmesi idi. Tip-II (plato) paterninin kriteri ise, erken fazda kontrast yoğunluğunun %50'den fazla artması ve geç fazda sinyal yoğunluğunun sabit kalması veya %10'dan daha az değişmesi idi. Tip III (wash-out) patern için kriter ise erken fazda kontrast yoğunluğunun %50'den fazla artması ve geç fazda sinyal yoğunluğunun %10'dan fazla azalmasıydı.

İstatistik analiz

Veriler SPSS 20 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Benign ve malign lezyonlar arasında MR bulgusundaki farklılıkların analizinde Fisher's exact testi veya ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada 23 hastaya ait bölgesel ve çoklu bölgesel NME lezyonu değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 43.86±6.95 (34-62) yıl idi. Lezyonların biopsi sonucu değerlendirildiğinde 12'si (%52.2) benign, 5'i (%21.7) malign idi. 11 (% 47.8) vakada biopsiye gerek duyulmadı ve takibe alındı (BIRADS-3). Bu 11 vakanın 8'inde (%34.7) bulguların 2 yıllık takip sonucu stabil olduğu ve 1 (%4.3) vakanın bulgularında regresyon olduğu gözlendi ve benign olarak değerlendirildi. 1 (%4.3) hasta takipten çıktı, 1 (%4.3) hastanın ise takip süresi henüz sonlanmadığı için malign-benign ayrımı henüz yapılamadı. Malign histopatolojik tanı olarak invasive duktal karsinom, ductal karsinoma in situ, lobuler karsinoma in situ ve malign filloides tümör saptandı. Benign lezyonlar ise sklerozan adenozis, atipik duktal hiperplazi, fibroadenom ve mastit idi. NME lezyonlarının dağılım paterni incelendiğinde 10'u (%43.5) çoklu bölgesel, 13'ü (%56.5) bölgesel nitelikte idi. Malign karakterli lezyonların tamamının bölgesel patern gösterdiği izlendi. Bölgesel dağılımının pozitif prediktif değeri (PPD) malignite için %50.0 idi. Malignitede bölgesel dağılım paterni benign lezyonlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.044$). NME lezyonları arasında en fazla kümelenmiş noktasal (kaldırım taşı paterni) (14, %60.9) internal kontrastlanma paterni görüldü. Daha sonra sırasıyla 6'sında (%26.1) heterojen, 3'ünde (%13) halkasal kontrastlanma saptandı (Resim-1). Hem benign hem de malign lezyolar içinde en fazla görülen patern kümelenmiş noktasal (kaldırım taşı paterni) (3, %60.0) kontrastlanma idi. Kümelenmiş noktasal kontrastlanmanın PPD'si %33.3 idi. İnternal kontrast paternleri ile benign-malign ayrımı açısından anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0.864$) (Resim 2a, b).

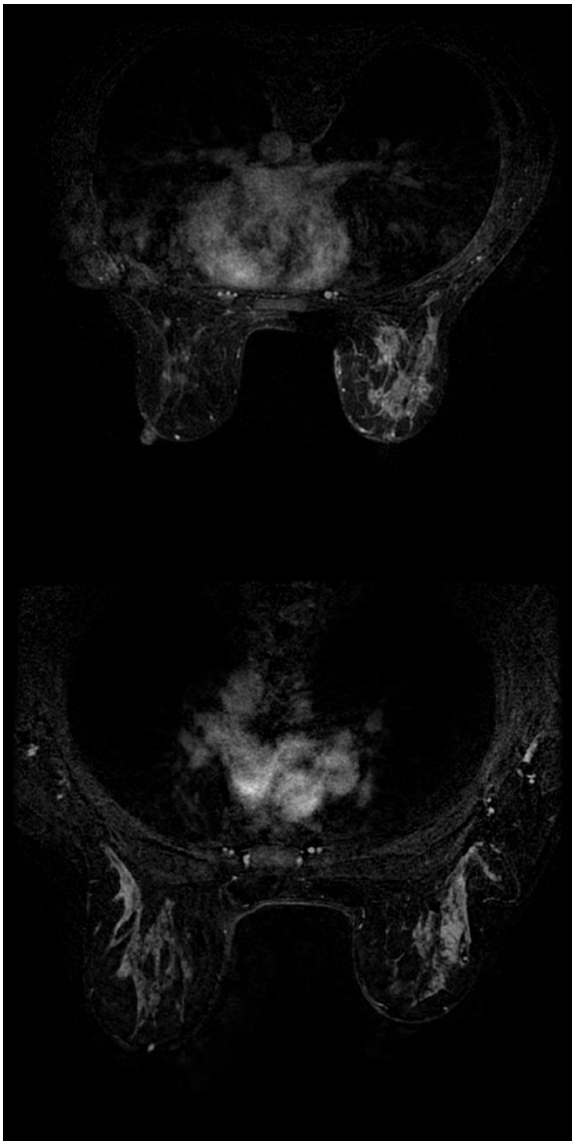
Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: 52 yaşında bayan hastada sağ memede sirküler ve noktasal kümeleşme paternleri gösteren bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde tip-1 kontrastlanma kinematikleri saptandı ve diffüzyon kısıtlaması ya da kistik komponent izlenmedi. Histopatolojik tanısı lobüler karsinoma in-situ olarak değerlendirildi.

Dinamik eğrilerden en fazla saptanan persistan patern olan tip 1 (13, %56.5) eğri idi. Daha sonra plato patern olan tip 2 (9, %39.1) eğri görüldü. Malign lezyonlarda en fazla görülen eğri tipi, tip 1 idi. Fakat aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı (p=0.784). Çalışmada 8 (%34.8) lezyonda difüzyon kısıtlaması görüldü. Malign lezyonlardan sadece 2'sinde difüzyon kısıtlaması vardı. Malign ve benign lezyonlar arasında difüzyon kısıtlaması açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.600).

STIR'da kistik yapı değerlendirildiğinde toplam 9 (%39.1) lezyonda kistik yapı vardı. Malign lezyonlardan 2'sinde benign lezyonlardan da 4'ünde kistik yapı mevcuttu. Aralarında istatistiksel açıdan farklılık saptanamadı (p>0.05). Lezyonlardan 4 (%17.4) tanesi palpabl idi. Malign lezyonlardan ise sadece 1'i palpabl olarak saptandı. Malign ve benign lezyonlar arasında fizik muayene açısından bir fark bulunamadı (p>0.05). NME'nın MR bulgularının malign ve benign lezyonlara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.



Resim 2: a 36 yaşında sirküler kümeleşme paterni gösteren çoklu bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde tip-2 kontrastlanma kinematikleri saptandı ve diffüzyon kısıtlaması ya da kistik komponent izlenmedi. Hasta mastit tanısı aldı ve kontrolde MRG tetkikinde bulgularda regresyon saptandı. **b** 47 yaşında bayan hastada sağ memede histopatolojik tanısı duktal karsinoma in-situ olan, heterojen internal kontrastlanma paterni gösteren bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde Tip-2 kontrastlanma kinematikleri ve diffüzyon MRG'de ılımlı düzeyde diffüzyon kısıtlaması saptandı. STIR görüntülerde kistik komponent izlenmedi.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. NME'nın MR bulgularının malign ve benign lezyonlara göre dağılımı

Özellikler	Malign (n=5)	Benign (n=12)	*p* değeri
Dağılım paterni			
Bölgesel	5 (%100)	5 (%58.3)	**0.044**
Çoklu bölgesel	0 (%0)	7 (%41.7)	
İnternal kontrastlanma paterni			
Kümelenmiş	3 (%60.0)	6 (%50.0)	
Halkasal	1 (%20.0)	2 (%16.7)	0.864
Heterojen	1 (%20.0)	4 (%33.3)	
Dinamik eğri			
Tip 1	3 (%60.0)	6 (%50.0)	
Tip 2	2 (%40.0)	5 (%41.7)	0.784
Tip 3	0 (%0)	1 (%8.3)	
Difüzyon kısıtlaması			
Var	2 (%40.0)	3 (%25.0)	0.600
Yok	3 (%60)	9 (%75.0)	
STIR'da kistik yapı			
Var	2 (%40.0)	4 (%33.3)	0.605
Yok	3 (%60.0)	8 (%66.7)	
Fizik muayene			
Palpabl	1 (%20.0)	2 (%16.7)	0.676
Non palpabl	4(%80)	10(%83.3)	

TARTIŞMA

Çalışmamızda meme MRG'de saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel dağılım gösteren NME lezyonlarının bazı özellikleri değerlendirildi. Çalışmada malign vakaların tamamında bölgesel patern izlendi ve bölgesel paternin PPD'si malign lezyonlar için %50 olarak saptandı. Daha önce farklı ülkelerde yapılan ve tüm NME dağılım paternlerinin dahil edildiği çalışmaların çoğunda en sık görülen dağılım paterninin segmental kontrastlanma şeklinde olduğu ayrıca bu dağılımın PPD'sinin de %67 ile %100 arasında değiştiği rapor edilmiştir (7, 8, 12-15) . Bazı çalışmalarda ise en sık görülen dağılım paterninin duktal dağılım olduğu ve PPD'nin de %20 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (13, 16, 17). ACR BI-RADS rehberinin 5. baskısında duktal dağılım paterninin yerini linear patern almıştır. Bu çalışmalara göre de en sık görülen paternin linear dağılım olduğu bildirilmektedir. Malignite açısından daha yüksek risk taşıdığı bilinen segmental ve linear dağılım paterni gösteren NME lezyonları hakkında çalışmalar mevcuttur. Ancak biz bölgesel ve çoklu bölgesel NME lezyonlarını ayrıca ele alarak bu lezyonların taşıdığı malignite riskini araştırmayı amaçladık. Çok merkezli ve daha geniş kapsamlı çalışmalar ile dağılım paternleri ve bu paternlerin ayrı ayrı taşıdığı malignite riski konusunda daha net bilgilere ulaşılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre internal kontrastlanma paternlerinden en fazla görüleni kümelenmiş noktasal patern idi. Aynı zamanda malign lezyonlarda da en fazla kümelenmiş noktasal patern görüldü. Bu paternin PPD'si ise %33.3 idi. Fakat internal kontrastlanma paternleri ile benign ve malign lezyonların ayrımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Yang ve arkadaşları en fazla internal kontrastlanmanın halkasal patern olduğunu, PPD'sinin de %79.3 olduğunu rapor etmiştir (14). Genel olarak en fazla internal kontrastlanmanın halkasal patern olduğu ve malignite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (6, 15, 18-20). Kümelenmiş noktasal ve heterojen kontrastlanmanın ise malignite ile orta düzeyde ilişkili olduğu, kümelenmiş noktasal paternin PPD'lerinin de bizim sonuçlarımıza benzer şekilde %20 ile %32.8 arasında değiştiği rapor edilmiştir (6, 21, 22). Fakat kümelenmiş noktasal paternin en fazla görüldüğünü ve malignite ile en fazla ilişkili olan internal kontrastlanma paterni olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19, 23). Çalışmalarda, farklı sonuç çıkmasının nedenleri arasında örneklem büyüklüğünün farklı olması, farklı BI-RADS rehberi baskılarının kullanılarak

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

farklı internal kontrastlanma sınıflamasının kullanılmış olması ve değerlendirme yöntemlerinin farklı olması sıralanmıştır.

Çalışmamızda dinamik eğrilerden en fazla persitan tip 1 eğri görüldü. Fakat benign ve malign lezyonlar arasında dinamik eğri açısından bir fark saptanamadı. Yabuuchi ve arkadaşları da dinamik eğri tipleri ile benign ve malign lezyon arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir (23). Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise en fazla tip 2 eğri görüldüğünü, malignite açısından PPD'sinin %74.1 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda tip 2 eğri ikinci sırada yer almaktaydı. Bluemke ve arkadaşları ise tip 2 ve tip 3'ün en fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (24). Oysa bizim çalışmada tip 3 sadece bir lezyonda benign olarak saptandı. Young ve arkadaşları da tip 3 eğrinin kendi çalışmalarında çok az görüldüğüne vurgu yapmışlardır. Bu noktada dinamik eğrilerin tek başına değerlendirilmemesi, internal kontrastlanma paterni ve dağılım paterni ile beraber değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ayrıca çalışmada, benign ve malign lezyonlar arasında difüzyon kısıtlanması, STIR'da kistik yapı olup olmaması ve fizik muayenede palpabl olup olmaması açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmanın retrospektif niteliği çalışmanın ana kısıtlılığını oluşturmaktadır. Öte yandan benign-malign ayrımı yapmak için kullandığımız biyopsi sonuçları her hasta için elde edilemedi. Son olarak vaka sayımızın ileri analizler yapmaya imkân vermemesi bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ancak NME'ler çok nadir görülen bulgulardandır. Bilindiği kadarıyla çalışma ülkemizde NME bildiriminin yapıldığı ilk çalışmalardan biridir. Ayrıca, uluslararası literatürde bu alanda yapılacak çalışmaların gerekli ve çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu da çalışmamızın en güçlü yanı olarak görülebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda çoklu bölgesel dağılım, bölgesel dağılımdan daha sık izlendi. Malign lezyonlarda benignlere göre bölgesel dağılım paterni anlamlı olarak daha yüksek görüldü. İnternal kontrastlanma paterni olarak en fazla kümelenmiş kontrastlanma, dinamik eğrilerden tip 1 eğri görüldü. Fakat aralarında anlamlılık bulunamadı. Sürekli güncellenerek yeni bilgi ve yöntemlerin eklendiği NME lezyonları hakkında çok merkezli ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak ülkemizde bu lezyonlar hakkında yeni bilgilere ulaşılması ve bu konuda bir protokol oluşturulmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Morris EA CC, Lee CH, et al. Magnetic Resonance Imaging. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology. 2013.
2. Chadashvili T, Ghosh E, Fein-Zachary V, Mehta TS, Venkataraman S, Dialani V, et al. Nonmass enhancement on breast MRI: review of patterns with radiologic-pathologic correlation and discussion of management. American Journal of Roentgenology 2015;204(1):219-227.
3. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. Radiology 2006;238(1):42-53.
4. Bartella L, Liberman L, Morris EA, Dershaw DD. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. American Journal of Roentgenology 2006;186(3):865-870.
5. Liberman L, Morris EA, Lee MJ-Y, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. American Journal of Roentgenology 2002;179(1):171-178.
6. Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Tsunoda Y, Ogawa T, Abe S, et al. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. Breast Cancer 2008;15(3):241-246.
7. Thomassin-Naggara I, Trop I, Chopier J, David J, Lalonde L, Darai E, et al. Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: the added value of mammography and US for lesion categorization. Radiology 2011;261(1):69-79.
8. Tozaki M, Fukuda K. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors. American Journal of Roentgenology 2006;187(2):330-337.
9. Gutierrez RL, DeMartini WB, Eby PR, Kurland BF, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS lesion characteristics predict likelihood of malignancy in breast MRI for masses but not for nonmasslike enhancement. American Journal of Roentgenology 2009;193(4):994-1000.
10. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. Radiology 2003;226(3):773-778.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

11. Newell D, Nie K, Chen J-H, Hsu C-C, Hon JY, Nalcioglu O, et al. Selection of diagnostic features on breast MRI to differentiate between malignant and benign lesions using computer-aided diagnosis: differences in lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement. European radiology 2010;20(4):771-781.
12. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. European radiology 2005;15(9):2010-2017.
13. Uematsu T, Kasami M. High-spatial-resolution 3-T breast MRI of nonmasslike enhancement lesions: an analysis of their features as significant predictors of malignancy. American Journal of Roentgenology 2012;198(5):1223-1230.
14. Yang Q-X, Ji X, Feng L-L, Zheng L, Zhou X-Q, Wu Q, et al. Significant MRI indicators of malignancy for breast non-mass enhancement. Journal of X-ray science and technology 2017(Preprint):1-12.
15. Yuen S, Uematsu T, Masako K, Uchida Y, Nishimura T. Segmental enhancement on breast MR images: differential diagnosis and diagnostic strategy. European radiology 2008;18(10):2067-2075.
16. Cho YH, Cho KR, Park EK, Seo BK, Woo OH, Cho SB, et al. Significance of additional non-mass enhancement in patients with breast cancer on preoperative 3T dynamic contrast enhanced MRI of the breast. Iranian Journal of Radiology 2016;13(1).
17. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. American Journal of Roentgenology 2003;180(2):333-341.
18. Asada T, Yamada T, Kanemaki Y, Fujiwara K, Okamoto S, Nakajima Y. Grading system to categorize breast MRI using BI-RADS 5th edition: a statistical study of non-mass enhancement descriptors in terms of probability of malignancy. Japanese journal of radiology 2017:1-9.
19. Shimauchi A, Ota H, Machida Y, Yoshida T, Satani N, Mori N, et al. Morphology evaluation of nonmass enhancement on breast MRI: Effect of a three-step interpretation model for readers' performances and biopsy recommendations. European journal of radiology 2016;85(2):480-488.
20. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. American Journal of Roentgenology 2006;187(2):313-321.
21. Gity M, Moghadam KG, Jalali AH, Shakiba M. Association of different MRI BIRADS descriptors with malignancy in non mass-like breast lesions. Iranian Red Crescent Medical Journal 2014;16(12).
22. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. Radiology 2012;264(1):51-58.
23. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Non-mass-like enhancement on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. European journal of radiology 2010;75(1):e126-e132.
24. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. Jama 2004;292(22):2735-2742.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Delayed Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap and Implant in Patients Undergoing Total Mastectomy

Total Mastektomi Yapılan Hastalarda Latissimus Dorsi Kas Deri Flebi ve İmplant ile Geç Dönem Meme Rekonstrüksiyonu

Yahya Baltu[1], Orhan Aydın[1]

Ankara Oncology Training and Research Hospital, Dept. of Plastic Surgery, Ankara, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 11.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.82788

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmamızda total mastektomi uygulanan hastalarda latissimus dorsi kas deri flebi + implant ile geç dönem meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalar incelenip estetik sonuçların ve komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya latissimus dorsi kas-deri flebi ve implant ile geç dönem rekonstrüksiyon uygulanan total mastektomili hastalar dahil edildi.

BULGULAR: 2013-2018 yılları arasında toplam 24 hasta ve 25 total mastektomi uygulanmış memeye geç dönemde latissimus dorsi kas-deri flebi + implant ile rekonstrüksiyon uygulandı. Tüm kadın hastaların yaş ortalaması 44.0 olarak hesaplandı. 12 sağ meme ve 13 sol memeye rekonstrüksiyon uygulandı. Ameliyat süresi 135 ile 220 dakika arasında not edildi. Post-operatif olarak hiçbir hastada kısmi ya da total flep nekrozu görülmedi. Enfeksiyon, implant protuzyonu veya rüptürü, hematom veya keloid hiçbir hastada görülmedi. 4 hastada 1 ay kadar süren ve aspirasyon ile düzelen seroma gelişti. 1 hastada 2. ayda meme dokusu üzerinde selülit benzeri bir görünüm mevcuttu. 1 hafta IV antibiyotik tedavisi ile düzelme sağlandı. Donör alanda sadece 3 hastada tatmin edici olmayan skar ile karşılaşıldı. Hiçbir hastada meme alanında kötü skar görülmedi. Rekonstrükte edilen memeler için ortalama 255 (175-300) cc yuvarlak silikon jel implant kullanıldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Latissimus dorsi kas-deri flebi geç dönem meme rekonstrüksiyonu için son derece güvenli ve muteber bir seçenektir. Özellikle ameliyat sonrası komplikasyonlardan çekinen ve en kısa sürede normal hayatına dönmek isteyen hastalar için diğer rekonstrüktif yöntemlere göre basit ve komplikasyonları az bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Geç dönem meme rekonstrüksiyonu; latissimus dorsi; implant; mastektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to investigate the aesthetic outcomes and complications of delayed breast reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous flap + implant among patients undergoing total mastectomy operation.

MATERIAL and METHODS: This study included patients operated with latissimus dorsi myocutaneous flap+implant after total mastectomy operation.

Results: We performed delayed reconstruction with Latissimus Dorsi myocutaneous flap+implant for 24 patients and 25 total mastectomized breasts between 2014 and 2018. The study population had a mean age of 44.0 years. Twelve right and 13 left breasts were reconstructed. Operative time ranged between 135 and 220 minutes. None of the patients suffered partial or total flap necrosis, infection, implant protrusion or rupture, or keloid formation. Four patients developed seroma lasting for up to 1 month, which improved upon aspiration. One patient developed a cellulitis-like appearance on the breast tissue at the second month, which improved after a 1-week course of IV antibiotics. Only three patients had a bad scar formation at the donor site. No patient had bad scar formation in the mammary region. The median volume of round implants was 250 (175-300) ml. None of the patients suffered cancer recurrence.

DISCUSSION and CONCLUSION: Latissimus dorsi myocutaneous flap + implant procedure is an extremely safe and reliable option for delayed breast reconstruction. It is a simple technique with less complications than other reconstructive techniques, particularly for patients who fear postoperative complications and who wish to return to normal life.

Key Words: Delayed breast reconstruction; latissimus dorsi; implant; mastectomy

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Breast cancer is the most prevalent invasive cancer among women, constituting 16% of all cancers and 22.9% of all invasive cancers among women. Additionally, it is responsible for 14% of cancer-related deaths among women (1-3).

The number of women demanding breast reconstruction has been gradually increasing. An ideal breast reconstruction method should be safe and reliable, associated with less donor site morbidity, and provide adequate volume, shape and size in the reconstructed breast. In the last decade breast reconstruction has not only aimed to get a satisfactory breast image, but also to provide an aesthetic look, contour, volume, shape, nipple-areolar complex reconstruction, fullness in the lower breast pole, and symmetry with the contralateral breast (4-8).

In this study we reviewed the medical records of women who underwent delayed breast reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous (LD) flap following total mastectomy operation in order to assess the operation's aesthetic outcomes and complications.

MATERIALS and METHODS

This study included patients operated with LD flap + implant after total mastectomy operation between 2014 and 2018. Operation time, age, side, and complications were recorded. Type, size, and shape of the implant used reported as well. While some patients had their contralateral breast intervened at the same session, some others had their asymmetry corrected at a second session when a nipple was reconstructed.

Surgical technique:

All procedures were performed under general anesthesia. Starting from the lateral decubitus position, the old incision scar tissue was excised and the recipient area was prepared through this incision. Skin flaps were raised, and a breast space was formed. Latissimus dorsi muscle was localized from its borders and marked between the medial midline, posterior axillary line, iliac crest laterally, and the tip of scapula inferiorly.

A skin island was drawn with the Pinch move depending on skin elasticity, so that the final wound scar would be hidden either on the bra line or oblique scapular line. Musculocutaneous flap was explored from the serratus muscle on the lateral side and trapezius muscle on the medial side. The flap's pedicle was dissected towards axilla, and the flap was raised with care to preserve thoracodorsal artery and vein. After creating a subcutaneous tunnel between the donor site and breast in the axillary region, the flap was transferred anteriorly to the breast region. After achieving hemostasis, a closed suction drain was placed into the donor site and the surgical field was closed with appropriate sutures. The patient was then brought to supine position. Latissimus dorsi muscle was sewn to the rectus fascia inferiorly. An appropriately-sized implant sizer fitting into latissimus dorsi flap without excess retention was proved, and an appropriate permanent round shaped cohesive silicone gel implant was placed. A negative-pressure hemovac drain was placed into the surgical field. The muscle was sutured all around the implant, and skin and subcutaneous tissue were sutured with two-layered sutures.

RESULTS

We performed delayed reconstruction with LD flap + implant for 24 patients and 25 total mastectomized breasts between 2014 and 2018. The study population had a mean age of 44.0 years (34-58 years). Twelve right and 13 left breasts were reconstructed. Operative time ranged between 135 and 220 minutes. None of the patients suffered partial or total flap necrosis, infection, implant protrusion or rupture, hematoma, or keloid formation at the surgical site. Four patients developed seroma lasting for up to 1 month, which was improved by aspiration. Only three patients had an unsatisfactory scar formation at the donor site. No patient had bad scar formation in the mammary region. The median volume of round implants was 250 (175-300) cc **(Figure 1, 2, 3)**. None of the patients suffered cancer recurrence. One patient developed a cellulitis-like appearance on the breast tissue at the second month, which improved after a 1-week course of IV antibiotics. The patients

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

complained of axillary bulging early in the disease course but none of them complained of bulging as they improved by 6 months. The implant of a patient was enlarged upon patient's request.

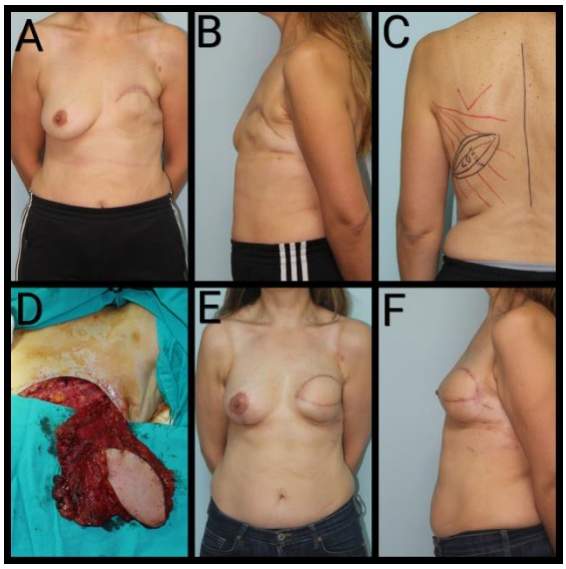


Figure 1: A 43-year-old woman who had previously undergone total mastectomy. **A:** Preoperative anterior view **B:** Preoperative lateral view. The breast reconstructed with LD flap +175 cc round silicone gel implant. **C:** The view of the flap design **D:** Elevation of the flap **E:** Postoperative 3 months view (anterior) **F:** Postoperative 2 months view (lateral)

DISCUSSION

Breast reconstruction can be performed as an immediate or delayed procedure. Immediate reconstruction may provide better aesthetic outcomes and, as it eliminates the sense of deformity following mastectomy, it may also benefit patients psychologically. Immediate reconstruction is also cheaper and reduces the total number of anesthesia procedures (3,4,7). On the other hand, Göktaş et al reported that, as compared to delayed reconstruction, immediate reconstruction resulted in improvements in body image, self-respect, and social relations. Immediate reconstruction also reportedly reduces somatic complaints and provides psychological, social, and spritual improvements in quality of life (9). Unfortunately, immediate breast reconstruction is not feasible in every patient, mainly because of oncology physicians not recommending this procedure as a result of a higher recurrence rate of breast cancer within the first two years. Some patients with breast cancer may refuse early reconstruction procedure after mastectomy as they may be psychologically unprepared for the procedure. Early reconstruction may also be postponed due to planned radiotherapy. Sometimes, delayed breast reconstruction is planned when an expander or implant that is immediately placed after mastectomy is to be removed because of complications (10,11). Despite the advantages of the immediate reconstruction, it is reportedly associated with a greater complication rate than delayed reconstruction (12,13). Indeed, the rate of long-term complications is high, with more than 30% of women having implants placed following mastectomy suffer complications within the first 5 years after the procedure. The most common problems are capsule contracture, implant rupture, wound infection and hematoma. Radiotherapy confers a greater risk for capsular contracture and other complications after breast reconstruction using implants (7,14-17).

Delayed breast reconstruction is defined as breast reconstructions performed at any time, excluding immediate breast reconstruction. This procedure can be achieved using autogenous tissues and/or implant. Autologous tissue transfer may remain the sole option for cases that undergo radiotherapy or have their muscles and skin affected by mastectomy operation. Furthermore, delayed breast reconstruction offers the advantage of correcting tissue injury that may occur due to wound site complications or radiation after mastectomy (7,9,12,18,19).

Delayed breast reconstruction with autologous tissue can be achieved using abdominal based flaps (free or pedicled transvers rectus abdominis musclocutaneous flap (TRAM), deep inferior epigastric perforator flap (DIEP), superficialis inferor epigastic artery flap), LD flap, free gluteal flap or Rubens flap. TRAM flap is the most commonly used surgical option for breast reconstruction procedures. The advantages of TRAM flap include achieving a autogenous tissue reconstruction and a relatively acceptable scar in donor area. Contour correction can also be achieved thanks to excessive abdominal skin and fat tissue used

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

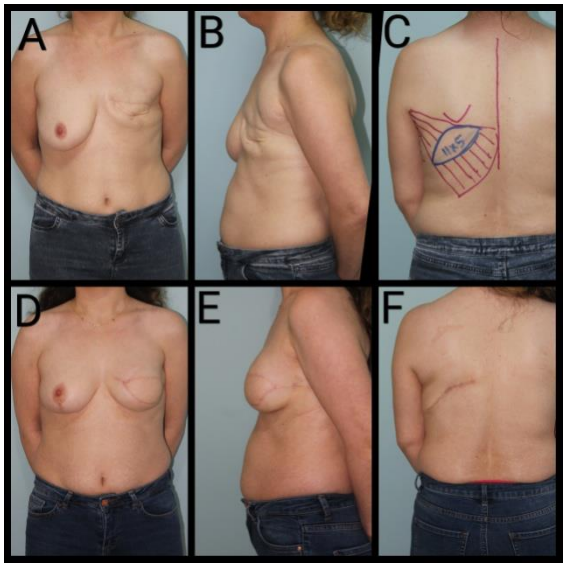


Figure 2: A 45-year-old woman who had mastectomy for breast cancer. **A:** Anterior preoperative view of the patient. **B:** Lateral preoperative view. The patient underwent reconstruction with left LD flap + 200 cc round silicone gel implant. **C:** The design of LD flap. **D:** The photograph at 6th month postoperatively (anterior view) **E:** The photograph at 6th month postoperatively (lateral view) **F:** The view of the donor site at 6th postoperatively.



Figure 3: A 64-year-old woman who had undergone total mastectomy of the left breast 20 years ago. **A:** Preoperative view of the patient (anterior) **B:** Preoperative view (lateral). The left breast was reconstructed with left LD flap + 300 cc round silicone gel implant. **C:** The view of the patient at first month postoperatively (oblige) **D:** The view of the patient at first month postoperatively (lateral).

for reconstruction. Its disadvantages include delayed recovery, fat necrosis, weakening of abdominal wall, bulking in the epigastric region. It results in a reduced abdominal bloating or hernia particularly with pedicled TRAM flap. Free TRAM and DIEP flaps have less donor area morbidity compared to pedicled TRAM flap. Nevertheless, these techniques require microsurgery experience and complications complete or partial graft loss have been reported. Moreover, donor area morbidity cannot be completely addressed with these procedures. (20-22) LD flap is a good alternative option for patients having obesity, diabetes, hypercoagulation, hypertension, and smoking history who are at high risk for TRAM flap reconstruction, or those at high risk for donor area morbidity due to previous abdominal surgery or flap complication risk (5,12). LD flap provides a reliable blood flow and has advantages like minimal donor area morbidity. Its disadvantages include a donor scar area sitting on the back region, the need for repositioning patient during the surgery, and a frequent need of an implant to achieve sufficient volume. However, some breast cancer patients are avoid of postoperative complications during delayed breast reconstruction and may want to return to normal life as soon as possible. For these patients, LD flap is a simple technique and has less complications than other reconstructive techniques.

The amount of tissue needed for breast reconstruction following total mastectomy is large, and LD flap alone is not sufficient. Therefore, the use of an implant along with LD flap is usually necessary. In our study we used round shaped cohesive silicone gel implants for all reconstructed breasts because we consider that they are easier and simpler choice to reshape. Although some authors use anatomic implants, we preferred round implants due to absence of rotation-related complications. In patients undergoing radiotherapy an implant with a smaller size can fit into the breast pouch. This is because fibrosis and contracture occurring at sites treated with radiotherapy reduce skin elasticity. None of our patients experienced partial or total flap loss, infection, or implant protrusion. Our patients complained about bulging at the axillary region. However, the bulging regressed by 6 months, and none of the patients accepted surgery for this indication.

The only significant complication seen in our patients was seroma, which was improved by aspirations performed at regular

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

intervals. Burgić reported seroma development in 19 of 20 (95%) patients and a hematoma incidence of 15% (23). Despite having not placed extra anchor sutures or performed any other procedure, we observed a seroma in four 4 (16%) of 25 patients. However, there was no hematoma case. We attribute the low number of seroma cases to quick elevation of myocutaneous flap and quick closure of the donor site, as well as tensionless closure of the donor site.

CONCLUSION

Latissimus dorsi myocutaneous flap + implant procedure is an extremely safe and reliable option for delayed breast reconstruction. It is a simple technique with fewer complications than other reconstructive techniques, particularly for patients who fear postoperative complications and who wish to return to normal life.

Conflict of interest: none

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. WHO; 2012. Available online at: http://www.who.int/ cancer/detection/breastcancer/en/, accessed 16 January 2015
2. Dede İ, Çetin Ş. Survival Analysis in Breast Cancer Patients: Frailty Models. Acta Oncologica Turcica.;50(2):130-8
3. Cohen BE, Cronin ED. Breast reconstruction with the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Clinics in plastic surgery. 1984 Apr;11(2):287-302
4. Hammond DC. Latissimus dorsi flap breast reconstruction. Clin Plast Surg. 2007;34(1):75-82
5. Kovacs L, Papadopulos NA, Ammar SA, Klöppel M, Herschbach P, Heinrich G, Baumann A, Biemer E. Clinical outcome and patients' satisfaction after simultaneous bilateral breast reconstruction with free transverse rectus abdominis muscle (TRAM) flap. Ann Plast Surg. 2004;53(3):199-204
6. Hoover SJ, Kenkel JM. Breast cancer, cancer prevention,and breast reconstruction. Select Readings Plast Surg. 2002;9(30):19
7. Galip, and O. Onur Erol. Delayed breast reconstruction with latissimus dorsi flap. Aesthet Plast Surg. 33.3 (2009): 413-20
8. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Plast Reconstr Surg. 2002;109(7):2265-74
9. Göktaş SB, Güllüoğlu BM, Şelimen D. Immediate or delayed breast reconstruction after radical mastectomy in breast cancer patients: does it make a difference in the quality of life. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2011;31(3):664-73
10. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-35
11. Thamm OC, Andree C. Immediate Versus Delayed Breast Reconstruction: Evolving Concepts and Evidence Base. Clin Plast Surg. 2018;45(1):119-27
12. Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2008;122(1):19-28
13. Hankins CL, Friedman J. A 7-year experience in utilizing the latissimus dorsi myocutaneous flap for bilateral breastreconstruction. Ann Plast Surg. 2008;60(2):134-40
14. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med 1997;336(10):677–82
15. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006; 59(10):1043-51
16. Percec I, Bucky LP. Successful prosthetic breast reconstruction after radiation therapy. Ann Plast Surg 2008;60(5):527–31
17. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA,, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(3):713-21
18. Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Holloway C, Wright F, Narod S, et al. Why some mastectomy patients opt to undergo delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2017;139(2): 267-75
19. Henry LR, Morris LL, Downs R, Schwarz RE. The impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on time to first adjuvant treatment in women with breast cancer in a community setting. Am J Surg. 2017;213(3):534-8
20. Ducic I, Spear SL, Cuoco F, Hannan C. Safety and risk factors for breast reconstruction with pedicled transverse abdominal flaps: a 10-year analysis. Ann Plast Surg. 2005;55:559-64
21. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. Brit J Plast Surg. 2000;53(7):578-83
22. Murphy BD, Kerrebijn I, Farhadi J, Masia J, Hofer SO. Indications and Controversies for Abdominally-Based Complete Autologous Tissue Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2017;45(1):83-91
23. Burgić M, Bruant-Rodier C, Wilk A, Bodin F, Rifatbegović A, Halilbašić E, et al. Complications following autologous latissimus flap breast reconstruction. Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(1):65

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Nanobodies: Diagnostic and Therapeutic Antibody Fragments

Nanokorlar: Tanı ve Tedaviye Yönelik Antikor Fragmanları

Nihal Karakaş[1], İrem Öztürk[1], Serkut Tosyalı [1], Sadık Bay[1]

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 11.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.28190

ÖZET

Nanokorlar, bilinen en küçük ve fonksiyonel antikor fragmanlarıdır. Yapısında sadece iki ağır zincir bulunduran antikorların (heavy chain only antibodies; HcAb) antijen bağlama bölgesi, "nanokor" (nanobody) olarak adlandırılmıştır. Böylelikle bütün bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan ve sadece ağır zincirden oluşan (variable domain of the heavy chain of HcAb; VHH) en küçük antikor fragmanı tanımlanmıştır. Nanokorlar, küçük boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı bölgelere dahi bağlanabilmektedir. Bunun yanında immün tepkimelere yol açmamaları ve görüntülemede diğer antikorlara nazaran daha iyi sonuç vermeleri sebebiyle son yıllarda kanser, enfeksiyon, enflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalığa yönelik tanı ve tedavi amaçlı araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Vücut sıvılarında bulunmasının dışında prokaryotik ve ökaryotik canlılarda da kolayca üretilebilmesi ile nanokorlar, rekombinant proteinler olarak da elde edilebilmektedir. Bu sayede, nanokorlara entegre edilerek terapötik moleküller geliştirilmektedir ve bu çalışmalarla birlikte nanokorlar, hedefe yönelik tedavi yaklaşımları için yeni perspektifler sunmaktadır. Ayrıca nanokorlara özgün görüntüleme ajanları bağlanarak, tanı amaçlı moleküller de oluşturulmaktadır. Nanokorların biyosensör olarak kullanılmasına ilişkin sürdürülen çalışmalar ise *in vivo* görüntüleme için yeni araçlar geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Nanokor, antikor, tanı ajanları, terapötikler, moleküler görüntüleme

ABSTRACT

Nanobodies are the smallest and functional antibody fragments ever known. Antigen-binding region of antibodies composed of two heavy chains only (heavy chain only antibodies; HcAb) is termed as "nanobody". Thus, the smallest antibody fragment that is as functional as a whole antibody and comprises of only heavy chains has been identified. Recently, nanobodies have been used in the diagnosis and treatment of numerous diseases including especially cancer, infection, inflammation, and neurodegenerative diseases since they are the smallest functional antibody fragments, do not lead immunological reactions, have better imaging capacities than other antibodies. Beside residing in body fluids, nanobodies can be engineered as recombinant proteins since they can be easily produced in both prokaryotic and eukaryotic organisms. Furthermore, several therapeutic molecules integrated to nanobodies have been developed and in the light of these studies, nanobodies provide new perspectives to targeted therapy approaches. In addition to that, nanobodies can be served as diagnostic molecules upon modification with imaging agents. Ongoing research about the use of nanobodies in biosensor development is another promising area that allow the development of new tools for *in vivo* imaging.

Keywords: Nanobody, antibody, diagnostic agents, therapeutics, molecular imaging

GİRİŞ

Antikorlar temel olarak, yapılarında iki ağır ve iki hafif zincir bulunduran proteinlerdir. Özgün olarak antijen bağlama yetenekleri sayesinde antikorlar, hastalıkların önceden teşhis ve tedavisine imkan sağlayabilmektedir. Moleküler büyüklükleri ve immün tepkimelere sebep olmaları gibi özellikleri ise klinik olarak kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Ayrıca yarı ömürlerinin uzun olması moleküler görüntülemede fazla miktarda arka plan oluşumuna sebep olup; sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir [1, 2]. Bu gibi

sebepler, daha küçük yapıda ve fonksiyonel moleküllere olan ihtiyacın artmasına sebep olmuştur.

1990'ların başında Hamers-Casterman ve ark. tarafından *Camelidae* ailesinde antikorların bilinen yapısı dışında farklı bir antikor çeşidi daha bulunmuştur. *Camelidae* ailesinde keşfedilen antikorları özel kılan durum ise hafif zincirlerinin bulunmamasıdır. Bu yönleriyle keşfedilen yeni antikorlar, "sadece ağır zincirli antikor; heavy chain only antibodies (HcAb)" olarak adlandırılmıştır. Ağır zincirden oluşan bu antikorların, antijene bağlanabilen kısmına ise "nanokor" (nanobody, VHH) adı verilmiştir. Antikorlardan çok daha küçük olmasına rağmen bütün bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan ve antikorların ulaşamadığı iç bölgelere bağlanabilen nanokorlar, sağladıkları avantajlar ile kanser, enfeksiyon, enflamasyon ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalığa yönelik tanı ve tedavi ajanları geliştirilmesi çalışmalarına kaynaklık etmektedir [3] (Tablo-1).

Nanokorların Yapısı ve Antikorlardan Farkı

Antikorlar, iki ağır ve iki hafif zincir olmak üzere dört polipeptit zincirinin disülfat bağlarıyla bir arada tutulduğu "Y" şeklinde büyük proteinlerdir. Her amino asit zincirinin sabit ve değişken olmak üzere iki kısmı vardır ve değişken kısım aynı zamanda "antijen bağlama bölgesi" olarak da adlandırılır. *Camelidae* ailesinde keşfedilen farklı bir immünoglobülin çeşidinde ise antikorların aksine hafif zincirlere rastlanmamıştır ve bu antikor "sadece ağır zincirli antikor (only heavy chain antibody, HcAb)" olarak tanımlanmıştır. Keşfedilen bu antikorlar, iki sabit bölge (CH_2 ve CH_3), bir kesişme bölgesi ve sadece ağır zincirden oluşan değişken bölgeden (VHH; antijen bağlama bölgesi) oluşmaktadır. Antikorların yapısındaki antijen bağlama özelliği olan bu bölgeye "nanokor (nanobody; VHH)" ismi verilmiştir [3]. Oval şekilleri, nanokorlara, dış bükey bir bağlanma bölgesi oluşturmakta ve bu sayede antikorların ulaşamadığı reseptör boşluklarına ya da bağlanma bölgelerine ulaşmalarını sağlamaktadır (Şekil-1). Dolayısıyla nanokorları, antikorlara kıyasla daha avantajlı hale getiren en önemli özellikleri, 15 kDa'luk boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı bölgelere ulaşabilmeleri ve dokuya çok daha iyi nüfuz edebilmeleridir [4-8]. Ayrıca yüksek sıcaklık, ortamda proteaz varlığı, düşük pH ve yüksek basınç gibi zorlu koşullarda yapılarını korumaları onları benzersiz yapmaktadır [9-13].

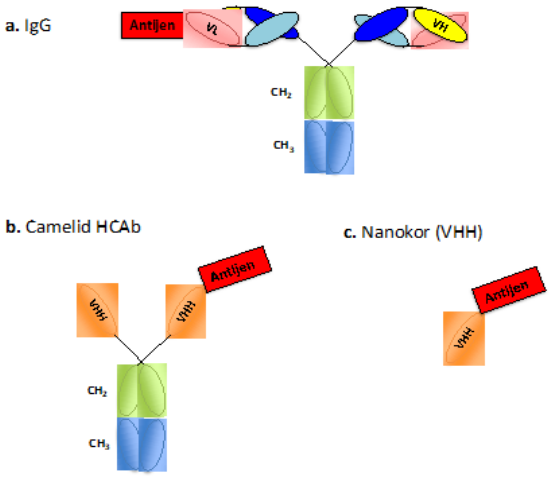
Tablo 1: Tanı ve Tedaviye Yönelik Geliştirilen Nanokorlar

Hedef	Hedeflenen Molekül	Nanokor Uygulaması	Kaynak
Meme Kanseri	EGFR ve HER-2	Anti-EGFR nanokoru ile Anti-HER-2 affikorunun birleşimi	[8]
Mide Kanseri	EGFR	Anti-EGFR nanokoru ile RGD proteni birleşimi	[9]
Karaciğer Kanseri	EGFR	Anti-EGFR nanokoruna streptavidin ve biotin bağlanması	[11]
GBM	EGFR	Nöral kök hücrelerce üretilen EGFR spesifik nanokorlar	[12]
Meme Kanseri	CapG	Anti-CapG nanokorları	[14]
Baş ve Boyun Kanserleri	G protein reseptörü	Anti-G protein bağlı kemokin reseptörü nanokoru	[16]
Anjiyogenez	VEGF-A ve VEGFR-2	Antagonist nanokor	[17-19]
Rahim Ağzı ve Prostat Kanserleri	Karbonik anhidraz	Antagonist nanokor	[20]
Melanoma	Leptin Reseptörü	Lokal Anti-LepR nanokoru uygulaması	[21]
Anjiyogenez	VEGFR-2	VEGFR-2 nanokoru ile Pseudomonas Exotoxin A konjuge edilmesi	[22]
Metastatik Melanoma	CAR	Nanokorlar ile T hücre terapisi	[23],[24]
T hücresi görüntülemesi	T hücreleri	T hücrelerine nanokor bağlanması	[27]
Klinik öncesi Meme ve Prostat Kanseri Taramaları	HGR,HER-2, PSMA,CEA,CIAX	Hedeflere yönelik nanokorlar	[30-38]
Rotavirüsü	Laktobasil	"Laktokor" adı verilen VHH antikor fragmanları sentezleyebilen laktobasil üretimi	[46-50]
Trypanosoma brucei	VSG	Antagonist nanokor	[51]
Afrika tyrpanosomiasis	An33	Antagonist nanokor	[52]
Malassezia furfur	Malf1	Antagonist nanokor	[53]
Pseudomonas aeruginosa	Flagella	Anti-flagellin nanokorlar	[54]
Enflamasyon	TNFR-1	Anti-TNFR-1 nanokorlar	[32]
SLE ve GPC	IgG	Anti-IgG nanokorlar	[57]
Gram negatif bakteriler	MMP-8	MMP-8'e karşı Nanokor-14	[60-62]
Viral Enflamasyon	MLR	Mutant tip-1 IFN'ler ve MLR'leri hedefleyen nanokorlar	[64]
Alzheimer Hastalığı	Aß protofibrilleri	antagonist nanokor	[67], [68]
Alzheimer Hastalığı	Aß	Aß plaklarını hedefleyen Tc ile birleştirilen nanokorlar	[70]
Parkinson Hastalığı	α-Syn	NbSyn2 ve NbSyn87 nanokorları	[74]
Huntington Hastalığı	PABN1 geni	Nb3F5'in intrakor olarak hücrede ürettirilmesi	[77]

Buna karşılık yarı ömürleri çok kısa oluşu görüntülemede işe yarasa da kronik hastalıklarda tedavi amaçlı nanokor kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır. Bu durumu ortadan kaldırmak için nanokorlar, antikorların sabit kısımlarına, albümin gibi serum proteinlerine veya immünoglobülin G (IgG)'ye bağlanabilirler [14-16]. Albümin proteini enflamasyon bölgelerinde arttığı için enflamatuar hastalıklara karşı albümine bağlı nanokor kullanımı ek avantaj sağlayabilmektedir.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Bütün bunlara ek olarak nanokorlar, bakterilerde ve mantarlarda kolayca üretilebilen moleküller oldukları için antikorlara göre çok daha uygun maliyetlidir [17]. Ayrıca probiyotik bakterilerde üretilen nanokorlar patojenik enterik bakterilere ulaşmada etkili olabilir. Tek bir genle üretildiklerinden kolaylıkla başka moleküllerle birlikte sentezlenebilirler.



Şekil 1. Antikor fragmanlarının moleküler yapısı. a) İmmünglobülin (IgG), b) Sadece ağır zincirli antikor (HCAb), c) Nanokor (VHH).

Hücre içinde sentezlenip kullanılabilen nanokorlara intrakor (intrabody) adı verilmiştir ve bu intrakorlar normalde ulaşılamayan hücre içi proteinleri de hedef alabilmektedir [18]. Nanokorların yapısında bulunan disulfat bağları hücre içinde oluşamasa da intrakorlar, antijene bağlanma kapasitesine sahiptir. Örneğin; kromokorlar (chromobodies) hücre içi proteinlere tutunan ve genetik olarak floresan proteinlere bağlı özel üretilmiş intrakorlardır [19-21]. Bu sayede hücre içi gerçek zamanlı görüntülemeyle hücre döngüsünün ve hücre içi proteinlerinin takibinde kullanılabilirler.

Tanı ve Tedaviye Yönelik Nanokorların Geliştirilmesi

a. Kanser

Tedavi amaçlı yaklaşımlar

Kanser tedavilerinde, her geçen gün yeni formlarda hedefe yönelik olarak tasarlanan ve dolayısıyla kanser hücreleri üzerindeki antijenlere bağlanan monoklonal antikorlar geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Bu antikorlar, immünoglobülin G (IgG)' nin Fc parçası üzerinden etki edip hücrede toksisiteye neden olur. Antikorların tümör merkezine nüfuz etmeleri boyutları dolayısıyla kısıtlıdır. Ayrıca üretimleri oldukça maliyetlidir. Buna karşılık, bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan nanokorların hem üretimi ucuz hem de boyutları küçüktür. Nanokorların immünterapötik etkisi Fc parçasının bulunmaması sebebiyle monoklonal antikorlara kıyasla daha azdır. Ancak bu durum, immün sistm kaynaklı yan etkilerinin de daha az görülmesini sağlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nanokorların radyoaktif çekirdeklere veya hücrelerin efektör kısmına bağlanabilme yetenekleri keşfedilmiştir [22]. Ayrıca nanokorlar, kansere karşı ilaçlar içeren nanoparçacıklar ve hedefe yönlendirmek üzere sitotoksik moleküller oluşturmada kullanılabilir [23].

Nanokorlar keşiflerinden itibaren ilk defa tümör hücre reseptörlerine antagonist olarak üretilmişlerdir. Antagonist nanokorlar, hücreleri kontrollü hücre ölümüne (apoptoz) götüren yolakları aktifleştirir. Nanokorların hedef aldığı bu reseptörler ya sadece tümör hücrelerinde bulunur ya da normal hücrelerde de bulunup tümör hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilirler.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) farklı kanser türlerinde yüksek düzeyde ifade edildiğinden, nanokorları bağlamak için güzel bir hedef haline gelmiştir. Meme kanseri hücrelerinde, hem insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2)" hem de "EGFR" ekspresyon düzeyleri yüksektir. Dolayısıyla, iki farklı reseptör aynı anda hedeflendiğinde kanser hücresinin direnç oluşturması zorlaştığından buna uygun nanokorlar üretilmeye çalışılmıştır. Bunun için bir anti-EGFR nanokoru ile iki adet anti-HER2 afikoru (affibody) birleştirilmiştir. Bu birleşim nanokor ve afikordan oluşturulmuş ve MaAbNA (multivalent antibody comprising nanobody and affibody moieties) ismi verilmiştir. (Afikorlar, antikorların taklitleridir ve *Staphylococcus aureus* bakterisinden üretilmişlerdir) [24]. MaAbNA' ya ek olarak kemoterapi ilacı olan *doxorubicin* verilmesi daha da güçlü bir

tümör karşıtı etkinin oluşmasını sağlamıştır. Bir başka çalışmada anti-EGFR nanokoru (i)RGD proteini ile birleştirilmiş ve birleşimin tümöre daha iyi penetre olduğu gözlemlenmiştir [25]. Ayrıca bu füzyon proteininin, *pactitaxel* isimli kemoterapi ilacının etkinliğini arttırdığı bulunmuştur [26].

Nanokorlar modifiye edildiklerinde kanser hücreleri için daha ölümcül olabilmektedir. Bu amaçla, EGFR hedefleyen nanokorlardan bir türü de biyotinlenip streptavidin ile biyonanokapsüle bağlanarak modifiye edilmiştir [27]. Normal koşullarda boş nanoparçacıklar hepatositlere ilaç veya gen ulaştırılmasını sağlar. Ancak bu şekilde biyotinlenmiş olanlar, içerdikleri nanokorlar sayesinde EGFR üreten tümör hücrelerini hedef alabilmektedir.

Nanokorlar küçük boyutlu olduklarından kan beyin bariyerini rahat geçerler. Bu nedenle ölümcül beyin tümörlerinden biri olan GBM'nin tedavisinde kullanılabilirler. Dr. Shah ve ark., nöral kök hücrelerde EGFR'a özgü nanokorların, lentivirüsler aracılığıyla üretilmesini sağlamışlar ve tedavi amaçlı kullanıldığında bu nanokorların EGFR'a bağlanarak reseptörü inhibe ettiğini kanıtlamışlardır. Umut vaat eden devam çalışmalarında ise, lentiviral vektörler kullanılarak anti-EGFR nanokorlarına entegre edilen sitotoksik TRAIL'ı (ENb-TRAIL) ve *Pseudomonas* egzotoksini (ENb-PE) üretecek nöral kök hücreler oluşturulmuştur. Böylece glioblastoma beyin tümörüne uygulanan sitotoksik nanokor formlarının, hem hücre ölümüne/çoğalmasına giden yolakları hedef alarak hem de protein sentezini bloke ederek kanserin istilacı etkisini azalttığı gösterilmiştir [28].

Tümörde yüksek oranda ekspresyonu olan bir başka protein ise CapG'dir. Hücre içi iskelette bulunur ve tümör metastazında önemli rol oynar. Metastazı önlemek için anti- CapG nanokorları transkorlar (transbody) olarak tasarlanmıştır. Burada nanokorlar, *E.coli*'den salgılanan protein F'nin T3S sinyali ile donatılmıştır [29] ve donatılan nanokor kanserli dokuya enjekte edilmiştir [30]. Bunlara ek olarak kanser hücrelerinin adezyonunda, göç etmelerinde, invazyonunda ve metastazında rol oynayan bir diğer protein olan uPA proteinini hedefleyen bir nanokor da üretilmiştir [31].

Bilindiği üzere, doğrudan kanser hücreleri hedef alınabildiği gibi tümör dokusunda damar oluşumunu (anjiyogenezi) durdurmak da metastazı önlemeye yardımcı olabilecek bir diğer yaklaşımdır. Bunun için G-protein bağlı kemokin reseptörüne antagonist nanokorların kullanımı, baş ve boyun bölgesinde bulunan kanserli dokularda küçülme görülmesini sağlamıştır [32]. Ayrıca kanser hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilen vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'ye karşı nanokorlar da geliştirilmiştir [33-35]. Kanser metastazında etkili bir faktör olan ve düşük oksijenli koşullarda salgılanan karbonik anhidraza karşı üretilen nanokorların ise tümör hücrelerinin canlılığını azalttığı görülmüştür [36].

Kandaki leptin miktarı, kanser riski ile doğru orantılı seyrettiği için leptin reseptörlerini nötralize eden nanokorların, kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Buradan hareketle, melanoma fare modelinde, lokal olarak anti-LepR nanokoru uygulanmasının tümör büyümesini engellediği gösterilmiştir. Diğer taraftan, sistemik olarak uygulandığında ise leptinin vücut için önemli etkilerini yerine getiremediği ve tümör karşıtı etkisinin de görülmediği saptanmıştır [37].

Nanokorlar, Fc efektör kısmı bulunmamasına rağmen ilaçlara ya da büyük moleküllere taşıyıcılık yapabilirler. Bu da, ilaçların anti-tümör etkilerini arttırabilir ve sistemik zehirlenmeleri de azaltabilir. Bir antagonist nanokor ile bir molekülün fonksiyonel grubu bağlandığında tümöre özgünlük, tedavi edici etki ve dokuya nüfuz etme artar. VEGFR-2 ile Pseudomonas exotoxin A konjuge edilerek bu örneklendirilmiştir [38].

Tümör tedavisi için geliştirilen yeni yöntemlerden biri de kimerik antijen reseptörleri (CARs) bulunan T hücreleridir ve klinik denemeleri olumlu sonuçlar vermiştir. T hücresi terapisinde tümör antijenine özel T hücreleri üretilir. Burada dikkat edilmesi gereken T hücresinin antijene bağlanan kısmının immunojenisiteye sebep olmasıdır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için nanokorlar, bağlayıcı ve/veya hedefleyici moleküller olarak kullanılabilir [39, 40]. Böylece hem T hücresi tabanlı immünoterapi (dokuya iyi derecede nüfuz edebilme, sitokin salgılanması) hem de nanokor tabanlı immünoterapi (küçük boyut, düşük immünojenisite, tümör antijenine özgünlük) kullanılmış olur [41].

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Görüntüleme amaçlı yaklaşımlar

Kanser araştırmaları ve tedavisi sırasında görüntüleme hayati önem taşır. Alınan her ilacın, atılan her adımın kanserli doku üzerindeki etkisini gözlemlemek doğru tedaviyi geliştirmek için önem arz eder. Bunun için çeşitli görüntüleme teknikleri ve görüntülemeye yardımcı moleküller üretilmiştir. Günümüzde tıbbi görüntülemede radyofarmasötiklerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu tekniği tercih edilir kılan sadece kullanım kolaylığı değil; erken tanıda, hastalığın gelişiminde ve tedaviye verilen cevabı görmede de oldukça etkili olmasıdır. Nükleer görüntüleme (SPECT, PET), optik görüntüleme (NIR) ve mikrokabarcık (microbubble) kullanılarak ultrason ile görüntüleme klinikte kullanılan tekniklerden birkaçıdır. PET tarayıcılarının çözünürlüğü SPECT'ten daha yüksektir. NIR ile görüntüleme ise SPECT ve PET'ten çok daha kısa sürer. Ayrıca NIR daha hassas ve daha güvenlidir çünkü iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kullanılır. Buna rağmen görüntüsü birkaç milimetre ile sınırlanmıştır ve genellikle yüzey terapilerini görüntülemede kullanılır [42].

Nanokorlar, hızlı ve seçici olarak tümör antijenlerine bağlanır. Bağlanmayanlar ise kandan hızlıca temizlenir. Dr. Bannas ve arkadaşları, NIR floresan ile in vivo T hücresi görüntülemek için nanokorlar ile monoklonal antikorları AlexaFlour 680 ile işaretlemiş ve sonuçları karşılaştırmıştır. Buna göre nanokorların invazif olmayan kısa süreli kullanımında en iyisi olduğuna karar vermiştir [43]. Buna karşın kandan çabuk temizlenmesi yo görüntüleme sırasında beklenmeyen farmakolojik etkiye ve böbrek tutulumuna sebep olur, bu da yakın organlardaki lezyonları gözlemlemeyi zorlaştırır [44]. Ayrıca görüntüleme sırasında ters farmakolojik etkiye sebep olabiliceğinden nanokorlardan hiçbir agonistik aktivite göstermemeleri beklenir [45].

Hepatosit büyüme faktörü (HGF), HER-2, prostat spesifik zar antijeni (PSMA), karsinoembriyonik antijen (CEA) veya CIAX ile hedefe yönelik nanokorlar, invazif olmayan klinik öncesi taramalar için geliştirilmiştir [46-54]. (Örneğin; meme kanseri, prostat kanseri). EGFR-spesifik nanokor ile Teknesyum (Tc) ya da Galyum (Ga)'un birleştirilmesi nükleer görüntülemede, Florofor IRDye800CW ile birleştirilmesi NIR'da kullanılmaktadır. MRI ve NIR bir arada kullanılıp; insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7)'ye karşı kullanılan nanokor ile fonksiyonelleştirildiğinde çok daha hassas sonuçlar elde edilmiştir (IGFBP7 beyin tümörü damarlarında aşırı üretilir). Bu ikili spektral görüntüleme tümör/arka plan oranını arttırır ve böylece heterojen tümörlerin erken teşhisine yardımcı olur [55]. Ayrıca, yapılan son çalışmalarda nanokabarcıklar PSMA-spesifik nanokorlar ile birleştirilerek prostat kanseri görüntülemesini kolaylaştırmıştır [56].

Bir başka görüntüleme tekniği ise kuantum noktaları kullanılarak mikrofoton mikroskobunda görüntülemedir. Nanokorlarla birleştirildiğinde immün işaretlemede kullanılabilir [57].

Moleküler görüntülemede kullanılan nanokorlar, sadece hastalığın tanısına ve gelişimini gözlemlemeye değil farklı amaçlara da hizmet edebilir. Örneğin; NIR'ın görüntüleme rehberliğindeki ameliyatlarda çok yardımcı olduğu ortaya çıkmıştır. Anti-EGFR Nb 7D12 ile IRDye800CW'nin konjuge edilmesiyle ortopedik dil tümörlerinin rezeksiyonu sırasında cerraha tümörün gerçek zamanlı görüntülerinin ulaşmasını sağlar.

***b* - Enfeksiyon**

Viral Enfeksiyon

Nanokorlar, viral replikasyon döngüsünün her seviyesinde etki gösterebildiklerinden, virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini ve hatta çoğalmasını engellemektedir. Özellikle insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV) ve Domuz üreme ve solunum sendromu virüsü (PRRSV) gibi viral hastalıkların tedavisinde etkilidir.

Nanokorlar farklı epitopları hedefleyen farklı VHH'lerin multimerizasyonu şeklinde ya da monovalent antikorlara izolösin fermuarı eklenerek biçimlendirilebilir. (Izolösin fermuarı eklemek translasyondan sonra trimerizasyona neden olur.) Bu çalışmalar neticesinde, nanokorların viral antijenlere ilgisi ve bağlanabilirliği arttırılmıştır [22, 58-60]. Gelişen teknoloji ile birlikte profilaktik (hastalığı önleyici) nanokor üretimi de mümkündür. Genetik olarak modifiye edilmiş laktobasililer, laktokor (lactobody) adı verilen VHH antikor fragmentleri üretebilmektedir. Yüzeyinde anti-rota virüs nanokoru bulunan laktokorların oral formu rotavirüslerden kaynaklanan ishallere karşı profilaktik olabilir. Profilaktik kullanımı haricinde, *lactobacillus paracasei* tarafından üretilen çiftli nanokorlar ya da birlikte çalışan tekli nanokorlar mutant virüslerin kaçmasını

engelleyerek tedavi amaçlı da kullanılabilirler. [17, 61-64].

Mantar ve Parazit Enfeksiyonu

Nanokorlarin parazitlere karşı kullanımı yeni yaygınlaşan bir alandır. *Trypanosoma brucei* parazitleri yüzeylerindeki değişken özgül yüzey glikoproteinlerindeki (VSG) antijen çeşitliliği sayesinde antikor tedavilerine karşı direnç oluşturmuşlardır. Küçük boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı VSG epitoplarına bile erişebilen nanokorlar, etkili bir tedavi yöntemi olabilir.

Yapılan bir çalışmada, parazitin yüzeyinde aktif olan ß-lactamaz enzimi ve trypanolitik olmayan VSG'ye özgü nanokorlarin birleştirtirilmesiyle bir immüntoksin molekülü geliştirilmiştir. Bu immüntoksin, *cephalosporin mustard* ilacını yüksek toksisiteye sahip PDM'ye çevirerek parazitin ölümüne sebep olur [65]. *Afrika tyrpanosomiasis* hemolenfatik fazında tedavi edilebilen bir parazittir. Fakat, ensefalik faza geçtiğinde kan-beyin bariyeri devreye girdiğindendaha tehlikeli bir hal alır. Dolayısıyla nanokorlar kan-beyin bariyerini geçebildiğinden ensefalik fazın tedavisinde de kullanılabilir. Caljon ve ark. "An33" nanokorunun sağlıklı bir bireyin kan-beyin bariyerini geçebildiğini ve hatta patolojik durumlarda geçişin daha fazla olduğunu keşfetmiştir [66].

Parazitlere karşı olduğu gibi mantarlara karşı da etkili olabilen nanokorların bir diğer kullanım alanı ise medikal şampuanlardır. *Malassezia furfur* mantarının insanda kepek oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Hücre duvarı proteini Malf1'e karşı üretilen nanokorlar şampuanda yapısı bozulmadan kalabilmekte ve kepek oluşumunu engellemektedir. Nanokorlar yüksek üre derişiminde yapısını koruyabildiği için bu tür uygulamalara açıktır [12].

Bakteri enfeksiyonu

Bakteriyel hastalıklara karşı uygulanan antibiyotik tedavisinin pahalı olması, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç oluşturması ve vücutta yaşayan yararlı bakterileri de öldürmesi sebebiyle yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Nanokorlar bu noktada devreye girmekte ve bakteri yüzeyindeki proteinlere bağlanarak onların vücut hücrelerine tutunmasına engel olmaktadır. Ayrıca, nanokorlarla bakterilerin flagellalarını hedef alarak hareketliliklerini kaybetmelerini sağlayabilir ve biyofilm oluşturmalarını engelleyebilir. Buna benzer bir çalışma *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antiflagellin nanokorları kullanılarak yapılmıştır [67]. Nanokorlar doğrudan bakterilere saldırmak yerine bakterilerin ürettiği patojenik enzimlere saldırabilirler. Ayrıca bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnci kırmak için de kullanılabilirler. Bu amaçla nanokorlar, β-laktamazın iki çeşidi (TEM-1 ve BcII) için antibiyotik direncini yok etmede kullanılır [68]. Her ne kadar nanokorlar bu direnci kırmakta etkili olsa da kurtulan bakterilerin ürettiği yeni enzim çeşitleri direncin tekrar oluşmasına sebep olabilir.

***c*- Enflamasyon**

Enflamasyon, vücutta görülebilecek her türlü yara ve enfeksiyona karşı vücudun savunma mekanizmasıdır. Genel olarak akut safhada görülen enflamasyon vücudun iyileşmesine ya da patojene karşı mücadele etmesine yardımcı olur. Fakat akut safhanın kroniğe dönüşmesi ve uzun süre bu mekanizmanın devrede kalması birçok otoimmün hastalığı da beraberinde getirmektedir. Bunların tedavisinde günümüzde anti-enflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar pahalı olmaları, yeterince özgün olmamaları ve vücutta farklı yan etkilere sebep olmaları nedeniyle alternatif yollar aranmaktadır. Bu noktada da nanokorlar devreye girmektedir.

Otoimmün ve enflamatuar hastalıklar

Bilindiği üzeretümör nekroz faktörü (TNF), enflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. TNF reseptörlerini bloke etmek için geliştirilen nanokorlar, enflamasyonun baskılamasında etkilidir. Ancak TNF reseptörlerinin tamamının bloke edilmesi istenmeyen etkiler oluşturmaktadır. Bu nedenle daha spesifik nanokorlar üretilmiştir ve bu nanokorlar doğrudan tümör nekroz faktörü reseptörü-1 (TNFR-1)'e bağlanmakta ve daha çok reseptörün enflamasyon başlatıcı bölgesine etki etmektedir. TNFR1'e bağlanmak için albümin proteinine bağlı nanokorlar ile TNF rekabet etmektedir ve böylece bu nanokorlar, TNFR baskılayıcı etki göstermektedir [48]. *In vivo*, *ex vivo* ve *in vitro* çalışmalar göstermiştir ki nanokorlar, TNFR1 inhibisyonunda başarılı olduğu için anti-TNF tedavilerine alternatif olarak kullanılabilir. Ancak multiple skleroz gibi anti-TNF tedavisinin sonuç vermediği hastalıklarda nanokor tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır [69]. Bunlara ek olarak otoimmün hastalıklar, anti-IgG

Address for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

nanokorlarla oto-IgG'lerin kandan süzülerek atılması sağlanarak tedavi edilebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve good pasture column (GPC) hastalarında anti-IgG nanokorları, IgG'lere bağlanarak otoimmünite oluşmasını önleyip kandan temizlenebilmektedir [70]. Bu yöntem IgG kaynaklı diğer otoimmün hastalıkların da tedavisinde kullanılabilir.

Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu

Sistemik enflamatuar cevap sendromu (SIRS), pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar yolaklar arasındaki hassas dengenin bozulmasından kaynaklanan kontrolsüz inflamatuar cevap verme durumudur. Eğer bu duruma bir enfeksiyon sebep oluyorsa bu durum "sepsis" olarak adlandırılır. Yoğun bakım hastalarında en sık görülen ölüm sebeplerinden biri SIRS'tır. Bu hastalığın yalnızca semptomatik tedavisi mümkündür. Birçok farklı patolojik durumun bir arada görülmesi ve uygun tedavi yöntemi oluşturulamaması bu durumun başlıca sebeplerindendir. Heterojen popülasyonu daha homojen alt gruplara ayırmak için iyi biyo-belirteçlere ihtiyaç vardır. Prokalsitonin (PCT) bu alanda kullanılan, sepsise veya septik şoka girme ihtimali olan hastalarda tanı koymayı sağlayan bir biyo-belirteçtir. Kandaki PCT seviyesini yüksek finitede tanıyan nanokorlar tanı koymada yardımcı bir araç olabilirler [71, 72]. Teşhis koymanın yanı sıra tedavi amaçlı nanokor kullanımı da bu ölümcül hastalıklar için çok önemlidir. Lipopolisakkarit (LPS), gram negatif bakterilerin dış zarından salınan ve immün hücrelere yüksek miktarda enflamatuar mediyatörler salgılatan bir moleküldür. Bu molekülün immün hücrelerde MMP-8 salgılattığı ve MMP-8'in pro-enflamatuar olduğu kanıtlanmıştır [73-75]. Ayrıca yüksek ölüm oranlarıyla uyumluluk gösterdiği bilinir. Nanokor-14, MMP-8'i hedeflemek için üretilmiş yeni bir nanokordur. Demeestre ve ark., MMP-8'in nanokor-14 ile inhibe edilebildiğini *in vitro* deneylerle göstermiştir. Ayrıca, kas dokusunda elektroporasyon yöntemi ile sistemik nanokor-14 üretmenin mümkün olduğunu ve LPS kaynaklı endotoksisiteye karşı koruma oluşturabileceğini *in vivo* deneylerle kanıtlamışlardır [76]. Anti-LPS antikorlar klinik denemelerde başarılı olmamasına karşılık, anti-LPS nanokorlar seçici plazmaferez sırasında LPS'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkili olabilirler.

İmmünterapi

Geçmiş araştırmalar sitokinlerin pro- enflamatuar özelliğini azaltmak üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu alanda yapılan çalışmalara göre sitokinlerin anti-enflamatuar, anti-kanser ve anti-viral gibi birçok özelliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Sitokinlerle yapılan çalışmalarda hücre içi toksisiteyi arttırdıkları görüldüğünden, çalışmalar rafa kaldırılmıştır. Ancak bu durum immünositokinlerle tersine çevirilebilir. İmmünositokinler, genetik olarak geliştirilmiş daha az toksik ve/veya daha az aktif formlara dönüştürülmüş sitokinlere, nanokorların eklenmiş halidir. Bu yolla mutant tip-1 IFN'ler murin-leptin reseptörlerini (MLR) hedefleyen nanokorlarla birleştirilmiş ve anti-viral etkisi gösterilmiştir [77]. Buna benzer araştırmalarda, sitokini veya hedeflenen bölgeye uygun nanokoru değiştirerek virus ile enfekte olmus hücreleri, tümör hücrelerini, bağışıklık sistemi hücrelerini de hedeflemek mümkündür.

***d*- Nörodejeneratif hastalıklar**

Günümüzde nörodejeneratif hastalıklar için sadece bulgu niteliğinde tedavi uygulanmakla beraber hastalığın izlediği yolu değiştirebilecek uygun bir nöron koruyucu tedavi bulunamamaktadır. Bununla birlikte bu tür hastalıklar, sağlık hizmetlerindeki ekonomik yükün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır ve popülasyonun yaşlanmasıyla beraber harcanması gereken maddi yük de bununla beraber artacaktır [78]. Dolayısıyla yeni ve uygun fiyatlı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer, en sık rastlanan nörodejeneratif hastalıkların başında gelir. Amyloid-ß (Aß) peptit plaklarının sinir dokusunun hücre dışı sıvısında birikmesi ile oluşur. Bununla beraber hücre içinde biriken Tau proteinleri nörofibril yumaklarına dönüşür [79]. Zamanla bunama ve bilişsel fonksiyonlarda kayıplar görülür. Aß plakları, amyloid öncü proteinlerinin (APP) proteolitik yıkımları sonucunda oluşur. Bu işi yapan enzime, beta sekretaz, ß-bölgesi APP-yıkım enzimi (BACE-1) adı verilir. Farklı öncül proteinler için farklı nanokorlar üretilmeye başlanmıştır ve bu nanokorlar Aß protofibrillerini sabitleyerek olgun Aß fibrillerinin oluşumunu önler [80, 81]. Bununla beraber Aß protofibrillerini sabitleyerek Aß birikmesinin önlenebilirliği hala tartışılan bir konudur [82]. Son zamanlarda Aß plaklarının iki farklı epitopunu hedefleyen nanokor tasarlanmıştır.

Ancak başlatılan klinik denemeler olgunlaşamadan sonlanmıştır. Deneylerde ilaç ile ilgili yan etkiler görülmüş ve ilacın Aß birikmesini azaltması beklenirken arttırdığı gözlemlenmiştir. Bunun da iki farklı epitopu hedeflemesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Böylece Aß hedefleme stratejisi yerini BACE-1 inhibe edici nanokorlara bırakmıştır ve bu amaca uygun nanokorlar oluşturulmuştur. Tanıda kullanmak için hasarlı kan-beyin bariyerini geçebilen nanokorlar geliştirilmiştir. Aß'ya özgü bu nanokorlar Tc ile etkinleştirilmiş, vasküler ve parankimal Aß plaklarını tespit etmede kullanılmıştır [83].

Parkinson Hastalığı

İkinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan Parkinson'u tedavi etmek için de nanokorlar kullanılmaya başlanmıştır. Parkinson, "substantia nigra"da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı olarak tanımlanır. Ayrıca α-synuclein (α-syn)'in yanlış katlanması sonucu fibril formunda birikmesinin de hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [79]. Dolayısıyla hücre içi α-syn miktarını azaltmak tedavi için mantıklı bir yaklaşımdır [84]. NbSyn2'nin monomerik α-syn'e bağlanarak birikimini azaltacağı düşünülmüştür. Ancak nanokorlar, daha önceden oluşmuş fibril yumaklarına da bağlanabildiğinden fibril birikmesi engellenememiştir [85, 86]. Daha sonra üretilen NbSyn87, NbSyn2'den farklı epitopları tanıdığı halde hem monomerik hem de fibril formuna bağlandığı için etkili olamamıştır. Yine de bu denemeler α-syn yapısına dair değerli bilgiler kazandırmıştır [87].

Huntington Hastalığı

Huntington, otozomal dominant geçişli nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Kas koordinasyonunu etkilemekle beraber davranış bozukluklarına da sebep olur. Bu hastalık, mutant Huntington proteininin (mHTT) yanlış katlanması sonucu oluşur ve doğrudan bu proteinin mutant formunu hedefleyen tedavi yaklaşımları öne çıkmaktadır [88]. Huntington riski taşıyan hastalara genetik tarama yapılarak belirtiler başlamadan önce tanı koyulabilir. Buna rağmen antikorlar ya da scFv'ler kullanılarak yapılan sayısız çalışma varken sadece bir adet nanokor geliştirildiği rapor edilmiştir [89].

Oculopharyngeal kas distrofisi (OPMD) de Huntington ile benzer özellikler taşıyan bir hastalıktır. Huntinton'a kıyasla OPMD'de spesifik bir kas grubunda distrofi gözlenir ve bu hastalığın patolojisi PABN1 geninde oluşan mutasyona dayanmaktadır. Mutant genin α-helikal kısmına bağlanabilen bir nanokor geliştirilmiştir. Bu nanokorun, Nb3F5 intrakor (intrabody) olarak başarılı bir şekilde ekprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca hücresel OPMD modelinde sadece birikimi engellemekle kalmamış, birikmiş proteinleri de temizlemiştir [90].

Nanokorların geleceği

Antikorların fonksiyonel en küçük birimi olarak tanımlanan nanokorlar, küçük boyutları ve modüleriteleri sayesinde dokuya nüfuz edebilmekte ve üstelik antikorların ulaşamadığı bölgelere kadar erişebilmektedir. Bu yetenekleri ile nanokorlar, kanser başta olmak üzere enfeksiyon hastalıklarından nörodejeneratif hastalıklara kadar pek çok hastalığın teşhis ve tedavisine yönelik avantajlar sunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, mevcut nanokorlara ek olarak profilaktik terapötiklerin ve moleküler görüntüleme ajanlarının temelini oluşturacak yeni nanokorların geliştirilmektedir.

REFERANSLAR

1. Lipman, N.S., et al., Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources. ILAR J, 2005. 46(3): p. 258-68.
2. Olafsen, T. and A.M. Wu, Antibody vectors for imaging. Semin Nucl Med, 2010. 40(3): p. 167-81.
3. Hamers-Casterman, C., et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains. Nature, 1993. 363(6428): p. 446-8.
4. Arbabi Ghahroudi, M., et al., Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies. FEBS Lett, 1997. 414(3): p. 521-6.
5. Arbabi-Ghahroudi, M., J. Tanha, and R. MacKenzie, Isolation of monoclonal antibody fragments from phage display libraries. Methods Mol Biol, 2009. 502: p. 341-64.
6. Muyldermans, S., et al., Camelid immunoglobulins and nanobody technology. Vet Immunol Immunopathol, 2009. 128(1-3): p. 178-83.
7. Muyldermans, S., Nanobodies: natural single-domain antibodies. Annu Rev Biochem, 2013. 82: p. 775-97.
8. Pardon, E., et al., A general protocol for the generation of Nanobodies for structural biology. Nat Protoc, 2014. 9(3): p. 674-93.
9. Lauwereys, M., et al., Potent enzyme inhibitors derived from dromedary heavy-chain antibodies. EMBO J, 1998. 17(13): p. 3512-20.
10. Perez, J.M., et al., Thermal unfolding of a llama antibody fragment: a two-state reversible process. Biochemistry, 2001. 40(1): p. 74-83.
11. Dumoulin, M., et al., Single-domain antibody fragments with high conformational stability.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Protein Sci, 2002. 11(3): p. 500-15.
12. Dolk, E., et al., Isolation of llama antibody fragments for prevention of dandruff by phage display in shampoo. Applied and Environmental Microbiology, 2005. 71(1): p. 442-450.
13. Hussack, G., et al., Engineered single-domain antibodies with high protease resistance and thermal stability. PLoS One, 2011. 6(11): p. e28218.
14. Harmsen, M.M., et al., Prolonged in vivo residence times of llama single-domain antibody fragments in pigs by binding to porcine immunoglobulins. Vaccine, 2005. 23(41): p. 4926-4934.
15. Tijink, B.M., et al., Improved tumor targeting of anti-epidermal growth factor receptor Nanobodies through albumin binding: taking advantage of modular Nanobody technology. Molecular Cancer Therapeutics, 2008. 7(8): p. 2288-2297.
16. Kontermann, R.E., Strategies for extended serum half-life of protein therapeutics. Current Opinion in Biotechnology, 2011. 22(6): p. 868-876.
17. Pant, N., et al., Lactobacilli expressing variable domain of llama heavy-chain antibody fragments (lactobodies) confer protection against rotavirus-induced diarrhea. J Infect Dis, 2006. 194(11): p. 1580-8.
18. Carlson, J.R., A new means of inducibly inactivating a cellular protein. Mol Cell Biol, 1988. 8(6): p. 2638-46.
19. Rothbauer, U., et al., Targeting and tracing antigens in live cells with fluorescent nanobodies. Nature Methods, 2006. 3(11): p. 887-889.
20. Huang, Y.P., et al., Interactions between Metal-binding Domains Modulate Intracellular Targeting of Cu(I)-ATPase ATP7B, as Revealed by Nanobody Binding. Journal of Biological Chemistry, 2014. 289(47).
21. Kaiser, P.D., et al., Recent progress in generating intracellular functional antibody fragments to target and trace cellular components in living cells. Biochimica Et Biophysica Acta-Proteins and Proteomics, 2014. 1844(11): p. 1933-1942.
22. Hultberg, A., et al., Llama-Derived Single Domain Antibodies to Build Multivalent, Superpotent and Broadened Neutralizing Anti-Viral Molecules. Plos One, 2011. 6(4).
23. Kijanka, M., et al., Rapid optical imaging of human breast tumour xenografts using anti-HER2 VHHs site-directly conjugated to IRDye 800CW for image- guided surgery. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. 40(11): p. 1718-1729.
24. Ding, L., et al., Small sized EGFR1 and HER2 specific bifunctional antibody for targeted cancer therapy. Theranostics, 2015. 5(4): p. 378-98.
25. Sha, H., et al., Tumor-penetrating peptide fused EGFR single-domain antibody enhances cancer drug penetration into 3D multicellular spheroids and facilitates effective gastric cancer therapy. J Control Release, 2015. 200: p. 188-200.
26. Sha, H., et al., A tumor-penetrating recombinant protein anti-EGFR-iRGD enhance efficacy of paclitaxel in 3D multicellular spheroids and gastric cancer in vivo. Eur J Pharm Sci, 2015. 77: p. 60-72.
27. Shishido, T., et al., Biotinylated Bionanocapsules for Displaying Diverse Ligands Toward Cell-specific Delivery. Journal of Biochemistry, 2009. 146(6): p. 867-874.
28. Zhu, Y., et al., Bi-specific molecule against EGFR and death receptors simultaneously targets proliferation and death pathways in tumors. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 2602.
29. Blanco-Toribio, A., et al., Direct Injection of Functional Single-Domain Antibodies from E. coli into Human Cells. Plos One, 2010. 5(12).
30. Van Impe, K., et al., A nanobody targeting the F-actin capping protein CapG restrains breast cancer metastasis. Breast Cancer Research, 2013. 15(6).
31. Kaczmarek, J.Z. and P.D. Skottrup, Selection and characterization of camelid nanobodies towards urokinase-type plasminogen activator. Molecular Immunology, 2015. 65(2): p. 384-390.
32. Maussang, D., et al., Llama-derived Single Variable Domains (Nanobodies) Directed against Chemokine Receptor CXCR7 Reduce Head and Neck Cancer Cell Growth in Vivo. Journal of Biological Chemistry, 2013. 288(41): p. 29562-29572.
33. Behdani, M., et al., Expression, purification, and characterization of a diabody against the most important angiogenesis cell receptor: Vascular endothelial growth factor receptor 2. Adv Biomed Res, 2012. 1: p. 34.
34. Farajpour, Z., et al., A nanobody directed to a functional epitope on VEGF, as a novel strategy for cancer treatment. Biochem Biophys Res Commun, 2014. 446(1): p. 132-6.
35. Ebrahimizadeh, W., et al., Production of Novel VHH Nanobody Inhibiting Angiogenesis by Targeting Binding Site of VEGF. Appl Biochem Biotechnol, 2015. 176(7): p. 1985-95.
36. Araste, F., et al., A novel VHH nanobody against the active site (the CA domain) of tumor- associated, carbonic anhydrase isoform IX and its usefulness for cancer diagnosis. Biotechnol Lett, 2014. 36(1): p. 21-8.
37. McMurphy, T., et al., The anti-tumor activity of a neutralizing nanobody targeting leptin receptor in a mouse model of melanoma. PLoS One, 2014. 9(2): p. e89895.
38. Behdani, M., et al., Development of VEGFR2-specific Nanobody Pseudomonas exotoxin A conjugated to provide efficient inhibition of tumor cell growth. New Biotechnology, 2013. 30(2): p. 205-209.
39. Rosenberg, S.A., et al., Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer, 2008. 8(4): p. 299-308.
40. Sharifzadeh, Z., et al., Genetically engineered T cells bearing chimeric nanoconstructed receptors harboring TAG-72-specific camelid single domain antibodies as targeting agents. Cancer Letters, 2013. 334(2): p. 237-244.
41. Baxevanis, C.N. and M. Papamichail, Targeting of tumor cells by lymphocytes engineered to express chimeric receptor genes. Cancer Immunology Immunotherapy, 2004. 53(10): p. 893-903.
42. Kosaka, N., et al., Clinical implications of near-infrared fluorescence imaging in cancer. Future Oncology, 2009. 5(9): p. 1501-1511.
43. Bannas, P., et al., In vivo near-infrared fluorescence targeting of T cells: comparison of nanobodies and conventional monoclonal

antibodies. Contrast Media & Molecular Imaging, 2014. 9(2): p. 135-142.
44. Movahedi, K., et al., Nanobody-Based Targeting of the Macrophage Mannose Receptor for Effective In Vivo Imaging of Tumor-Associated Macrophages. Cancer Research, 2012. 72(16): p. 4165-4177.
45. Henriksen, G. and F. Willoch, Imaging of opioid receptors in the central nervous system. Brain, 2008. 131: p. 1171-1196.
46. Vaneycken, I., et al., In Vitro Analysis and In Vivo Tumor Targeting of a Humanized, Grafted Nanobody in Mice Using Pinhole SPECT/Micro-CT. Journal of Nuclear Medicine, 2010. 51(7): p. 1099-1106.
47. Vaneycken, I., et al., Preclinical screening of anti-HER2 nanobodies for molecular imaging of breast cancer. Faseb Journal, 2011. 25(7): p. 2433-2446.
48. Pruszynski, M., et al., Targeting breast carcinoma with radioiodinated anti-HER2 Nanobody. Nuclear Medicine and Biology, 2013. 40(1): p. 52-59.
49. Xavier, C., et al., Synthesis, Preclinical Validation, Dosimetry, and Toxicity of Ga-68-NOTA- Anti-HER2 Nanobodies for iPET Imaging of HER2 Receptor Expression in Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2013. 54(5): p. 776-784.
50. Evazalipour, M., et al., Generation and characterization of nanobodies targeting PSMA for molecular imaging of prostate cancer. Contrast Media & Molecular Imaging, 2014. 9(3): p. 211-220.
51. Massa, S., et al., Site-Specific Labeling of Cysteine-Tagged Camelid Single-Domain Antibody- Fragments for Use in Molecular Imaging. Bioconjugate Chemistry, 2014. 25(5): p. 979-988.
52. Chatalic, K.L.S., et al., A Novel In-111-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Nanobody for Targeted SPECT/CT Imaging of Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2015. 56(7): p. 1094-1099.
53. Vaidyanathan, G., et al., Preclinical Evaluation of F-18-Labeled Anti-HER2 Nanobody Conjugates for Imaging HER2 Receptor Expression by Immuno-PET. Journal of Nuclear Medicine, 2016. 57(6): p. 967-973.
54. van Brussel, A.S.A., et al., Hypoxia-Targeting Fluorescent Nanobodies for Optical Molecular Imaging of Pre-Invasive Breast Cancer. Molecular Imaging and Biology, 2016. 18(4): p. 535-544.
55. Kijanka, M.M., et al., Optical imaging of pre-invasive breast cancer with a combination of VHHs targeting CAIX and HER2 increases contrast and facilitates tumour characterization. Ejnmmi Research, 2016. 6.
56. Fan, X.Z., et al., Ultrasonic Nanobubbles Carrying Anti-PSMA Nanobody: Construction and Application in Prostate Cancer-Targeted Imaging. Plos One, 2015. 10(6).
57. Sukhanova, A., et al., Oriented conjugates of single-domain antibodies and quantum dots: toward a new generation of ultrasmall diagnostic nanoprobes. Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine, 2012. 8(4): p. 516-525.
58. Tillib, S.V., et al., Formatted single-domain antibodies can protect mice against infection with influenza virus (H5N2). Antiviral Research, 2013. 97(3): p. 245-254.
59. McCoy, L.E., et al., Molecular Evolution of Broadly Neutralizing Llama Antibodies to the CD4- Binding Site of HIV-1. Plos Pathogens, 2014. 10(12).
60. Dreja, H., et al., CD4 binding site broadly neutralizing antibody selection of HIV-1 escape mutants. Journal of General Virology, 2015. 96: p. 1899-1905.
61. Van der Vaart, J.M., et al., Reduction in morbidity of rotavirus induced diarrhoea in mice by yeast produced monovalent llama-derived antibody fragments. Vaccine, 2006. 24(19): p. 4130-4137.
62. Martin, M.C., et al., Integrative Expression System for Delivery of Antibody Fragments by Lactobacilli. Applied and Environmental Microbiology, 2011. 77(6): p. 2174-2179.
63. Pant, N., et al., Lactobacilli producing bispecific llama-derived anti-rotavirus proteins in vivo for rotavirus-induced diarrhea. Future Microbiology, 2011. 6(5): p. 583-593.
64. Gunaydin, G., et al., Co-Expression of Anti-Rotavirus Proteins (Llama VHH Antibody Fragments) in Lactobacillus: Development and Functionality of Vectors Containing Two Expression Cassettes in Tandem. Plos One, 2014. 9(4).
65. Stijlemans, B., et al., Efficient targeting of conserved cryptic epitopes of infectious agents by single domain antibodies - African trypanosomes as paradigm. Journal of Biological Chemistry, 2004. 279(2): p. 1256-1261.
66. Caljon, G., et al., Using microdialysis to analyse the passage of monovalent nanobodies through the blood-brain barrier. British Journal of Pharmacology, 2012. 165(7): p. 2341-2353.
67. Adams, H., et al., Inhibition of biofilm formation by Camelid single-domain antibodies against the flagellum of Pseudomonas aeruginosa. Journal of Biotechnology, 2014. 186: p. 66-73.
68. Conrath, K.E., et al., Beta-lactamase inhibitors derived from single-domain antibody fragments elicited in the Camelidae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. 45(10): p. 2807-2812.
69. Eugster, H.P., et al., Severity of symptoms and demyelination in MOG-induced EAE depends on TNFR1. European Journal of Immunology, 1999. 29(2): p. 626-632.
70. Klooster, R., et al., Improved anti-IgG and HSA affinity ligands: Clinical application of VHH antibody technology. Journal of Immunological Methods, 2007. 324(1-2): p. 1-12.
71. Li, H.N., et al., A nanobody-based electrochemiluminescent immunosensor for sensitive detection of human procalcitonin. Analyst, 2014. 139(15): p. 3718-3721.
72. Yan, J.R., et al., Characterization and applications of Nanobodies against human procalcitonin selected from a novel naive Nanobody phage display library. Journal of Nanobiotechnology, 2015. 13.
73. Dejonckheere, E., R.E. Vandenbroucke, and C. Libert, Matrix metalloproteinase8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2011. 22(2): p. 73-81.
74. Solan, P.D., et al., A novel role for matrix

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

metalloproteinase-8 in sepsis. Critical Care Medicine, 2012. 40(2): p. 379-387.
75. Vandenbroucke, R.E., et al., Matrix Metalloprotease 8-Dependent Extracellular Matrix Cleavage at the Blood-CSF Barrier Contributes to Lethality during Systemic Inflammatory Diseases. Journal of Neuroscience, 2012. 32(29): p. 9805-9816.
76. Demeestere, D., et al., Development and Validation of a Small Single-domain Antibody That Effectively Inhibits Matrix Metalloproteinase 8. Molecular Therapy, 2016. 24(5): p. 890-902.
77. Garcin, G., et al., High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity. Nature Communications, 2014. 5.
78. Waldmeier, P.C. and W.G. Tatton, Interrupting apoptosis in neurodegenerative disease: potential for effective therapy? Drug Discovery Today, 2004. 9(5): p. 210-218.
79. Goedert, M., Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A beta, tau, and alpha-synuclein. Science, 2015. 349(6248).
80. Habicht, G., et al., Directed selection of a conformational antibody domain that prevents mature amyloid fibril formation by stabilizing A beta protofibrils. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007. 104(49): p. 19232-19237.
81. Lafaye, P., et al., Single-domain antibodies recognize selectively small oligomeric forms of amyloid beta, prevent A beta-induced neurotoxicity and inhibit fibril formation. Molecular Immunology, 2009. 46(4): p.695-704.
82. Wacker, J., et al., Oligomer-targeting with a conformational antibody fragment promotes toxicity in A beta-expressing flies. Acta Neuropathologica Communications, 2014. 2.
83. Nabuurs, R.J.A., et al., In Vivo Detection of Amyloid-beta Deposits Using Heavy Chain Antibody Fragments in a Transgenic Mouse Model for Alzheimer's Disease. Plos One, 2012. 7(6).
84. Messer, A. and S.N. Joshi, Intrabodies as Neuroprotective Therapeutics. Neurotherapeutics, 2013. 10(3): p. 447-458.
85. Vuchelen, A., et al., H-1, C-13 and N-15 assignments of a camelid nanobody directed against human alpha-synuclein. Biomolecular Nmr Assignments, 2009. 3(2): p. 231-233.
86. De Genst, E.J., et al., Structure and Properties of a Complex of alpha-Synuclein and a Single-Domain Camelid Antibody. Journal of Molecular Biology, 2010. 402(2): p. 326-343.
87. Guilliams, T., et al., Nanobodies Raised against Monomeric alpha-Synuclein Distinguish between Fibrils at Different Maturation Stages. Journal of Molecular Biology, 2013. 425(14): p. 2397-2411.
88. Miller, T.W. and A. Messer, Intrabody applications in neurological disorders: Progress and future prospects. Molecular Therapy, 2005. 12(3): p. 394-401.
89. Schut, M.H., et al., Selection and characterization of llama single domain antibodies against N-terminal huntingtin. Neurological Sciences, 2015. 36(3): p. 429-434.
90. Verheesen, P., et al., Prevention of oculopharyngeal muscular dystrophy-associated aggregation of nuclear poly(A)-binding protein with an intracellularly expressed camelid-derived antibody domain. Neuromuscular Disorders, 2006. 16(9-10): p. 710-711.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Radiotherapy for Renal Rhabdoid Tumor: A Case Report and a Review of Literature

Renal Rhabdoid Tumorde Radyoterapi: Vaka Sunumu ve Literatür Derlemesi

Süheyla Aytaç Arslan[1], İpek Pınar Aral[1], Derya Özyörük[2], Suna Emir[2], Zeliha Güzelküçük[2], Arzu Yazol Erdem[2]

[1]Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
[2]Ankara Children's Hematology and Oncology Hospital, Ankara, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi:05.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi:14.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.37132

ÖZET

Renal rhabdoid tumor, çok nadir görülen ve kötü sağkalımla seyreden bir hastalıktır.Radyoterapi bu tumorlerde primer tumore veya cerrahi yatağa, hastalık kontrolü için sıklıkla uygulanmaktadır. Bu vaka takdiminde, 4 aylık renal kitlesi ve yaygın intraabdominal metastazı olan hasta sunulacaktır.Hastaya öncelikle maksimal debulking cerrahi ardından kemoradyoterapi uygulanmıştır. Hastalık progresyon göstermiş ve hasta 3 ay içerisinde kaybedilmiştir.Hastalığı evresine ve hastanın yaşına göre değişik do ve fraksiyonasyonlar uygulanabilmektedir. Doz, fraksiyon ve alan hastaya göre belirlenmelidir.
Anahtar Kelimeler: Renal Rhabdoid Tumor, Radyoterapi, Pediatri

ABSTRACT

Renal rhabdoid tumor (RTK)s are rare aggressive cancers with poor prognosis. Radiotherapy is a part of disease management and usually applied to the primary tumor or surgical bed. The our case is a 4- month-old female who has kidney tumor with multiple intraabdominal metastases. Maximal debulking surgery was performed and chemoradiotherapy were administered. The patient died in 3 months due to progressive disease after radiotherapy. Different doses are delivered according to age and stage. Appropriate dose, side and fractionation schedule should be determined for every patient.
Keywords: Renal Rhabdoid Tumor, Radiotherapy, Pediatric

INTRODUCTION

Rhabdoid tumours (RTs) are rare aggressive cancers presenting in infants and young children and usually occur in the central nervous system (CNS) (atypical-teratoid RT =ATRT), in the kidney (RT of the kidney=RTK), or in the non-CNS, nonrenal soft tissues (malignant RT= MRT) (1). Only 2% of childhood renal cancers are RTK, and 80% of them are diagnosed under 2 years of age (2,3,4). RTKs are accompanied with brain lesions approximately 10-15%. RTKs also had poor prognoses like ATRT with overall survival rates of not more than 20% to 25% (3). The median age is 10.6 months and a male to female ratio of 1.37 (1). Most common site of metastasis is lung (5). We present a case of RTK treated with radiotherapy in our Radiotherapy Clinic and reviewed the literature of the last 32 years.

Review of Literature

We searched the PubMed database (National Library of Medicine, http:// www. ncbi.nlm.nih.gov) between january 1984 to May 2016, using the following search terms renal, rhabdoid tumor, pediatric. The studies which have definite data about radiation dose and fractionation were included. Five articles were identified with 10 (included our cases) patients that treated with radiotherapy with diagnosed RT (Table 1).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Review of the Literature.

Case	Sex	Age Mo	Stage	Surgery	Chemotherapy	Radiotherapy	Time to progresion	Vital Status
1(7)	F	108	2	Delayed	Carbo/VP+ C	1080cGy	None	NED 78 mo
2(7)	M	21	3 (lymph nodes)	Upfront	VAdriaA+CDDP/VP	2400 cGy	7 mo (local and Lung)	DOD 9 mo
3(7)	M	96	4 (lung metastasis)	Delayed	CPPD/adriamisin+ifos/VP +VAC	1400 cGy	6 mo (Lung)	DOD 6 mo
4(6)	M	4	Localized	Upfront	Cp, VP,C	1050 cGy	11mo (Brain)	DOD 12 mo
5(6)	M	5	Localized	Delayed	ACD VCR - ACD VCR DCp, VP,C	1800 cGy	None	NED 9 years
6(6)	M	4	Localized	Upfront	Cp, VP,C -VDC-Ifos Cp, VP,C M VP Cp-HSCT	2160 cGy	None	NED 4 years
7(12)	M	5	4	Upfront	VCR, epi, VP16, ifo	2400 cGy	3 mo (lymph Nodes)	DOD 3 mo
8(11)	M	5	4	Upfront	ACD VCR -ICE - HSCT (thiotepa and melphalan)	1080 cGy	6 mo (Lung)	NED 5 years
9(2)	M	24	3	Delayed	VCR, DOX,ACD,C,IFO,CB DCA, VP , THP-ADR HSCT	1080 cGy	None	NED 3 years
10 (our case)	F	4	3	Upfront	VCR,C,İfos,Cp,VP	1080 cGy	3 mo (İntraabdomina)	DOD 6 mo

F: female, M: male, Died of disease:DOD, no evidence of disease :NED, cGy: centiGray, VP:etoposid, İfos:ifosfomide, CDDP:cisplatin, C: cyclofosfomide, VCR:vincristine, ACD:Actinomisin-D, THP-ADRprirubicin,HSCT:hematopoetik stem cell transplation, frc:fraction, Epi: epirubicin, Cp:Carboplatin, D:doxorubicin, M:melphalan

Table 2. Radiotherapy Doses and Volumes for Rhabdoid Tumor

	Indication	Target Volumes	Doses
Flank Radiotherapy	Stage 1-3	The GTV (gros tumor volume) kidney + associated tumor (according to preoperative CT) CTV=GTV+1cm	19.8 Gy for older than 1 year 10.8 Gy for younger than 1 year
Whole Abdominal Radiotherapy	Preoperative or intraoperative tumor rupture Stage 3 patients with have ascites positive for rhabdoid tumor Peritonela seeding	Whole peritoneal cavity CTV: Superior:1 cm above the diapragma Lateral:1 cm placed beyond the abdominal wall Inferior: Bottom of the foramen obturatorium(protect the femoral heads)	19.5 Gy /1.5 older than one year old 10.5 / 1.5
Lung	Lung metastasis with older than three years old	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	15 Gy
Liver	Liver metastasis	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	19.8 Gy
Bone	Bone metastasis	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	25.2 Gy

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CASE REPORT

Previously healthy 4-month-old female presented with hematuria. Physical examination showed right abdominal mass 6x5 cm in size. The patient's weight was 6 kg, and the height was 60 cm. In USG, 91x78 mm heterogeneous mass that located in the middle part of the right kidney and multiple intra-abdominal lenfadenopathies were observed. Abdominal computed tomography (CT) showed a mass in the right kidney with multiple intra-abdominal lenfadenopathies. The abdominal aorta was displaced to the left. Necrosis was seen in the tru cut biopsy. She was operated and the right kidney and nearby hilar lymph nodes were removed. Pathological examination demonstrated a 8.5x7.4 cm mass that was negative for desmine, chromogranin, NSE, CD34, CD3, CD45, EMA. Diffuse operative spill and peritoneal seeding were not occured. Rhabdoid morphology cells with large vesicle nuclei, large cytoplasm were observed. Hemorragia and necrosis areas were seen in the tumor. The tumor invasion of the perirenal fat tissue was observed. Kidney invaded by the tumor almost totally with positive resection margins in multiple areas. Only one of the 4 lymph nodes was metastatic. Chemotherapy was started according to EU-RHAB 2015 protocols with vincristine and cyclophosphamide alternating with ifosfamide, carboplatine and etoposide after nephrectomy. RT was started after two courses of CT. The residual tumor was monitored while RT was being planned. Right flank radiotherapy was delivered to a dose of total 10.8 Gy per 6 fractions with TomoTherapy (Figure 1). 1.8 Gy / fraction is used, because the patient is older than 6 months and limited radiation area. Treatment was well tolerated, without no acute side effects. Four days after the end of the RT, the patient was hospitalized for the third cycle of CT. During this period, the patient developed abdominal distension. The control abdominal CT revealed a 5 × 7 cm relapse mass. In addition, newly developed multiple lung metastasis was observed. The patient was admitted in the progression and resistant to chemoradiotherapy. The patient was considered inoperable. 2 cycles of ifosphamid, carboplatine and etoposide (ICE) were applied. Progression to pulmonary metastases, and newly developed liver metastasis were observed after 2 cycles of CT evaluation. The patient developed dispnea. The patient died in 3 months, after the RT due to progressive disease. No autopsy was performed.

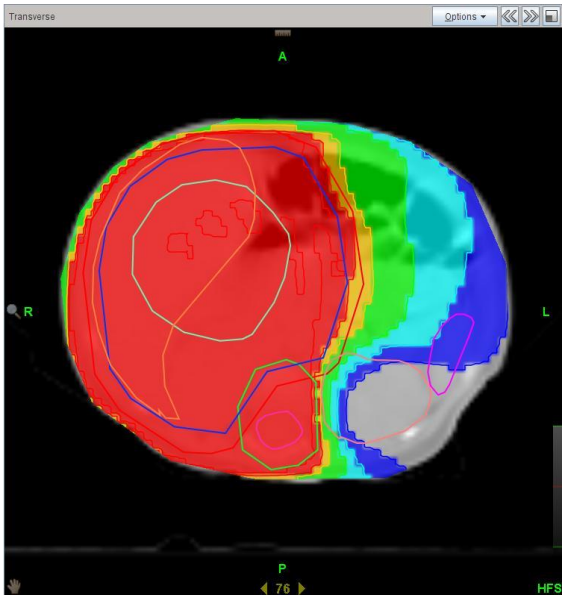


Figure 1. Right flank radiotherapy was delivered to a dose of 10.8 Gy with TomoTherapy. The contralateral kidney must be protected as much as possible.

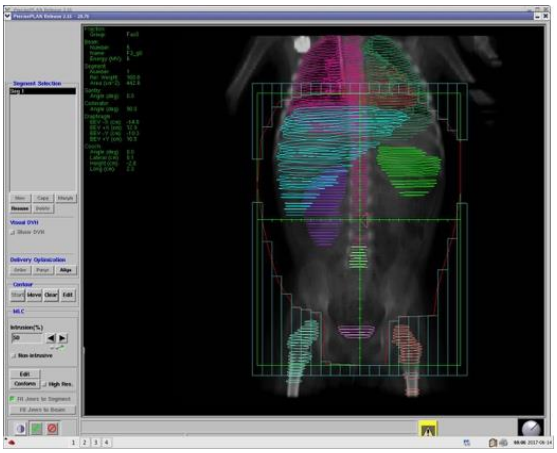


Figure 2. Whole abdominal Radiotherapy was applied, the clinical target volume will be the 1 cm above the diaphragm to the bottom of the foramen obturatorium and the femoral heads should be protected.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figure 3. Indications for abdominal radiotherapy are stage III – ascites positive for rhabdoid cells, preoperative tumor rupture, diffuse operative spill and peritoneal seeding.

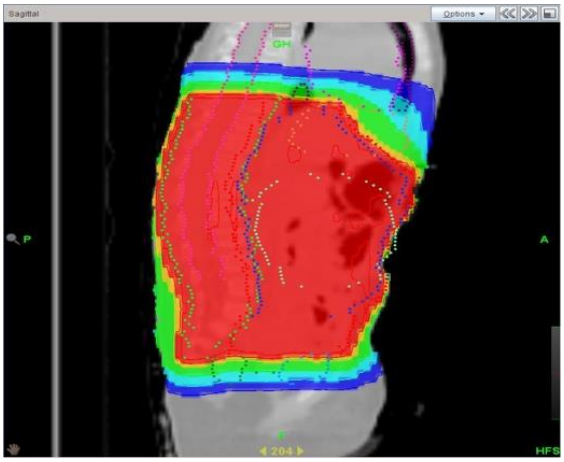


Figure.4 We were paid to the homogeneous dose of all vertebral near the PTV to avoid scoliosis.

DISCUSSION

RTK is usually treated with surgery and chemotherapy. Response to chemotherapy, complete surgical resection, histopathological factors, tumor stage and additional radiotherapy are associated with outcome. Metastatic disease at diagnosis is associated with poorer outcome (4,7,8). Low stage tumors, an absence of CNS lesion, response the chemotherapy, gross total resection and older than 1 year of age at diagnosis have a better prognosis (2,3). It is difficult to evaluate the effect of radiation on the outcome. Tomlinson et al. evaluated 142 patients with RTK (3). In this study 100 patients received radiotherapy to primary tumour bed. Overall survival at 4 years was 28% in patients who received radiotherapy and 12.2% in unirradiated patients. (p=0.25). They underlined improved survival with radiotherapy in certain subgroups e.g children above the age of 1 year or irradiated to greater than 25 Gy. However, corrected analysis for age did not correlate with this finding. Different doses are delivered according to age and stage (1050cGy-4500cGy) (6,7). Additionally, Sultan et al. analyzed MRT data from the SEER-database for all age and they found that survival for patients between 2 to 18 years was better than another age group (8). There is needed a randomized trial of radiation versus no radiation in infants over the age of 1 year (3). Almost all patients of MRT undergo at surgical resection and usually gross total resection (GTR) is not possible. GTR seems to be a favorable factor for good outcome for MRT (4). Similarly, Hilden et al. in their series of AT/RT describe that patients with GTR have longer survival and EFS than patients who had initial partial resection or biopsy (9). Cases with long time survival are usually patients who have undergone GTR or have undergone aggressive chemotherapy without GTR. Additionally, second look surgery or local therapeutic measures such as gamma-knife were suggested for relapsed patients (4). There are no internationally accepted RTK-spesific chemotherapeutic(CT) protocol, guidelines recommend “EU-RHAB” currently (doxorubicin, ifosfamide, carbo platinum, etoposide, vincristine, actinomycine D, and cyclophosphamide) (4,6). Even if MRT is chemosensitivite and downstaging and downsizing of tumor is possible, preoperative chemotherapy does not improve survival. So, delay in surgery can lead to worse outcome as compared to upfront resection (5). Radiotherapy is delivered 1.8 Gy per day, except in younger children who treated large volumes (e.g. whole lung or abdomen), that time, usually were delivered 1.5 Gy per day (6,10). We used 1.8 Gy in our case, because of the patient older than 6 months. RT is usually applied to the primary tumor or surgical bed with margins. Flank radiotherapy usually was applied patients with stage 1-3 (19.8 Gy for children ≥ 12 months, 10.8 Gy for patients <12 months). (Figure 1). Abdominal radiotherapy is indicated for stage III – ascites (positive for rhabdoid cells), preoperative tumour rupture, diffuse operative spillage and peritoneal seeding (Figure 2,3). The target volume is

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

determined according to the initial pre-therapeutic CT or MRI scan. The clinical target volume (CTV) is described as the GTV + 1 cm and planning target volume (PTV) is described as the CTV + 1 cm. In the case, we determined CTV as flank area. When treatment is planned, attention should be paid to the homogeneous dose of all vertebral near the PTV to avoid scoliosis (Figure 4). The contralateral kidney must be protected as much as possible. In the patients with positive lymph nodes, radiation field is extended to the paraaortic area. When whole abdominal Radiotherapy was applied, the clinical target volume will be the 1 cm above the diaphragm to the bottom of the foramen obturatorium and the femoral heads should be protected 3 (figure 2). Boost irradiation may be used for patients with gross residual tumor at a total dose of 10.8 Gy. Different doses are applied to different metastatic areas (15 Gy for lung metastases, 19.8Gy for liver metastases, 21.6 Gy for brain metastases plus the boost of 10.6 Gy, 25.2 Gy for bone metastasis) (Table 2) (10). Despite the late term side effect of radiation, recent data appear to support that radiotherapy may be beneficial for MRT (6,8). Vast majority of patients are very young, local radiation is a possible omitted patient who has complete resection for eliminating the late effect of radiotherapy (7).

Conclusion

Although the radiotherapy side effect, current studies support it. Appropriate dose, site and fractionation schedule should be determined for individual every patient.

Funding: No funding was received for this research.

Acknowledgment: We wish to thank to Mrs. Derya Deniz Şahin, for her valuable contributions of English translation.

Conflict of Interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.
The next of kin/guardians have consented to the submission of these case reports to the journal.

REFERENCES

1. Geller JI. Current standards of care and future directions for “high-risk” pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumor and Rhabdoid tumor. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2016; 34: 50–6
2. Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, et al. Long-Term Survival After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Two Patients with Malignant Rhabdoid Tumor of the Kidney. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:888 – 90
3. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al. the Rhabdoid tumor of the kidney in National Wilms tumor study: Age at diagnosis as a prognostic factor. J Clin Oncol 2005; 23:7641-5
4. Kerl K, Holsten T, Fruhwald MC. Rhabdoid Tumors: Clinical Approaches and Molecular Targets for Innovative Therapy. Pediatric Hematology and Oncology 2013; 30:587–605
5. Heuvel-Eibrink MM, Tinteren H, Rehorst H, et al.Malignant Rhabdoid Tumours of the Kidney (MRTKs), Registered on Recent SIOP Protocols From 1993 to 2005: A Report of the SIOP Renal Tumour Study Group. Pediatr Blood Cancer 2011; 56:733–7
6. Hong CR, Kang HJ, Ju HY, et al. Extra-cranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children: A Single Institute Experience. Cancer Res Treat 2015; 47: 889-6
7. Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial Malignant Rhabdoid Tumors in Childhood. The Children's Hospital Los Angeles Experience. Cancer 2007; 110: 2061-6
8. Sultan I, Qaddoumi I, Rodrıguez-Galindo C, Nassan A, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, Stage, and Radiotherapy, But Not Primary Tumor Site, Affects the Outcome of Patients with Malignant Rhabdoid Tumors. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 35–40
9. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al. Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Results of Therapy in Children Enrolled in a Registry. J Clin Oncol 2004; 22: 2877-84
10. European Rhabdoid Registry V4 2015 Part II:Concencus Therapy Recommendations for Patients with Rhabdoid Tumors of the Kidney. 2015; v4: 129-249
11. Kato M, Koh K, Oshima K, et al.Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. Pediatr Int 2013; 55: 245-8
12. Jayaram G, Looi ML. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: report of a case showing focal glomeruloid differentiation. Malaysian J pathol 1994; 16: 83 - 7

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Sinusoidal Obstruction Syndrome during oxaliplatin based chemotherapy treatment

Oksaliplatin bazlı kemoterapi tedavisi sırasında gelişen Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Erdem Şen, İrem Öner, Özlem Ata

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.05.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 25.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63835

ÖZET

Oksaliplatin onkolojide günlük pratiğimizde sık kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Oksaliplatin tedavisi ile ilişkili yan etki olarak en sık nörotoksisite görülmektedir. Nadir olarak oksaliplatin tedavisi karaciğer sinuzoidlerinde venookluziv hastalığa yol açarak obstruksiyona, portal hipertansiyona sebep olabilmektedir. Hastalarda kilo artışı, sağ üst kadran ağrısı, karında asit, hepatik ensafolapti, karaciğer yetmezliği görülebilmektedir. Biz 3. evre kolon kanseri saptanan, adjuvan tedavi olarak kapesitabin ve oksaliplatin tedavisi alan hastamızda gelişen venookluziv hastalık bulgularını, klinik seyrini sunduk.

Anahtar Kelimeler: Oksaliplatin, Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu, Asit

ABSTRACT

Oxaliplatin is a commonly used chemotherapeutic agent in our oncology daily practice.Neurotoxicity is the most common side effect associated with oxaliplatin therapy.Rarely, oxaliplatin therapy can cause veno-occlusive disease in the liver sinusoids, leading to obstruction and portal hypertension. Weight gain, right upper quadrant pain, ascites, hepatic insufficiency, liver failure can be seen in patients. We presented a clinical course of venoocclusive disease, which developed in third stage colonic cancer, treated with capecitabine and oxaliplatin as adjuvant treatment.

Keywords: Oxaliplatin, Sinusoidal Obstruction Syndrome, Ascites

GİRİŞ

Oksaliplatin kolorektal kanser tedavisinde sık kullandığımız platin grubu kemoterapötik ajandır. Neoadjuvan, adjuvan ve metastatik evrede tedavide kullanılmaktadır. Oksaliplatin tedavisi ile ilişkili yan etki olarak en sık nörotoksisite karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında bulantı, kusma, ishal, kabızlık, anemi, trombositopeni, hipersensitivite reaksiyonları, dispne, dizesteziler oksaliplatin tedavisi ile ilişkili olarak görülebilmektedir. Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS) (Veno okluziv hastalık) hepatik venüllerin ve hepatik sinüzoidlerin tıkanmasıyla sonuçlanan küçük hepatik damarlara verilen hasar ile karakterize edilen bir karaciğer hasarı formudur. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber oksaliplatin bazlı kemoterapi tedavisi ile ilişkili karaciğerde SOS tanımlanmıştır.[1]

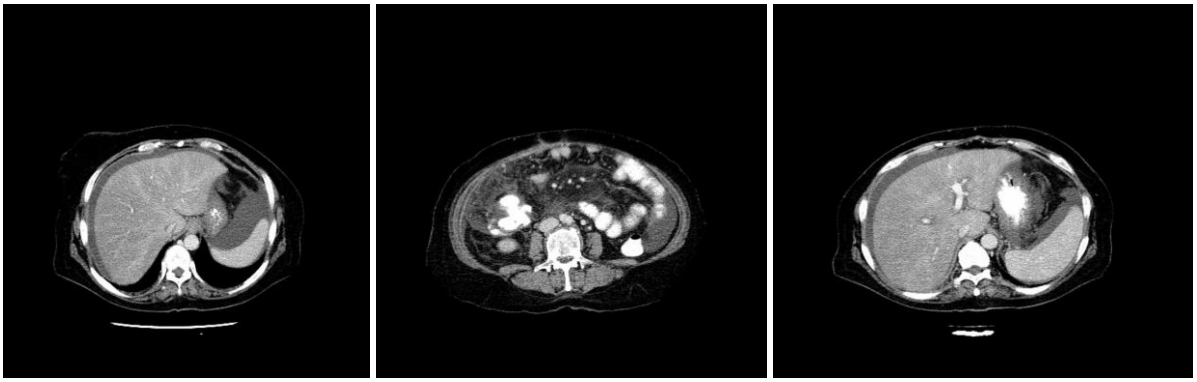
Biz evre III kolon kanserli, adjuvan kapesitabin- oksaliplatin kemoterapi tedavisinin 3. Kürü sonunda, oksaliplatin tedavisi ile ilişkili geliştiğini düşündüğümüz SOS toksisitesini sunduk.

OLGU SUNUMU

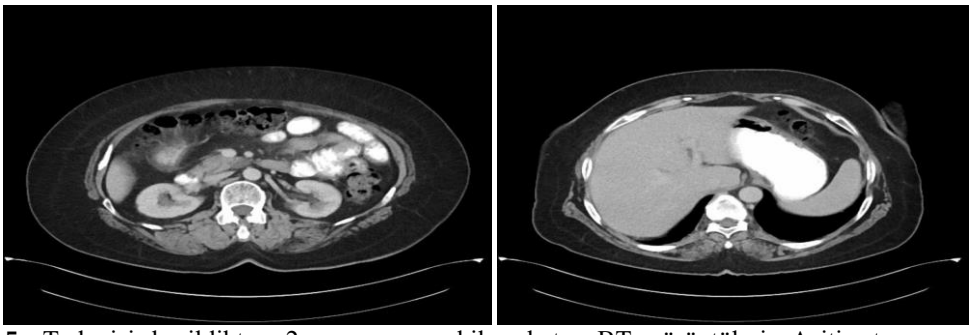
55 yaşında bayan hasta dışkılama alışkanlığında değişiklik ve rektal kanama şikayetleri ile gastroenteroloji bölümüne başvurmuş. Yapılan kolonoskopik inceleme

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sonucunda 25. cm de ülserovejetan kitle saptanmış. Biyopsi sonucunda orta derecede diferansiye adenokarsinom tanısı konulmuş. Yapılan evreleme neticesinde uzak organ metastazı saptanmayan hasta opere edilmiş. Operasyon neticesinde patolojik inceleme sonucunda hasta evre III kolon kanseri olarak kabul edildi. Kardiyak değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak saptandı. Hastaya adjuvan tedavi olarak kapesitabin-oksaliplatin tedavisi başlandı. İlk 2 kür sonunda herhangi bir yakınması olamayan hastada 3. kür sonunda karında şişkinlik hissi, erken doyma, sağ üst kadranda dolgunluk hissi şikayetleri ortaya çıktı. Kontrol amaçlı çekilen toraks ve batın BT tetkikinde karaciğer heterojen görünümde idi. Batında orta-ileri derecede asit mevcuttu. Parasentez yapıldı. Hastada portal kaynaklı asit vardı.Karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir yükseklik mevcut değildi. Portal ve hepatik dopler USG tetkiklerinde tromboz lehine bulgu yoktu. Budd chiari sendromu açısından bakıldığında hepatik ven veya inferior vena cava'da tromboz,oklüzyon saptanmadı. Karaciğer hipoperfüze idi ancak Budd Chiari sendromunda görülebilen kaudat lob hipertrofisi, splenomegali yoktu. Kalp yetmezliği saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Peritoenal karsinomatoza ve proteinüri yoktu. Karaciğer dinamik MR tetkikinde karaciğerde yer kaplayan lezyon saptanmadı. Hastaya karaciğer biyopsisi önerildi ancak hasta yaptırmak istemedi. Yapılan tetkikler birlikte değerlendirildiğinde hastada hepatik sinuzoidlerde veno oklüzyona bağlı SOS düşünüldü (Resim 1,2,3). Hastaya tekrarlayan boşaltıcı parasentezler yapıldı. Asit tedavisi 1 ay süre ile verildi. Adjuvan kemoterapi tedavisi kesildi. 2 ay sonrasında çekilen batın BT'sinde asitin tamamen gerilediği saptandı (Resim 4,5). Hastaya kolon kanseri açısından başka bir tedavi verilmedi. Hastanın kontrolleri halen sorunsuz bir şekilde 1.5 yıldır devam etmektedir.



Resim 1,2,3. Tedavisi devam ettiği sırada 3. kür sonu kontrol amaçlı çekilen batın BT görüntüleri. Karaciğer heterojen görünümde, hipoperfüze alanlar mevcuttur. Batın içi ort-ileri derecede asit mevcuttur.



Resim 4, 5. Tedavisi kesildikten 2 ay sonra çekilen batın BT görüntüleri. Asitin tamamen gerilediği görülmektedir. Karaciğerde hipoperfüze alanlar kaybolmuştur.

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

TARTIŞMA

SOS tanısı, belirti ve bulgular değerlendirilerek, diğer olası nedenleri dışlayarak klinik olarak yapılır. Genellikle ilk başvurulan görüntüleme tetkiki abdominal ultrasonografi (USG) olmaktadır. Batın USG'de asit, hepatomegali, azalmış hepatik akım veya biliyer dilatasyon sıklıkla saptanmaktadır. Portal sistem Doppler incelemesi ile portal kan akımında azalma veya retrograd akım genel olarak geç dönemde ortaya çıkan, bu nedenle tanıdan çok prognoz hakkında bilgi veren bulgulardır. SOS hastalığının tanısını ortaya koymada altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Santral ve sublobuler venlerde subintimal kalınlaşma, konsantrik veya eksentrik lüminal daralmalar patognomonik bulgudur. Erken dönemlerde tromboz belirgin değildir, inflamatuvar hücreler yok veya çok azdır, fakat fragmente eritrosit, ödem ve fibrinojenin neden olduğu belirgin subentotelyal genişleme saptanabilmektedir. Ara dönemde bağ doku artışı ve subintimal lezyonlarda fibrosis gelişir. İleri aşamada ise kronik venöz onstrüksiyon bulguları gözlenir.[2]

SOS patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sinuzoidal endotelyal hücrelerde toksik hasarlanma, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinde artış, nitrik oksit sentezinde azalma, sinüzoidal aralıkta eritrosit hakimiyeti, sinusoidal kan akımında azalma ve obstrüksiyon patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir.[3] Bir transmembran ilaç taşıyıcısı ATP7B genindeki polimorfizmler ile oxaliplatin bazlı kemoterapiyi takiben hastalarda gelişen SOS arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir[4]. Kombinasyon tedavilerine bevacizumab eklendiğinde SOS görülme sıklığı azaldığı bildirilmiştir. Bevacizumab tedavisi ile MMP miktarının azaldığı bildirilmiştir.[5]

SOS genellikle kök hücre nakillerinde karşımıza çıkan bir klinik antite olmasına rağmen oksaliplatin kullanımına ikincil gelişen SOS olguları karşımıza çıkabilmektedir. Standart ve etkin bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Antikoagülan tedavi, glutamin, Ursodeoksikolik asit, steroid tedavileri verilebilmektedir. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavi gibi destek tedavileri önemlidir. Onkoloji pratiğinde sık kullanılan oksaliplatin ile görülebilen bu toksisiteyi sunduk. SOS adjuvan oksaliplatin tedavisi esnasında hastalık progresyonunun gösterilemediği, asit gelişiminin olduğu hastalarda aklımıza gelmesi gereken klinik bir durum olmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann. Oncol. 2004; 15; 460–466.
2. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:11-25.
3. Laura Rubbia-Brandt. Sinusoidal Obstruction Syndrome. Clin Liver Dis 2010; 14; 651–668.
4. Robinson SM, Mann J, Manas DM et all. An experimental study to identify the potential role of pharmacogenomics in determining the occurrence of oxaliplatin-induced liver injury. HPB 2013; 15: 581-587.
5. Ribero D, Wuang H, Matteo D et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer 2007; 110; 2761–2767.

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Malign Priapism Secondary to Renal Cell Carcinoma Provoked Paraneoplastic Leukemoid Reaction: Report of The First Case

Renal Hücreli Karsinomun İndüklediği Paraneoplastik Lökomoid Reaksiyona Sekonder Gelişen Malign Priapism: Bilinen İlk Olgu Sunumu

Eşref Oğuz Güven, İsmail Selvi[1], Mete Kilciler, Halil Başar

[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, TURKEY
[2]Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Department of Urology, İstanbul, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 10.07.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.64426

ÖZET

Malign priapism (MP), penis dokusunda tümöral invazyon veya metastaz sonucu oluşan priapism şeklidir. Paraneoplastik lökomoid reaksiyon (PLR)ise, çoğu solid tümörde gözlenebilen bir paraneoplastik sendrom tipi olup beyaz küre sayısının, lösemik tutulum olmaksızın $50x10^9$/L üzerine çıktığı bir reaktif lökositoz tablosudur.Tüm priapism olgularının yaklaşık %3-8'i malignite nedeniyle gelişmektedir. Primer olarak renal hücreli karsinomun (RHK) tetiklediği ve takipte tanıdan 4 yıl sonra gelişen akciğer metastazlarının da indüklediği PLR zemininde gelişen bir MP olgusu sunduk. Bilgilerimize göre, bu vaka literatürde bildirilmiş ilk olgusudur. Korpus kavernozuma herhangi bir tümöral infiltrasyon veya metastaz olmadığı halde, PLR'nin oluşturduğu hiperviskositeye bağlı intrakavernozal obstrüksiyonun yarattığı vasküler stazın, korporal drenajı engellediğini düşünmekteyiz. Olgumuzda görüldüğü gibi, PLR priapism ataklarına neden olabilmekte ve malignite varlığında başvuruya yol açan ilk belirti olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer metastazı, Malign priapism, Paraneoplastik lökomoid reaksiyon, Renal hücreli karsinom

ABSTRACT

Malign priapism (MP) is described due to tumoral invasion or metastasis to the penil corporeal tissue. Paraneoplastic leukemoid reaction (PLR) is reported in nearly all solid tumor types as a paraneoplastic syndrome. It is a reactive leukocytosis where white blood cell(WBC) count exceeds $50x10^9$/L without evidence of leukemia. 3-8% of all priapism cases are caused by malignancy.We present a case of MP, showed up secondary to a PLR which was provoked firstly by the primary renal malignancy and it was again induced four years after by its lung metastasis.To our knowledge, this is the first case in the literature. We'd like to emphesize that there were no evidents of invasion or metastasis to corpus cavernosum. PLR can also give rise to priapism attacks and this may be the first symptom of a malignant condition.

Keywords: Lung metastasis, Malign priapism, Paraneoplastic leukemoid reaction, Renal cell carcinoma

INTRODUCTION

Priapism is a painful and abnormal erection, lasting more than four hours which occurs with or without sexual stimulation (1). Malign priapism (MP) has been described as priapism due to metastasis or invasion to the penis (2). Most of the metastatic lesions originate from the neighboring genitourinary and pelvic organs. However, kidney, hematologic system, lung, testes and the other sites also have been reported as the primary sites (3).

Leukemoid reaction (LR) is a reactive leukocytosis where white blood cell (WBC) count exceeds $50x10^9$/L without evidence of leukemia (4). LR is generally a benign condition and its frequency has been reported

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

to range from 1% to 4% in small case series.LR has been reported in nearly all solid tumor types as a paraneoplastic syndrome and it is historically associated with poor outcomes (5).

We present a case of MP that showed up secondary to a LR which was provoked first by the primary renal malignancy itself and four years after by its lung metastasis. In the literature, only one bladder cancer case of MP which hyphotesised to occur as a consequence of intravascular obstruction due to blood hyperviscosity caused by Paraneoplastic LR(PLR), leading to a blood stasis in the cavernosa veins, and impeding the drainage of the corpora cavernosa was reported (6).

To our knowledge, this is the first case of PLR associated MP in a renal cell cancer patient which had occured as the first manifestion of the primary disease and its metastases four years after the successful radical therapy.

CASE REPORT

A 56 years old man admitted to emergency department with a complaint of spontaneously occured painful erection which was lasting for six hours. He denied any preceding intake of erection-enhancing medications or exposure to trauma, and was unaware of any systemic illness he might have had, with the exception of mild left flank pain and 37,5-39˚C intermittant fever lasting for a month.In physical examination, penis was rigit, tender. Body temperature was 38,2˚C. Except leukocyte alkaline phospatase and WBC count which were 264 U/L and $74x10^9$ /L respectively, laboratory tests were in normal ranges without any sign of obvious infection. Penile blood revealed hypoxia, hypercapnia, acidosis. Penile doppler ultrasound verified low flow priapism. Corporeal aspiration, irrigation and slow intracorporeal injection of epinephrine were performed and penil detumesence was achieved.

Sickling test was negative. Complete blood count revealed marked leukocytosis, hematologic malignancy was suspected and the patient was referred to an oncologist. Bone marrow aspiration showed the infiltration of increased mature neuthrophile infiltration. There was no sign of hematological malignancies. Further investigation with abdominal computerised tomography showed a mass measuring 10x7x5 cm in the left kidney. Magnetic resonance imaging(MRI) of lower abdomen and penis was clear. The situation was described as a paraneoplastic leukemoid reaction(PLR) provoked by the renal tumor.

Left radical nephrectomy was performed. Pathology reported Fuhrman grade-3, pT3b renal cell carcinoma (Figure-1). In the early post operative period, WBC count sharply decresed to $27x10^9$ /L and fever attacs ceased. In the follow up period, he had not experienced any priapism attacks and WBC counts were in normal limits. Four years later, he had priapism attacks again with less severity. WBC count found to exceeded $50x10^9$/L. PET/FDG revealed two metastatic nodules, measuring 10 and 4 mm in the right lung inferior lobe superior segment (Figure-2). The patient refused metastasectomy and was referred to oncology department for further therapy.

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

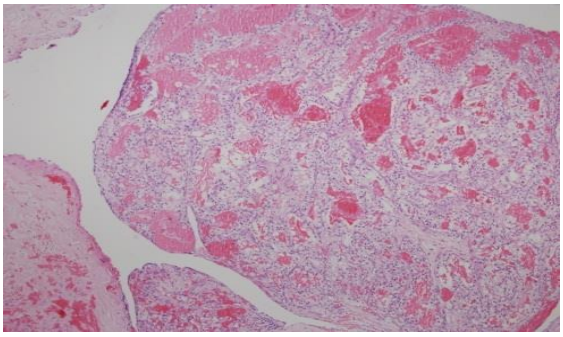


Figure 1. Image of Fuhrman grade-3, pT3b renal cell carcinoma with renal vein thrombosis (x100 magnification

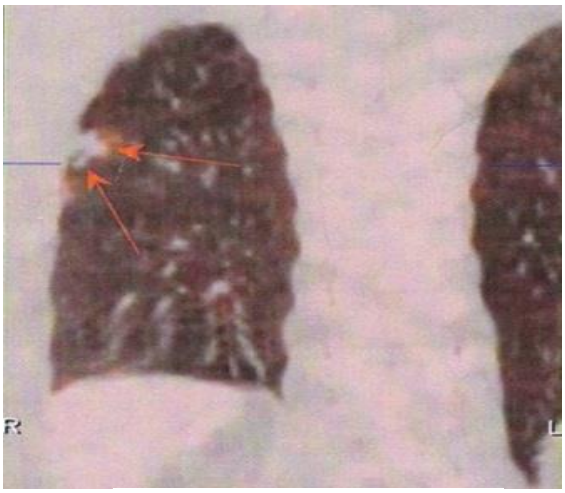


Figure 2. Image of lung metastasis in PET-CT

DISCUSSION

Priapism is an emergency condition characterized by full or partial penile erection that continues more than four hours beyond sexual stimulation and orgasm or is unrelated to sexual stimulation. Incidence of priapism in general population is 1.5 cases in every 100.000 people per year (2). There are two types of priapism: low flow (veno-occlusive or ischemic) priapism(LFP) and high flow (arterial or nonischemic) priapism. The most common cause of low flow priapism is idiopathic, while the cause of high flow priapism is mostly perineal or penile trauma. Other causes of ischemic priapism include hematological diseases such as sickle cell disease, hyperviscosity syndromes such as chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, multiple myeloma and hypercoagulable state (7).

Penile metastasis is an extremely rare event which is usually a sign of disseminated disease. A review of 504 cases revealed that more than 69% of metastases are from bladder, prostate and rectosigmoid cancers. They were followed by kidney cancer with a ratio of 6.9%. The retrograde venous route is considered the major pathway of tumor spread to the penis (3).

MP is a term firstly used by Peacock in 1938 to describe persistent, non-sexual erections caused by invasion of malignant cells into the cavernosal sinuses and their associated venous systems (2). As a symptom of penile metastases, MP frequency is reported from 20 to 53%. MRI scanning is a reliable alternative for diagnosis and assessing the extend of the penile metastasis. Occlusion of the draining veins or secondary trombosis in the cavernosal spaces directly caused by metastatic tumor cells or hyperviscosity syndromes are the usual causes (3).

A PLR is defined as WBC count over $50x10^9$/L associated with cancer but without evidences of leukemia or infection (4). LRs are attributed to the autoproduction of granulocyte colony stimulating factor and fever is an integral component of PLR (8). PLR is often associated with rapid tumor growth and poor clinical prognosis, although it resolves with the treatment of the underlying cancers (5).A review article covering 758 patients with solid tumours and leukocyte count over $50x10^9$/L; only 72 patients (10%) was diagnosed as PLR. Rest of the patients were detected other disorders that could cause leukocytosis (9).

Two cases of LRs following sarcomatoid renal cell carcinoma without priapism was reported (10). But priapism following PLR without penil metastasis is a very rare entity. In literature, we can only find one priapism case following PLR that was provoked by bladder cancer (6).

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The mechanism of priapism in cases with leukemia is hypothesized to be due to hyperviscosity caused by hyperleukocytosis and aggregation of leukocytes inside the sinusoids of the corpora cavernosa resulting in sinusoidal engorgement and erection of the penis. Blockage of emissary veins and dorsal veins results in stoppage of the venous return (7).

In our case, a MP secondary to PLR leads to the diagnosis of renal cell carcinoma and its metastases. For two reasons, we believed that hyperviscosity caused by PLR was the cause of priapism. Firstly, MRI of lower abdomen and penis was completely normal both at the time of the primary tumor and four years after when the metastases were diagnosed. Secondly, priapism died out with the normalisation of the leukocyte counts and reappeared four years after with the second PLR attack caused by metatases of primary tumor. The progress of our case is consistent with the literature except that the patient has been alive for more than four years although in cases of MP and/or PLR, life expectancy is less than one year.

To our knowledge, this is the first case of a MP which occured secondary to a PLR provoked by the primary renal cell carcinoma itself and its lung metastasis which occured four years after a succesful radical surgery.

CONCLUSION

3-8% of all priapism cases have been caused by malignant conditions. In these, the most frequent causes are genitourinary malignancies with demonstrable metastasis or invasions of the corpus cavernosum. On the other hand, PLR can rarely cause priapism without any demonstrable lesion in the corpus cavernosum.

We like to emphesize that there were no evidents of invasion or metastasis to corpus cavernosum. Although it is extremely rare, PLR can also give rise to priapism attacks and this may be the first symptom of malignancy, which is originated from genitourinary system.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Rosenstein D, McAninch JW. Urologic emergencies. Med Clin North Am. 2004 Mar;88(2):495-518.
2. Liu S, Zeng F, Qi L et al. Malignant priapism secondary to isolated penile metastasis from a renal pelvic carcinoma. Can Urol Assoc J. 2014 Jul;8(7-8):E558-60. doi: 10.5489/cuaj.1695.
3. Mearini L, Colella R, Zucchi A, Nunzi E, Porrozzi C, Porena M. A review of penile metastasis. Oncol Rev. 2012 Jun 14;6(1):e10.
4. Shapiro DD, Potretzke A, Downs TM. Leukemoid reaction: a rare paraneoplastic syndrome in bladder cancer associated with a grave prognosis. Urology. 2014 Feb;83(2):274-7.
5. Qing L, Xiang T, Guofu Z, Weiwei F. Leukemoid reaction in cervical cancer: a case report and review of the literature. BMC Cancer. 2014 Sep 15;14:670.
6. Rodríguez Alonso A, Romero Picos E, Suárez Pascual G et al. Priapism following paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with bladder cancer. Actas Urol Esp. 2004 Jul-Aug;28(7):539-43.
7. Shaeer OK, Shaeer KZ, AbdelRahman IF, El-Haddad MS, Selim OM. Priapism as a result of chronic myeloid leukemia: case report, pathology, and review of the literature. J Sex Med. 2015 Mar;12(3):827-34.
8. Dukes JW, Tierney LM Jr. Paraneoplastic leukemoid reaction as marker for transitional cell carcinoma recurrence. Urology. 2009 Apr;73(4):928.e17-9.
9. Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3919-23.
10. Huang W, Wang F, Li Y, Duan F, Yu Z. Leukemoid reaction in sarcomatoid renal cell carcinoma: a two-case report. World J Surg Oncol. 2014 Apr 19;12:100.

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Giant Multiloculer Spermatocele Mimicking Hydrocele: A Case Report

Hidroseli Taklit Eden Dev Multiloküler Spermatosel: Olgu Sunumu

Rıdvan Özbek, Eşref Oğuz Güven, Halil Çağrı Aybal, Murat Beyatlı, Mehmet Duvarcı, Halil Başar

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:10.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.49389

ÖZET

Spermatoseller genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla fizik muayene sırasında insidental olarak saptanırlar. Burada hidroseli taklit eden dev multiloküler spermatosel olgusunu sunmayı amaçladık. 79 yaşında erkek hasta birkaç yıldır var olan sol skrotal şişlik, ara ara olan skrotal ağrı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Palpasyonda sağ skrotumda yaklaşık 10-15 cm boyutlarında sert kitle tespit edildi. Yapılan skrotal renkli Doppler ultrasonografide sağ skrotumda içi sıvı dolu yaklaşık 123x78 mm boyutlarında kistik kitle tespit edildi. Sağ skrotal eksplorasyon yapıldı ve sağ skrotumdan yaklaşık 12x6 cm boyutlarında spermatosel çıkarıldı.

Anahtar Kelimeler: Dev multilokuler spermatosel, hidrosel, skrotal eksplorasyon

ABSTRACT

Spermatoceles are usually asymptomatic and often found incidentally during physical examination. We aimed to present a case of giant spermatocele that mimicked a hydrocele. 79-year-old male patient complaint with right scrotal swelling and intermittent scrotal pain for several years was admitted to our clinic. A hard mass was detected in the right scrotum about 10-15 cm in size with palpation. With the scrotal color Doppler ultrasonography, fluid-filled cystic mass was detected, approximately 123x78 mm in size, in the right scrotum. The right scrotal exploration was done and approximately 12x6 cm size spermatocele was extracted.

Keywords: Giant multıloculer spermatocele, hydrocele, scrotal exploration

GİRİŞ

Spermatosel; spermatik kanalların edinilmiş veya konjenital kısmi tıkanıklığına bağlı olarak sıvı ve spermlerle dolu kistik boşluğudur. Spermatoseller genellikle tek ve küçük boyutlardadır. Sıklıkla asemptomatiktir ancak bazen hastayı rahatsız edecek kadar büyüyebilir. Sürekli rahatsız edici ağrı gibi belirtiler mevcutsa veya paratestiküler neoplazmlar göz ardı edilemezse cerrahi müdahale düşünülmelidir. Olgumuzda dev bir multiloküler spermatoseli tanımlayıp literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

79 yaş erkek hasta sağ skrotal şişlik ve ağrı nedeniyle üroloji polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede; sağ skrotumda hassasiyet olmaksızın dev, ovoid, yumuşak kitle palpe edildi. Özgeçmişinde sağ inguinal herni operasyonu vardı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler normaldi. Yapılan skrotal ultrasonografide; sağ testis boyutları 34x25x22 mm, sol testis boyutları 30x20x5 mm. Sağ skrotal kesede sağ testisi basılayıp laterale deplase eden en geniş yerinde 123x78 mm boyutunda lobüle konturlu, ince septumlu yoğun içerikli loküle sıvı izlendi. Sağ skrotal yaklaşımla cerrahi işlem yapıldı. Spermatik korddan epididim başına doğru sıvı dolu kistik kitleler gözlendi. Dikkatli künt disseksiyonla epididim korunarak, kistik kitleler spermatik korddan ayrıldı. Çıkarılan kistik yapının boyutu 12x8x6 cm, içerisindeki sıvı ise gri-sarımsı renkte idi (Figür 1). Sıvı içeriğinin mikroskopik incelemesinde, çoğu hareketsiz olan çok sayıda sperm bulunmaktaydı. Histopatolojik incelemede; fibroz bağ dokusu ile ayrılmış, duvarında yassı hücre tabakası bulunan multikistik lezyon izlendi. Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde spermatosel tanısı konuldu.

Adress for correspondence: Rıdvan Özbek, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara - Türkiye
e-mail: dr.ridvanozbek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figür 1. Cerrahi olarak çıkarılmış Dev Multiloküler Spermatosel

TARTIŞMA

Tipik olarak spermatoseller, epididimin üst kısmında bulunan, efferent kanalların sperm içeren kistik dilatasyonlarıdır (1). Çoğu spermatosel ağrısız ve çapı <1cm olduğu için rutin muayenede gözden kaçmaktadır (2). Bununla birlikte, spermatosel bazen yürüme sırasında rahatsızlık verecek kadar büyük olabilir. Spermatoseller ultrasonografi ile erkek hastaların %30 unda insidental olarak saptanır (3). Yaşamın 4. ve 5. dekadında daha sık görülürler.

Spermatoselin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Skrotal travma, enfeksiyon, vazektomi ve inguinoskrotal cerrahiler sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Itoh ve ark. göre spermatosel; seminifer epitelin dökülmesinden sonra eferent kanalların obstrustiyonuna neden olup, proksimal bölgede dilastayona sebep olması sonucu oluşur. Bu dökülme normalde erkeklerde ömür boyu gelişebilir, ancak hücreler yaşlı erkeklerde kanal içerisinde birikme eğilimindedir. Bu da spermatosellerin insidansının yaşla birlikte arttığını açıklayabilir (4).

Çoğu spermatosel, bizim olgumuzun aksine, tek bir basit kiste sahiptir. Daha önceki literatürde az sayıda dev multiloküler spermatosel vakası bildirilmiştir (5-8). Multiloküler kistlerin; rete testis tübüler ektazisi ile yüksek ilişkili olduğu için rete testisin histolojik yapısıyla yakından ilişkili olduğu ve tubuli recti'den kaynaklanan düzensiz anastomoz boşluklarının kist sıvısı ile dolduğu düşünülmüştür (5).

Çoğu ürolog spermatosel tanısını anamnez ve fizik muayene ile koyar. Yaygın olarak tanıyı desteklemek için ultrasonogarfi yapılır. Yagi ve ark., ultrasonografinin fizik muayeneden daha duyarlı olmasına rağmen, vakamızda olduğu gibi multiloküler spermatoselin teşhisinin zor olduğu sonucuna varmışlar (5).

Çoğu spermatosel herhangi bir tedavi gerektirmez. Büyük, semptomatik olan ve neoplazmdan ayırt edilmesi zor olanları cerrahi olarak eksize etmek gerekir. Dev multiloküler spermatoselin tanısı fizik muayene ve anamez ile konulur. Sonuç olarak, böyle büyük ve semptomatik bir spermatosel semptomları hafifletmek için eksize edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Oliva E, Young RH. Paratesticular tumor-like lesions. Semin Diagn Pathol 2000;17:340–58.
2. Clarke BG, Bamford SB, Gherardi GJ. Spermatocele: pathologic and surgical anatomy. Arch Surg 1963;86: 351–5.
3. Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, et al. Benign intrascrotal lesions. J Urol 2004;171:1765–72.
4. Itoh M, Li XQ, Miyamoto K, et al. Degeneration of the seminiferous epithelium with ageing is a cause of spermatoceles? Int J Androl 1999;22:91–6.
5. Yagi H, Igawa M, Shiina H, et al. Multilocular spermatocele: a case report. Int Urol Nephrol 2001;32:413–6.
6. Matsuoka K, Sakai Y. Multilocular spermatocele. Nishinihon J Urol 1989;51:1279–81.
7. Basar H, Baydar S, Boyunaga H, et al. Primary bilateral spermatocele. Int J Urol 2003;10:59–61.
8. Lee HH, Fong CJ, Lai CT, et al. Giant spermatocele with multilocular appearance: a case report and literature review. J Taiwan Urol Assoc 2005;16:81–4.

Adress for correspondence: Rıdvan Özbek, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara - Türkiye
e-mail: dr.ridvanozbek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prognostic value of MMP-7-181 A/G single nucleotid polymorphism and helicobacter pylori infection in gastric cancer

Mide kanserinde MMP-7 geni -181 A/G tek nükleotid polimorfizminin ve H. Pylori enfeksiyonu' nun prognostik önemi

Erdinc Yolcun[1], Volkan Oter[2], Serdar Oter[3], Salim Demirci[4], Ali Ekrem Unal[4], Güvem Gümüş Akay[5], Ajlan Tukun[6]

[1]Karaman Tıp Merkezi, Genel cerrahi Kliniği, Karaman, Türkiye
[2]Sakarya Üniversitesi, Gastroenteroloji Cerrahi Bilim Dalı, Türkiye
[3]Mersin Üniversitesi, Gastroenteroloji Cerrahi Bilim Dalı, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi, Beyin Araştırma Merkezi, Türkiye
[6]Ankara Üniversitesi, Medikal Genetik Bilim Dalı, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 03.01.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.87059

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide Kanseri halen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu sebepten araştırmacılar, prognozu etkileyen faktörleri araştırmaya yönelmişlerdir.
Çalışmamızda Mide Kanseri tanısı ile opere olan tümör ve normal doku örnekleri kullanılarak MMP-7 polimorfizminin ve H. Pylori enfeksiyonunun Mide Kanseri'nin prognozuna etkisi araştırılmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ekim 2008 - Ekim 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, Cerrahi Onkoloji Departmanı'ndan mide adenokarsinomu olan vakalar içinde 50 kişi rastgele seçildi ve sağlıklı kontrol grubu da 50 kişiden oluşturuldu. Çalışma grubu 31 erkek ve 19 kadın olmak üzere 50 kişiden oluşmaktadır. Mide Kanser'li 50 hastanın; 15'inin (%30) AA, 20'sinin (%40) AG, 15'inin (%30) GG genotipine sahip olduğu, sağlıklı gönüllülerde ise 25' i AG, 9' u GG and 16'sı AA genotipine sahip olduğu bulundu.
BULGULAR: G1+G2 ile G3 evreleri A/G polimorfizmine göre karşılaştırıldığında G3 evrede G Allel sıklığının %53.8 G1+G2 evrelerde %45.8 bulunmuştur. Bu sonuç da G Allel sıklığının fazla olmasının Grade'i arttırdığını düşündürmüştür. Hastalar H. Pylori taşımalarına göre Tümör Boyutu ile karşılaştırıldığında T1+T2 evreye sahip olanların %0 oranında H. Pylori (+) olduğu T3+T4 olanların %65.1 oranında H.Pylori(+) olduğu bulunmuştur (p=0.02). Bu durum, H. pylori'nin mide kanseri için negatif bir prognostik faktör olduğu yönündeki daha önce yapılmış çalışmaları desteklemiştir.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma da, Türk toplumundaki sağlıklı gönüllülerin A alleli sıklığı =% 57, G alleli sıklğı =% 43 olarak saptandı. Bu durumun Avrupa'daki G allel frekansı ile paralellik gösterdiği bulundu. Ülkemizde ve Avrupa'da mide kanseri prognozu Japonya'dan daha kötüdür, çünkü G allel frekansı Japonya'dan daha fazladır.
Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Matrix metalloproteinase 7, prognoz, H. Pylori

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastric Cancer is still causes high morbidity and mortality. So the researchers directed to research the factors affecting prognosis.
In our present study, the effects of both MMP7 -181G>A promoter polymorphism and H. pylori infection on gastric cancer prognosis was investigated in gastric adenocarcinoma.
METHODS: All of the cases (n=50) and healthy controls (n=50) were unrelated individuals who were selected from the Ankara University School of Medicine, Department of Surgical Oncology between October 2008 and October 2010. The study group consisted of 50 patients, including 31 males and 19 females, including 15=AA, 20=AG, 15=GG genotype. In the control group; 25=AG, 9=GG and 16=AA genotype was found.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: G1+G2 and G3 phases were compared according to A/G polymorphism. G allele frequency of stage G3=53.8% of patients with G1+G2 phase was found 45.8%. According to this result; the frequency of G allele being considered to increase the G phase. Patients compared with H.Pylori and tumor size, in stage T1+T2 no patients had H pylori (+), in T3+T4, 65.1% of those with H pylori(+) was found (p= 0.02). This situation proved previously conducted studies that H. pylori is a negative prognostic factor for gastric cancer.
DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study healthy volunteers population was found the frequency of A allele=%57, frequency of allele G=43%, this condition is found to be parallel with the European's G allele frequency. In our country and in Europe stomach cancer prognosis is worse than Japan because frequency of G allele is more than Japan.
Keywords: gastric cancer, MMP-7, prognosis, Helicobacter Pylori

INTRODUCTION

Gastric Cancer is widely seen all over the world, despite advances of surgery it is still a very serious health problem that causes high morbidity and mortality. Currently the main treatment method of this disease is surgery. 5-year disease-free survival of gastric cancer is very low so the researchers directed to research the factors affecting prognosis(1). Similar to all other solid tumors, genetic and environmental factors play an important role in gastric cancer development and progression. Previous studies have clearly demonstrated that multiple genetic alterations are responsible for the development and progression of gastric cancer.(2)

Matrix metalloproteinase 7 (MMP7), also known as matrilysin, is located on chromosome 11 and it is the MMP with smallest structure (3). Matrilysin found excessively in human cancer tissues and its production is associated with cancer progression.Tumor formation is a multi-step process that involves cell growth, invasion, metastasis and angiogenesis. It has been shown that matrilysin plays an important role in several biochemical processes like degradation and destruction of extracellular matrix (ECM) proteins as well as destruction, activation and modification of non-ECM proteins (3).

MMP7 is a member of the MMP family that expressed from polarized glandular epithelium for organization of the defense against microbial colonization in stomach and gastrointestinal system (4). Therewithal, MMP-7 overexpressed in gastric malignancy and affects cell proliferation and apoptosis (5-7). Epithelial cells of gastrointestinal system, urogenital system and respiratory system are frequently exposed to bacterias. Maintenance of constitution and function of normal epithelium is provided by proliferation, migration and apoptosis of epithelial cells, in relation with immune system (cytokine secretion, chemokine, antigen presentation)

It has been shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection also cause susceptibility to gastric cancer. This situation is known as tumorigenesis that facilitated by bacteria (8,9). The role of *H. pylori* and MMP7 in the progression of cancer is still not clear.

In our present study, the effects of both MMP7 -181G>A promoter polymorphism and *H. pylor*i infection on gastric cancer prognosis was investigated in gastric adenocarcinoma.

MATERIAL and METHODS

All of the cases (n=50) and healthy controls (n=50) were unrelated individuals who were selected from the Ankara University Hospital, Department of Surgical Oncology between October 2008 and October 2010. The case group comprised tumor resection inpatients who were histopathologically confirmed to have gastric adenocarcinoma. Tissue samples were obtained after receiving the patients' informed consent granting permission for anonymous use of their tissue samples in future studies. This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (approval# 17-372). The patients had no family history of cancer and were free of concurrent malignant conditions other than gastric cancer. None of the patients had received chemotherapy or radiotherapy prior to surgery. If the lesions were considered as early gastric cancer during surgical resection, the patients were excluded from the study. Patients who were diagnosed with diffuse type gastric adenocarcinoma during histopathological evaluation were excluded from the study and only patients with

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the intestinal type of gastric adenocarcinoma were enrolled. Tumoral and normal mucosa samples were obtained from all the subjects. Samples of normal mucosa were collected from areas near the surgical margins and far from the tumors that were macroscopically free of tumor invasion. Routine histopathological examinations and *H. pylori* infection status were performed at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Peripheral blood samples obtained from 50 volunteers admitted to outpatient clinic of general surgery for reasons except malignancy were included in the study as control group.

DNA Isolation from Tissue and Peripheral Blood Samples

DNA samples were obtained from approximately 0.5 cm^3 freshly frozen tissue specimens stored at 80˚C. DNA extraction was performed DNA isolation from solid tissue specimen was performed by using BDtract Genomic DNA Isolation Kit (40001, Maxim Biotech, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. NucleoSpin® Blood XL (Macherey Nagel, 740 950. 50) kit was used for DNA isolation from pheripheral blood samples.

Genotyping of MMP7 -181A>G polymorphism

MMP7 -181A>G genotyping was done by PCR-RFLP method. The PCR of G2677T/A polymorphism was performed in a total volume of 25 µl, using 100 ng of genomic DNA with 10pmol primers each (F: 5′-TGGTACCATAATGTCCTGAATG -3′, R: 5′-TCGTTATTGGCAGGAAGCACACAATGA ATT -3′(Sugimoto ve ark., 2008), 0.2 mM of each dNTP, 1× buffer with KCl, 3mM of MgCl2 and 1U Taq DNA polymerase (Fermantas, EP 0402). The cycling conditions performed in a Techne TC-4000 Thermal Cycler (Bibby Scientific Limited, Staffordshire, UK) were as follows: amplification consisted of a five-minute denaturation step at 95°C; 35 cycles, 30s at 95°C, 30s at 60°C and 30s at 72°C; and a seven-minute final extension at 72°C, followed by cooling to 4°C. Genotype analysis was conducted using RFLP. Restriction digestion was performed in a total volume of 25 µl reaction mixture containing 10 µl PCR product and 20 U EcoRI restriction endonuclease. Reaction mixtures were incubated at 37°C overnight and the digested PCR products were resolved by electrophoresis in 3% agarose gels containing 0.5µg/ml of ethidium bromide and visualized by KODAK Gel Logic 200 image analyzing system. A allele: 150 bp; G allele: 120bp + 30 bp.

Statistical Analysis In statistical analysis, allele frequencies were tested with chi-square test, and genotype frequencies were tested with Wilcoxon signed rank test. P values less than 0.05 were taken to indicate a statistically significant difference.

RESULTS

The demographic and clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Table 1. Of the patients, 31 were men and 19 were women, with a mean age of 58,5 (± 3,46) years, respectively. 86% of the patients were diagnosed at late stages (T3 and T4) and 64% of the patients had lymph node metastasis. 8% of the patients patient had a distant metastasis. Well-differentiated tumors were detected in 40% of the patients, whereas 60% of the patients had poorly differentiated tumors. *H. pylori* infection was positive in 54% of our patients. It is shown that, 27 of 40 patients (67%) with T3 tumor were H.pylori (+), there were no H. pylori (+) patients in T1 and T2 tumors. Fourteen of 25 patients (56%) who were H.pylori (-), had N0, 11 had tumors with lymph node metastasis. Sixteen of 26 patients (61%) who were H.pylori (+) had G3, 10 (38%) had G1 and 3 (1%) had G2 tumors. It seems that H. pylori negativity was higher in T1 and T2 patients while H.pylori positivity is higher in T3 patients. H.pylori negativity was higher in G1 stage while H. Pylori positivity was higher in G2 and G3 stages.

The allele and genotype distributions of the MMP7 -181 A>G SNP in the patients and controls are summarized in Table 2. Of the patients, 15 (30%) have AA, 20 (40%) have AG and 15 (30%) have GG genotype. There was no genotypic difference acoording to MMP7 – 181 A/G between cancerous and non-cancerous tissues (p>0.05). The A and G allele frequencies were found 50% each. In the control group, 25 volunteers (50%) have AG, 9 volunteers (18%) have GG and 16 volunteers (32%) have AA genotype. . The frequency of the A allele was calculated as 57% and the

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

frequency of the G allele was found as 43% in the control group. When T3 group evaluated in itself, 32.5% have AA, 42.5% have AG and 25% have GG genotype.

Table 1. distribution of gastric cancer patients according to tumor size (T) and lymph node status (N)

	Frequency	Percent	Current Percent	Cumulative Percent
T1	4	8,0	8,0	8,0
T2	3	6,0	6,0	14,0
T3	40	80,0	80,0	94,0
T4	3	6,0	6,0	
Total	50	100,0	100,0	100,0
N0	18	36,0	36,0	36,0
N1	13	26,0	26,0	62,0
N2	12	24,0	24,0	86,0
N3	7	14,0	14,0	
Total	50	100,0	100,0	100,0

It is seem that G allele frequency is higher in patients with gastric cancer. The high frequency of G allele in G2 and G3 stages suggests that G allele carriers have worser prognosis. G allele frequency was higher in T4 tumor size.

Table 2. Comparison of the tumor size, grade and lymph node Involvement in H. Pylori (+) and (-) patients

	***H. Pylori* (+)**	***H. Pylori* (-)**
T2	0	3
T3	27	13
T4	1	2
G1	7	12
G2	3	1
G3	16	11
N0	6	14
N1	8	4
N2	8	3
N3	3	4

(T: Tumor size, G:Grade, N: Lymph Node Status)

When T1 + T2 + T3 tumor size compared with patients with T4 tumor size, it was found that G allele frequency was 83.3% in T4 patients in comparison to 47.9% in T1 + T2 + T3 patients. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0,204). The G allele frequency value of 83.3%, suggests that this clinical significance could be statistically significant when number of subjects increased.

When G1+G2 and G3 stages compared according to MMP7 -181 A>G SNP, G allele frequency was 53.8% in G3 and 45.8% in G1+G2 stages. While this result suggests that high frequency of G allele increase G stage, p value was 0.423 after Chi-square test was performed. However, the the difference did not reach the statistical significance. .

When tumor size of patients compared with G genotype carriage, 100% of T4 patients were G carriers (AG + GG) while 68.1% of T1+T2+T3 patients were G carriers and it was thought that G genotype increase tumor size, clinically. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0.545)When M0 and M1+Mx metastasis status compared according to MMP7 -181 A>G genotype, G allele carrier frequency (AG + GG) were 66.7% in M0 patients while 78.6% in M1 + Mx patients. However, the the difference did not reach the statistical significance (p=0,507).

When H.Pylori status compared according to tumor size, 0% of patients with T1+T2 stage had H. Pylori (+) while 65.1% of patients with T3+T4 stage had H.Pylori (+) (Table 3).

DISCUSSION

MMPs are zinc-dependent proteinases which are capable of breaking down many ECM proteins (10While MMPs play role in biological processes like tissue remodeling, wound healing, and embryonic development,they also have role in tumor invasion and metastasis by destruction of connective tissue, basal membrane and stromal matrix. MMP-7 is called as matrilysin. Besides a large proteolytic activity it is also involved in the activation of other MMPs (10).

It is known that MMP-7 expression is elevated in many cancer types such as colorectal, gastric, esophageal, pancreas, prostate, head, neck, lung, liver and breast. Furthermore, MMP-7 levels increase in premalignant lesions of colon adenomas, pancreas, stomach, breast and prostate.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

MMPs are generally expressed from normal tissues but on the contrary MMP-7 expressed mainly from tumoral cells. It has been shown that MMP-7 leads cancer progression by destruction of ESM and additionally inhibiting apoptosis of cancer cells, decreasing cell adhesions and increasing angiogenesis (10).

Table 3. Clinicopathologic Evaluation of MMP-7 -181 A / G Polymorphism

SNP	Group	Number	Allele			N	Genotype			
-181 A/G			**A**	**G**	**p**		**AG**	**GG**	**AA**	**p**
	Contol group	100	57 57%	43 43%	-	50	25 50%	9 18%	16 32%	
	Gastric cancer patients	100	50 50%	50 50%	-	50	20 40%	15 30%	15 30%	
Tumor Size										
T1+T2+T3(n=94)			49 %52.1	45 %47.9	p>0.05					
T4(n=6)			1 %16.7	5 %83.3						
Grade										
G1+G2(n=44)			26 %54.2	22 %45.8	p>0.05					
G3(n=46)			24 %46.2	22 %53.8						
Lymph node invasion										
N0(n=36)			0.50	0.50			6 %33	6 %33	6 %33	
N1+N2+N3(n=64)			0.50	0.50			14 %43	9 %28	9 %29	
Metastasis						***AG+GG***		***AA***		
M0						24(%66.7)		12(%33.3)		p>0.05
M1+MX						11 (%78.6)		3%21.4		
H Pylori	**H Pylori (-)**				**H Pylori (+)**					
T1+T2(n=7)	7 %100				0 %0					p<0.05
T3+T4(n=43)	15 %34.9				28 %65.1					

SNP= Single Nucleotide Polymorphism

In a study investigating the prognostic significance of MMP-7 in gastric cancer, stomach tissues obtained from patients operated because of gastric cancer were stained immunohistochemically and MMP-7 signal intensity was compared with patients tumor size, lymph node metastasis and distant metastasis rates and as a result, more lymph node metastasis and distant metastasis rates were found in patients with higher MMP-7

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

levels and this was adversely affecting survival (10). On the basis of this results, it has been shown that MMP-7 is an independent predictor of survival in gastric cancer.

In our study, when T1 + T2 + T3 tumor size compared with patients with T4 tumor size, it was found that G allele frequency was 83.3 % in T4 patients in comparison to 47.9% in T1 + T2 + T3 patients. Carrying G allele is thought to increase the size of the tumor. P value was 0.204 (p>0.05) when the results were evaluated by Chi-square test. The G allele frequency value of 83.3 %, suggests that this clinical significance could be statistically significant when number of subjects increased.

When tumor size of patients compared with G genotype carriage, 100% of T4 patients were G carriers (AG + GG) while 68.1 % of T1+T2+T3 patients were G carriers and it was thought that G genotype may be correlated with increase tumor size, clinically. Although p value is 0.545, it is expected that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

The risk of gastric cancer increases in gastric epithelial cells exposed to H.pylori infection for a long time (11-12). When H.Pylori status compared according to tumor size, 0% of patients with T1+T2 stage had H. Pylori (+) while 65.1 % of patients with T3+T4 stage had H.Pylori (+) (Table 3). When this results evaluated with Chi-Square test p value was 0.02 and significant relationship found between H.Pylori positivity and tumor size and this results support the proposal in Chin Wu et al. study (13) that "H. pylori is a negative prognostic factor for gastric cancer".

It has recently shown that MMP-7-181 A/G polymorphism is associated with poor prognosis in gastric cancer (14). In a study that Sugimoto et al. performed about relation between MMP-7 polymorphism and susceptibility to gastric cancer with progression of gastric cancer, they found about MMP-7- 181 A/G polymorphism that; 83.1% of cases had AA, 16.9% had AG and 0% had GG genotype. They found that MMP-7-181 G allele carriers relatively have serious risk for development and poor prognosis of gastric cancer considering A allele carriers (15) (OR, 2.32; 95% CI, 1:24 to 4:35). When clinical stages of the patients evaluated, it has been shown that G allele carriers have significantly increased risk for Stage 3-4 cancer (OR, 3.66; 95% CI, 1.54-8.73). In our study, when G1+G2 and G3 stages compared according to A/G polymorphism, G allele frequency was 53.8 % in G3 and 45.8% in G1+G2 stages. While this result suggests that high frequency of G allele increase G stage, p value was 0.423 after Chi-square test was performed. No significant relationship considered because p value was >0.05. However, it is also expected that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

A previously performed study revealed that A/A allele carriers have better prognosis and less distant metastasis rate than G/G allele carriers (16). In our study, when M0 and M1+Mx metastasis status compared according to G allele carriage, AG + GG rate were 66.7% in M0 patients while 78.6% in M1 + Mx patients. Carriage of G allele can lead to distant metastasis clinically but p value was 0.507. High rate of M1 + Mx patients suggests that this relationship could be statistically significant when number of subjects increased.

Another study showed differences in MMP-7-181 A/G polymorphism for different ethnic groups. MMP-7-181 G allele was found in 41.1 % of the Europeans and between 2.8% and 6% in the East Asians. Therefore the difference of MMP-7-181 A/G polymorphism in this groups has thought to be the reason of why gastric cancer has different development rates in different ethnic groups (17). In our study, A allele frequency was 57% and G allele frequency was 43% in healthy volunteers and results found to be similar to the G allele frequency detected in Europeans. The poor prognosis of gastric cancer in our counrty and Europe than Far East countries was thought to be due to higher rate of G allele frequency.

In a study conducted by M. Honda and his friends, cancerous and non-cancerous tissues of 48 gastric cancer patients were compared after operation and immunohistochemical expression of MMP-7 and mRNA measurement was performed. Study results revealed that, in 41 (87%) of 48 patients, MMP-7 expression and mRNA were higher in cancerous mucosa than normal mucosa. Additionally in patients with overexpression of MMP-7 in cancerous tissues; a significant relation was found in terms of excessive gastric wall invasion, more lymphatic spread and more vascular invasion.

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

They suggest that these findings strongly support the hypothesis that MMP-7 expression increases tumor invasion. (18). Based on this study, we compared cancerous and non-cancerous tissues of 50 gastric cancer patients with RFLP in our study but we did not find any difference between cancerous and non-cancerous tissues that will generate MMP-7-181 A/G changes in DNA level.

In conclusion; the healthy volunteers population was found the frequency of A allele=%57, frequency of allele G=43%, this condition is found to be parallel with the European's G allele frequency. In our country and in Europe stomach cancer prognosis is worse than Japan because frequency of G allele is more than Japan.

We compared cancerous and non-cancerous tissues of 50 gastric cancer patients with RFLP in our study but we did not find any difference between cancerous and non-cancerous tissues that will generate MMP-7-181 A/G changes in DNA level.

Acknowledgements

This study was approved by the Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine in October 25th, 2010 with decision number 17-372.

REFERENCES

1. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. Gene. 2005;360:1–19. doi: 10.1016/j.gene.2005.06.026.
2. Zheng L, Wang L, Ajani J, Xie E. Molecular basis of gastric cancer development and progression. Gastric Cancer. 2004;7:61–77. doi: 10.1007/s10120-004-0277-4
3. Masanorı Iı,1 Hıroyukı Yamamoto, Yasushı Adachı, Yumıko Maruyama And Yasuhısa Shınomura. Role of Matrix Metalloproteinase-7 (Matrilysin) in Human Cancer Invasion, Apoptosis, Growth, and Angiogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* January 2006 vol. 231 no. 1 20-27
4. Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL et al. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. Science 1999;286:113–117. [PubMed: 10506557].
5. Fingleton B, Vargo-Gogola T, Crawford HC, Matrisian LM. Matrilysin [MMP-7] expression selects for cells with reduced sensitivity to apoptosis. Neoplasia 2001;3:459–468. [PubMed: 11774028.
6. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. Curr Biology1999;9:1441–1447. [PubMed: 10607586].
7. Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD, Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/ MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. Genes Dev 2002;16:307–323. [PubMed: 11825873].
8. Lax, A. J. and Thomas, W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. Trends Microbiol. (2002);10, 293-299.
9. Peek, R. M., Jr and Blaser, M. J. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat. Rev. Cancer (2002);2,28-37.
10. Selja Koskensalo, Johanna Mrena, Jan-Patrik Wiksten, Stig Nordling, Arto Kokkola, Jaana Hagström et al. MMP-7 overexpression is an independent prognostic marker in gastric cancer Tumor Biol. (2010); 31:149–155 DOI 10.1007/s13277-010-0020-1
11. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 2008;134:306–323. [PubMed: 18166359].
12. Liu H, Merrell DS, Semino-Mora C, Goldman M, Rahman A, Mog S et al. Diet synergistically affects *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in non-human primates. Gastroenterology 2009;137:1367–1379. [PubMed: 19622359].
13. B.R. Achyut, Uday C. Ghoshal, Moorchung N, Mittal B. Transforming Growth Factor-B1 and Matrix Metalloproteinase- 7 Promoter Variants Induce Risk for Helicobacter Pylori–Associated Gastric Precancerous Lesions. DNA AND CELL BIOLOGY, 2009; 28(6) ,295–301 DOI: 10.1089= dna.2008.0842
14. Chung WC, Jung SH, Lee KM, Paik CN, Kawk JW, Jung JH et al. The detection of Helicobacter pylori cag pathogenicity islands (PAIs) and expression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in gastric epithelial dysplasia and intramucosal cancer. Gastric Cancer. 2010; Aug;13 (3):162-9. Epub 2010 Sep 5..
15. Miyamoto S, Yano K, Sugimoto S, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y et al. Matrix metalloproteinase-7 facilitates insulin-like growth factor bioavailability through its proteinase activity on insulin-like growth factor binding protein 3. Cancer Res 2004;64: 665–671,.
16. Noe V, Fingleton B, Jacobs K, Crawford HC, Vermeulen S, Steelant W et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. J Cell Sci 2001;114:111–118,.
17. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.]
18. Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. Gut 1996;39:444–448. [PubMed: 8949652].

Adress for correspondence: Department of Gastroenterological surgery, Yuksek Ihtisas Teaching and Research Hospital, Kızılay, Ankara,Turkey
e-mail: otervolkan@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prognostic Significance of Immunohistochemical P53 Expression in Patients with Breast Cancer

Meme Kanseri Tanılı Hastalarda İmmunhistokimyasal Olarak P53 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Betül Bolat Küçükzeybek, Halil Taşkaynatan, Seyran Yiğit, Yaşar Yıldız, Ayşegül Akder Sarı, Utku Oflazoğlu, Demet Etit, Ayşe Yazıcı, Kemal Atahan, Ahmet Alacacıoğlu, Umut Varol, Yüksel Küçükzeybek

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi:09.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:02.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.55264

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır. p53 hücre siklusunda santral rol oynayan önemli bir tümör supresördür ve meme kanserinde yaklaşık %20-30 oranında TP53 gen mutasyonu saptanmaktadır. TP53 gen mutasyonu ve immunhistokimyasal p53 ekspresyonu korelasyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada meme kanseri hastalarında immunhistokimyasal p53 ekspresyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya 2006-2012 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde tanısı konulan ve Tıbbi Onkoloji kliniğinde izlemi bulunan opere meme kanserli hastalar dahil edildi. İmmunhistokimyasal olarak nükleer p53 ekspresyonunun patolojik ve klinik prognostik göstergelerle ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 395 meme kanseri tanılı hasta dahil edildi. İkiyüzüç (%51,4) hastada p53 ekspresyonu saptandı. Moleküler alttiplere göre p53 boyanma yüzdeleri değerlendirildiğinde p53 ekspresyonu en düşük oranda luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptandı. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). p53 ekspresyonuna göre hastalar iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında sağkalımlar açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). p53 ekspresyonu ile histolojik grad ve Ki-67 proliferasyonu arasında pozitif korelasyon, östrojen reseptör ekspresyonu ile negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda p53 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Mutant P53 proteinini hedefleyen tedaviler ile ilgili preklinik ve klinik çalışmaların artması, immunhistokimyasal olarak p53 ekspresyonunun prognostik ve prediktif önemini ortaya çıkaracaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, p53 mutasyonu, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common cancer in women and the second leading cause of cancer death. p53 is an important tumor suppressor that plays a central role in cell cycle and TP53 gene mutations are detected in about 20-30% of patients with breast cancer. The correlation between TP53 gene mutation and immunohistochemical p53 expression has been demonstrated. The present study aims to evaluate the prognostic significance of immunohistochemical p53 expression in breast cancer patients.

METHODS: The present study evaluated patients with breast cancer who were diagnosed at Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Pathology from 2006 to 2012, and who were followed up at the Medical Oncology clinic. Immunohistochemical nuclear p53 expression was assessed in relation to pathological and clinical prognostic factors.

RESULTS: This study included 395 patients with breast cancer. p53 expression was detected in 203 (51.4%) patients. The p53 staining values were compared according to molecular subtypes; p53 expression was the lowest in luminal A and Luminal B-Her2 negative groups. The p53 staining percentages in luminal A and luminal B-Her2 negative groups were found to be statistically significantly different when compared to other subtypes ($p<0.05$). Patients were divided into two groups according to p53 expression and no difference in survivals was found between the two groups. p53 expression was positively correlated with both Ki-67

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

proliferation index and histological grade, and there was a negative correlation between p53 expression and estrogen receptor expression ($p<0.05$).
DISCUSSION and CONCLUSION: In this study, it has been shown that p53 expression may be associated with poor prognosis. The increased preclinical and clinical studies on treatments targeting mutant p53 protein will reveal the prognostic and predictive importance of immunohistochemical p53 expression.
Keywords: Breast cancer, p53 mutation, prognosis

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada yer alan kanserdir (1). Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur. 2000'li yıllardan sonra meme kanseri gen ekspresyon profiline göre de sınıflanmaya başlanmıştır. Başlıca Luminal A, Luminal B, Her2 pozitif, bazal benzeri olmak üzere 4 alttipe ayrılmıştır. Alttipler arasında klinik davranış, sağkalımlar ve tedaviye yanıt açısından da farklılık mevcuttur (2).

P53 hücre siklusunda santral rol oynayan önemli bir tümör supresördür, transkripsiyon faktörü olarak görev alır. DNA hasarı, hipoksi, oksidatif stres, onkogen aktivasyonu, telomer erezyonu gibi hücresel stres sinyalleri sonrasında p53 aktive olur. Hücre siklusu arresti, DNA tamiri ve eğer meydana gelen hasar tamir edilemeyecekse apopitozisde rol oynayan p53 hedef genlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır. P53 hedef genleri ayrıca hücresel yaşlanma, anjiogenez ve otofajide de rol oynar (3,4). Hücresel p53 protein düzeyleri, p53'ün negatif regülatörleri olan MDMX ve MDM2 tarafından sıkı kontrol altındadır (5). P53 güçlü bir tümör supresördür. Kanserlerin %50'den fazlasında P53 proteini TP53 gen mutasyonu nedeniyle inaktive durumdadır. TP53 gen mutasyonunun prevelansı çeşitli kanserlerde farklıdır. En yüksek oranda küçük hücreli akciğer kanserinde (%80) ve over kanserinde (%90) saptanmaktadır (6). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik alttipleri arasında farklılık gösterilmiştir (7). Meme kanseri alttipleri arasında da TP53 gen mutasyonu bakımından farklılık saptandığı gösterilmiştir. Luminal A tipte düşük oranda, Her2 pozitif ve bazal benzeri alttiplerde ise yüksek oranda saptanmaktadır (2,8).

Bu çalışmada opere meme kanseri tanılı hastalarda immunohistokimyasal (İHK) olarak değerlendirilen p53 ekspresyonunun prognostik öneminin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve doku örnekleri: 2006-2012 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında tanı konulan ve Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlemi bulunan opere meme kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve sağkalım verileri tıbbi onkoloji polikliniğindeki izlem dosyalarından temin edildi. TNM ye göre evreleme yapıldı (9). Tanı sırasındaki evre, tümör boyutu, hasta yaşı, lenf nodu statusu, lenfovasküler invazyon varlığı, rekürrens veya metastaz gelişimi, adjuvan kemoterapi kullanımı, histolojik gradı içeren klinik ve patolojik veriler hasta dosyalarından temin edildi. Hastalıksız sağkalım (HSK), tanı tarihinden itibaren nüks/metastaz gelişimine kadar ya da son izlem tarihine kadar geçen süre, genel sağkalım (GSK) tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi. Hastalar luminal A, Luminal B-Her2 negatif, Luminal B-Her2 pozitif, Her2 pozitif, Bazal benzeri olmak üzere 5 alttipe kategorize edildi (10). Hastaların patoloji laboratuvarındaki tümör içeren blokları İHK olarak p53 boyanması için kullanıldı. İHK olarak p53 nükleer boyanma yüzdesi değerlendirildi. P53 yanısıra tanı anında uygulanan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ve Ki67 boyalı lamlar tekrar değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal yöntem: İHK boyama, formalinde fikse edilmiş parafine gömülü tümör içeren bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak streptavidin-biotin-peroxidase metodu kullanılarak yapıldı. İHK boyama için DAKO otomatik boyama cihazı (DAKO, Santa Clara,CA, ABD) kullanıldı. Kesitler monoclonal mouse anti-human P53 protein (klon DO-7, Dako) ile boyandı. İki patoloji uzmanı tarafından İHK değerlendirme yapıldı. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi ve boyanma yüzdesi belirlendi. Tümör hücrelerinde $\geq$ %1 nükleer boyanma gösteren olgular pozitif olarak kabul edildi.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

İstatistiksel analiz

İstatiksel analizler SPSS paket program versiyon 20 kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Hastalar İHK olarak p53 boyanma varlığı ya da yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki sağkalım karşılaştırmaları için log rank test kullanıldı. Sağkalımlar tekli analiz ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında boyanma yoğunluğu karşılaştırmaları için independent t-test kullanıldı. P53 pozitifliği açısından gruplar arasında karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. P53 ekspresyonunun diğer prognostik göstergelerle ilişkisi spearman rho korelasyon testi, Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. P değeri ≤ 0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2006-2012 yılları arasında tanı konulan ve Tıbbi Onkoloji kliniğinde izlemi bulunan 395 opere meme kanseri tanılı hastada p53 ekspresyonu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve histopatolojik karakteristikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların medyan yaşı 50 (27-82) olarak hesaplandı. İki yüz üç (%51,4) hastada değişik oranlarda p53 ekspresyonu saptanırken, 192 (%48,6) hastada p53 ekspresyonu saptanmadı (Resim1 ve Resim2). Çalışmaya dahil edilen hastalar histolojik alt tiplerine göre sınıflandığında, 287 (%72,7) hasta invaziv duktal karsinom, 29 (%7,3) hasta invaziv lobüler karsinom, 50 (%12,7) hasta mikst tipte karsinom alt tipinde saptandı. Tanı sırasındaki TNM evresine göre 77(%19,5) hasta evre I, 206 (%73,2) hasta evre II, 112 (%28,3) hasta evre III olarak değerlendirildi. Histolojik grada göre 37 (9,4) hasta grad 1, 280 (70,9) hasta grad II, 75 (19) hasta grad III olarak değerlendirildi. Tanı sırasında 149 (37,7) hastada lenf nodu negatif, 246 (62,3) hastada lenf nodu pozitifti. Moleküler alttiplere göre 103 (26,1) hasta luminal A, 172 (43,5) hasta luminal B-Her2 negatif, 56 (14,2) hasta luminal B-Her2 pozitif, 29 (7,3) hasta Her2 pozitif, 35 (8,9) hasta bazal benzeri olarak sınıflandı. Ki67 proliferasyon indeksi 213(53,9) hastada %14'ün altında, 62 (15,7) hastada %14-30 arasında, 92(23,3) hastada %30'un üzerinde saptandı. Moleküler alttipler arasında p53 ekspresyonu Luminal A'da 51 (%49,5), Luminal B-Her2 negatifte 82 (%47,7), Luminal B-Her2 pozitifte 36 (%64,3), Her2 pozitif grupta 17 (%58,6), bazal benzeri grupta 17 (%48,6) hastada pozitif saptandı (Tablo 2). İHK olarak p53 pozitif boyanma oranları açısından moleküler alttipler karşılaştırıldığında, yalnızca Luminal B-HER2 negatif ve Luminal B-Her2 pozitif alttip arasında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,031$). Diğer alttipler arasında İHK p53 pozitiflik oranı açısından istatistiki anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ortalama p53 boyanma yüzdeleri Luminal A alttipte %11,1 Luminal B-Her2 negatif alttipte %18,3 Luminal B-Her2 pozitif alttipte %31,3, Her2 pozitif alttipte %30,9, bazal benzeri alttipte %28,1 saptanmıştır. Moleküler alttipler arasında p53 boyanma yüzdeleri değerlendirildiğinde ortalama p53 ekspresyon yüzdesi en düşük oranda luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanmıştır. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Medyan 84 aylık izlemde 77(19,5%) hastada nüks/metastaz geliştiği saptandı. İzlemde elli (%12,7) hasta kaybedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8 yıllık HSK oranları, Luminal A, Luminal B-Her2 negatif, Luminal B-Her2 pozitif, bazal benzeri ve Her2 pozitif grupta sırasıyla %92,1, %78,6, %77,7, %64,9, %52,1 saptanmıştır. Sekiz yıllık HSK oranları p53 mutasyonu saptanan ve saptanmayan grupta, %74,3 ve %82,4 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,22$) (resim 3). p53 ekspresyonu %10'dan fazla ve %10'dan düşük olan grupların 8 yıllık HSK oranları %72.3 ve %81.8 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.107$). Çalışmaya dahil edilen hasta alttipleri arasında en uzun GSK 8 yıllık %97,8 ile luminal A grupta saptandı. Sekiz yıllık GSK oranları sırasıyla Luminal B-Her2 negatif Luminal B-Her2 pozitif, Her2 pozitif, bazal benzeri grupta, %84,5, %81,7, %75,2 ve %73 olarak hesaplanmıştır. P53 ekspresyonuna göre 8 yıllık GSK oranları p53 ekspresyonu saptanan grupta %87,1, p53 ekspresyonu saptanmayan grupta ise % 86,1

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

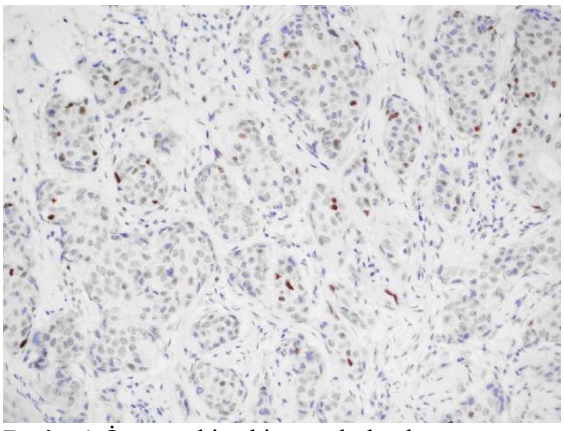
saptanmıştır. İki grup arasında GSK açısından istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır (p0,93) (Resim 4). P53 ekspresyonu %10'dan fazla olan hasta örnekleri pozitif boyanma olarak kabul edildiğinde, p53 ekspresyonu %10'dan fazla olan ve %10'dan düşük olan grubun 8 yıllık GSK oranları %83.6 ve %88.6 saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.143). Moleküler alt tiplerde p53 ekspresyonuna göre GSK oranları değerlendirildiğinde p53 ekspresyonu saptanan ve p53 ekspresyonu saptanmayan hastalar arasında GSK farkı saptanmamıştır (p>0,05). Korelasyon analizinde p53 ekspresyonunun histolojik grad (p<0,001) ve Ki67 proliferasyon indeksi (p<0,001) ile pozitif korelasyon gösterdiği, östrojen reseptör ekspresyonu (p<0,001) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 1. Hasta Karakteristikleri

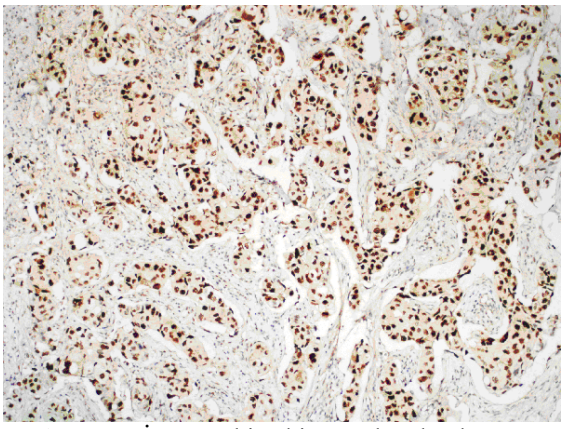
Hasta Karakteristikleri	N=395(%)
Medyan Yaş	50(27-82)
p53 Ekspresyonu	
Pozitif	203(51,4)
Negatif	192(48,6)
Tanı sırasındaki evre	
I	77(19,5)
II	206(73,2)
III	112(28,3)
Moleküler alttip	
Luminal A	103(26,1)
Luminal B-Her2 Negatif	172(43,5)
Luminal B-Her2 Pozitif	56(14,2)
Her2 Pozitif	29(7,3)
Bazal Benzeri	35(8,9)
Lenf nodu metastazı	
Negatif	149(37,7)
Pozitif	246(62,3)
Histolojik Grad	
I	37(9,4)
II	280(70,9)
III	75(19)
Ki-67 Proliferasyon İndeksi	
<14	213(53,9)
14-30	62(15,7)
>30	92(23,3)

Tablo 2. Moleküler alt tiplere göre p53 ekspresyonu

Moleküler Tip	p53 ekspresyonu	n(%)
Luminal A	Negatif	52 (50,5)
	Pozitif	51(49,5)
LuminalBher2negatif	Negatif	90(52,3)
	Pozitif	82(47,7)
LuminalBher2pozitif	Negatif	20(35,7)
	Pozitif	36(64,3)
HER2	Negatif	12(41,4)
	Pozitif	17(58,6)
Bazal-Benzeri	Negatif	18(51,4)
	Pozitif	17(48,6)

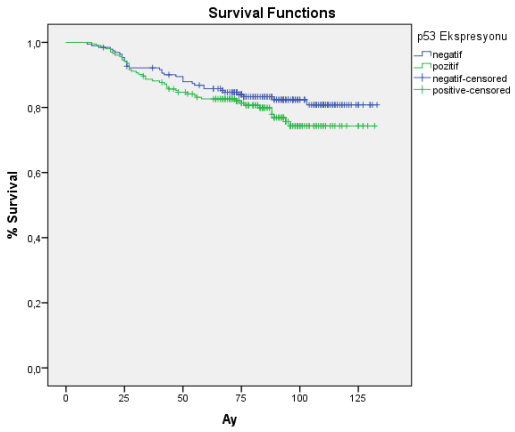


Resim 1. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde fokal p53 pozitifliği (x20)

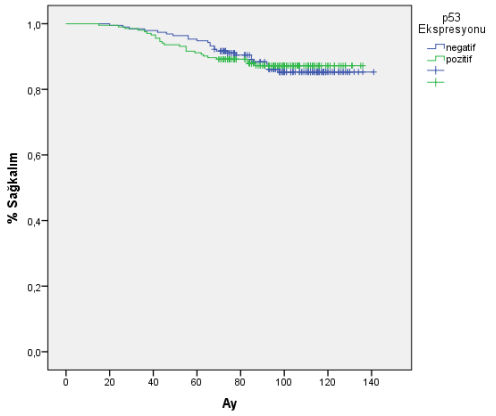


Resim 2. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde diffüz, güçlü p53 pozitifliği (x10)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 3. P53 Ekspresyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi (p 0,22)



Resim 4. P53 Ekspresyon varlığına göre Genel Sağkalım Eğrisi (p0,93)

TARTIŞMA

TP53 gen mutasyonları fonksiyon kaybı ya da fonksiyon kazanımı ile karakterizedir. TP53 gen mutasyonu, mutant p53 protein stabilizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Kısa yarı ömürlü yabanıl tip p53 proteini operasyon materyallerinde İHK olarak saptanamamaktadır. Fakat mutant p53 proteini nukleusta birikir ve İHK olarak saptanmaktadır. (11). P53 İHK pozitifliğinin TP53 gen mutasyonu ile büyük oranda uyumlu olduğu gösterilmiştir. Murnyak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TP53 gen mutasyonlarının %75'den fazlasının İHK olarak saptandığı belirtilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda meme kanserinde yaklaşık %20-30 TP53 gen mutasyonu gösterilmiştir. Sorlie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TP53 mutasyon oranları, Luminal A alttipte %13, bazal benzeri alttipte %71, Her2 pozitif alttipte %82 oranında saptanmıştır (2). Dumay ve arkadaşlarının çalışmasında Luminal alttipte %26, bazal benzeri alttipte %88 oranında TP53 mutasyonu saptanmıştır (8). Silwall-Pandit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Luminal A alttipte %9.3, Luminal B alttipte %24.8, bazal benzeri alttipte %53.4, Her2 pozitif alttipte %65 oranında TP53 gen mutasyonu saptanmıştır (13). İHK olarak TP53 gen mutasyonundan daha yüksek oranda p53 pozitiflikleri saptanabilmektedir. Bu durum TP53 gen mutasyonundan bağımsız mekanizmalarla da p53 mutasyonunun meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle p53 mutasyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. TP53 gen mutasyonu çoğu kanserde olduğu gibi meme kanserinde de saptanmasına rağmen günümüzde meme kanseri tedavi kararında kullanılmamaktadır (14). Çalışmamıza 395 opere meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. İHK olarak 203 (%51,4) hastada p53 ekspresyonu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen meme kanseri tanılı hastalar moleküler alttiplere göre İHK p53 ekspresyonu bakımından değerlendirildiğinde, en yüksek oranlar Luminal B-Her2 pozitif grupta (%64,3) ve Her2 pozitif grupta (%58,6) saptanmıştır. İHK p53 pozitifliği moleküler alttipler arasında yalnızca Luminal B-Her2 pozitif ve Luminal B-Her2 negatif arasında anlamlı farklı, diğer alttipler arasında benzer oranlarda saptanmasına rağmen, P53 ekspresyon yüzdeleri bakımından değerlendirildiğinde ise en düşük ortalama p53 ekspresyon oranları Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanmıştır. Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdeleri diğer alttipler ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Sağkalımları daha iyi olan gruplarda p53 ekspresyonunun düşük saptanması, P53 ekspresyonunun prognostik önemi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar p53 ekspresyonu varlığına göre iki gruba ayrıldığında, 8 yıllık HSK oranları ekspresyon saptanan ve saptanmayan grupta %74,3 ve %82,4 saptanmıştır. Ekspresyon saptanmayan grupta daha uzun HSK saptanmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p0,22). GSK açısından da iki grup arasında fark saptanmamıştır (%87,1 ve % 86,1). Çalışmamızda ayrıca p53 ekspresyonunun

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

diğer prognostik göstergelerle korelasyonu değerlendirilmiştir. P53 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyonu ve histolojik grad arasında pozitif korelasyon, p53 ekspresyonu ve ER ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Allred ve arkadaşlarının 700 opere meme kanseri tanılı hastada p53 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada İHK olarak %52 oranında ekspresyon saptanmıştır. P53 ekspresyonu yüksek proliferasyon indeksi, kötü HSK ve kötü GSK ile ilişkili saptanmıştır (15). Gasparini ve arkadaşlarının 531 meme kanseri tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada p53 ekspresyonu %37,5 hastada saptanmıştır. Çoklu analizde p53 ekspresyonunun düşük HSK ve düşük GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). CALGB9344 çalışmasına dahil edilen 1887 hasta örneğinde p53 ekspresyon oranı %27 saptanmıştır. P53 ekspresyonu tekli analizde düşük HSK ve düşük GSK ile ilişkili saptanmasına rağmen çoklu analizde HSK ve GSK ile ilişkili bulunmamıştır (17). Reed ve arkadaşlarının 613 meme kanseri tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada İHK olarak p53 ekspresyonu %29 oranında saptanmıştır. P53 ekspresyonu sağkalımlar ile ilişkili saptanmamıştır (18). Yamamoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda p53 ekspresyonu tümör gradı ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile pozitif korele saptanmıştır. P53 ekspresyonu rekürrens gelişimi ile ilişkili saptanmıştır (19). Fountzilas ve arkadaşlarının 1766 hastayı değerlendirdikleri çalışmada p53 ekspresyonu %53,5 hastada saptanmıştır. Yalnızca Her2-pozitif hasta grubunda p53 ekspresyonu HSK ile ilişkili saptanmıştır (20). 174 üçlü negatif meme kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada İHK olarak p53 pozitifliği %59 hastada saptanmıştır ve sağkalımlar ile ilişkili bulunmamıştır (21). Çalışmamızda saptanan p53 ekspresyon oranı ile literatür verileri karşılaştırıldığında çalışmamıza benzer sonuçlar olduğu gibi daha düşük p53 ekspresyon oranları da bildirilmiştir.

Çalışmamızda p53 ekspresyonunun proliferasyon indeksi ve histolojik grad ile pozitif korele olduğu, ER ekspresyonu ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile uyumlu olmasına rağmen, p53 ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle İHK olarak p53 ekspresyonunun meme kanseri tanılı hastalarda kötü prognostik gösterge olabileceği düşünülmesine rağmen meme kanseri tedavi kararında günümüzde kullanılmamaktadır.

p53 ekspresyonunun prognostik rolünün değerlendirilmesindeki güçlükler, kullanılan antikor heterojenitesi, çalışmamızda da olduğu gibi meme kanseri hasta gruplarının heterojen olması, hastaların evrelerinin heterojen olması, aldıkları tedavilerin heterojen olması, çalışma sonlanım noktalarının farklı olması, çalışma dizaynında planlanan sonucu göstermedeki gücün düşük olması ve p53 ekspresyonu pozitifliği için kabul edilen eşik değerin farklı olması olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda p53 ekspresyonunun, kötü prognostik gösterge olan Kİ67 proliferasyon indeksi ve histolojik grad ile pozitif korele, ER ekspresyonu ile negatif korele olduğunun gösterilmesi ve Luminal A ve Luminal B-Her2 negatif grupta saptanan p53 boyanma yüzdesinin diğer alttiplere göre daha düşük oranda saptanmasının p53 ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
2. Sorlie T, Perou C, Tibshirani T, ve ark. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
3. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. Cell 2009;137:413–31.
4. BiegingKT, Mello SS, Attardi LD. Unravellingmechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nat. Rev. Cancer 2014;14:359–70.
5. Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. Nat.Rev. Cancer 2013;13:83–96.
6. Leroy B, Anderson M, Soussi T.. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. Hum. Mutat. 2014;35:672–88
7. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

human lung tumors. Sci Transl Med 2013;5:209ra153. doi:10.1126/scitranslmed.3006802.

8. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, ve ark. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. Int J Cancer. 2013;132(5):1227-31.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC ve ark. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC ve ark. AJCC Cancer Staging Manuel 7th ed. Springer Newyork Dordrecht Heidelberg London. 2010: 347-369
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, ve ark. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.
11. Blagosklonny MV. p53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain-of-function, and dominant-negative effect. FASEB journal. 2000;14:1901-7.
12. Murnyák B, Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. Oncotarget. 2016;7(40):64910-20.
13. Lane DP. The regulation of p53 function: Steiner Award Lecture. Int J Cancer 1994;57:623-7.
14. Harris L, Fritsche H, Mennel R, ve ark. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2007;25:5287-312.
15. Allred DC, Clark GM, Elledge R, ve ark. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(3):200-6.
16. Gasparini G, Toi M, Verderio P, ve ark. Prognostic significance of p53, angiogenesis, and other conventional features in operable breast cancer: subanalysis in node-positive and node-negative patients. Int J Oncol. 1998;12(5):1117-25.
17. Lara JF, Thor AD, Dressler LG, ve ark. P53 Expression in node-positive breast cancer patients: results from the Cancer and Leukemia Group B 9344 Trial (159905). Clin Cancer Res. 2011;17(15): 5170–8.
18. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, ve ark. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. Cancer. 2000;88(4):804-13.
19. Yamamoto M, Hosoda M, Nakano K, ve ark. p53 accumulation is a strong predictor of recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. Cancer Sci. 2014;105(1):81-8.
20. Fountzilas G, Giannoulatou E, Alexopoulou Z, ve ark. TP53 mutations and protein immunopositivity may predict for poor outcome but also for trastuzumab benefit in patients with early breast cancer treated in the adjuvant setting.Oncotarget. 2016;7(22):32731-53.
21. Kim JY, Park K, Jung HH, ve ark. Association between mutation and expression of TP53 as a potential prognostic marker of triple-negative breast vancer. Cancer Res Treat. 2016;48(4):1338-50.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Betül Bolat Küçükzeybek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir - Türkiye
e-mail: bbkzeybek@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Perspectives of Medical Oncology Specialists in Screening Methods of Cancer

Kanserde Erken Tanı ve Tarama Konularına Tıbbi Onkologların Yaklaşımları

Ece Esin[1], Deniz Yüce[2], Beril Hüseyin[2], Saadettin Kılıçkap[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilimdalı, Ankara
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser Enstitüsü Prevantif Onkoloji AD, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:21.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.31644

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanserde mortalite ve morbiditenin azaltılmasının başlıca yolu tarama programları ile hastalık gelişiminin mümkün olduğunca erken tanı konularak yakalanması ve uygun müdahalelerin gerçekleştirilmesidir. Bu konuda topluma yol gösterici olması gereken kişilerin başında onkoloji alanında uzmanlaşmış hekimler gelmektedir. Bu çalışmanın amacı ülkemizdeki tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıklarının değerlendirilmesidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıkları 37 soruluk bir anket ile değerlendirildi.
BULGULAR: Anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevapladı. Cevaplayanların %60'ı üniversitede, %37'si devlet hastanesinde çalışıyordu. Katılımcıların %11'i profesör, %8'i doçent, %9'u yardımcı doçent, %42'si uzman ve %29'u yan dal araştırma görevlisi idi. Mesleki deneyimler incelendiğinde %48'i 3-10 yıl arasında, %37'si 1-3 yıl arasında, %12'si 10yıl üzerinde idi. Katılımcıların yaklaşık yarısı akciğer kanseri için tarama yapılması gerektiğini düşündüklerini bildirmişler, ancak %22'si rutin taramayı önermişlerdir. En az gaitada gizli kan incelemesinin faydalı olduğuna inanıldığı (%55,1) ve en az rektal muayenenin hasta ve sağlıklı bireylere önerildiği (%45,7) belirlenmiştir. Mamografinin ise faydalı olduğuna en çok inanılan (%96,7) ve önerilen (%98,9) yöntem olduğu görülmüştür.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Onkoloji ile ilgilenen sağlık profesyonellerinin kanserde erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama alışkanlıklarının genelde benzer olduğu, ancak kanser taraması için yararlı olduklarını düşündükleri bu yöntemleri günlük pratikte hastalarına daha az önerdikleri dikkati çekmiştir. Bu konunun sağlık hizmetlerinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.
Anahtar Kelimeler: Tarama, kanserde erken tanı, mamografi, kolonoskopi, onkolog

ABSTRACT

INTRODUCTION: One the main methods of reducing mortality and morbidity in cancer is screening programs and the early detection of disease and therefore increasing the awareness of appropriate interventions. In this regard, specialists in the field of oncology are at the forefront of those who should guide the population. The aim of this study is to evaluate the practice habits of medical oncologist in screening programs.
METHODS: The practice habits of medical oncologists regarding early diagnosis and screening of cancer was evaluated by a 37-item questionnaire.
RESULTS: Of the medical oncologist who were sent the survey, 94 of them replied. Sixty percent of the respondents were in college and 37% were working in state hospital. Eleven percent of the participants were professors, 8% were associate professors, 9% were assistant professors, 42% were experts and 29% were fellows. When the duration of expertise was examined, 48% have 3-10 years of experience, 37% between 1-3 years, 12% over 10 years. Nearly half of the participants reported that they should offer screening for lung cancer, but 22% recommended routine screening. It was determined that occult blood analysis was useful (55.1%) and at least rectal examination was recommended to patients and healthy subjects (45.7%). Mammography was the most believed (96.7%) and the recommended (98.9%) method.
DISCUSSION and CONCLUSION: It has been noticed that the health professionals who are interested in oncology generally have similar perception and practice habits about early diagnosis and screening methods of cancer. However, they offer these methods to patients in daily practice less than they think they are useful for cancer screening. It should not be forgotten that this is part of health services.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Keywords: Screening, early diagnosis, mamography, colonoscopy, oncologist.

GİRİŞ

Tarama, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından testler, incelemeler veya hızla uygulanabilecek diğer işlemler yoluyla olası hastalık veya kusurların belirlenmesi olarak tanımlanır(1).Kısaca tarama, herhangi bir semptom veya yakınması olmayan sağlıklı bir bireyde belirli bir hastalığın erken bulgularını araştırmak demektir. Tarama programlarının amacı hastalığın önlenmesinden ziyade hastalığa erken tanı konulmasını sağlamaktır. Kanser tarama programları bu açıdan önem taşımaktadır.

Kanser tarama programları ulusal kanser kontrol programları dahilinde yürütülmeli ve ülkelerin sosyal altyapısı, kanser özellikleri ve bütçesi dahilinde planlanmalıdır. Taramanın başarısı, tarama testlerini yapmak için yeterli sayıda personele ve daha sonra tanı, tedavi ve izlemeyi üstlenebilecek olanakların bulunmasına bağlıdır. Tütünle küresel mücadele ve obeziteye karşı alınan önlemler gibi birincil koruma kapsamındaki mücadeleler dışındaki erken tanı ve tarama programlarının da uygulanması DSÖ tarafından önerilmektedir(1). Kanser tarama programlarının uygulama oranları arttıkça ileri evrede tanı alan kanser olguları ile meme, serviks, kolorektal kanser gibi önlenebilen ve erken tanı konulabilen malignansilere bağlı ölümlerin azalacağı öngörülmektedir.

Ulusal toplum tabanlı kanser taramaları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülmektedir (2).Toplumun kanser hakkında bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi ve ulusal kanser tarama programlarına yöneltilmesi konusunda yol gösterici olması gereken kişilerin başında onkoloji alanında uzmanlaşmış hekimler gelmektedir. Onkoloji uzmanları, kanser tanısı konduktan sonra hastalığı durdurmak veya yavaşlatmak konusunda oldukça fazla yol almış durumdadır. Kanserin tarama programları ile önlenmesinde ise önemli yükümlülük ve görevleri olduğu bilinmektedir. Ancak günlük pratikte yoğun çalışma koşulları varlığında tıbbi onkologlar tedavi sürecine ek olarak esas hedef olan prevansiyona yeterince vakit ayıramıyor olabilirler. Ya da ulusal kanser tarama programı dahilinde yapılan mamografi, kolonoskopi, servikal smear testinin uygulanmasının gerekliliğine ve güvenilirliğine dair onkoloji hekimlerinin inancı birbirinden farklı olabilir (3, 4). Bu farklılıklar ise tarama programlarına yönlendirilen hasta oranlarını belirlemekte ve önem taşımaktadır(5, 6). Benzer şekilde kanser tedavisindeki gelişmeler ile elde edilen artmış kür oranı ve daha uzayan sağkalımlar ile kanserden sağkalanlar için ikincil koruma daha da önem kazanmaktadır(7, 8). Daha önceki analizlerde özellikle bu hassas popülasyonda kanser taramasının yetersiz olduğuna dair sonuçlar mevcuttur(9, 10).

Çalışmamızdaki amacımız, ülkemizde kanser tedavi sürecinde aktif rol oynayan tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıklarının değerlendirilmesidir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmamızda tıbbi onkologların erken tanı ve tarama konularındaki uygulama alışkanlıkları, 2012 yılında gerçekleştirilen bir anket çalışması ile değerlendirilmiştir. Ulusal bazlı çalışmamızda Türkiye'de görev yapan Tıbbi Onkologlar ile elektronik posta ile temas kurulmuş ve anket formu gönderilmiştir. Anket formu tıbbi onkoloji uzmanlarının kanserde erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki düşünce ve uygulama alışkanlıklarını değerlendiren 37 soru içermektedir. Çalışma için 110 hekime davet gönderilmiş ve anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevaplamış, yanıt oranı %85,5 olarak tespit edilmiştir.

Verilerin analizi için SPSS® v.20 istatistik programından faydalanılmıştır. Deskriptif istatistikler kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney testi ile yapılmıştır.

P<0,05 değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1: Katılımcıların Özellikleri

Katılımcıların Özellikleri (n=94)	
	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	30 (31.9)
Erkek	64 (68.1)
Çalışılan kurum	
Üniversite Hastanesi	56 (59,6)
Devlet ve Eğitim Araştırma Hastanesi	38 (40,4)
Akademik Unvan ve Görev Durumu	
Yan dal araştırma görevlisi (fellow)	28 (29,7)
Uzman	39 (41,4)
Yardımcı Doçent	9 (9,5)
Doçent	7 (7,5)
Profesör	11 (11,9)
Meslekteki deneyim (yıl)	
0-1 yıl	3 (3,2)
1-3 yıl	45 (47,8)
3-10 yıl	35 (37,2)
10 yıl ve üzeri	11 (11,7)

SONUÇLAR

Anketi 94 medikal onkoloji uzmanı cevaplamıştır. Ankete cevap veren medikal onkologlardan %68,1'i erkek; %31,9'u kadındı. Anketi cevaplayan kadın medikal onkologlar ile erkek medikal onkologlar arasında en sık tercih edilen tarama yöntemi açısından (mamografi) anlamlı fark saptanmadı.

Cevaplayanların %59,6'sı üniversitede, %40,4'si devlet hastanesinde çalışıyordu. Çalışılan kurumun niteliğine göre sınıflandığında en sık tercih edilen tarama yöntemi sıralamasının değişmediği görülmüştür.

Katılımcıların %11,9'u profesör, %7,5'i doçent, %9,5'i yardımcı doçent, %41,4'ü uzman ve %29,7'si yan dal araştırma görevlisi idi. Mesleki deneyimler incelendiğinde %47,8'i 3-10 yıl arasında, %37,2'si 1-3 yıl arasında, %11,7'si 10 yıl üzerinde idi.

Katılımcıların özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Katılımcıların hangi kanser tipleri için tarama yapılması gerektiği yönündeki düşünceleri ve önerileri Şekil 1'de sunulmuştur. Katılımcıların yaklaşık yarısı akciğer kanseri için tarama yapılması gerektiğini düşündüklerini bildirmiş, ancak %22'si rutin taramayı önermiştir. Ankete yanıt verenlerin erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama durumları ise tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre en az gaitada gizli kan incelemesinin faydalı olduğuna inanıldığı (%55,1) ve en az rektal muayenenin hasta ve sağlıklı bireylere önerildiği (%45,7) belirlenmiştir. Mamografinin ise faydalı olduğuna en çok inanılan (%96,7) ve önerilen (%98,9) yöntem olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Erken tanı ve tarama yöntemleri hakkındaki algı ve uygulama durumları

	Erken tanıda yararlı olduğuna inanıyor mu?				**Hasta ve sağlıklı bireylere öneriyor mu?**				**Bir aylık sürede gördüğü hasta ve sağlıklı bireylerden yüzde kaçına öneriyor?**							
	Hayır		Evet		Hayır		Evet		<%10		%10-30		%31-50		>%50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kendi kendine periyodik meme muayenesi	15	16,0	79	84,0	5	5,3	89	94,7	8	9,0	23	25,8	23	25,8	35	39,3
Hekim tarafından yapılan meme muayenesi	14	14,8	79	84,0	12	12,8	83	88,3	14	17,1	22	26,8	17	20,7	29	35,4
Mamografi	3	3,2	89	94,7	1	1,1	93	98,9	3	3,2	18	19,4	20	21,5	52	55,9
Rektal muayene	30	31,9	59	62,8	50	53,1	42	44,7	33	51,6	15	23,4	6	9,4	10	15,6
Gaitada gizli kan	40	42,6	49	52,1	44	46,8	49	52,1	23	37,7	19	31,1	8	13,1	11	18,0
Rektosigmoidoskopi	7	7,4	82	87,2	9	9,6	85	90,4	18	19,8	34	37,4	10	11,0	29	31,9
PSA	19	20,2	69	73,4	23	24,5	71	75,5	15	19,0	19	24,1	18	22,8	27	34,2
PAP smear	0	0,0	90	95,7	3	3,2	90	95,7	8	8,7	21	22,8	14	15,2	49	53,3
HPV	28	29,8	58	61,7	61	64,9	32	34,0	42	73,7	7	12,3	0	0,0	8	14,0

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Screening for various cancers: WHO position paper on mammography screening. In; 2017.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser Taramaları Kısa Rapor 2014. In; 2014.
3. Steinbrook R. Guidance for guidelines. N Engl J Med 2007; 356: 331-3.
4. Gerber AS, Patashnik EM, Doherty D, Dowling C. A national survey reveals public skepticism about research-based treatment guidelines. Health Aff (Millwood) 2010; 29: 1882-4.
5. Hawley ST, Earp JA, O'Malley M, Ricketts TC. The role of physician recommendation in women's mammography use: is it a 2-stage process? Med Care 2000; 38: 392-403.
6. Nichols C, Holt CL, Shipp M, Eloubeidi M, Fouad MN, Britt K. Physician knowledge, perceptions of barriers, and patient colorectal cancer screening practices. Am J Med Qual 2009; 24: 116-22.
7. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 220-41.
8. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. Int J Cancer 2007; 121: 2233-40.
9. Cho J, Guallar E, Hsu YJ, Shin DW, Lee WC. A comparison of cancer screening practices in cancer survivors and in the general population: the Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2001-2007. Cancer Causes Control 2010; 21: 2203-12.
10. Grunfeld E, Moineddin R, Gunraj N, Del Giudice ME, Hodgson DC, Kwon JS, et al. Cancer screening practices of cancer survivors: population-based, longitudinal study. Can Fam Physician 2012; 58: 980-6.
11. Ashford A, Gemson D, Sheinfeld Gorin SN, Bloch S, Lantigua R, Ahsan H, et al. Cancer screening and prevention practices of inner-city physicians. American journal of preventive medicine 2000; 19: 59-62.
12. LoGerfo J, Corral JE, Arnold LD, Argueta EE, Ganju A, Barnoya J. Clinical Preventive Services in Guatemala: A Cross-Sectional Survey of Internal Medicine Physicians. PLoS ONE 2012; 7: e48640.

Adress for correspondence: Dr. Ece ESİN, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demetevler Mahallesi, Vatan Cad., 06200 Yenimahalle/Ankara
e-mail: dr.eceesin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Development of Acute Kidney Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Akut Böbrek Hastalığı Gelişimi

Nergiz Erkut[1], Nilay Ermantas[2], Hasan Mucait Ozbas[2], Sule Yuzbasıoglu[3], Sertac Cankaya[4], Mehmet Sonmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon
[2]Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Giresun
[3]Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Bilim Dalı, Trabzon

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 20.02.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.62533

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut böbrek hastalığı, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin önemli komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmada hematopoetik kök hücre naklinde akut böbrek hastalığı için major risk faktörlerini ve bunun hastaların yaşam süresi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 2007 ile Ekim 2015 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan 77 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 77 hastanın 25'inde (%32.5) akut böbrek hastalığı gelişti. Transplantasyondan sonra akut böbrek hastalığının ortalama gelişme süresi 30 gündü. Univariate analizde bazal serum gamma-glutamil transpeptidaz düzeyi, amfoterisin B kullanımı ve özellikle siklosporin düzeyinin akut böbrek hastalığı gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterildi. Lojistik regresyon multivariate analizde amfoterisin B kullanımı, sitomegalovirüs reaktivasyonu, hazırlama rejimi ve siklosporin düzeyinin akut böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi. Mortalite ve non-relaps mortalite oranları akut böbrek hastalığı olan hastalarda, akut böbrek hastalığı olmayan hastalara göre daha yüksekti. Kaplan-Meier analizde, ortalama yaşam süresi akut böbrek hastalığı olmayan hastalarda 18.4 ay iken, akut böbrek hastalığı olan hastalarda 12.2 aydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akut böbrek hastalığı, hematopoetik kök hücre naklinde kötü prognoza sahiptir ve hazırlama rejimi, sitomegalovirüs reaktivasyonu, amfoterisin B kullanımı ve özellikle siklosporin düzeyi hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında akut böbrek hastalığı gelişmesi için bağımsız risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, Akut böbrek hastalığı, Siklosporin, Amfoterisin B, Mortalite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney disease is an important complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The aim of this retrospective study was to identify major risk factors for acute kidney disease in hematopoietic stem cell transplantation and its effect on patients survival.

METHODS: This study was a retrospective review of 77 patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at our department from January 2007 to October 2015.

RESULTS: Acute kidney disease developed in 25 of 77 patients (32.5%). The median time to development of acute kidney disease after transplantation was 30 days. Univariate analysis showed that baseline serum gamma-glutamyl transpeptidase level, amphotericin B use and cyclosporine level were associated with the development of acute kidney disease. Logistic regression multivariate analysis showed that amphotericin B use, cytomegalovirus reactivation, conditioning regimen and cyclosporine level were an independent risk factor for

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

acute kidney disease. Mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with acute kidney disease than in those without acute kidney disease. In Kaplan-Meier analysis, median survival was 18.4 months in patients without acute kidney disease and 12.2 months in patients with acute kidney disease.
DISCUSSION and CONCLUSION: Acute kidney disease has a poor prognosis in hematopoietic stem cell transplantation and conditioning regimen, cytomegalovirus reactivation, amphotericin B use and particularly cyclosporine level are independent risk factors in the development of acute kidney disease in hematopoietic stem cell transplantation recipients.
Keywords: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Acute kidney disease, Cyclosporine, Amphotericin B, Mortality

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment method for hematological diseases such as acute myeloid leukemia (AML), acute lymphocytic leukemia (ALL), myelodysplastic syndrome (MDS) and lymphoma. However, treatment-related toxicity such as acute kidney disease (AKD) limits the success of HSCT (1,2). Mortality rate is three times higher in patients developing AKD following HSCT. Moreover, it is 80% or higher in subjects requiring dialysis (3). Graft-versus-host disease (GVHD), veno-occlusive disease (VOD), bacterial and fungal infections, cyclosporine, amphotericin B and/or aminoglycoside antibiotics use have been shown to be associated with AKD in HSCT recipients (4). Especially, since cyclosporine presents a narrow therapeutic index, it is an important risk factor for AKD (5,6). Cyclosporine causes vasoconstriction in renal afferent arterioles by increasing vasoconstrictor agents such as endothelin and thromboxane and decreasing vasodilator agents such as prostaglandin E_2, prostacyclin and nitric oxide. Consequently, it leads to tubular injury and acute reversible renal dysfunction (7).

The aim of this retrospective study was to identify major risk factors for AKD in HSCT and its effect on patients survival.

MATERIALS and METHODS

Patients

Clinical data were analyzed retrospectively in 77 adult patients who received HSCT at the Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Hematology between January 2007 and October 2015. All patients received hematopoietic stem cells from HLA-matched related donors. Patient data were collected and analyzed retrospectively using a database and the hospital patient record system. The study was approved by the research ethics committee of the Karadeniz Technical University. All patients were informed about the study.

Stem Cell Transplantation Procedure

The myeloablative (MA) - conditioning regimen consisted of busulfan (0.8 mg/kg/day, once every 6 hours for 4 days, iv) and cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days, iv). The non-MA (NMA) - conditioning regimen consisted of fludarabine (30 mg/m^2/day for 6 days, iv), busulfan (0.8 mg/kg/day, once every 6 hours for 2 days, iv) and antithymocyte globulin (rabbit ATG) (5 mg/kg/day for 4 days, iv). Graft was injected on day 0 after the end of chemotherapy. All patients were given cyclosporine and short-term methotrexate for GVHD prophylaxis. Cyclosporine was started at 3 mg/kg/day on day -2 in patients receiving the MA - conditioning regimen and at 3 mg/kg/day on day -1 in patients receiving the non-MA - conditioning regimen by continuous infusion and was maintained until modification to the oral route. Serum cyclosporine and creatinine levels were measured at least twice a week in the first month and once a week subsequently until cyclosporine was discontinued. Serum cyclosporine level was adjusted to maintain the blood concentration of 200 - 400 ng/mL depending on serum bilirubin and creatinine levels.

Infection prophylaxis consisted of ciprofloxacin (500 mg/day, twice daily from day -5 to discharge, po), fluconazole (200 mg/day, twice daily from day +1 to +100, po) and acyclovir (600 mg/day, three times daily from day -4 to +30, po).

Measurements and Definitions

Data on patient characteristics were collected during transplantation, and age, gender, underlying disease, disease risk, conditioning

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

regimen and hypertension before transplantation were recorded. The following posttransplant complications (when they emerged in the first 3 months of transplantation) such as GVHD, cytomegalovirus (CMV) reactivation and amphotericin B use were also noted.

Baseline serum creatinine, baseline serum blood urea nitrogen (BUN), baseline serum potassium, baseline serum magnesium, baseline serum aspartate aminotransferase (AST), baseline serum alanine aminotransferase (ALT), baseline serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), baseline serum alkaline phosphatase (ALP) and baseline serum direct bilirubin levels before conditioning regimen were examined. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the MDRD formula (GFR mL/min per 1.73 m^2 = 186.3 × serum creatinine $^{-1.154}$ × age$^{-0.203}$ × (0.742 for female)) based on the highest serum creatinine level in the first 3 months posttransplantation (8). AKD was defined as 2-fold increase in creatinine level within 3 months after transplantation. AKD was classified according to KDIGO AKD classification (9). Additionally, mean cyclosporine level was calculated based on four cyclosporine levels before the highest serum creatinine level.

Hypertension before transplantation was defined as a documented history of hypertension or antihypertensive drug use.

GVHD was diagnosed and staged according to the current grading system (10).

CMV reactivation was defined as DNA > 500 copies/mL in two consecutive titers.

Patients with acute leukemia in first complete remission, low-risk MDS, aplastic anemia and lymphoma in first or second complete remission were considered low risk and others were considered high risk.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed on SPSS version 23 software. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD). Categorical variables were calculated as median and percentage quartiles. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine data distribution. Qualitative data were compared with the Chi-square test. The Student-*t* test was used in the comparison of normally distributed data and the Mann-Whitney *U* test was used for nonnormally distributed data. Multivariate logistic regression analysis was performed to examine the relative contributions of parameters on the outcome of AKD. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients Characteristics

Thirty-one female and 46 male, with a mean age of 40.6 ± 12.7 years, were studied. MA HSCT was performed in 50 patients and NMA HSCT in 27 patients. No patients had renal dysfunction before transplantation. GVHD developed in 32 patients (41.6%) and CMV reactivation in 29 patients (37.7%). The baseline characteristics and posttransplantation complications of the patients included in the study are shown in Table 1.

AKD: Incidence and Risk Factors

AKD developed in 25 of 77 patients (32.5%). AKD developed in 19 of 50 patients (38%) undergoing MA HSCT and in 6 of 27 patients (22%) undergoing NMA HSCT. The highest creatinine level was 2.2 mg/dL (1.7-2.5), the highest BUN level was 30 ± 16.5 mg/dL and the lowest GFR was 34 mL/min/1.73m^2 (25.5-45.5). The median time to development of AKD after transplantation was 30 days (range 9-71 days). One patient required dialysis. The median time to improvement of AKD was 24 days (range 4-137 days).

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Baseline Characteristics and Posttransplant Complications of Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Characteristics	**Value (n: 77)**
Age (years) mean ± SD	40.6 ± 12.7
Gender (female/male) n, (%)	31 (40.3%) / 46 (59.7%)
Conditioning regimen (MA/NMA) n, (%)	50 (64.9%) / 27 (35.1%)
Disease risk (standard/high) n, (%)	59 (76.6%) / 18 (23.4%)
Underlying disease n, (%)	
Acute myeloid leukemia	40 (51.9%)
Acute lymphocytic leukemia	18 (23.4%)
Myelodysplastic syndrome	7 (9.1%)
Lymphoma	5 (6.5%)
Aplastic anemia	3 (3.9%)
Myelofibrosis	2 (2.6%)
Chronic myelomonocytic leukemia	2 (2.6%)
Hypertension before transplantation n, (%)	6 (7.8%)
Baseline serum creatinine (mg/dL) median (range)	0.7 (0.5-0.8)
Baseline serum BUN (mg/dL) mean ± SD	12.4 ± 4
Baseline GFR (mL/min/1.73m^2) median (range)	131 (102-158.5)
Baseline serum potassium (mEq/L) mean ± SD	4 ± 0.4
Baseline serum magnesium (mg/dL) median (range)	1.9 (1.85-2)
Cyclosporine (ng/mL) mean ± SD	316 ± 100.7
Baseline serum AST (U/L) median (range)	22 (16-33)
Baseline serum ALT (U/L) median (range)	30 (14.5-51)
Baseline serum GGT (U/L) median (range)	29 (18-61)
Baseline serum ALP (U/L) median (range)	87 (73-108)
Baseline serum direct bilirubin (mg/dL) median (range)	0.1 (0.1-0.2)
Amphotericin B n, (%)	19 (24.7%)
CMV reactivation n, (%)	29 (37.7%)
Graft-versus-host disease n, (%)	32 (41.6%)

SD, standard deviation; MA, myeloablative; NMA, non-myeloablative; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; CMV, cytomegalovirus.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for Acute Kidney Disease

Risk Factors	No ARF (n:52)	ARF (n:25)	P value
Age (years) mean ± SD	41.2 (±13)	39.5 (±12.5)	0.6
Gender n, (%)			
Female	23 (44.2%)	8 (32%)	0.4
Male	29 (55.8%)	17 (68%)	
Conditioning regimen n, (%)			
MA	31 (59.6%)	19 (76%)	0.2
NMA	21 (40.4%)	6 (24%)	
Disease risk n, (%)			
Standard	40 (76.9%)	19 (76%)	1
High	12 (23.1%)	6 (24%)	
Underlying disease n, (%)			
Acute myeloid leukemia	31 (59.6%)	9 (36%)	0.1
Acute lymphocytic leukemia	9 (17.3%)	9 (36%)	
Other diseases	12 (23.1%)	7 (28%)	
Hypertension before transplantation n, (%)	4 (7.7%)	2 (8%)	1
Baseline serum creatinine (mg/dL) median (range)	0.7 (0.5-0.7)	0.8 (0.5-0.9)	0.1
Baseline serum BUN (mg/dL) mean ± SD	12.1 ± 4.2	13 ± 3.6	0.4
Baseline GFR (mL/min/1.73m^2) median (range)	134 (104.5-152)	112 (92-167.5)	0.3
Baseline serum potassium (mEq/L) mean ± SD	4.1 ± 0.5	4 ± 0.3	0.6
Baseline serum magnesium (mg/dL) median (range)	2 (1.8-2)	1.9 (1.9-2)	0.6
Cyclosporine (ng/mL) mean ± SD	316 ± 100.7	400.9 ± 96.3	0.001
Baseline serum AST (U/L) median (range)	21(14.2-31.5)	27 (27 (18.5-36)	0.08
Baseline serum ALT (U/L) median (range)	25.5 (13-48.5)	37 (20-60)	0.06
Baseline serum GGT (U/L) median (range)	24 (16.2-54.2)	37 (27.5-79)	0.01
Baseline serum ALP (U/L) median (range)	87 (73-128.5)	85 (74.5-94.5)	0.6
Baseline serum direct bilirubin (mg/dL) median (range)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.15)	0.7
Amphotericin B n, (%)	8 (15.4%)	11 (44%)	0.01
CMV reactivation n, (%)	16 (30.8%)	13 (52%)	0.1
Graft-versus-host disease n, (%)	20 (38.5%)	12 (48%)	0.5

SD, standard deviation; MA, myeloablative; NMA, non-myeloablative; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; CMV, cytomegalovirus.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Acute Kidney Disease

Risk Factors	OR %95 CI	P-value
Amphotericin B	OR 7.6 95% CI 1.781-32.395	0.006
CMV reactivation	OR 3.7 95% CI 1.027-13.350	0.04
Conditioning regimen	OR 5.5 95% CI 1.152-25.909	0.03
Cyclosporine	OR 1 95% CI 1.006-1.021	0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus

Table 4. The survival according to the stages of KDIGO

KDIGO	Patients no (n)	OR %95 CI	P-value
Stage 1	3	OR 5.6 95% CI 3.626-7.574	>0.05
Stage 2	10	OR 8.4 95% CI 0-31.056	
Stage 3	12	OR 12.2 95% CI 0-32.705	

OR, odds ratio; CI, confidence interval

There was no statistical difference for AKD in age, gender, disease risk, underlying disease, hypertension before transplantation, baseline serum creatinine, baseline serum BUN, baseline serum potassium, baseline serum magnesium, baseline serum AST or baseline serum ALP levels. Univariate analysis showed that baseline serum GGT level, amphotericin B use and cyclosporine level were associated with the development of AKD. Baseline serum ALT (borderline significant) and baseline serum GGT levels were higher in patients with AKD compared to those without AKD (37 U/L, 95% CI 31.93-60.95; 25.5 U/L, 95% CI 26.42-42.58, p= 0.06, and 37 U/L, 95% CI 38.93-76.75; 24 U/L, 95% CI 29.42-82.78, p = 0.01, respectively). The incidence of AKD in patients with amphotericin B use was significantly higher than in patients without amphotericin B use (44%, 95% CI 24-64; 15.4%, 95% CI 5.8-25, p=0.01, respectively). Cyclosporine level was higher in patients with AKD compared to those without AKD (400.9 ± 96.3 ng/mL, 95% CI 361.21-440.71; 316 ± 100.7 ng/mL, 95% CI 288.09-344.14, p=0.001, respectively). AKD developed in 5 of 28 patients with cyclosporine level < 300 ng/mL (17.9%, 95% CI 3.7-32.1) and in 20 of 49 patients with level ≥ 300 ng/mL (40.8%, 95% CI 28.6-55.1), and this was statistically borderline significant (p=0.06). There was no statistical difference for AKD in CMV reactivation or GVHD after transplantation (Table 2). No significant difference was observed for cyclosporine level in patients with GVHD compared to those without GVHD (317 ng/mL, 363 ng/mL, respectively, p>0.05).

Logistic regression multivariate analysis showed that amphotericin B use, CMV reactivation, conditioning regimen and cyclosporine level were an independent risk factor for AKD (OR 7.6 95% CI 1.781-32.395, p=0.006; OR 3.7 95% CI 1.027-13.350, p=0.04; OR 5.5 95% CI 1.152-25.909, p=0.03; OR 1 95% CI 1.006-1.021, p=0.001, respectively) (Table 3).

Patient Survival Analysis

Fifty-five (71.4%) of 77 patients died and 22 (28.6%) survived. Causes of death included relapse in 25 patients (45.4%), GVHD in 9 patients (16.7%), pneumonia in 4 patients (7.2%), graft failure in 4 patients (7.2%), fungal infection in 3 patients (5.4%), intracranial hemorrhage in 3 patients (5.4%), sepsis in 1 patient (1.8%), gall bladder perforation in 1 patient (1.8%) and unknown causes in 5 patients (9.1%). No statistically significant difference was observed in terms of relapse between patients with or without AKD. Mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with AKD than in those without AKD (p=0.01, p=0.05, respectively). In Kaplan-Meier analysis, median survival was 18.4 months in patients without AKD and 12.2 months in patients with AKD and differed significantly among groups (95% CI 7.6-29.2;

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

95% CI 0-31, p=0.01, respectively) (Figure 1). But, there was no significant difference for mortality between stage 1, stage 2 and stage 3 AKD according to KDIGO classification (p>0.05) (Table 4). Median survival was 5.6 months in patients with stage 1 AKD, 8.4 months in patients with stage 2 AKD and 12.2 months in patients with stage 3 AKD.

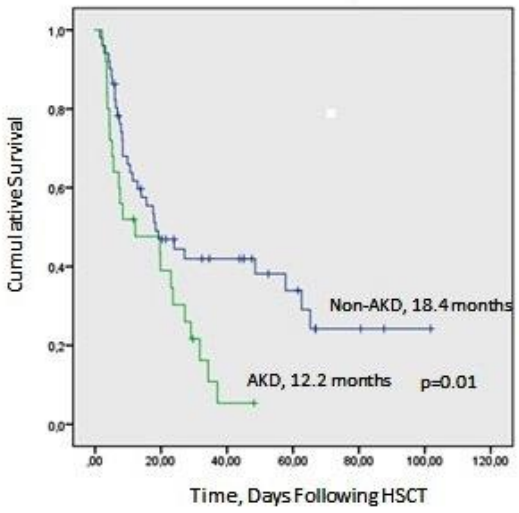


Figure 1. Kaplan-Maier Survival Curve of AKD and Non-AKD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

DISCUSSION

AKD is one of the major complications of HSCT. Previous studies reported that the incidence of AKD during transplantation ranged from 17% and 73%. Even this condition is as high as 90% in some studies (11,12). In our study, AKD developed in 32.5% of patients. Although, in the literature, the median time to onset of AKD after HSCT was between 14 and 21 days, it was 30 days in this study (13). VOD is an important risk factor for the development of AKD. Besides, in patients with VOD, Helal et al. reported that acute renal failure developed significantly shorter time after HSCT (14). In this study, AKD was very later and less as compared to in previous studies, this may be because of the low frequency of VOD. Portal hypertension resulting from VOD leads to both decreased renal perfusion and tubular injury. A study showed that the presence of VOD and increased total bilirubin was associated with increased risk of AKD (15). In our study, only one patient had VOD, therefore we are unable to comparison between VOD and AKD.

We analyzed the relation between patient characteristics at the time of transplantation and the development of AKD. No association was determined between the development of AKD and age, gender, disease risk, underlying disease, hypertension before transplantation, baseline serum creatinine, baseline serum BUN, baseline GFR, baseline serum potassium, baseline serum magnesium levels. MA conditioning regimen causes more frequent organ toxicity. Various studies have been reported that AKD occurs in 36-80% after MA HSCT and in 33-56% after NMA HSCT (2,16,17). In our study, AKD developed in 38% of patients receiving MA HSCT and 22% of patients receiving NMA HSCT. MA HSCT was also identified as an independent risk factor for AKD at multivariate analysis.

One mouse study showed severe infiltration of cytotoxic T lymphocyte in the kidneys during GVHD and renal failure was thought to develop in association with cytokine and immune-related injury. Nephrotoxic drug use and dehydration also contribute to the development of AKD in GVHD (18,19). Pinana et al. showed that AKD was more common in patients receiving NMA HSCT developing GVHD (20). However, in contrast to previous studies, we observed no association between GVHD and AKD. This may be because there was no increase in the level of cyclosporine in patients with GVHD in our study. On the other hand, the number of studies reporting an association between CMV reactivation, a significant complication of HSCT, and AKD is also limited. In the present study, multivariate analysis showed that CMV reactivation is an independent risk factor for AKD in HSCT patients. Immune damage or medications after CMV infection may also consider the development of AKD (21).

Cyclosporine is an important risk factor in the development of nephrotoxicity in HSCT recipients. In particular, continuous usage and increasing serum level of cyclosporine trigger nephrotoxicity (22,23). Kennedy et al. reported that the development of nephrotoxicity was higher and faster in patients with cyclosporine level above 250 ng/mL compared to those with below 150 ng/mL (23). Another study showed that

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

cyclosporine was approximately six times higher risk factor for AKD (24). In our study, cyclosporine level was significantly higher in patients with AKD than in those without AKD. Moreover, AKD was more common in patients with cyclosporine level above 300 ng/mL. In addition, cyclosporine was identified as an independent risk factor for AKD in multivariate analysis. Additionally in our study, baseline ALT and particularly GGT levels were higher in patients developing AKD. Since cyclosporine is a drug metabolized via the cytochrome P450 system, the impairment of liver function tests can compromise elimination of the drug and result in an increase in cyclosporine level. In addition, the use together with cyclosporine of nephrotoxic agents such as amphotericin B and/or aminoglycoside exhibits a toxic synergistic effect for AKD (16,22,24). Saddani et al. showed that amphotericin B use is an independent risk factor for AKD in HSCT patients (24). It is well know that cyclosporine and amphotericin B may lead to acute tubular necrosis (11). In this study, amphotericin B was applied in 24.7% of patients and amphotericin B use was higher in patients developing AKD. Besides, amphotericin B was also identified as an independent risk factor for AKD in multivariate analysis. We considered that cyclosporine caused nephrotoxicity by both in a dose-dependent toxicity and synergistic effect with amphotericin B.

AKD is associated with increased mortality and reduced survival in HSCT patients (25). The mechanism is uncertain, but it is responsible from some factors such as volume overload, coagulation abnormalities, multiorgan failure, sepsis and cytokine or immune-related organ injury. In addition, since AKD affects the dose of calcineurin inhibitors, it may also increase mortality by causing GVHD (1). Similarly in this study, total mortality and non-relapse mortality rates were higher in patients with AKD. A study showed that mortality rates of patients increased with the rise in severity of AKD categories according to RIFLE criteria (15). Also, in another study, survival rates were higher in patients with grade 0 and grade 1 AKD compared to patients with grade 2 and grade 3 AKD (12). Unlike, there was no significant difference for mortality between stage 1, stage 2 and stage 3 AKD in our study. This may be due to the small number of patients with AKD.

Conclusion

We think that conditioning regimen, CMV reactivation, amphotericin B use and particularly cyclosporine level are independent risk factors in the development of AKD in HSCT recipients. Additionally, AKD has a poor prognosis in HSCT recipients. The strategy to investigate and prevent possible risk factors for nephrotoxicity would be imperative to improve survival in HSCT patients.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1399–8.
2. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Am J Kidney Dis. 2005;45:502–9.
3. Hahn T, Rondeau C, Shaukat A, Jupudy V, Miller A, Alam AR, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. Bone Marrow Transplant. 2003;32:405-10.
4. Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:394-400.
5. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. Bone Marrow Transplant. 2004;33:137–52.
6. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther. 2002;24:330–50.
7. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;293:F2–F9.
8. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001;10:785-9.
9. Kellum JA, Lameire N;KDIGO AKI Guidline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. (Part 1). Crit Care 2013;17:204.
10. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. Consensus conference

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

on acute GVHH grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15:825-8.

11. da Silva JB, de Melo Lima MH, Secoli SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic he matopoietic stem cell transplantation: a systematic review. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36:363-8.

12. Kersting S, Koomans HA, Hené RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. Bone Marrow Transplant. 2007;39:359-65.

13. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. Kidney Int. 1994;46:1443-58.

14. Helal I, Byzun A, Rerolle JP, Morelon E, Kreis H, Bruneel-Mamzer MF. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:437-43.

15. Bao YS, Xie RJ, Wang M, Feng SZ, Han MZ. An evaluation of the RIFLE criteria for acute kidney injury after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13225.

16. Calıskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecder T. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006; 38:141-7.

17. Kersting S, Dorp SV, Theobald M, Verdonck LF. Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;4: 125-31.

18. Panoskaltsis-Mortari A, Price A, Hermanson JR, Taras E, Lees C, Serody JS, et al. In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice. Blood. 2004;103:3590–8.

19. Rao PS. Nephrotic sydrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. Am J Kidney Dis. 2005;45:780–5.

20. Piñana JL, Valcárcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Sureda A, et al. Study of kidney function impairment after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single center experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:21-29.

21. Kim J, Kim AR, Shin EC. Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation. Immune Netw. 2015;15:186-90.

22. Hows JM, Chipping PM, Fairhead S, Smith J, Baughan A, Gordon-Smith EC. Nephrotoxicity in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporin A. Br J Haematol. 1983;54:69-78.

23. Kennedy MS, Yee GC, Mcguire TR, Leonard TM, Crowley JJ, Deeg HJ. Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. Transplantation. 1985;40:249-53.

24. Saddadi F, Najafi I, Hakemi MS, Falaknazi K Attari F, Bahar B. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran. Iran J Kidney Dis. 2010;4: 20-6.

25. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106: 2912-9.

Adress for correspondence:Department of Hematology School of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon,Turkey
e-mail: drnusta@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Ultrasonography-guided coaxial trucut biopsy at breast masses: Our clinical experience

Meme kitlelerinde ultrasonografi eşliğinde koaksiyel tru-cut biyopsi: Klinik tecrübemiz

Cetin Imamoglu[1], Fatma Gül Imamoglu[2], Zehra Hılal Adıbelli[3], Ahmet Bayrak[1], Bilgin Kadri Arıbaş[1], Hatice Filiz Erdil[1]

[1]Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
[2]Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
[3]Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 11.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.79663

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada girişimsel radyoloji ünitemizde US kılavuzluğunda yaptığımız koaksiyel meme TCB sonuçlarını ve tanısal değerini retrospektif olarak güncel literatür ışığında gözden geçirdik.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza toplam 343 hasta dahil edildi. Lezyonlar breast imaging reporting and data system (BI-RADS) kullanılarak ultrasonografik olarak BI-RADS 3, BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 olarak kategorize edildi. Tüm lezyonlardan 18 G tam otomatik TCB iğnesi ile multipl biyopsiler alındı. İstatistiksel analiz, SPSS version 18.0 ile yapıldı.
BULGULAR: Histopatolojik inceleme sonrası lezyonların 129 tanesi malign, 214 tanesi ise benign olarak tespit edildi. Kitlelerin en sık yerleşim yeri 162 lezyon ile meme üst dış kadranıydı. Retroareolar yerleşimli lezyonların benignide yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirmede lezyonların % 39,1 BIRADS 3, % 33,2 BIRADS 4 ve % 27,7 BIRADS 5 olarak sınıflandırıldı. BIRADS 3 lezyonlarda benignide için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı. BIRADS 4 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 29,8 olarak hesaplandı. BIRADS 5 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %100 olarak değerlendirildi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim çalışmamızda tanısal yetersiz TCB mevcut değildi. Ultrasonografik olarak 134 olgu BIRADS 3 tanısı almıştı ve hepsi benign olarak raporlandı. Bu bulgu BIRADS-3 lezyonları takip yönünden cesaretlendirmektedir. Çalışmamızda BIRADS 4 lezyonların % 29,8'i malign tanı aldı. Bununla birlikte bu grup lezyonların büyük kısmını benign lezyonlar oluşturmaktadır. Bu durum gereksiz biyopsileri beraberinde getirmekle birlikte BIRADS 4 lezyonlarda TCB endikasyonuna neden olmaktadır. BIRADS 5 olarak yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı almıştır. Bu nedenle BIRADS 5 lezyonlara mutlaka TCB yapılmalıdır. Sonuç olarak meme lezyonlarının US ile sınıflandırılması ve ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan koaksiyel TCB, hızlı uygulanan, hızlı sonuç alınan, hastaya fazla rahatsızlık vermeden daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan etkin bir yöntemdir.
Anahtar Kelimeler: ultrasonografi, BI-RADS, koaksiyel trucut biyopsi,

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we retrospectively reviewed the results and diagnostic value of the US guided coaxial breast TCB with current literature.
METHODS: A total of 343 patients were included in the study. The lesions were categorized as BI-RADS 3, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 by using breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Multiple biopsies were obtained from all lesions with coaxial fully automated TCB needle. Statistical analysis was performed with SPSS version 18.0.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: After histopathological examination, 129 lesions were malign and 214 lesions were benign. The most frequent site of the masses was the upper external quadrant of the breast with 162 lesions. Retroareolar lesions were found to be benign in terms of statistical significance. Radiologically, 39.1% of the lesions were classified as BIRADS 3, 33.2% as BIRADS 4, and 27.7% as BIRADS 5. For BIRADS 3 lesions, the positive predictive value of ultrasonography for benign is 100%. The positive predictive value of ultrasonography for malignancy in BIRADS 4 lesions was calculated to be 29.8%. For BIRADS 5 lesions, the positive predictive value of ultrasonography for malignancy was evaluated as 100%.
DISCUSSION and CONCLUSION: In our study, there was no non-diagnostic TCB. All of the 134 patients classifying BI RADS 3 were reported as benign. This finding encourages follow-up of BIRADS-3 lesions. Approximately 29,8% of BIRADS 4 lesions were diagnosed as malign in our study. However, most of these group lesions are benign lesions. This situation leads to the indication of TCB in BIRADS 4 lesions, while bringing in unnecessary biopsies. All 95 patients who were interpreted as BIRADS 5 were diagnosed as malignant. Therefore, BIRADS 5 lesions should be performed with biopsy. As a conclusion; Classification of breast lesions by US and ultrasonography guided coaxial TCB is an effective method which enables faster reliable preoperative planning without causing discomfort to the patient.
Keywords: Ultrasonography, BI-RADS, coaxial trucut biopsy

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(1,2). Son yıllarda başarılı tarama programları ile meme lezyonlarının erken evrede ve küçük boyutlu tespit edilme oranı artmıştır (3). Klinik ve radyolojik olarak memede kuşkulu bir lezyon saptandığında histopatolojik değerlendirmede yüksek doğruluk oranları nedeni ile ilk seçenek tru-cut biyopsi (TCB) olmalıdır(4). TCB ile açık biyopsiden farklı olarak, lenfatikler sağlam kaldığı için sentinal lenf nodülü haritalama ve meme koruyucu ameliyat yapma olasılığı artar(5). Ayrıca TCB malignite tespit edildiğinde kanseri kategorize etmeye ve reseptör çalışmalarına da imkan vermektedir(6). Bu durum daha iyi bir preoperatif tedavi planlamasına olanak sağlar. Biz bu çalışmada girişimsel radyoloji ünitemizde US kılavuzluğunda yaptığımız TCB sonuçlarını ve tanısal değerini retrospektif olarak güncel literatür ışığında gözden geçirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Populasyonu;

Çalışmamıza Ağustos 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel radyoloji ünitesine US kılavuzluğunda tru-cut meme biyopsisi için gönderilen toplam 343 hasta dahil edildi. TCB öncesi tüm hastalara işlem anlatıldı ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu çalışma retrospektif olarak yapıldığı için etik kurul kararı alınmamıştır.

Radyolojik Değerlendirme;

Lezyonlar breast imaging reporting and data system (BI-RADS) kullanılarak ultrasonografik olarak BIRADS 3, BIRADS 4 ve BIRADS 5 olarak kategorize edildi. BIRADS 3 lezyonu olan hastalara ailede meme kanser öyküsü, takipte lezyonda boyut artışı, veya rahatsızlık oluşturduğu için hasta ve klinisyenin istemiyle biyopsi yapılmıştır. Lezyonun bulunduğu taraf sağ ve sol olarak, memedeki yerleşimi ise; üst dış kadran, üst iç kadran, alt iç kadran, alt dış kadran ve retroareolar bölge olarak gruplandı.

Tru-cut Biyopsi İşlemi;

İşlem öncesinde profilaktik antibiyoterapi uygulanmadı. Klinik öykü hariç hemogram ve koagulasyon testleri istenmedi. Hasta sedyeye uygun pozisyon verilerek yatırıldı. Tüm hastalara işlem öncesi lezyon olduğu bilinen meme ve aksillaya 7 Mhz lineer prob (*Sonoscape*, Shenzhen, China) ile US yapıldı. İşlem için steril masa hazırlandı. US probu dezenfektan ile temizlendikten sonra tek kullanımlık steril kılıf giydirildi. Biyopsi bölgesi iyotlu antiseptik ile temizlendi. Hasta delikli steril örtüyle örtüldü. US eşliğinde 21G (0,80x38mm, 5 ml) iğne ile yaklaşık 2ml lokal anestezi yapıldı. Serbest el tekniği ile probun kısa kenarından 17 G koaksiyel iğne ucu sürekli izlenerek lezyonun sınırına yerleştirildi. Sonrasında US eşliğinde koaksiyel iğnenin içinden 18 G disposable tam otomatik TCB iğnesi ile lezyonun tüm kadranlarından boyutuna göre değişen 4-8 arasında multipl biyopsiler alındı. Ateşleme sırasında toraksa istenmeyen bir girişe engel olmak için iğnenin göğüs duvarına göre pozisyonuna özellikle

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

dikkat edildi. Alınan spesimenler steriliteyi korumak için işlem boyunca steril bir eldiven üzerinde biriktirildi. Sonrasında bütünlüğüne zarar vermeden formol solüsyonu içinde ve kapalı bir kapta patoloji laboratuvarına gönderildi. İşlem bitince iğne giriş yeri steril spanç ile kapatıldı ve yaklaşık 10 dakika kompresyon uygulandı. Hasta başka bir odada kısa bir süre gözlendikten sonra taburcu edildi. İşlem sırasında ve sonrasında işleme bağlı bir komplikasyon gözlenmedi.

İstatistik İnceleme;

Hastalar 40 yaş üstü ve 40 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz, SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapıldı. Radyolojik sınıflama ve patolojik sonuçları karşılaştırmak için ki-kare (χ) testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p< 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 48,04 (15-98) idi. Lezyon büyüklüğü 5 mm ile 130 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut 21,89 mm idi. Histopatolojik inceleme sonrası lezyonların 129 tanesi malign, 214 tanesi ise benign olarak tespit edildi. Lezyonların 161 (60 malign, 101 benign) i sağda, 182 (69 malign, 113 benign) si soldaydı. Kitlelerin en sık yerleşim yeri 162 (64 malign, 98 benign) lezyon ile meme üst dış kadranıydı. Diğer lokalizasyonlar sırasıyla üst iç kadran 64 (25 malign, 39 benign), alt dış kadran 48 (19 malign, 29 benign), retroareolar bölge 38 (8 malign, 30 benign) ve alt iç kadran 31 (13 malign, 18 benign) olarak tespit edildi.

Retroareolar yerleşimli lezyonların benignide yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer lokalizasyonlarda malign ve benign lezyonların memede yerleşimleri arasında istatistiksel fark izlenmedi.

Radyolojik değerlendirmede lezyonların 134 tanesi (% 39,1) BIRADS 3, 114 tanesi (% 33,2) BIRADS 4 ve 95 tanesi (% 27,7) BIRADS 5 olarak sınıflandırıldı.

Histopatolojik inceleme sonrasında benign lezyonların 119 tanesi fibroepitelyal lezyon, 32'si fibrokistik değişiklikler, 24'ü mastit, 25'i adenozis, 7'si yağ nekrozu, 4'ü intraduktal papillom ve 3'ünde diğer patolojiler mevcuttu (Tablo 1). Bu olgulardan 22 tanesine lezyon eksizyonu yapıldı. Bu hastaların 18 tanesi patoloji sonucu sklerozan adenozis, filloides tümör, intraduktal papillom ve radial skar tanısı olan hastalardı. Lezyonların 4 tanesi ise kozmetik nedenler dolayısıyla eksize edildi. Hepsinde patoloji sonucu tru-cut biyopsi ile uyumluydu. Diğerlerine ek cerrahi işlem yapılmadı ve takibe alındı. Bu olguların takip süresi 3-30 ay arasında değişmekteydi (ortalama 18,1 ay).

Malign olguların ise 117 tanesi invasiv duktal karsinoma, 6 tanesi lobuler karsinoma, 2 tanesi müsinöz karsinoma ve 4 tanesi diğer maligniteler olarak tesbit edildi (tablo 1). Bunlara uygun cerrahi ve gerekli ek tedaviler uygulandı.

Tablo 1. Lezyonların histopatolojik dağılımları

Histopatolojik Grup	Lezyon Sayısı	Histopatolojik Tanı ve Sayısı	
Benign	196		
		Fibroepitelyal lezyon/ Filloides tümör	113/6
		Fibrokistik değişiklik	32
		Mastit/Granülomatöz mastit	14/10
		Adenozis/ Sklerozan adenozis	18/7
		Yağ nekrozu	7
		İntraduktal papillom	4
		Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi	1
		Apokrin metaplazi	1
		Radial skar	1
Malign	129		
		İnvaziv duktal karsinoma	117
		Lobuler karsinoma	6
		Müsinöz karsinoma	2
		Nöroendokrin karsinoma	1
		İnvaziv kribriform karsinoma	1
		Papiller karsinoma	1
		Paget hastalığı	1
Toplam	343		

Radyolojik değerlendirme ile histopatolojik sonuçlar arasında yüksek derecede uyum mevcuttu.

Radyolojik olarak 134 olguya BIRADS 3 tanısı konmuştu ve bunların hepsinin histopatolojisi benign olarak raporlandı. BIRADS 3 lezyonların hiçbiri malign olarak raporlanmadı (Tablo 2). BIRADS 3 lezyonlarda benignide için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2- Yaş, ultrasonografik BIRADS kategorileri ve histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

Histopatolojik Sonuç	BIRADS 3		BIRADS 4		BIRADS 5	
	yaş<40	*yaş>40*	*yaş<40*	*yaş>40*	*yaş<40*	*yaş>40*
Benign	59	75	9	71	-	-
Malign	-	-	1	33	14	81
Toplam	**134**		**114**		**95**	

BIRADS 4 olarak sınıflandırılan 114 olgunun 80'i benign tanı alırken 34 tanesi malign tanı aldı (Tablo 2). BIRADS 4 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 29,8 olarak hesaplandı.
Radyolojik olarak BIRADS 5 yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı aldı (Tablo 2). BIRADS 5 lezyonlarda malignite için ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %100 olarak değerlendirildi.

40 yaş üstü grupta 260 lezyon, 40 yaş altı grupta 83 lezyon izlendi. Ayrıca yaş grupları ile radyolojik BIRADS arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Tablo 2). BIRADS 3 lezyonlar 40 yaş altı grupta orantısal olarak sık iken BIRADS 5 lezyonlar 40 yaş üstü grupta sıktı. Benzer ilişki yaş grubu ile histopatolojik malign tanı arasında da mevcuttu. 40 yaş altı gruptaki 83 lezyonun 15 tanesi malign, 40 yaş üstü grupta 260 lezyonun 114 tanesi malign olarak (sırasıyla % 18,1 ve %43,8) raporlandı. Çalışmamızda malignite izlenen en küçük hastanın yaşı 28 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

TCB meme lezyonlarını araştırmada günümüzde en yaygın kullanılan yöntemdir (4,6). Tanısal olmayan TCB oranları tecrübeli ellerde %1 civarında veya daha azdır (7). Bizim çalışmamızda tanısal yetersiz olgu mevcut değildi. Bazı çalışmalarda TCB ile yapılan biyopsilerde alınan tek örnek ile tanısal yeterlilik %70 düzeylerinde iken, örnekleme sayısı dörde çıkarıldığında %100'e ulaşmaktadır (8). Biz de lezyonun tüm kadranlarını tarayan multipl biyopsiler alınmasını tanısal yeterliliği artıran gerekli bir faktör olarak görüyoruz. Koaksiyel iğne kullanımının hastaya fazla rahatsızlık vermeden ve işlem süresini uzatmadan multipl biyopsi almak için önemli bir yöntem olduğunu da belirtmek gerek. Ayrıca TCB nin ultrason eşliğinde ve yeterli deneyime sahip girişimsel radyolog tarafından yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Patoloji sonucu benign gelen olgulardan 22 hastaya histopatolojik tanısı, lezyonun boyutu ve hastaya verdiği rahatsızlık nedeniyle lezyon eksizyonu yapıldı. Bu hastalara cerrahi öncesi biyopsi yapılmış olması ve lezyonun benign olduğunun bilinmesi meme dokusunu korumada ve uygun kozmetik sonuca ulaşmada oldukça yararlı oldu. Diğer hastalara ek cerrahi işlem yapılmadı ve bu olguların hepsi takibe alındı. Takipte lezyonlarda malignite gelişmedi. İki olguda takipte lezyon boyutunda büyüme saptanması nedeni ile yeniden biyopsi yapıldı. Bunların histopatoloji sonucu da aynı benign tanı olarak raporlandı. Patoloji sonucu malign olan hastalara cerrahi yapıldı ve histopatolojik tanının biyopsi ile aynı olduğu görüldü. Literatürde TCB'nin tanı koymadaki sensitivitesi %88-98 arasında bildirilmektedir (9). Bizim çalışmamızda TCB nin tanı koymadaki sensitivitesi %100 olarak bulundu.
BIRADS sınıflaması radyologlar arasında görüş birliği sağlamayı ve raporun daha anlaşılır olmasını amaçlamaktadır(10). Çalışmamızda ultrasonografik BIRADS kategorileri ile histopatolojik sonuçlar arasında literatüre benzer bir uyum izlendi.

Ultrasonografik olarak 134 olgu BIRADS 3 tanısı almıştı ve hepsi benign olarak raporlandı. Malign olarak raporlanan lezyon olmadı. BIRADS 3 lezyonlarda çalışmamızda hiç malign lezyon izlenmemesi hasta populasyonunun biyopsi için gönderilmiş belirli bir gruptan oluşmasına bağlı olabilir. BİRADS 3 lezyonlarda 6 aylık izlemde boyutsal ya da biçimsel değişiklik olursa, yüksek risk taşıyan olgularda, takibe gelemeyecek ya da HRT alacak olgularda ve ileri yaşta ortaya çıkması durumunda biyopsi

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

önerilmektedir (11). Bununla birlikte bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular bizi tüm BIRADS-3 hastaları takip yönünden cesaretlendirmektedir.

BIRADS 4 lezyonların 34 tanesi malign, 80 tanesi benign tanı aldı. Çalışmamızda BIRADS 4 lezyonların yaklaşık %30'u malign tanı almakla birlikte bu grup lezyonların da büyük kısmını benign lezyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle BIRADS 4 lezyonlarda ultrasonografik bulguların diğer radyolojik modalitelerle birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Günümüzde hastanın yaşı uygunsa mammografi bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca meme MR yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, dinamik inceleme imkanı ve diffüzyon gibi bazı özel sekanslarının olması nedeniyle bu tip lezyonları değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (12). Meme elastografi de malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada yaralı olduğu bildirilmektedir (13). Ancak günümüzde hiçbir yöntem meme lezyonlarını tam olarak benign ve malign olarak ayıramamaktadır. Bu durum gereksiz biyopsileri beraberinde getirmekle birlikte BIRADS 4 lezyonlarda TCB endikasyonuna neden olmaktadır (10,14).

BIRADS 5 olarak yorumlanan 95 olgunun tümü de malign tanı almıştır. Bu durum sadece kesin sonografik bulgular içeren hastaların BIRADS 5 olarak kabul edilmesine diğerlerinin BIRADS 4 olarak sınıflanmasına bağlı olabilir. Ancak BIRADS 5 lezyonlardaki yüksek malignite oranı nedeniyle BIRADS 5 lezyonlara mutlaka TCB yapılmalıdır.

Çalışmadaki bir diğer bulguda benign lezyonların 40 yaş altı grupta ve malign lezyonlarında 40 yaş üzeri grupta orantısal olarak sık izlenmesiydi. Bu populasyonda meme kanseri görülme sıklığı ile uyumludur (1). Meme kanseri genellikle yaşla sıklığı artan kanserlerdendir (1,2). Bununla birlikte çalışmamızda malignite tespit edilen en küçük hastanın yaşı 28 olup meme kanserinin oldukça genç yaşlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

TCB'ye bağlı enfeksiyon, hematom, akciğer yaralanması gibi komplikasyonlar olabilir. Bu çalışmaya alınan olguların hiçbirinde bu komplikasyonlar izlenmedi. 17 G koaksiyel iğne ve 18 G tam otomatik TCB iğnesi kullanmanın bu durumda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yeterli sayıda ve uygun alandan örnekleme yapıldığında meme biyopsisi için 18 G iğnenin yeterli olduğunu gördük. Daha kalın iğnelerin, küçük lezyonların örneklenmesinde ve yoğun fibrokistik parankime sahip memelerde penetrasyon güçlüğüne ve dolayısıyla komplikasyona neden olma riski nedeniyle, biz meme biyopsilerinde 18 G tam otomatik iğneleri önermekteyiz. Koaksiyel iğne kullanımı lezyona ulaşmak için tek giriş yolu avantajı sağlamakta, işlem süresini kısaltmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır. Girişim öncesi profilaksi yapılmasına cerrahi hijyenik önlemlere uyulduğunda gerek olmadığını düşünmekteyiz. İşlem sırasında lezyon çevresinin US ile değerlendirilerek büyük damarlardan kaçınılması ve işlem sonrasında (10 dakika) kompresyonun hematomun gelişiminin önlenmesinde etkili olmaktadır. Ek maliyet getirebilecek hemogram ve koagulasyon tetkiklerine gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması, mammografi, meme MR, meme elastografi gibi görüntüleme yöntemlerini içermemesi, BIRADS- 3 hastalarda hiç malign histopatolojik tanı, BIRADS 5 hastalarda hiç benign histopatolojik tanı olmaması ve cerrahi yapılmayan hastaların ortalama takip süresinin kısa olması (18,1 ay) başlıca kısıtlamalarıdır.

Sonuç olarak meme lezyonlarının US ile sınıflandırılması ve ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan TCB, hızlı uygulanan, hızlı sonuç alınan, hastaya fazla rahatsızlık vermeden daha güvenilir preoperatif planlamaya olanak sağlayan etkin bir yöntemdir.

REFERANSLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2017
2. Cameron JL. Current surgical therapy. 9nd edition. Mosby Ine, Philadelphia, PA, USA, 2008.
3. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

future perspectives. World J Clin Oncol 2014;5(2):61-70.
4. van Breest Smallenburg, Vivian, et al. "Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands." British journal of cancer 109.1 (2013): 242-248.
5. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. The Breast, 2002; 11: 13-22
6. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes I, Mali WP, van Vroonhoven TJ.Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. Br J Cancer 2000;82(5):1017-21.
7. Radhakrishna S, Gayathri A, Chegu D. Needle core biopsy for breast lesions: An audit of 467 needle core biopsies. Indian J Med Paediatr Oncol 2013;34(4):25256.
8. Wu YC, Chen DR, Kuo SJ (2006) Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 715-8.,
9. Brunner AH, Sagmeister T, Kremer J, Riss P, Brustmann H. The accuracy of frozen section analysis in ultrasoundguided core needle biopsy of breast lesions. BMC Cancer 2009; 24(9):341.
10. ACR BI-RADS Atlas, Ultrasound 2013
11. Meme Kanserinde Tanı, 15-19 Kasım 2006, I. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı, "Meme Kanserinde Tanı Basamakları ve Standartlar" Panelinde Yapılan Tartışmaların ve Konsensus Kurulu Oylamalarının Raporudur.
12. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualita in senologia", Florence 2007. Radiol Med 2008; 113: 1085-95.
13. Ko KH, Jung HK, Kim SJ, Kim H, Yoon JH. Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast non-mass lesions: preliminary report. Eur Radiol 2014; 24: 305-11.
14. Sayek, İskender, ed. Temel Cerrahi. Güneş kitabevi, 2004.

Adress for correspondence:Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Demetevler, Ankara
e-mail: cetinimamoglu@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

A comparative study of artificial bone graft versus allograft in the reconstruction of defects after benign tumor curettage

Benign kemik tümörlerinin küretajı sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılan sentetik kemik greftleri ve allogreftlerin karşılaştırılması

Fener Çelebi[1], Ahmet Fevzi Kekeç[2], Recep Öztürk[3]

[1]Memorial Diyarbakır Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Diyarbakır
[2]Dörtyol Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Hatay
[3]Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:21.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:06.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.26056

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kemik vücudun iskeletini oluşturan, son derece karışık ve yüksek oranda özelleşmiş bir bağ dokusudur. Ancak bazen travma, enfeksiyon ve tümörler gibi nedenlerden ötürü oluşan kemik defektleri, kemik dokusu ile iyileşemeyebilir. Böyle durumlarda iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik greft materyalleri ile doldurulması gerekebilir. Biz bu çalışmada benign kemik tümörlerinde defekti doldurmak için sentetik kemik grefti kullanılan hastalar ile kansellöz allogreft kullanılan hastaların greftlerinin kaynama hızlarını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 2009 - 2013 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde benign kemik tümörü tanısı alan ve cerrahi tedavi yapılan hastalarda kullanılan greftlerden sentetik kemik grefti (beta trikalsiyum fosfat) ile kansellöz allogreft arasındaki kaynama süreleri incelenmiştir. Vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve her iki grup için 26' şar hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR: Sentetik greft kullanılan hastalarda kaynama süresi ortalaması 149.26 gün ve kansellöz greft kullanılan hastalarda ise 103.35 gündür. 20 yaş altındaki hastalarda kaynama süresi ortalaması 125.38 gün ve 21 yaş ve üstündeki hastalarda 124.35 gündür. Çalışma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($U=160,500$ $p< 0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Benign kemik tümörleri genellikle kavitenin küretajı, agresif tümörlerde adjuvan uygulanması ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Günümüzde defekti doldurmak için Polimetilmetakrilat (PMMA), sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon ve riskleri mevcut olup biyolojik özellikleri hazırlandıktan sonra değişmektedir. Otogreftlerde donör saha morbiditesi mevcut olup miktarları sınırlıdır. Bazı yazarlar defektleri boş bırakmayı önermekte fakat bu da erken kırık ya da kollapsa sebep olabilmektedir. Bu kısıtlılıklardan kaçınmak için sentetik kemik greftlerinin kullanımı giderek popüler hale gelmiştir fakat bu çalışmadan çıkan sonuca göre sentetik allogreft olarak beta trikalsiyum fosfat kansellöz allogrefte göre daha geç kaynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: benign kemik tümörleri, allogreft, sentetik kemik grefti

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bone is a complex and specialized connective tisssue. However, bone defects caused by trauma, infection and tumors sometimes may not heal with bone tissue. In such cases, bone defects may need to be filled with bone graft materials to facilitate or start healing. In this study, we aimed to evaluate the bone healing rates of grafted defects with synthetic bone grafts and cancellous allografts in benign bone tumors.

METHODS: The union rates between synthetic bone grafts (beta tricalcium phosphate) and cancellous allografts used in patients who were diagnosed benign bone tumor treated surgically in Dr. A. Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital Orthopedics and Traumatology Clinic between 2009 and 2013. The cases were evaluated retrospectively and 26 patients were included for both groups.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: The mean duration of graft union was 149.26 days in patients using synthetic grafts and 103.35 days in patients using cancellous grafts. The mean duration of union was 125.38 days in patients under 20 years of age and 124.35 days in patients 21 years and older. There is a statistically significant difference in the duraton of graft union between the patients with synthetic grafts and those with cancellous allografts ($p < 0.05$). **DISCUSSION and CONCLUSION:** Benign bone tumors are usually treated with curettage of the cavity, adjuvant application in aggressive tumors, and filling of resulting defect. Today, polymethylmethacrylate, synthetic bone grafts, allografts and autografts are used to fill the defect. Allografts have risk of infectious diseases,deep infection and usually change their biological properties after prepared. In autografts, donor site morbidity exists and sources are limited. Some authors suggest leaving the defects empty, but this can lead to premature fractures or collapse. To avoid these limitations, the use of synthetic bone grafts has become popular, but as a result of this study, beta-tricalcium phosphate as a synthetic allograft has been healed later than cancellous allografts.
Keywords: benign bone tumors, allograft, synthetic bone graft

GİRİŞ

Kemik vücudun iskeletini oluşturan, son derece karışık ve yüksek oranda özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yaşam boyunca, herhangi bir skar dokusu oluşturmadan kendi kendine özel bir rejenerasyon veya remodeling gösterme kapasitesi mevcuttur. Ancak bazen travma, enfeksiyon, kistler ve tümörler gibi nedenlerden ötürü oluşan kemik defektleri, kemik dokusu ile iyileşemeyebilir. Böyle durumlarda iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik greft materyalleri ile doldurulması gerekebilir.

Benign kemik tümörleri genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak tanı konur. Semptomatik olduklarında lokalize ağrı, şişlik, deformite ve patolojik kırığa yol açabilir. Çoğunlukla küretaj ve oluşan kavite büyükse patolojik kırık riskini azaltmak için kavitenin kemik greftiyle doldurulması gerekmektedir. (1,2,3). Bu kemik greftleri otolog, allogreft ve doku mühendisliğinin gelişmesi sonucu üretilen sentetik kemik greftlerdir. Otolog kemik greftleri; kemik defektlerinin, spinal füzyon ve kırık tedavisinde kemik iyileşmesini sağlayan en etkili greft materyalidir. Ancak greftin sınırlı miktarda alınabilmesi, ameliyat süresini uzatması, istenilen biçim ve boyutlarda hazırlanabilme güçlüğü, alıcı sahada ameliyat yarası kalması ve greftin alındığı yerde ağrı olması olumsuz yönlerini oluşturur. Allogreftlerde bu olumsuz özelliklerin birçoğu olmamakla birlikte kadavraya ihtiyaç duyulması ve hastalık bulaştırma (HIV, Prion) ihtimali devam etmektedir. Son yüzyılda doğal kemik greftlerine alternatif olarak ortaya çıkan sentetik kemik greftleri sentetik olduklarından sınırsız bir greft kaynağı sağlarlar (4). En çok kullanılanlar, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi kalsiyum içeren bileşenlerdir. Bu maddelerin kolay sterilizasyon ve ucuzluk gibi avantajları vardır. Yapılan çalışmalarda iliak krest otogreftleri ile karşılaştırıldıklarında daha az ağrı, operasyon süresi, kan kaybı ve komplikasyona sebep oldukları gösterilmiştir (5). Aynı zamanda allogreftle benzer kaynama sürelerine sahip olmaları kullanım alanlarını arttırmıştır.

Biz bu çalışmada benign kemik tümörlerinde defekti doldurmak için sentetik kemik grefti kullanılan hastalar ile kansellöz allogreft kullanılan hastaları kaynama süreleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada Şubat 2009 - Nisan 2013 tarihleri arasında Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde benign kemik tümörü tanısı alan ve cerrahi tedavi yapılan hastalarda kullanılan greftlerden sentetik kemik grefti (beta TCP, beta trikalsiyum fosfat) ile kansellöz allogreft arasındaki kaynama zamanlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve her iki grup için 26' şar hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 2,5 yıldır.

Dahil olma kriterleri

1) Benign kemik tümörü nedeniyle sentetik veya kansellöz allogreft kullanılan hastalar
2) Her iki cins kız/erkek

Dışlanma kriterleri

1) Malign kemik tümörleri
2) Benign kemik tümörlerinde otogreft kullanılan hastalar olarak belirlenmiş ve hastalar bu

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

kriterlere göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 1'de sentetik kemik grefti ve kansellöz allogreftle opere edilen hastaların demografik özellikleri, tümörlerinin lokalizasyonları ve komplikasyon sayıları gösterilmiştir.

Çalışmamıza alınan olgulardan 21'i (% 40,4) kadın, 31'i (% 59,6) erkekti. Yaş ortalaması 25,7±18 olarak saptanmıştır. 18 olguda (% 34.6) üst ekstremiteye, 34 olguda (% 65.4) alt ekstremiteye greft uygulanmıştır. Benign kemik tümörlerinde greft uygulanan en sık lokalizasyon femur proksimali ve humerus proksimali olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tümör tamamen ekspoze edildikten sonra neokorteks eksize edilmiş ve detaylı küretaj yapılmıştır. Bütün gross tümör çıkartıldıktan sonra tümörün tamamının çıkarıldığından emin olmak ve kaviteyi debride etmek içim yüksek hızlı bör kullanılmıştır. Börün her tekrarlanışında bol salinle irrigasyon yapılmıştır ve adjuvan olarak koterizasyon yapılmıştır.

Hastalar ilk etapta 45 gün aralıklarla, yeni kemikleşmenin görüldüğü zamandan sonra 6 aylık aralıklarla çekilen 2 yönlü direk grafilerle değerlendirilmiştir. Küretaj sonrası greftleme yapılan defekte konulan greft materyalinin rezorbe olduğu ve greft alanında kemikleşmenin sağlandığı post-operatif radyografiler aynı hekim tarafından değerlendirilmiştir (Resim 1, Resim 2).

Sentetik veya kansellöz greft kullanılan benign kemik tümörlü olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 52 benign kemik tümörlü hastanın histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde ilk iki sırayı % 30.8'le (16/52) basit kemik kisti ve % 27'yle (14/52) enkondrom almaktadır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi "SPSS 15.0" paket programı ve tablo düzenlemeleri "Ms Office Excel 2010" programı ile yapılmıştır. Verilerin analizinde kullanılacak testlere karar verilmesinde n (gözlem sayısı) dikkate alınmıştır. Gözlem sayısının 30'dan küçük olması sebebi ile analizlerde parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız Gruplar Mann-Whitney U Testi, bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Çalışmada %95 güven düzeyi ile çalışılmış ve alfa katsayısı (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Sentetik kemik grefti ve kansellöz allogreftle opere edilen hastaların demografik özellikler ve lokalizasyonların dağılımı

	Sentetik kemik grefti (26)	Kansellöz allogreft (26)	Toplam
Cinsyet K/E	17/9	9/17	26/26
Yaş	26.1±19.3	25.3±19.3	25,7±18
Üst ekstremite	10	8	18
Alt ekstremite	16	18	34
Metafiz	21	22	43
Diafiz	4	2	6
Epifiz	1	2	3
Nüks	3(% 11.5)	2 (% 7.7)	5
Komplikasyon	2	0	2

Tablo 2: Sentetik veya kansellöz greft kullanılan benign kemik tümörlü olguların histopatolojik analizi

Tanı	Sentetik kemik grefti	Kansellöz allogreft	Toplam	%
Basit kemik kisti	6	10	16	30,8
Enkondrom	9	5	14	27
Fibröz displazi	3	3	6	11,6
Dev hücreli tümör	1	3	4	7,7
Anevrizmal kemik kisti	2	2	4	7,7
NOF	1	2	3	5,7
Fibrohistiositik lezyon	1	1	2	3,8
Kondroblastom	1	0	1	1,9
Eozinofilik granülom	1	0	1	1,9
İntraosseoz lipom	1	0	1	1,9

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Resim 1. Beta trikalsiyum fosfat sentetik grefti ve plak kullanılarak iyileşme sağlanmış bir basit kemik kisti defekti



Resim 2. Kansellöz allogreft ve plak kullanılarak iyileşme sağlanmış bir fibrohistiositik lezyon



BULGULAR

Sentetik kemik grefti kullanılan 26 olgudan üçünde kaynama gerçekleşmeden tekrar operasyon yapıldığından hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki hastanın birinde 1. ayda diğerinde 2. ayda yüzeyel efeksiyon gelişmesi nedeniyle oral antibiyotik başlandı. Antibiyotiğe cevap alınamayınca yara yeri debridmanı yapılıp sentetik greft çıkarıldı. Ardından defektif alan kansellöz allogreft ile dolduruldu. 3. hastada ise 2. ayın sonunda nüks etmesi üzerine hastaya tekrar küretaj yapılıp, defekt kansellöz allogreftle dolduruldu.

Kansellöz greft kullandığımız 3 hastada tam kemik oluşumu görüldükten sonra nüks görüldü. Bu hastalar tekrar opere edildiğinde kullanılan kansellöz greftlerin makroskobik olarak yeni kemik oluşturduğu görüldü ve sadece nüks eden kısma küretaj ve kansellöz greftleme yapıldı.

Sentetik greft kullanılan hastalarda kaynama süresi ortalaması 149.26±68.95 gün ve kansellöz greft kullanılan hastalarda ise 103.35±74.37 gündür. 20 yaş altındaki hastalarda kaynama süresi ortalaması 125.38±68.09 gün ve 21 yaş ve üstündeki hastalarda 124.35±83.29 gündür. Erkek hastalarda kaynama süresi ortalaması 140.32±87.69 gün ve kadınlarda 108.83±55.90 gündür. Çalışmaya katılan hastalarda lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda kaynama süresi ortalaması 128.52±82.48 gün ve üst ekstremite olanlarda 118.67±61.04 gündür (Tablo 3).

Tümörün kemikteki yerleşim yerinin kaynama süresine etki ettiğini gözlemlendi. Sentetik kemik grefti kullandığımız diafiz tutulumlu dört hastada ortalama kaynama süresi 182.5±35.9 gün kansellöz greft kullanılan grupta da 147± 25.4 gün olarak tespit edildi.

Çalışma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (U=160,500 p< 0.05). Sentetik greft kullanılan hastalarda ortalama kaynama süresi sıra ortalaması 31.02, kansellöz greft kullanılanlarda 19.67'dir. Buna göre kansellöz greft kullanılan hastalarda kaynama süresi daha düşüktür (Tablo 4)

Çalışmaya katılan sentetik greft kullanılan hastalardan 20 yaş ve altında olanlarda kaynama süresi ortalaması 163.33±79.72, 21 yaş ve üstünde olanlarda 133.91±54.50 saptanmış olup, erkeklerde 192.50±69.46, kadınlarda 126.20±58.47, lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda 155.54±72.69 ve üst ekstremite olanlarda 141.10±66.66'dır. Çalışmaya katılan kansellöz greft kullanılan hastalardan 20 yaş ve altında

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olanlarda kaynama süresi ortalaması 92.86±32.72, 21 yaş ve üstünde olanlarda 115.58±104.88, erkeklerde 115.76±86.15, kadınlarda 79.89±38.63, lokalizasyon bölgesi alt ekstremite olanlarda 109.00±85.53 ve üst ekstremite olanlarda 90.63±41.46'dır (Tablo 5).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, 20 yaş ve altında olan hastalar ile 21 yaş ve üstünde olan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=52,000 p>0.05) (Tablo 6).

Araştırma sonuçlarına göre kansellöz greft kullanılan, 20 yaş ve altında olan hastalar ile 21 yaş ve üstünde olan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=77,500 p>0.05) (Tablo 7).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, erkek hastalar ile kadın hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=50,500 p>0.05).

Araştırma sonuçlarına göre sentetik greft kullanılan, lokalizasyon bölgesi farklı hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=60,500 p>0.05).

Araştırma sonuçlarına göre kansellöz greft kullanılan, lokalizasyon bölgesi farklı hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (U=71,000 p>0.05).

Tablo 3: Kaynama süresinin değişkenlere göre dağılımı

		Kaynama Süresi				
		Sayı	**Ortalama (gün)**	**Minimum**	**Maksimum**	**ss**
Kullanılan Greft	Sentetik	23	149,26	42	319	68,95
	Kansellöz	26	103,35	34	422	74,37
Yaş Grubu	20 yaş ve altı	26	125,38	34	319	68,09
	21 yaş ve üstü	23	124,35	44	422	83,29
Cinsiyet	Erkek	25	140,32	34	422	87,69
	Kadın	24	108,83	42	209	55,90
Lokalizasyon Bölgesi	Alt Ekstremite	31	128,52	42	422	82,48
	Üst Ekstremite	18	118,67	34	230	61,04

Tablo 4: Kaynama sürelerinin greft cinsine göre dağılımı

	Kullanılan Greft	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	Sentetik	23	31,02	713,50	160,5	**0,006***
	Kansellöz	26	19,67	511,50		
	Total	49				

***p<0.05 (Mann Whitney U testi)**

Tablo 5: Kaynama sürelerinin sentetik ve kansellöz kemik greftinde değişkenlere göre dağılımı

			Kaynama Süresi				
			n	**Ortalama**	**Minimum**	**Maksimum**	**Ss**
Sentetik	Yaş Grubu	20 yaş ve altı	12	163,33	42	319	79,72
		21 yaş ve üstü	11	133,91	44	209	54,50
	Cinsiyet	Erkek	8	192,50	108	319	69,46
		Kadın	15	126,20	42	209	58,47
	Lokalizasyon	Alt Ekstremite	13	155,54	42	319	72,69
		Üst Ekstremite	10	141,10	44	230	66,66
Kansellöz	Yaş Grubu	20 yaş ve altı	14	92,86	34	155	32,72
		21 yaş ve üstü	12	115,58	45	422	104,88
	Cinsiyet	Erkek	17	115,76	34	422	86,15
		Kadın	9	79,89	45	168	38,63
	Lokalizasyon	Alt Ekstremite	18	109,00	45	422	85,53
		Üst Ekstremite	8	90,63	34	155	41,46

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 6: Sentetik kemik greftinde yaşa göre kaynama süresinin değerlendirilmesi

Kullanılan Greft = Sentetik	**Yaş Grubu**	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	20 yaş ve altı	12	13,17	158,0	52	0,38
	21 yaş ve üstü	11	10,73	118,0		
	Total	23				

Tablo 7: Kansellöz allogreftte yaşa göre kaynama süresinin değerlendirilmesi

Kullanılan Greft = Kansellöz	**Yaş Grubu**	**n**	**Sıra Ort.**	**Sıra Toplamı**	**U**	**p**
Kaynama Süresi	20 yaş ve altı	14	13,96	195,50	77,500	0,738
	21 yaş ve üstü	12	12,96	155,50		
	Total	26				

TARTIŞMA

Benign kemik tümörleri genellikle kavitenin küretajı, agresif tümörlerde adjuvan uygulanması ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Günümüzde defekti doldurmak için Polimetilmetakrilat (PMMA), sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. PMMA kemik stoğunu korumamakta ve sertleşmiş sement kemikle aynı biyomekanik özellikleri paylaşmamaktadır (6). Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon ve nonunion riskleri mevcut olup biyolojik özellikleri hazırlandıktan sonra değişmektedir (7,8). Otogreftlerde donör saha morbiditesi mevcut olup miktarları sınırlıdır (9). Bazı yazarlar defektleri boş bırakmayı önermekte fakat bu da erken kırık ya da kollapsa sebep olabilmektedir (10).

Bu kısıtlılıklardan kaçınmak için sentetik kemik greftlerinin kullanımı giderek popüler hale gelmiştir. Bunlar bulaşıcı hastalık riskini, donör saha morbiditesini yok etmekte homojen partikül büyüklüğünde işlenmekte, sınırsız miktarda elde edilebilmekte ve erken fonksiyonel rehabilitasyona izin verebilecek yeterli mekanik destek sağlayabilmektedirler.

Bizim çalışmamızda 26 benign kemik tümörlü hastaya sentetik kemik grefti 26 hastaya da kansellöz allogreft kullanılarak ikisi arasındaki kaynama oranları materyalinin tam rezorpsiyonu/greft alanında tam kemik oluşumu post-operatif radyografiler ile değerlendirilmiştir.

Literatürde bizim çalışmamız dışında beta kalsiyum trifosfat sentetik grefti ile kansellöz allogrefti karşılaştıran başka yayın bulunmamaktadır. Yang ve arkadaşlarının yaptığı 50 ‘şer hastalık karşılaştırmalı bir çalışmada kalsiyum sülfat ve allogreft ile tedavi edilen kemik kaviteleri irdelenmiş ve kaynama süreleri ve komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Kotnis ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada benign kemik tümörü nedenli ameliyat sonrası kalsiyum sülfat-kalsiyum fosfat sentetik greftlerinin kullanıldığı ve birbirini izleyen radyografik değerlendirmeleri yapılmış 11 hastadan oluşan seriden 2’si tam kemikleşme görülmeden nüks etmesi üzerine çalışma dışı bırakılmış, geri kalan 9’unda ise greft materyalinin tam rezorpsiyonu/greft alanında tam kemik oluşumu 5 aydan fazla süren takipten sonra hastaların % 89'unda (8/9) izlenmiştir. Diğer hastada (1/9) ise operasyondan 14 ay sonra tam kemik gelişimi henüz sağlanamamışken tümör nüks etmiştir. Tam kemikleşme süresi ortalama 5 ay olarak saptanmıştır (11).

Ewaniev ve arkadaşlarının 2007-2012 yılları arasında opere ettikleri 24 benign kemik tümörü olan hasta retrospektif olarak incelenmiş, intralezyonel küretaj sonrası oluşan kemik defektleri “Pro-Dense (Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite)” ile rekonstrukte edilmiştir. Prodense ile tam radyolojik rezorbsiyon ve yeni kemik oluşumu tipik olarak postop 5. ayda görüldüğü saptanmıştır (12).

Saikia ve arkadaşları beta TCP (beta trikalsiyum fosfat) veya HA (hidroksiapetit) ile rekonstrukte edilen 24 hastayı incelemiş ve ortalama 14. haftada tam yük verme raporlamışlardır. Bu rekonstrüksiyonların

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hemen hemen 1/3 ünde kemik greftiyle beraber otogreft veya implant da kullanılmıştır. 24 hastanın 20'sinde HA, 4'ünde beta TCP kullanılmış, kaynama süresi ortalama 9 ay (6-18 ay) olarak saptanmıştır (13).

Siegal ve arkadaşları 18 ay takip ettikleri 51 hastayı beta TCP ve otojen kemik iliği aspiratı kompozitiyle tedavi etmişlerdir. 47 hasta 6. haftada limitsiz günlük aktivitelere dönebilmiş, hastaların bir grubunda internal fiksasyon, menteşeli ortez ve alçı kullanılmıştır. (14)

Köpek denekler üzerinde yapılan bir çalışmada kullanılan sentetik greft alaşımları sonrası ortalama ve 13. haftadaki histolojik kesitlerde yaygın kemik oluşumu ve nerdeyse tam rezorpsiyon izlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise defektin histolojik olarak tam iyileşmesi 4. ayda olmuştur (15).

Yamamoto ve arkadaşları 75 benign kemik tümörlü hastada oluşan defekti greftlerken hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat içeren komposit greft kullanmışlardır (16). Yazarlar kemik greftini çevreleyen radyolusen zonun ortalama 4.2 ayda kaybolduğunu ve bunun konsolidasyonun bir işareti olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda greft kaynama süresi sentetik greft kullanılan hastalarda ortalama 149.26±68.95 gün ve kansellöz allogreft kullanılan hastalarda ise 103.35±74.37 gündür. Sentetik greft kullanılan hastalar ile kansellöz greft kullanılan hastalar arasında kaynama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (U=160,500 $p< 0.05$). Buna göre kansellöz greft kullanılan hastalarda kaynama süresi daha kısadır. Allogreftler; poroz yapıları içinde progenitor hücrelerin ve endotelyal hücrelerin tutundugu birçok kimyasal alan içerirler. Aynı zamanda, osteoklastlar tarafından rezorbe edildiklerinde serbest kalan kemik matriks içinde büyüme faktörleri de içerirler. Allogreft kemikte, osteoindüktif özellik taşıyan az miktarda kemik morfojenik proteini de (BMP) bulunur. Otogen greftlere göre çok düşük olsada osteoindüktif kapasiteleri mevcuttur fakat standart sentetik kemik greftlerinde osteoindüktif kapasite yoktur.

Çalışmamızda kaynama süresini etkileyebilecek ek faktörler açısından; yaş, cinsiyet, lokalizasyon gibi faktörlerde değerlendirilmiş fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da sonuçlara ve gözlemlerimize göre kemiğin diafiz bölgesindeki tümörlerde kaynama süreleri daha uzun olmaktadır. Bu da greftin konulacağı alanın (epifiz, metafiz, diafiz) vaskülaritesinin kaynama süresi üzerine önemli etkisi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda küretaj ve greftleme ile tedavi edilen benign kemik tümörleri kitle boyutlarına göre sınıflandırılmamış ve bu anlamda istatistiksel veri elde edilmemiştir. Bu çalışmada periferik greft rezorbsiyonunun ve yeni kemik oluşumunun başlama süresi baz alınmıştır çünkü defektin tamamen konak kemikle konsolide olması kitle boyutlarıyla doğru orantılıdır.

Sonuç olarak kemik greftinin endike olduğu vakalarda otolog kemik grefti hala altın standart olmakla beraber kullanımı kısıtlayan birçok dezavantajı vardır (donör saha morbiditesi ve sınırlı greft alınabilmesi). Allogreftlerde bu tip sınırlamalar yoktur ama hastalık geçis riski, bir donöre veya kadavraya ihtiyaç duyulması, sterilizasyon ve saklama koşulları ve maliyet sorunları mevcuttur. Sentetik kemik greftleri tam biyo-uyumlu olmaları, kaynak sınırı olmaması, saklama koşullarının ve sterilizasyon işlemlerinin kolaylığı kaynama sürelerinin allogreftlere yakın olması, büyüme faktörleri, ilaçlar; antibiyotik, antikanser vb. ilaçlar için taşıyıcı olarak kullanılabilmesi gibi avantajlarından dolayı gelecekte daha da ilgi odağı olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Hirn M, De Silva U, SidharthanS, Grimer RJ, Abudu A, Tillman RM, et al. Bone defects following curettage do not necessarily need augmentation. Acta Orthopaedica. 2009; 80(1)4 – 7.
2. Yip KMH, Leung PC, Kumta SM. Giant cell tumors of bone. Clin Orthop. 1996; 323: 60 – 64.
3. Glancy GL, Brugioni DJ, Eilert RE, Chang FM. Autograft versus allograft for benign lesions in children. Clin Orthop. 1991; 262: 28 – 33.
4. Schlickewie W, Schlickewie C. The use of bone substitutes in the treatment of bone defects—the clinical view and history. Macromol Symp. 2007;253(1): 10 – 23

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

5. Lerner T, Bullmann V, Schulte TL, Schneider M, Liljenqvist U. A level-1 pilot study to evaluate of ultraporous beta-tricalcium phosphate as a graft extender in the posterior correction of adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J. 2009; 18(2)170 – 179.
6. Campanacci M, Capanna R, Fabbri N, Bettelli G. Curettage of giant cell tumor of bone. reconstruction with subchondral grafts and cement. Chir Organi Mov. 1990; 75(1 suppl):212-213.
7. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. Clin Orthop Relat Res. 1996; (324):86-97.
8. Temple HT, Malinin TI. Microparticulate cortical allograft: an alternative to autograft in the treatment of osseous defects. Open Orthop J. 2008; 2:91-96.
9. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. Clin Orthop Relat Res. 2002; (397):248-258.
10. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? Clin Orthop Relat Res. 2005; (435):211-218.
11. Kotnis NA, Parasu N, Finlay K, Jurriaans E, Ghert M.Chronology of the radiographic appearances of the calcium sulphate–calcium phosphate synthetic bone graft composite following resection of bone tumours-a preliminary study of the normal post-operative appearances. Skeletal Radiol. 2011 May;40(5):563-70
12. Evaniew N, Tan V, Parasu N, JurriaansE. Finlay K,Deheshi B, Ghert M. Use of a Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite in the Surgical Management of Primary Bone Tumors: Orthopaedics 2013 Feb;36(2):e216-22
13. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substi-tutes in filling bone tumor defects. Indian J Orthop. 2008; 42(2):169-172.
14. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substi-tutes in filling bone tumor defects. Indian J Orthop. 2008; 42(2):169-172.
15. Podaropoulos L, Veis A, Papadimitriou S, Alexandridis C, Kalyvas D. Bone regeneration using b-tricalcium phosphate in a calcium sulfate matrix. J Oral Implantol. 2009;35(1):28–36
16. Yamamoto T, Onga T, Mizuno K. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. Clinical results. J Bone Jt Surg. 2000;82-B:1117–20.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Fevzi Kekeç, Dörtyol Hatay - Türkiye
e-mail: afkekec@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Investigation of Relationship Between Annexin A1 Gene Expression and Inflammation in Colorectal Cancer Patients

Kolorektal Kanser Hastalarında Annexin A1 Gen Ekspresyonu ve İnflamasyon İlişkisinin İncelenmesi

Filiz Bakar Ateş[1], Dılşa Mızrak Kaya[2]

[1]Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Teksas Üniversitesi, M.D. Anderson Kanser Merkezi, Gastrointestinal Tıbbi Onkoloji Departmanı, Houston, Teksas, ABD

Dergiye Ulaşma Tarihi:18.11.2017 Dergiye Kabul Tarihi:11.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.29591

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Annexin A1 (AnxA1) proteini, çok sayıda hücre ve dokuda eksprese olan ve inflamatuvar yanıtı bloke eden bir proteindir. Günümüzde oldukça yaygın görülen bir kanser türü olan kolorektal kansere inflamasyon gelişimi eşlik etmektedir. Bu çalışmada AnxA1 proteininin kolorektal kanserde inflamasyon gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma 74 kolorektal kanser hastası ve 79 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerden toplanan kan örneklerinden serum ve RNA izolasyonu yapılmıştır. Dolaşımdaki AnxA1 ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile sitozolik ve sekretuvar fosfolipaz A2 (cPLA2, sPLA2) aktiviteleri Elisa yöntemi ile saptanmıştır. AnxA1 ve PLA2 mRNA ekspresyon düzeyleri ise real-time PCR yöntemi ile ölçülmüştür.
BULGULAR: Hasta grubunda serum AnxA1 düzeyleri anlamlı olarak azalmış iken, IL-6 ve sPLA2 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. AnxA1 mRNA ekspresyonu da kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. AnxA1 düzeyindeki azalmanın, inflamasyon belirteçlerindeki artış ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma, kolorektal kanser hastalarında AnxA1 plazma protein düzeyleri ve mRNA ekspresyonu üzerindeki anlamlı değişiklikleri göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, AnxA1 proteinin kolorektal kanserde görülen inflamasyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Annexin protein sistemindeki disregülasyon mekanizmasının aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
Anahtar Kelimeler: Annexin A1, Fosfolipaz A2, İnflamasyon, Kolorektal Kanser

ABSTRACT

INTRODUCTION: Annexin A1 (AnxA1) is a protein that inhibits the inflammatory response and is expressed by various types of cells and tissues. Colorectal cancer, a very common type of cancer today, is accompanied by the development of inflammation. At present study, it has been aimed to evaluate the relationship between AnxA1 protein and the development of inflammation in colorectal cancer.
METHODS: The study was conducted with 74 colorectal cancer patients and 79 healthy patients as the control group. Serum and RNA were isolated from the blood samples collected from volunteers. AnxA1 and interleukin-6 (IL-6) levels in circulation as well as the activity of cytosolic and secretory phospholipase A2 (cPLA2, sPLA2) were determined using Elisa method. AnxA1 and PLA2 mRNA expression levels were measured by real-time PCR technique.
RESULTS: While serum AnxA1 levels were significantly decreased in patients group, IL-6 and sPLA2 levels were detected to be increased. AnxA1 mRNA expression was also significantly reduced compared to the control group. The decrease in AnxA1 level was found to correlate with the increase in inflammation markers.
DISCUSSION and CONCLUSION: The present study has shown significant changes on AnxA1 plasma protein levels and mRNA expression in colorectal cancer patients. The data have revealed that AnxA1 protein may be associated with inflammation in colorectal cancer. Further studies are needed to elucidate the mechanism of dysregulation in the Annexin protein system.
Keywords: Annexin A1, Phospholipase A2, Inflammation, Colorectal Cancer

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal cancers in the world today, and is the leading cause of cancer-related deaths (1-3). According to the 2004-2006 cancer statistics of Turkish Ministry of Health, the age-standardized incidence rate of colorectal cancer in Turkey has been recorded as 17.0 in men and 11.7 in women per 100.000 persons per year (4).

The functional relationship between inflammation and cancer is known for a long while. This relationship is based on the observation of tumors occuring in chronic inflammatory sites, the presence of inflammatory cells, chemokines and cytokines in tumors, the induction of cancer by overexpressed cytokines and chemokines, the activation or inhibition of the same molecular targets or similar pathways in the process of inflammation and carcinogenesis (5). There is a large body of literature that supports the link between colorectal cancer and chronic inflammation, and gastrointestinal inflammation has a supporting role in the development of colorectal cancer. While the incidence of colorectal cancer is increasing in inflammatory bone diseases, anti-inflammatory therapy is known to reduce the gastrointestinal neoplasm (6).

Several studies have been carried out to investigate the effects of various inflammatory markers on cancer development and metastasis. (7). In recent years, attention has been drawn to the role of cyclooxygenases in tumor development and progression (8). Eicosanoids, the products of the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways, contribute to cancer progression by directing cell proliferation, motility, invasion and angiogenesis (9). Increased prostaglandin (PG) levels are observed in many human cancer types due to the upregulation of cyclooxygenase II (COX-2), which plays a key role in eicosanoid biosynthesis. Prostaglandin E2 is considered to be the major mediator molecule of COX-2, which triggers cellular proliferation and angiogenesis, inhibits apoptosis, enhances invasive specificity and modulates immunosuppression. COX-2 is considered to be an important therapeutic target for the reason that it is overexpressed at a significant level in various tumors, including colorectal neoplasia (10).

In addition to COX-2, prostaglandin formation is also directly associated with the presence of free arachidonic acid. Arachidonic acid is released with fatty acid hydrolysis by phospholipase A_2 enzyme (PLA_2) from the sn-2 position of the membrane glycerophospholipids and is subsequently metabolized by COX to form prostaglandins and thromboxanes (11,12). PLA_2 is a key regulatory enzyme for the metabolism of arachidonic acid leading to the synthesis of prostaglandins via COX pathways (13, 14). In human cells various types of PLA_2 enzymes can be found. Among them, it has been suggested that the 85 kDa cPLA2 is a major intracellular form and plays an essential role with COX-2 in releasing arachidonic acid which is induced by stimulation (15). It is also suggested that cPLA2 participates in the induction of intestinal tumor because of its key role in prostaglandin production. Yoo et al. (16) have investigated the effects of cPLA2, prostaglandin dehydrogenase and COX-2 expression on colorectal cancer tumor formation and found that cPLA2 expression is closely associated with COX-2 expression and may play an important role in tumor progression.

Recent studies have shown that some members of the protein family known as Annexins, have significant anti-inflammatory roles. Annexins are a family of Ca^{2+} dependent proteins that bind to membrane phospholipids (17,18). Proteins of this multiple gene family, defined by different structural and biochemical criteria, are involved in various biological processes. These processes include regulating the membrane organization, membrane traffic, membrane-cell skeleton connection, and intermembrane ion conduction. It has also been suggested that members of the Annexin family act as anti-inflammatory and anticoagulant components as well as playing regulatory or mediatory roles in certain cell-cell and cell-matrix interactions. The anticoagulant and anti-inflammatory effects of the Annexins are probably explained by membrane-substrate consumption; because Annexins compete with $PLA_2$and blood coagulation factors in order to bind to the cell membrane and thus reduce the availability of the substrate (19).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AnxAI is the first characterized member of the Annexin family and was identified in the late 1970s. While it was first known as macrocortin (20), renocortin (21) and lipomodulin (22), later it was named as lipocortin I and finally AnxAI. The gene coding AnxAI protein is localized in chromosome 19q24 (23). This 37 kDa protein has Ca^{2+} and phospholipid binding properties and is found to be involved in the inhibition of glucocorticoid-induced PLA_2 and eicosanoid synthesis.

With the present study, it was aimed to measure circulating levels of AnxA1 protein and also its mRNA expression levels in colorectal cancer patients and to investigate the relationship between changes in protein levels and various inflammation markers

MATERIALS and METHODS

Subjects

Eighty-two patients who were diagnosed as colorectal cancer were recruited from the patient population attending to Clinical Oncology Department of Ankara University Medical School for this study. Seventy-four of those patients including 30 women and 44 men and with a mean age of 61.52±11.16 were included in the analyses. The exclusion criteria of the study were a personel history of vascular, thromboembolic or hemorrhagic disease and inheritance relationship between volunteers. Seventy-nine volunteers without history of any vascular, hemorrhagic and thromboembolic diseases were formed the control group. On the other hand, in order to prevent the wrong positive results of Elisa applications, the volunteers with any known autoimmune diseases were also excluded from the study. All experiments were performed in compliance with the relevant laws and institutional guidelines. Ankara University Medical School Ethics Committee has approved the experiments and informed consents were obtained from each participant before enrollment. After an overnight fast of 8-12 hours, venous blood samples were collected into EDTA containing tubes for total RNA isolation and for all Elisa measurements. The samples were stored in -80°C until assayed.

Data collection

The following data were extracted from the Electronic Medical Records (EMR) as available for each subject of patient population: age, gender, CEA, site and histological type of tumor, the presence of bowel perforation and obstruction at diagnosis and the histological type and grade of carcinomas. All subsequent patient measures were extracted from the EMR as in time of sample collection date.

ELISA Measurements

Serum Annexin I levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercially available Elisa Kit (Eastbiopharm,#CK-E91061) according to the manufacturer's instructions. The analytical sensitivity was 0.11 ng/ mL. The assay range of kit was 0.3 -90 ng/ml. Levels of circulating IL-6 were determined by elisa technique using high-sensitivity commercial kits (eBioscience, #BMS213/2). The limit of detection of human IL-6 of the kit was 0.92 pg/ml and the calculated overall intra- and inter-assay coefficient of variation was 3.4% and 5.2%, respectively. $cPLA_2$ and $sPLA_2$ activities were also detected using commercially available kits (Cayman, #765021, #765001, respectively). According to the sensitivity data of $cPLA_2$assay kit, samples containing $cPLA_2$activity between 3.5-42 nmol/min/ml could be assayed without further dilutions. The detection range of $sPLA_2$assay was from 0.02 to 0.2 µmol/min/ml of $sPLA_2$activity and the intra- and inter-assay coefficient of variation 2.5% and 4.2%, respectively.

PCR Analyses

Annexin I and PLA_2 mRNA expression levels were determined by real-time PCR technique. Briefly, total RNA was isolated from whole blood samples using RNA isolation kit (Roche, Germany). cDNA was synthesized with the PCR system using a transcriptor high fidelity cDNA synthesis kit (Roche, Germany). Quantitative real-time PCR was performed using the Qiagen Rotorgene system. The results were normalized by using β-actin (ACTB) as housekeeping gene. The analyses were performed in duplicates. The forward and reverse primers were loaded to RT-PCR with the identification numbers given below: *AnxA1* Qiagen single assay identification number

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

PPH02882E; *PLA*$_2$ Qiagen single assay identification number PPH06245E; ACTBQiagen single assay identification number PPH000736.

Statistical Analysis

The statistical analyses were performed by GraphPad Prism (version 6.0e; GraphPad Software Inc). The data for AnxI protein and PLA2 levels were expressed as mean±SD and compared using a Student's *t* test. Correlation analyses were performed within the Pearson correlation test. Values of $p< 0.05$ were considered as statistically significant.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the study groups were given in Table 1. Mean age of the control group was lower than patients whereas the percent of gender was similar in both groups.

Levels of AnxA1 and inflammatory mediators were given in Table 2. AnxA1 levels in patients with colorectal cancer (14.54±9.87 ng/ml) were significantly lower when compared to control (29.70±16.62 ng/ml, $p<0.0001$) (Figure 1). Circulating IL-6 levels of patient group (5.04±2.89 pg/ml) was significantly higher than control group (2.98±1.26 pg/ml, $p<0.0001$). The measured sPLA$_2$ activity of patient group (0.011±0.009 µmol/min/ml) was significantly lower than control (0.009±0.003 µmol/min/ml, $p=0.0282$), whereas the cPLA$_2$ activities were similar in both groups ($p=0.3517$) (Table 2).

The results of genetic analyses were given in Figure 1 as fold regulation values. According to the real-time PCR data, AnxA1 mRNA expression has been down-regulated in patient group ($p=0.003$) and PLA2 mRNA results displayed an up-regulation in patient group with a 1.4432 fold regulation value ($p<0.001$).

Table 1: Subject Characteristics

Variable	Control (n=79)	Patient (n=74)	P value#
Age, mean±SD	35.36±1.12	61.52±11.16	<0.001
Male, %	49.15	59.45	NS
Site	ND		
Left colon, %		10.81	
Right colon %		28.37	
Sigmoid, %		39.19	
Rectum, %		21.63	
Bowel perforation at diagnosis, %	ND	-	
Bowel obstruction at diagnosis, %	ND	6.76	
Histological type	ND		
Adenocarcinoma		79.72	
Mucinous adenocarcinoma		20.28	
Histological differentiation	ND		
Grade 2		79.73	
Grade 3		20.27	
CEA		82.29±228.92 (0.15-1011.90)	

Abbreviations: ND, not determined, NS, not significant # Statistical comparisons were performed between control and colorectal cancer patient groups.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Results of ELISA measurements

	Control (n=79)	Patient (n=74)	P value
AnxA1, ng/ml	29.70±16.62	14.54±9.87	<0.0001
IL-6, pg/ml	2.98±1.26	5.04±2.89	<0.0001
$cPLA_2$ activity, µmol/min/ml	0.011±0.002	0.012±0.006	0.3517
$sPLA_2$ activity, µmol/min/ml	0.009±0.003	0.011±0.009	0.0282

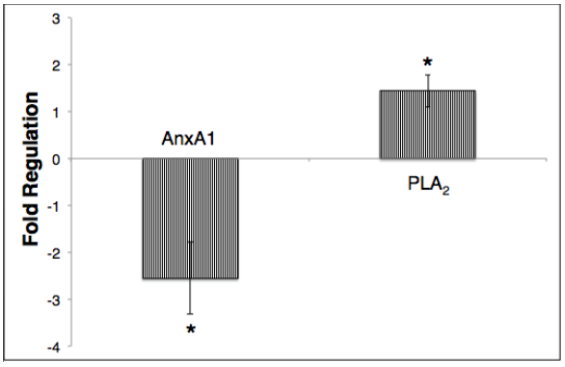


Figure 1. The results of real-time PCR experiments. The up-/down-regulation of AnxA1 and PLA_2 genes in colorectal cancer patients were given as fold regulation levels. The data represent a down-regulation of AnxA1 mRNA expression, whereas PLA_2 expression is significantly up-regulated.
*represents the significance of $p<0.05$ compared to control.

DISCUSSION

The relationship between inflammation and cancer, based on epidemiological and experimental data (24,25) has been confirmed by the efficacy of anti-inflammatory therapy in the prevention and treatment of cancer (26).

Functions of Annexins, defined as anti-inflammatory (27) and immunosuppressive (28) agents, indicate that these proteins function as normal protective regulators in the extracellular environment.

Since individual annexins have been implicated in tumor development and progression, the studies have focused on investigating their roles on different cancer types. Among annexin proteins, AnxA1 has been reported to Show altered expression in a variety of cancers, including pancreatic cancer (29), hair cell leukemia (30), oesophageal cancer (31) and it's also been reported to be overexpressed in colorectal cancer cells (32).

AnxA1 was detected at concentrations of 50 ng/ml in a large number of cells and tissues (lung, bone marrow, bowel) and at the highest concentration of 150 ng/ml in the seminal fluid (33). It forms 2-4% of total cytosolic protein and is found in gelatinase granules in neutrophils. Although neutrophils released out have low levels of AnxA1, when the gelatinase granules are released, AnxA1 is also released by endothelial vascular adhesion (34). It is thought that when AnxA1 is released, it binds to its receptor and mediates the cellular detachment of neutrophils and blocks the inflammatory response by inhibiting transmigration of leukocytes (35). Decreased AnxA1 levels are thought to disinhibit the action of known inflammatory mediators such as $sPLA_2$ and interleukin-1(27).

The activity of AnxA1, identified as a PLA_2 inhibitor, had previously been linked to its antiinflammatory effects (36). However, today it is known that AnxA1 directly inhibits PLA_2, not via its mechanism of substrate consumption. Kim et al. (37) showed this direct interaction between AnxA1 and PLA_2, and this finding was later confirmed by demonstrating that the phosphorylation and activation of $cPLA_2$ is inhibited by AnxA1(38). However, the interaction between AnxA1 and PLA_2 is not very clear and has only been observed in a cellular sense. In a subsequent study, the functional relationship between phosphorylated AnxA1 and $cPLA_2$ was demonstrated in the hepatocyte cell line (39). AnxA1 has also been shown as an endogenous determinant mediating the pro-resolving properties of cyclic AMP elevating agents (40). The importance of AnxA1 in colorectal cancer has been indicated with another finding which remarked higher AnxA1 expression and its association with carcinoembryogenic antigen levels (41). A study by Duncan et. al. (42) has shown that specific annexins, including AnxA1, are present in colorectal cancer and annexin expression profile is associated with survival.

In our study, AnxA1 levels were observed to be decreased significantly in colorectal cancer patients. However, the significant increase in IL-6 and $sPLA_2$ levels

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

indicate the inflammatory state in the patients group. Correlation analysis showed a poor negative correlation between the inflammation markers and AnxA1 in the patients group.

While the two well-defined classes of PLA_2, 14 kDa $sPLA_2$ and 85 kDa $cPLA_2$, require the presence of a certain amount of Ca^{2+} in order to function, the presence of Ca^{2+} is an absolute necessity for interfacial bindings of Annexins. Buckland et al., (43) have shown that AnxV can inhibit cPLA2 activity by its substrate consumption mechanism and that this inhibition is dependent on the concentration of Ca^{2+} ions in the phospholipids and the environment.

With the growing incidence of colorectal cancer, it has become an increasingly important problem to reduce the development of inflammation in the treatment of the disease as well as the other factors that cause cancer. This is the first study to evaluate Annexin proteins in colorectal cancer. Data obtained showed that AnxA1 protein levels and mRNA expression decreased significantly in colorectal cancer patients and that there's a correlation between this reduction and inflammation development. Further studies are needed to clarify the pathogenetic and clinical effects of the AnxA1 system in colorectal cancer patients.

Acknowledgets

This study was supported by Ankara University Research Foundation with 13B3336002 project number.

Disclosure summary: The authors declare that they have no conflict of interest concerning this article.

REFERENCES

1. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull. 2002;64:1-25.
2. Yang J, Peng JY, Chen W. Synchronous Colorectal Cancers: A Review of Clinical Features, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Digestive Surgery. 2011;28:379-85.
3. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1679-87.
4. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakılınc H, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed Registry Based Estimation. Asian Pacific J Cancer Prev. 2010;11:1731-39.
5. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454:436-44.
6. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. World J Gastroenterol. 2008;14:3937-47.
7. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer. 2007;121:2373-80.
8. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene. 1999;18:7908-16.
9. Lagorce-Pages C, Paraf F, Wendum D, et al. Expression of inflammatory secretory phospholipase A2 and cytosolic phospholipase A2 in premalignant and malignant Barrett's oesophagus. Virchows Arch. 2004;444:426-35.
10. Arber N. Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention: point. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1852-57.
11. Balsinde J, Balboa MA, Insel PA, Dennis EA. Regulation and inhibition of phospholipase A2. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:175-89.
12. Chang J, Musser JH, McGregor H. Phospholipase A2: function and pharmacological regulation. Biochem Pharmacol. 1987;36:2429-36.
13. Yoo YS, Lim SC, Kim KY. Prognostic significance of cytosolic phospholipase A2 expression in patients with colorectal cancer. J Korean Surg Soc. 2011;80:397-403.
14. Laye JP, Gill JH. Phospholipase A2 expression in tumors: a target for therapeutic intervention. Drug Discov Today. 2003;8:710-16
15. Panel V, Boëlle PY, Ayala-Sanmartin J, et al. Cytoplasmic phospholipase A2 expression in human colon adenocarcinoma is correlated with cyclooxygenase-2 expression and contributes to prostaglandin E2 production. Cancer Lett. 2006;243:255-63.
16. Lim SC, Cho H, Lee TB, et al. Impacts of cytosolic phospholipase A2, 15-prostaglandin dehydrogenase, and cyclooxygenase-2 expressions on tumor progression in colorectal cancer. Yonsei Med J. 2010;51:692-99.
17. Raynal P, Pollard HB. Annexins: The problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins. Biochim Biophys Acta. 1994;1197:63-93.
18. Swairjo MA, Seaton BA. Annexin structure and membrane interaction: A molecular perspective. Annu Rev Biophys Biomol Struc. 1994;23:193-213.
19. Davidson FF, Lister MD, Dennis EA. Binding and inhibition studies on lipocortins using phosphatidylcholine vesicles and phospholipase A2 from snake venom, pancreas and a macrophage-like cell line. J Biol Chem. 1990;265:5602-09.
20. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, and Persico P. Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. Nature. 1980;287:147-49.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

21. Rothhut B, Russo-Marie F, Wood J, DiRosa M., Flower RJ. Further characterization of the glucocorticoidinduced antiphospholipase protein "renocortin". Biochem Biophys Res Commun. 1983;117:878-84.
22. Hirata F, del Carmine R, Nelson CA, et al. Presence of autoantibody for phospholipase inhibitory protein, lipomodulin, in patients with rheumatic diseases. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:3190-94.
23. Lim LHK, Pervaiz S. Annexin I: the new face of an old molecule. The FASEB Journal. 2007;21:968-75.
24. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883-99.
25. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev. 2010;20:65-71.
26. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. Cell Cycle. 2009;8:2005-13.
27. Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-l--cellular mechanisms and clinical relevance. Trends Pharmacol Sci. 1994;15:71-6.
28. Sakata T, Iwagami S, Tsuruta Y, Suzuki S, Suzuki R. Study of natural lipocortin I-a potent mediator for macrophage-mediated immunosuppression in tumorbearing mice. Immunol. 1993;151:4964-72.
29. Bai XF, Ni XG, Zhao P, Liu SM, Wang HX, Guo B, Zhou LP, Liu F, Zhang JS, Wang K, Xie YQ, Shao YF, Zhao XH. Overexpression of annexin 1 in pancreatic cancer and its clinical significance. World J Gastroenterol. 2004;10:1466–1470.
30. Falini B, Tiacci E, Liso A, et.al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1) Lancet. 2004;363:1869-70.
31. Wang KL, Wu TT, Resetkova E, et.al. Expression of annexin A1 in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. Clin Cancer Res. 2006;12: 4598-604.
32. Guzman-Aranguez A, Olmo N, Turnay J, et.al. Differentiation of human colon adenocarcinoma cells alters the expression and intracellular localization of annexins A1, A2, and A5. J Cell Biochem. 2005; 94:178-93.
33. Christmas P, Callaway J, Fallon J, Jones J, Haigler HT. Selective secretion of annexin 1, a protein without a signal sequence, by the human prostate gland. J Biol Chem. 1991;266: 2499-07.
34. Perretti M, Flower RJ. Measurement of lipocortin 1 levels in murine peripheral blood leukocytes by flow cytometry: modulation by glucocorticoids and inflammation. Br J Pharmacol. 1996;118:605-10.
35. Lim LH, Solito E, Russo-Marie F, Flower RJ, Perretti M. Promoting detachment of neutrophils adherent to murine postcapillary venules to control inflammation: effect of lipocortin 1. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:14535-39.
36. Errasfa M, Russo-Marie F. A purified lipocortin shares the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids in vivo in mice. Br J Pharmacol. 1989;97:1051-58.
37. Kim KM, Kim DK, Park YM, Kim CK, Na DS. Annexin-I inhibits phospholipase A2 by specific interaction, not by substrate depletion. FEBS Lett. 1994;343:251-55.
38. Croxtall JD, Choudhury Q, Tokumoto H, Flower RJ. Lipocortin-1 and the control of arachidonic acid release in cell signalling. Glucocorticoids (changed from glucorticoids) inhibit G protein-dependent activation of cPLA2 activity. Biochem Pharmacol. 1995;50: 465-74.
39. De Coupade C, Gillet R, Bennoun M, Briand P, Russo-Marie F, Solito E. Annexin 1 expression and phosphorylation are upregulated during liver regeneration and transformation in antithrombin III SV40 T large antigen transgenic mice. Hepatology. 2000;31:371-80.
40. Lima KM, Vago JP, Caux TR, et.al. The resolution of acute inflammation induced by cyclic AMP is dependent on annexin A1. J Biol Chem. 2017; 292(33): 13758-773.
41. Ydy LR, do Espírito Santo GF, de Menezes I, et. al. Study of the Annexin A1 and Its Associations with Carcinoembryonic Antigen and Mismatch Repair Proteins in Colorectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2016; 47(1): 61-8.
42. Duncan R, Carpenter B, Main LC, et.al. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer. Br J Cancer. 2008; 98(2): 426-33.
43. Buckland AG, Wilton DC. Inhibition of human cytosolic phospholipase A2 by human annexin V. Biochem J. 1998; 329: 369-72.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dögol Caddesi, Tandoğan 06100 Ankara - Türkiye
e-mail: flzbakar@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Distribution and Evaluation of Shoulder Girdle localized Malignant Musculoskeletal Tumors

Omuz Kuşağı Yerleşimli Malign Kas İskelet Sistemi Tümörlerin Dağılımı Ve Değerlendirilmesi

Recep Öztürk[1], Şefik Murat Arıkan[2], Güray Toğral[2], Bedii Şafak Güngör[2]

[1]Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Onkoloji Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:01.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.30633

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kliniğimizde omuz kuşağı yerleşimli malign kas iskelet sistemi tümörü tanısı ile tedavi edilen olguların tanısal dağılımı ve retrospektif incelenmesi amaçlandı
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2001 ile ağustos 2016 yılları arasında omuz çevresi malign tümörü tanısı ile takip ve tedavi edilen 187 vaka retrospektif olarak incelendi.Olgular yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histopatolojik tanı ve özellikleri açısından değerlendirildi.
BULGULAR: 187 hastanın 79' u kadın (% 42.3), 108' i erkek (%57.7) idi. Hastaların cerrahi zamanındaki yaş ortalaması 47.9 (2 - 87 yaş arası) idi. Hastaların 95'i primer tümör, 10'u nüks, 82'si metastaz idi. En sık tumor yerleşim yeri proksimal humerus idi(108 vaka, %57). Primer tümörler içerisinde en sık tanı ewing's sarkom idi (21 vaka, %22). Metastatik tümörler içerisinde en sık görüleni akciğer kanseri metastazı(19 vaka, %23) idi. İncelemeye alınan 187 hastanın, ortalama tümör boyutu 10.0 cm (3- 78 cm arası) idi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Malign tümörlerde erken tanı hayati öneme sahiptir. Öykü ve fizik muayenede, lokalizasyona özel yaş, cinsiyet, kemik-yumuşak doku tutulumu, insidans gibi özelliklerin bilinmesi tanıda önemli bir yardımcıdır.
Anahtar Kelimeler: Omuz kuşağı, Skapula, Proksimal Humerus, Allogreft, Ekstremite Koruma, ampütasyon, malign, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to retrospectively examine diagnostic distribution of the patients treated with diagnosis of shoulder girdle localized malignant musculoskeletal system in our clinic.
METHODS: A total of 187 patients followed-up and treated shoulder girdle malignant tumor between January 2001 and August 2016 were retrospectively investigated. Patients were evaluated in terms of age, gender, localization, histopathological diagnosis and characteristics.
RESULTS: Out of 187 patients 79 were female (42.3%) and 108 were male (57.7%). The mean age of patients at the time of surgery was 47.9 (2-87) years. Of the patients 95 had primary tumor, 10 relaps and 82 metastasis. The most common tumor localization was proximal humerus (108 cases; 57%). Among the primary tumors, the most common diagnosis was Ewing's sarcoma (21 cases, 22%). The most common metastatic tumor was lung cancer metastasis (19 cases, 23%). The mean tumor size in the 187 patients included was 10.0 cm (3-78 cm).
DISCUSSION and CONCLUSION: Early diagnosis is vital in malignant tumors. Knowledge of characteristics such as localization specific age, gender, bone-soft tissue involvement and incidence in medical history and physical examination is helpful in the diagnosis.
Keywords: Shoulder girdle, Scapula, Proximal Humerus, Allograft, Extremity Protection, amputation, malignant, prognosis

GİRİŞ

Omuz kuşağı; proksimal humerus, skapula, klavikula ve bu yapıları çevreleyen yumuşak dokuları içerir. Üst ekstremite malign tümörlerine sık rastlanmamakla birlikte, ortopedik incelemelerde yanlış tanı nedeniyle çok ciddi sonuçlar doğurabilen durumlara yol açarlar (1).

Omuz kuşağı yerleşimli bir kitle saptanması halinde, hastanın ileri yaşta olması, ağrı varlığı ve skapula yerleşimli

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olması maligniteyi şiddetle düşündürmelidir (2). Proksimal humerus ve skapula primer sarkomların sık görüldüğü alanlardır (3,4). Bu bölgede çocuklarda osteosarkom ve ewing sarkomu daha sık görülürken, erişkinlerde kondrosarkoma sık rastlanır (4-6).

Omuz kuşağı, metastatik tümörlerin de sık görüldüğü lokalizasyonlardan birisidir. Metastazlarda yaklaşım, ağrının kontrolü ve fonksiyonların yeniden teminini sağlamak olmakla birlikte, genellikle palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Metastazlarda, kırık ya da kırık olması olasılığı yüksek olan litik lezyonlarda, hastanın yaşam beklentisi ve yandaş problemleri dikkate alınarak cerrahi planlanır (1,5,6).

Günümüzde, hem kemoterapötik ilaçların neoadjuvan ve adjuvan kullanım protokollerinin gelişmesi, hem protezlerin dizaynı, fiksasyon prensipleri gibi alanlardaki güncel gelişmeler, omuz çevresi yerleşimli tümörlerde, geniş cerrahi yaklaşımlara ve masif rekonstrüksiyon tekniklerine olanak sağlamaktadır (2,3,7,11,12)

Bu çalışmanın amacı, omuz çevresi yerleşimli malign tümörü olan 187 hastanın, demografik verilerinin retrospektif analizidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

2001 yılı Ocak ayı ile 2016 yılı Ağustos ayı tarihleri arasında, hastanemiz ortopedi ve travmatoloji kliniğinde opere edilen, omuz kuşağı yerleşimli malign kas iskelet sistemi tümörü olan hastalar, retrospektif olarak incelendi. 79 kadın(42,2%) ve 108 erkek (57,8%) toplam 187 hasta mevcuttu(resim 1).

105 hasta primer tumor (105 hastanın, 95'i primer hastalık ile başvuran hasta iken 10'u nüks hastalık ile başvuran hasta idi), 82 hasta metastatik hastalığa sahipti.

Primer tümöre sahip 105 hastanın histopatolojik tanıları ayrıntılı incelendiğinde; 21'i ewing's sarkom, 21'i osteosarkom, 17'si kondrosarkom, 17'si multiple myeloma, 9'u pleomorfik sarkom, 5' i malign mezenkimal tümör, 3'ü rabdomyosarkom, 2'si sinovial sarkom, 2'si leimyosarkom, 2'si liposarkom, 2'si ekstraskeletal osteosarkom, 1'i angiosarkom, 1'i fibrosarkom, 1'i epiteloid hemangioendotelyoma, 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü idi.

81 metastatik hastanın, 19'u akciğer karsinomu, 13'ü meme karsinomu, 10'u lenfoma, 9'u renal cell karsinomu, 5'i tiroit karsinomu, 2'si nazofarenks karsinomu, 1'i deri ekinin apokrin duktal adenokarsinomu, 1'i endometrium karsinomu, 1'i uylukta liposarkom, 1'i uylukta miksofibrosarkom, 1'i humerus distal orijinli ewing's sarkom, 1'i femur orijinli ewing's sarkom, 1'i mide ca, 1'i lösemi, 1'i rektum ca, 1'i malign melanoma, 1'i özefagus ca, 1'i prostat ca, 1'i pankreas ca, 9'u karsinom metastazı di. 2'si skuamöz cell karsinom idi.

Kliniğimize ilk başvurularında nüks hastalığa sahip hastaların histopatolojik tanıları ayrıntılı incelendiğinde, 3'ü osteosarkom, 3'ü pleomorfik sarkom, 1'i kondrosarkom, 1'i angiosarkom, 1'i fibrosarkom ve 1 'i malign mezenkimal tümör idi.

Vakaların takip-tedavi planlanmasında, ortopedist, radyolog, patolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun içinde bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım uygulandı. 187 hastanın 42'si insizyonel biopsi ile tanı konulması sonrası, takip ve tedavi planı için ilgili medikal bölümlere konsulte edilerek devredildi (inoperable hastalar ve güncel tedavi yaklaşımı medical tedavi planlanan hastalar, vb.). Bu hastaların 10'u akciğer ca metastazı, 8'i lenfoma, 8'i multiple myeloma metastazı, 5'i primeri bilinmeyen karsinom metastazı, 2'si meme ca metastazı, 2'si tiroit ca metastazı, 1'i uyluk yerleşimli liposarkom metastazı, 1'i lösemi, 1'i ewing sarkom, 1' i osteosarkom, 1'i pancreas ca metastazı, 1'i özefagus ca metastazı, 1'i renal cell ca metastazı idi.

187 hastanın, medikal tedavi için yönlendirilen 42'si haricinde kalan 145 hastaya, hastanemizde nihai cerrahi tedavisi yapıldı. Cerrahi tedavisi yapılan 145 hastanın, 85'i primer tümöre sahipti, bu hastaların 20'si tanı anında metastatikti, 65 hasta ise tanı anında lokalize hastalığa sahipti.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 187 hastanın 79' u kadın (% 42.2) 108' i erkek iken (%57.8), nihai cerrahi tedavi uygulanan 145 hastanın 64'ü kadın 81'i erkekti. Cerrahi sırasındaki ortalama yaş 47,9 (2-87 arası) iken, primer tümörlerde 39,7 (2-87 arası) ve metastatik tümörlerde 58,5 (6-87 arası) idi (Resim 2).

Tümörlerin omuz kuşağındaki yerleşim

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

yerleri ayrıntılı incelendiğinde; 108'inde tümör proksimal humerus yerleşimli, 32'inde omuz çevresi yumuşak dokular, 24'ünde skapula, 17'sinde klavikula, 3'ünde humerus proksimali ve skapula, 3'ünde skapula + klavikula yerleşimli idi (Resim 3).

Nihai cerrahi tedavi uygulanan145 hastanın 93'ünde tümör humerus proksimal yerleşimli idi. Bu hastaların 15'i primer, 2'si nüks, 1'i metastatik olmak üzere 18 tanesi osteosarkom tanılı idi. 11'i primer 1'i nüks kondrosarkomdu. 10'u meme ca metastazı, 9'u primer ewing's sarkom, 1'i ewing's sarkomunun omza metastazı idi. 8'i multiple myeloma, 8'i akciğer ca metastazı, 7'si renal cell ca metastazı, 2'si malign mezenkimal tumor, 2'si nazofarenks ca metastazı, 1'i pleomorfik sarkom, 1'i rabdomyosarkom, 1'i ekstraskeletal osteosarkom, 1'i endometrium ca metastazı, 2'si lenfoma metastazı, 1'i malign melanoma metastazı, 4'ü primeri bilinmeyen karsinom metastazı, 1'i prostat ca metastazı, 1'i rektum ca metastazı, 3'ü tiroit ca metastazı idi.

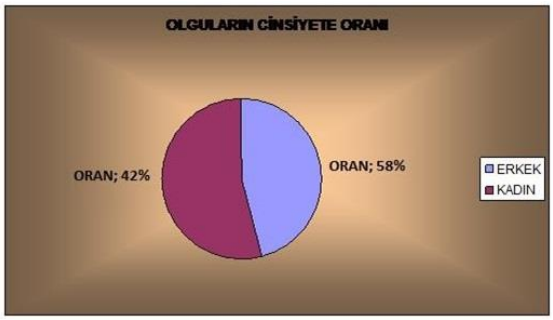
145 hastanın 24'inde omuz çevresi yumuşak doku malign tümörü mevcuttu.5'i primer, 3'ü nüks pleomorfik sarkom, 2'si primer leimyosarkom, 2'si primer liposarkom, 2'si rabdomyosarkom, 2'si sinovial sarkom, 1'i scc metastazı, 1'i iğsi hücreli malign mezenkimal tümör, 1'i nüks fibrosarkom tanılı idi. Ayrıca 1'i primer, 1'i nüks mmt idi. 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü, 1'i nüks angiosarkom, 1'i ekstraskeletal osteosarkomdu.

145 hastanın 16'sında malign tümör skapula yerleşimli idi. 6'sı ewing's sarkom, 4 'ü kondrosarkom, 2'si osteosarkom, 1'i meme ca metastazı, 1' i deri ekinin apokrin ductal adenokarsinom metastazı, 1'i epiteloid hemangioendotelyoma, 1'i gastrointestinal system ca metastazı idi. 145 hastanın 8'i klavikula yerleşimli idi.6'sı ewing's sarkom, 1'i kondrosarkom, 1' squamoz cell ca metastazı idi. 145 hastanın 3'ü humerus proksimal + skapula yerleşimli idi. Biri nüks osteosarkom, biri akciğer ca metastazı, biri renal cell ca metastazı idi. 145 hastanın 1'inde tümör skapula+klavikulada idi, bu vakada ise tanı, uyluk yerleşimli miksofibrosarkomun omza metastazı idi. Tanıların yüzdeleri resim 4'de özetlendi (resim 4).

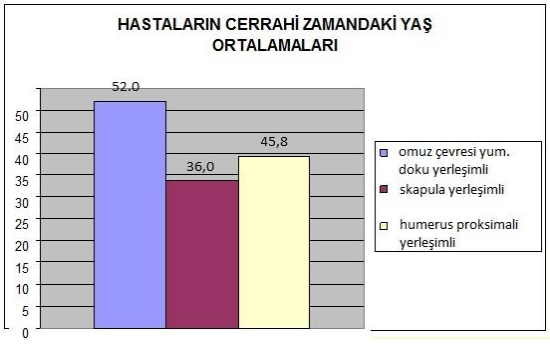
Humerus proksimali yerleşimli tümörü olan 93 hastanın yaş ortalaması 45.8 yıl, omuz çevresi yumuşak doku yerleşimli tümörü olan 24 hastanın yaş ortalaması 52.0, skapula yerleşimli tümörü olan 16 hastanın yaş ortalaması 36.0, klavikula yerleşimli tümörü olan 8 hastanın yaş ortalaması 34.1, humerus proksimali+ skapula yerleşimli tümörü olan 3 hastanın yaş ortalaması 44.6 yıl, skapula+klavikula yerleşimli tümörü olan hastanın yaşı ise 87 idi.

İncelemeye alınan 187 hastanın, 97'sinde (% 51,8) hastaların sağ ekstremiteside, 90'ında (% 48,2), hastaların sol ekstremitesinde tutulum mevcuttu (resim 5). İncelemeye alınan 187 hastanın, ortalama tümör boyutu 10.0 cm (3- 78 cm arası) idi. Humerus proksimal yerleşimli tümörlerde ortalama tümör boyutu 10.6 cm, omuz çevresi yumuşak doku malign tümörleri 10.7 cm, skapula 8.6 cm, klavikula 6.0cm, skapula + klavikula 9.6 cm, humerus proksimal+ skapula 14.0 cm idi.

Sonuç olarak, 21 hasta osteosarkom tanılı (%11,2), 21 hasta ewing's sarkom tanılı (%11,2), 17 hasta kondrosarkom tanılı (%9,0), 17 hasta multiple myeloma tanılı (%9,0), diğer primer tümörler 29 hastayı (%15,5) oluşturmaktaydı. 82 hasta (%43,8) metastatik tümördü.

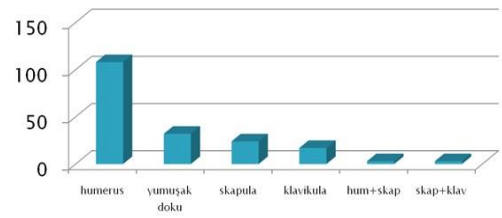


Figür 1. Olguların cinsiyet oranı

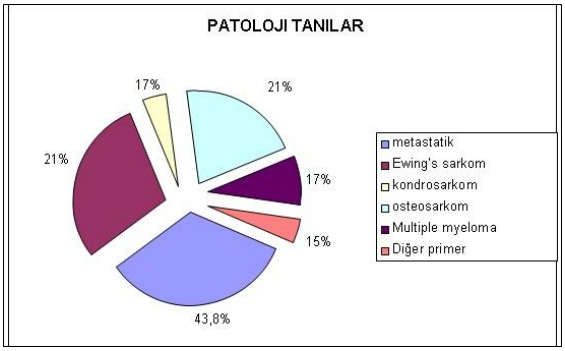


Figür 2. Olguların yaş ortalaması

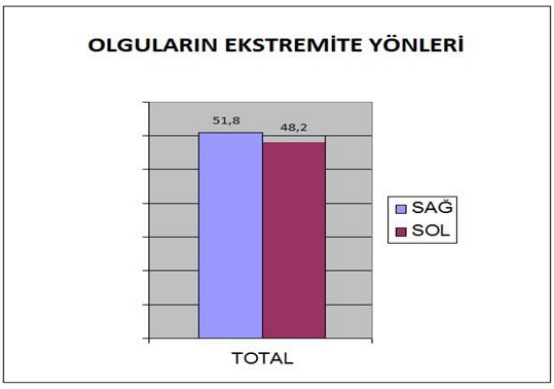
Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figür 3. Tümörlerin omuz kuşağındaki yerleşim yerleri



Figür 4. Tanıların yüzdeleri



Figür 5. Lateralite

TARTIŞMA

Omuz kuşağı, proksimal humerus, skapula, klavikula distal 1/3'ü, ve çevresi yumuşak dokuları içerir. Omuz çevresi bütün kemikler, istisnasız olarak, primer veya metastatik kemik tümörü tarafından, yumuşak dokusu da içererek ya da içermeden, tutulabilir (7). Bu çalışmanın amacı, omuz kuşağına yerleşebilen malign tümörlerin özelliklerini literature eşliğinde incelemek ve klinisyenlere güncel pratikte diagnostik rehber oluşturabilmektir.

Omuz kuşağında, en sık kemik tümörü yerleşim yeri proksimal humerustur. İkinci skapula, üçüncü de klavikula takip eder. Ayrıca proksimal humerus, primer kemik malign tümörleri ve karsinomların kemik metastazları için için en sık 3. yerleşim yeridir. (7-8).

Bizim çalışmamızda da literature benzer şekilde en sık yerleşim yeri proksimal humerustu. 187 hastanın 108'inde tümör proksimal humerus yerleşimli idi. Ancak ikinci sırada 32 vaka ile omuz çevresi yumuşak dokular yeralmakta idi. 24 hastada tümör skapula yerleşimli idi ve skapula en sık üçüncü tümör yerleşim yeriydi. Skapulayı, 17 vaka ile klavikula, takip etmekte idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, proksimal humerus, skapula ve klavikulada primer malign ve metastatik tümörler görülmüştür. Bizim çalışmamızda 81 erkek, 64 kadın hasta mevcuttu, yani omuz kuşağı malign tümörler erkeklerde fazla görüldü. Bu bulgu literatürle uyumlu idi, Kumar, Meller, Bickels, Taira ve Kiss de çalışmalarında erkek hasta sayısını fazla buldular (9-13).

Omuz kuşağı malign tümörleri cerrahi tedavisi tarihsel perspektifte incelendiğinde, standart prosedür 20.yy'ın ortalarına kadar forequarter amputasyon (skapulotorasik dezartikülasyon) idi. Etkili kemoterapi seçeneklerinin ve daha iyi görüntüleme tekniklerinin keşfedilmesi, tümör davranışlarının daha iyi şekilde anlaşılması, kaybedilen kemik ya da eklem segmentlerinin yerine konabilecek endoprotezlerin kullanıma girmesiyle birlikte sarkomlarda ekstremite koruyucu cerrahi (Limb Salvage) 1970 'li yılların sonlarına doğru oldukça popüler olmuştur.

Francis ve arkadaşları, 1962 yılında, omuz kuşağı malign tümörleri için radikal rezeksiyonu tanımladıkları 5 vakayı içeren seriyi yayınladılar. Yaş ortalaması 36 olan 3 kadın 2 erkek toplam 5 hastada, tümöral tutulumlara göre, amputasyon yerine rezeksiyon teknikleri uyguladılar ve rekonstrüktif bir cerrahi uygulamadılar (14).

Kumar ve ark. 1994 yılında, ekstremite koruyucu cerrahi uyguladıkları omuz çevresi primer malign tümörüne sahip 10 hastanın verilerini yayınladılar. Ortalama yaşı 34 olan 6 erkek 4 kadın hasta mevcuttu, 8 'i kemik 2'si yumuşak doku tümörü idi. (9). Meller ve ark ise, 1997 yılında, 16 erkek, 14 kadın toplam 30 hastayı içeren, omuz kuşağı malign tümörüne sahip hastaların analizini yayınladılar. 23'ü kemik, 7'si yumuşak doku

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tümörü içeriyordu ve yaş ortalaması 34 (6-80 arası) idi (10). Bickels ve arkadaşları ise, 2002 yılında, 17 yıllık süreçte tedavisi düzenlenen omuz çevresi yerleşimli tümöral hastalığa sahip 134 hastanın ekstremite koruyucu cerrahi tedavi sonuçlarını yayınladılar. Yaş ortalamaları 30,1(9-90 arası) idi. 71 erkek 63 kadın hastayı içeriyordu. 110 hasta primer malign tümör, 12 hasta metastatik tümör, 12 hasta ise benign agresif tümörleri içermekteydi (11). Bizim çalışmamız ise, omuz kuşağı yerleşimli malign tümörler 187 hastayı içermekte idi ve 145 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Yukarıda bahsedildiği şekilde, literatürdeki omuz kuşağı yerleşimli tümörlerde, yaş ortalamaları değişkendi ve 30-45 arası değişmekte idi (8-15). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 47,9 (2-87 yaş arası) olarak bulundu. Çalışmamızda, literatüre göre daha ileri bir yaş ortalaması bulundu.

Omuz kuşağı yerleşimli malign tümörlerin ayırıcı tanıda akılda tutulması çok önemlidir. Çünkü güncel gelişmeler göstermektedir ki, erken tanıda ekstremite koruyucu cerrahi şansı %90 ların üzerindedir.

Sonuç olarak, tüm muskulo-skeletal sistem malign tümörlerinin değerlendirilmesinde olduğu gibi omuz kuşağı malign tümörlerinde de, ortopedist, radyolog, patolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun içinde bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Muskulo-skeletal sistem malign tümörlerinin tedavisi, tümörün histopatolojik tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya bunların birlikte kullanıldığı protokollere göre düzenlenmelidir. Yayınlanan güncel çalışmalar, artık amputasyonlar ve negatif cerrahi sınırlarla yapılan ekstremite kurtarıcı girişimler arasında survive yönünden anlamlı bir fark olmadığını kanıtlamıştır. Hastaların prognozunda erken tanı ve uygun yaklaşım hayatidir, erken tanı için, tümörlerin demografik özelliklerinin bilinmesi yol göstericidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1- Eralp L, Buldu H. Üst ekstremite tümörleri. Hand Microsurg 2013;2:105-114
2- Cleeman E, Auerbach JD, Springfield DS. Tumors of the shoulder girdle: a review of 194 cases. J Shoulder Elbow Surg 2005;14: 460-5.
3- Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Total Scapulectomy and Reconstruction Using a Scapular Prothesis. In: Sim FH, Choong PFM, Weber KL. Master Techniques in Orthopaedic Surgery. Philadelphia: Lippincott; 2011.
4- Malawer MM, Wittig J, Proximal Humerus Resection – The Tikhoff-Linberg Procedure and its Modifications. In: Malawer M, Wittig J. Musculoskeletal Cancer Surgery. New York: Kluwer Academic Publishers ; 2004: 519-30.
5- Ozturk R. Kemik ve Yumuşak doku Tümörleri. Atay T, editör. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı (1. Baskı). Ankara Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015 :635-704.
6- Ozturk R, Arıkan ŞM, Şimşek MA, Özanlağan E, Güngör BŞ.Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017;28(2):121-7
7- Kapoor S, Tiwari A, tumors around shoulder. International Orthopaedics (SICOT) (2008) 32:829–834
8- Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors; Piccin Nuova Libraria Padova-springer Verlag Wien, New york: 1999. S. 18-20: s909-1909
9- Kumar VP, Satku SK, Mitra AK, Pho RW. Function following limb salvage for primary tumors of the shoulder girdle. 10 patients followed 4 (1-11) years. Acta Orthop Scand. 1994 Feb;65(1):55-61.
10- Meller I, Bickels J, Kollender Y, Ovadia D, Oren R, Mozes M. Malignant bone and soft tissue tumors of the shoulder girdle. A retrospective analysis of 30 operated cases. Acta Orthop Scand. 1997 Aug;68(4):374-80.
11- Bickels J1, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Meller I, Malawer MM. Limb-sparing resections of the shoulder girdle. J Am Coll Surg. 2002 Apr;194(4):422-35
12- Taira H1, Yoshida S, Takasita M, Tsumura H, Torisu T. Limb salvage for malignant bone and soft-tissue tumours of the shoulder girdle. Int Orthop. 2003;27(3):136-40.
13- Kiss J1, Sztrinkai G, Antal I, Kiss J, Szendroi M. Functional results and quality of life after shoulder girdle resections in musculoskeletal tumors. J Shoulder Elbow Surg. 2007 May-Jun;16(3):273-9
14- Francis KC, Worcester JN Jr. Radical resection for tumors of the shoulder with preservation of a functional extremity. J Bone Joint Surg Am. 1962 Oct;44-A:1423-32
15- Kapoor S, Tiwari A, tumors around shoulder. International Orthopaedics (SICOT) (2008) 32:829–834

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Recep Öztürk, Polatlı Devlet Hastanesi, Karapınar Mahallesi, Eskişehir yolu üzeri Abdülaziz Cad. No: 2, 06900 Polatlı/Ankara Ankara - Türkiye
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prognostic significance of DNA ploidy in lung cancer

Akciğer kanserlerinde DNA ploidinin prognostik önemi

Hüseyin Çakmak[1], Arif Osman Tokat[2], Nalan Açıkgöz Akgün[3], Hadi Akay[4], Olgun Arıbaş[5]

[1]Medical Park Ankara Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü, Ankara
[2]Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara (2006'da Vefat)
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.05.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.74755

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanserleri tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülen ve mortalitesi yüksek olan neoplazmlardır. Akciğer kanserlerinde, önceden bilinen prognostik faktörlerin, tümörün klinik seyrindeki ve prognozundaki değişkenliği yansıtmada yetersiz kaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde opere edilen hastaların tümör DNA ploidi tipinin prognoza olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 35 hasta opere edildi. Taze tümör dokusundan flow sitometrik inceleme yapılarak tümör DNA ploidi tipi ile proliferasyon aktivitesi(S fazı) belirlendi. Bu veriler hastaların TNM evresi, histopatolojik tipi ve takip süresi içindeki son durumu ile karşılaştırıldı.
BULGULAR: DNA ploidi analizi sonucunda 35 olgunun 16'sında(%45,8) anöploidi ve 19'unda da (%54,2) diploidi saptandı. Ploidi tipi ve S fazı ile histopatolojik tip, TNM evresi ve klinik son durum karşılaştırıldığında özellikle anöploid DNA'lı ve/veya S fazı yüksek olan olgularda nüks veya metastazlar gözlendi.($p<0,05$)
TARTIŞMA ve SONUÇ: Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, tümör DNA ploidi tipi ile S fazı, tümörün biyolojik davranışını yansıtan ve prognoza etkili faktörler olarak değerlendirildi.
Anahtar Kelimeler: DNA ploidi, Akciğer kanseri, flow sitometri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancers widespread throughout the world. Previously known prognostic factors in lung cancers are inadequate in reflecting a change in prognosis and clinical course of the tumour. The aim of this study was to determine the effect on prognosis of tumour DNA ploidy type in are neoplasms with high mortality rates that are extremely patients operated on for non small cell lung cancer.
METHODS: A total of 35 patients were operated on because of non small cell lung cancer. Using flow cytometric examination of fresh tumour tissue, the proliferation activity (S phase) was determined together with tumour DNA ploidy type. These data were compared with the TNM grade, the histopathological type and the last status of patients within the follow-up period.
RESULTS: As a result of DNA ploidy analysis, aneuploidy was determined in 16 (45.8%) patients and diploidy in 19 (54.2%). When the ploidy type and S phase were compared with histopathological type, TNM grade and last clinical status, recurrence and metastasis were observed at a significantly higher rate in cases with anaploidy DNA and/or high S phase ($p<0.05$)
DISCUSSION and CONCLUSION: Tumour DNA ploidy type and S phase can be evaluated as effective prognostic factors reflecting the biological behaviour of the tumour in non small cell lung cancers.
Keywords: DNA ploidy, Lung Cancer, flow cytometry

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Akciğer kanserleri tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülen ve mortalitesi yüksek olan neoplazmlardır (15). Ülkemizde özellikle erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alan akciğer kanserlerinde her geçen yıl belirgin artış olmaktadır (7). Akciğer kanseri tanısı alanların sadece %10' u 5 yıl yaşayabilmektedir. Çünkü tanı sırasında çoğu inoperabıl olarak tespit edilmektedir. Erken evre akciğer kanserinde bile, cerrahi rezeksiyon sonrasındaki 5 yıl içinde nüks oranı %20-30 olarak bildirilmektedir (15).

Akciğer kanserlerinde, önceden bilinen prognostik faktörlerin, tümörün klinik seyrindeki ve prognozundaki değişkenliği yansıtmada yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu nedenle tümörün biyolojik davranışını ve genetik yapısını belirleyen yeni prognostik belirleyicilere gereksinim duyulmaktadır. Bu konuda yapılan incelemeler sonucunda da akciğer kanserlerinde, tümör DNA ploidisinin, oldukça değerli prognoz belirleyici bir faktör olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmamızda akciğer kanserlerinde flow sitometri tekniği ile belirlenen tümör DNA ploidisinin prognoza olan etkisi araştırılmıştır. Böylece tümör ploidisi ile prognoz arasında belirgin bir ilişki saptanması durumunda, nüks ve/veya metastaz riski yüksek olan hastalar önceden tahmin edilebilecektir.

MATERYAL ve METOT

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Kasım 1996 ve Aralık 1997 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile opere edilen 35 olguda gerçekleştirildi. Cerrahi olarak çıkarılan tümörden taze doku örnekleri alınıp, flow sitometrik inceleme için Tıbbi Onkoloji flow sitometri laboratuvarına gönderildi.

Çalışma kapsamındaki 35 olgunun 5'i (%14.2) kadın ve 30'u(%85.8) erkek idi. Olguların yaş sınırı 46-70 ve yaş ortalaması da 58.6 olarak saptandı. TNM evrelendirme sistemine göre 35 olgunun7'si(%20) evre I, 15'i (%42.8) evre II, 10'u(%28.5) evre IIIa ve 3'ü de (%8.6) evre IIIb olarak belirlendi. Olguların 24'ünde(%68,5) histopatolojik tip yassı hücreli karsinoma ve kalan 11'inde de adenokarsinom olarak belirlendi. Olgulara uygulanan operasyonun tipi ise Tablo 1' de belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait tüm istatistiksel analizlerde, SPSS- IBBM 24.0 versiyonu istatistik analiz programı ile ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olgulardan 19'unda (%54,2) diploid DNA ve 16'sında (%45,8) anöploid DNA saptandı. Diploid DNA'lı 19 olgunun 15'inde(%78,9) histopatolojik tip yassı hücreli karsinoma ve 4'ünde de (%21,1) adenokarsinom idi. Anöploid DNA'lı 16 olgunun ise 9'u(%56,2) yassı hücreli karsinom ve kalan 7'si(%43,8) ise adenokarsinom idi. S fazı ise %0,3-18,7 arasında olup ortalama S fazı değeri %6,38 olarak belirlendi. Tablo 2'de DNA ploidinin TNM evrelerine göre dağılımı ile Tablo 3'de S fazı değerlerinin histopatolojik tip ve ploidi tiplerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular operasyon tarihi başlangıç olarak alınıp, 5-20 ay (ortalama 12,6 ay) süre ile takibe alındı. Bu takip süresi boyunca 24 hastada nüks veya metastaz lehine herhangi bir gelişme gözlenmedi. Bu 24 olgunun, 15 tanesi diploid DNA'ya sahipti ve bunların ortalama takip süresi 12,4 ay olarak belirlendi. Diploid DNA'lı olan bu 15 olgunun 4'ü evre I, 5'i evre II ve 3'ü de evre IIIa olmak üzere 12'si yassı hücreli karsinomlu olgular idi. Kalan 9 normal kontrol olgusu da anöploid DNA'lı olgular idi. Bunlarında ortalama takip süresi 14,2 ay olarak belirlendi. Anöploid DNA'lı bu 9 olgunun, 1'i evre I, 4'ü evre II ve 1 'i de evre IIIa olmak üzere 6'sı yassı hücreli karsinomlu olgular idi.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Kalan 3 olgu ise 1'i evre I, 1'i evre IIIa ve 1'i de evre IIIb adenokarsinomlu olgular idi. Çalışma serisinde yer alan 1'i anöploid, 2'si de diploid DNA'lı 3 olgu takip dönemi içinde kontrole gelmemiş ve kendilerine ulaşılamadığı için son durumları hakkında bilgi alınamamıştır. Bu olgulardan diploid DNA'lı olanların 1'i evre I, diğeri de evre IIIa ve anöploid DNA'lı olan 3.olgu ise evre IIIa yassı hücreli karsinom nedeniyle opere edilen olgulardı. Takip döneminde kalan diğer 8 olguda ise, diploid evre IIIa yassı hücreli 1 olguda postoperatif 8. ayda miyokard infarktüsü nedeniyle ölüm meydana geldi. Yine diploid, evre II adenokarsinomlu 1 olguda postoperatif 5.ayda intrakranial metastaz saptandı. Anöploid, evre IIIa yassı hücre karsinomlu 1 olguda postoperatif 13. ayda kemik metastazı belirlendi. Bunun dışında anöploid, evre II yassı hücre karsinomlu 1 olguda postoperatif 10. ayda karşı akciğerde metastaz saptanıp, anöploid, evre IIIb adenokarsinomlu 1 olguda da kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı saptanan olgu, daha sonra kemoterapi sırasında öldü. Yine anöploid, evre II, evre IIIa ve IIIb olan 3 adenokarsinom olgusunda, takip döneminin 12 ve 13. aylarında daha önceki primer karsinomun olduğu tarafda nüks gözlendi.

Çalışma serisi içindeki toplam 19 diploid DNA'lı olgudan sadece1 'inde (%5,2) takip dönemi içinde 5. ayda intrakranial metastaz saptandı. Bu olgunun S-fazı, %18 olarak oldukça yüksek bulundu. Buna karşılık toplam 16 anöploid olgudan 6'sında (%37,5) metastaz veya nüks saptandı. Bu gruptaki olguların ortalama S-fazı, %7,06 belirlendi. Tüm seriye ait ortalama S-fazı, %6,38 belirlenmişti. Görüldüğü gibi anöploid DNA'lı akciğer kanserli olguların operasyon sonrası takiplerinde nüks ve metastaz oranları diploid DNA'lı olgulara göre belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bir diğer önemli nokta da, postoperatif 5.ayda intrakranial metastaz ile en erken metastaz saptanan olgunun diploid olmasına karşılık, S-fazının %18 gibi çok yüksek bir değerde olmasıdır. Çalışmadaki toplam 35 olgunun 11'i (%31,5) adenokarsinomlu idi ve 7'sinde (%63,6) anöploidi saptanmıştı. Bu 7 anöploid olgunun da 4 tanesinde (%57) nüks veya metastaza rastlandı. Buna karşılık yassı hücreli karsinomlu 24 olgudan (%68,5), 9'unda (%37,5) anöploidiye rastlanılmış ve bunlarında sadece 2'sinde (%22,2) metastaz saptanmıştır. Buradan anöploidi sıklığı ile nüks veya metastaz sıklığının adenokarsinomdan yana daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Çalışmadan çıkan bir diğer sonuç da hem anöploid hem de diploid olguların en çok evre II'de (%37,5-%,47,3) ikinci sıklıkta da evreIIIa'da (%31,2-%26,3) bulunmasıdır ($p>0,05$).

Tablo 1: Uygulanan operasyon tiplerine göre olguların dağılımı

OPERASYON TİPİ	**OLGU SAYISI**
Sağ üst lobektomi	9
Sol üst lobektomi	6
Sağ alt lobektomi	4
Sol alt lobektomi	3
Sağ orta-alt bilobektomi	1
Sağ üst lobek.+ toraks duvarı rez	1
Sol pnömonektomi	8

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2: DNA ploidi analizinde olguların TNM evrelerine göre dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE IIIa	EVRE IIIb
DİPLOİDİ	5(%26,3)	9(%47,3)	5(%26,3)	0
ANOPLOİDİ	2(%12,5)	6(%37,5)	5(%31,2)	3(%18,7)

Tablo 3: Olguların S fazı değerlerinin, histopatolojik tip ve ploidi tiplerine göre dağılımı

	YASSI HÜCRELİ CA		ADENOCA	
S Fazı (%)	**Diploid**	**Anöploid**	**Diploid**	**Anöploid**
0-6	12	0	3	3
6-10	1	5	0	4
>10	2	4	1	0

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), DNA ploidi tipinin prognoz ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmış ancak bunların birçoğunda çelişkili sonuçlar alınmıştır (3,4). Anormal ploidi yapısına sahip tümörlerin genel olarak daha kötü bir prognoz içerdiği düşüncesi öne sürülmektedir. Fakat buna tamamen karşı çıkan veya bunun yetersiz olduğunu, ploidi anormalliği yanında diğer bazı faktörlerin de prognoza etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Gerek teknik üzerinde tam bir standardizasyonun oturmaması ve gerekse tümör heterojenitesi nedeniyle DNA ploidi tipinin prognoza olan etkisi üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir (6,8,9).

KHDAK'lerinde DNA ploidi üzerine yapılan çalışmalarda %45-96 oranında anöploidi saptanmıştır. Ancak elde edilen bu oranlar ve çalışma sonuçları üzerinde tam bir uyum yoktur. Çünkü yapılan çalışmaların çoğunda DNA ploidi anormalliğinin, prognoz açısından hangi histolojik tip ve evre için değerli olduğu ve flow sitometrik incelemede hangi örnek alma tekniğinin daha güvenilir olduğu konusunda anlaşmazlık vardır (2,3,5,11,14,17).

Çalışmamızda da KHDAK'li olgular, DNA ploidi analizi ve prognozla olan ilişkisi yönünden incelendi. Yassı hücre karsinomlu 24 olgu ve adenokarsinomlu 11 olgu olmak üzere toplam 35 olgunun 16'sında(%45,8) anöploidi ve 19'unda da (%54,2) diploidi saptandı. Elde ettiğimiz anöploidi oranı literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu bulundu (2,5,6,16,20).

Bunn (1) adlı araştırıcı, KHDAK'lerinde taze tümör dokusundan DNA ploidi analizi yaptığında %83 oranında anöploidi tespit etmiş, ancak çalışma sonunda DNA ploidi ve S fazı ile yaşam süresi arasında herhangi bir ilişki belirleyememiştir.

Buna karşılık Volm (19) ve arkadaşları, KHDAK'lerinde taze tümör dokusu kullanarak yaptıkları çalışmada, %83 oranında anöploidi tespit etmişler ve anöploid DNA'lı ve S fazı %9-16 arasında olan olguların diploid DNA'lı olgulara göre belirgin şekilde daha az yaşadığını belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda da, anöploidi ile S fazının prognoz açısından önemli belirleyiciler olduğunu bildirmişlerdir.

Hedley'in(21) 1983 yılında parafin dokuda DNA ploidi analiz tekniğini tanımlaması ile akciğer kanserlerinde de bu yöntem oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Zimmerman (20), bu yöntemi kullanarak yaptığı çalışmasında, KHDAK'li olguların %45'inde anöploidi, %55'inde diploidi saptamış ve çalışma sonucunda DNA ploidinin, yaş, cinsiyet, operasyon tipi, tümör

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

histolojisi ve TNM evresinden bağımsız bir prognoz belirleyici olduğunu ileri sürmüştür.

Çalışmamızdaki 16 anöploid olgunun, 9'u yassı hücre karsinomlu ve 7'si de adenokarsinomlu olgular idi. Bunlarında 2'si evre I, 6'sı evre II, 5'i evre IIIa ve 3'ü de evre IIIb olarak belirlenmiştir. Zimmerman (20) tarafından anöploidinin TNM evresinden bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmesine karşılık çalışma serimizdeki anöploid olgular, en sık evre II'de ve evre IIIa'da saptanmıştır. Anöploidi ve diploidi oranları serimizle aynı olan Zimmerman'ın çalışması retrospektif bir çalışmadır ve 100 olgu üzerinde parafin doku örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak serimizdeki olgu sayısı hem daha az, hem de evre ve histolojik tip açısından homojen dağılım söz konusu değildir.

Danesi (5) adlı araştırıcı, ise yine aynı yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada %96 ile literatürde bildirilen en yüksek anöploidi oranına ulaşmıştır. Bu yüksek oran tümör dokusundan sistematik olarak birçok örnek alma sonucu multiklonalitenin saptanması ile açıklanmaktadır. Danesi'ye göre, tümörden tek örnek alınarak yapılan ploidi analizi, tümörün tamamının klonal yapısını yansıtmamaktadır. Bu nedenle gerçekte anöploid olan bir tümör diploid olarak değerlendirilebilir. Eğer DNA histogramında 1'den fazla anöploid pik varsa multiklonalite veya intratümöral heterojeniteden bahsedilir ve böyle tümörlerin klinik seyri çok kötü olmaktadır. Çalışmanın sonunda DNA ploidinin, tek başına olmasa bile prognoz açısından önemli bir belirleyici olduğu kabul edilmektedir.

Çalışmamızda operasyon ile çıkarılan tümörden, farklı yerlerden ve çok sayıda taze doku örneği alınarak flow sitometrik inceleme yapıldı. Alınan örneklerde nekrotik doku bulunmamasına özen gösterildi. Nitekim flow sitometri ile elde edilen DNA histogramların kalitesini yansıtan CV ortalaması 4,82 değerinde saptandı. Ancak literatürde anöploid olgularda %50'ye kadar varan oranlarda bildirilen ve intratümöral heterojeniteyi yansıtan multiploidi veya multiklonaliteye çalışmamızdaki olguların hiçbirisinde rastlanmamıştır.

Ten Velde (18) ve arkadaşları ise, daha önceki çalışmaların sonuçlarından farklı olarak DNA ploidinin yaşam süresi ile herhangi bir ilgisinin olmadığını belirtmişlerdir. Fakat Volm'un çalışması ile uyumlu olarak yüksek S fazının, kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Granone'nin (8) çalışmasındaki sonuçlar da, Volm ve Ten Velde'nin sonuçları ile uyumlu bulunarak ploidi den ziyade S fazının prognostik öneminin olduğu belirtilmektedir.

Filderman (6) tarafından evre I KHDAK'lerinde, DNA ploidi yanında proliferasyon aktivitesini yansıtan S fazının da ayrı bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Nitekim çalışmada, S fazı %6'dan az olan tüm hastaların 5 yıl yaşadığı gözlenirken, S fazı %10'un üzerinde olanların sadece %10'u 5 yıl yaşayabilmiştir. Üstelik S fazının belirleyiciliğinin tümör evresinden bağımsız olduğu belirtilerek, DNA ploidisi yanında S fazının da prognostik bir faktör olduğu kabul edilmektedir.

Hakama (9) ise çalışmasında, Filderman'ın sonucu ile uyumluluk içerisinde, DNA ploididen ayrı olarak tümörün proliferasyon aktivitesini yansıtan S fazının da özellikle düşük evreli skuamöz cell akciğer kanserlerinde tek başına prognoz belirleyici bir parametre olduğunu belirtmektedir. Aynı araştırıcı bir başka çalışmasında akciğer kanseri tanısı alan olguları semptomatik ve asemptomatik diye 2 gruba ayırarak, her 2 grubun ploidi ve S fazlarını tespit etmiş ve asemptomatik grupta, diploid ve S fazı düşük olan olguların diğerlerine yaşam süresi bakımından belirgin üstünlük sağladığını gözlemiştir. Hakama'ya göre asemptomatik halde iken tesadüfen tespit edilen ve akciğer kanseri tanısı alan lezyonların, diploid ve S fazının düşük olması halinde bunları biyolojik açıdan tembel ve düşük malignite potansiyeli

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olan tümörler olarak değerlendirmek mümkündür (10).

Çalışmamızdaki olguların S fazı ortalaması (%6,38), Volm'un çalışmasında belirtilen değerler ile uyumludur. Ancak takip dönemi içinde nüks veya metastaz görülen olgular incelendiğinde, postoperatif 5. ayda intrakranial metastaz ile en erken metastaz saptanan olgunun, diploid olmasına rağmen S fazının %18 olarak belirlenmesi oldukça dikkat çekmektedir. Yine nüks veya metastaz görülen olguların, S fazı ortalamasının % 7,06 olarak, tüm serinin S fazı ortalamasından (%6,38) yüksek bulunması, S fazı ile prognoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Böylece KHDAK'lerinde, S fazının prognostik bir faktör olarak kabul edilmesi görüşüne çalışmamız da destek vermektedir.

KHDAK'lerinde günümüze kadar yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlardan sonra DNA ploidinin hangi histolojik tip ve evre için daha değerli olduğu konusunda hala tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Rice ve Bauer (14) adlı araştırıcılar, oldukça geniş bir seri ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, taze tümör dokusundan flow sitometri ile DNA ploidi analizi yapmışlar ve çalışma sonucunda özellikle skuamöz cell akciğer kanserlerinde tümör evresi ile DNA ploidi tipi ve DNA indeksini prognoz açısından çok değerli birer belirleyici olarak kabul etmişlerdir.

Yine buna benzer olarak Ayşegül Şahin (16) ile Isobe (11) ve Miyomato (12) adlı araştırmacılar çalışmalarında, DNA ploidinin özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserleri için bağımsız bir prognoz belirleyici faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Tanaka (17) ise, evre I akciğer adenokarsinomlu olguları ortalama 7,8 yıllık bir takip döneminden sonra DNA ploidi yönünden inceleyip, yaşam süresi ve nüks yönünden analizini yaptığında, anöploid olguların, diploid olanlara göre ilk 3 yıl içinde nüks açısından, ilk 5-6 yıl içinde de yaşam süresi açısından belirgin şekilde dezavantajlı olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca bu çalışmada olguların hem parafin hem de taze doku örnekleri ile elde edilen sonuçların birbirine çok yakın olduğu gözlenerek, uzun zamandır süregelen parafin ve taze doku örneği arasında, hangisinin daha güvenilir olduğuna yönelik tartışmalara da açıklık getirilmiştir. Tanaka, çalışmanın sonunda DNA ploidinin, özellikle evre I akciğer adenokarsinomlarında yaşam süresi ve nüks açısından çok önemli bir kriter olduğunu ileri sürmüştür.

Moran ve Melamed (13) de yaptıkları çalışmada, DNA ploidinin, düşük evredeki akciğer adenokarsinomlarında prognoz için önemli olduğunu diğer histolojik tipler de ise prognoz ile herhangi bir ilişki belirlenemediğini belirtmişlerdir.

Evre I akciğer adenokarsinomlarında DNA ploidinin prognoz için en değerli belirleyici olduğunu ileri süren bu çalışmalara en çok karşı çıkan Cibas (4) olmuştur. Cibas, histolojik tanısı ve evresi patolojik olarak da onaylanan 93 adet evre I akciğer adenokarsinomlu olguya, DNA ploidi ve yaşam süresi analizi yaptığında anöploid ile diploid olgular arasında fark bulunmadığını saptayarak, DNA ploidinin evre I akciğer adenokarsinomlarında, prognostik bir faktör olarak kabul edilmemesi gerektiğini bildirmiştir.

Çalışmamızdaki anöploid olguların histolojik tip açısından analizi yapıldığında, 24 yassı hücre karsinomlu olgudan 9'unda (%37,5) anöploidi saptanırken, 11 adenokarsinomlu olgudan 7'sinde (63,6) anöploidi saptanmıştır. Görüldüğü gibi çalışma serimizdeki anöploidi sıklığı adenokarsinomlu olgularda yassı hücre karsinomlu olgulara göre daha fazladır. Bu sonuç başta Moran, Melamed ve Tanaka'nın sonuçları olmak üzere literatürdeki birçok çalışma sonucu ile uyumlu görünmektedir.

Schmidt (15) ise, T1N0 KHDAK'lerinde, flow sitometri ile nüks riskini karşılaştıran bir çalışma yapmış ve ploidi anormalliğinin prognoz açısından önemli olduğunu ancak ploidi anormalliği ve S fazının, nüks riskini belirleme açısından değersiz bulunduğunu belirtmiştir.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DNA ploidi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalardan Takeshita'nın (22) çalışmasında ise KHDAK'lerinde Aurora grubu üyesi ve mitoz düzenleyici anahtar rolünde bir protein olan Aurora B ile anöploidi ve kötü prognoz arasında belirgin bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Yine akciğer kanserlerinde bronkoskopi ile alınan biyopsi örneğinde de sitometrik DNA analizi yapılarak klinik seyir hakkında tahmin yürütülebilir (23).

Çalışma serimizdeki toplam 11 adenokarsinomlu olgudan 7'sinde (%63,6) anöploidi saptanmış ve bunların da 4'ünde (%57) nüks veya metastaz tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre anöploidi sıklığı ile anöploid olgulardaki nüks veya metastaz oranının adenokarsinomlarda, yassı hücreli karsinomlardan daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar başta Schmidt (15) olmak üzere bazı araştırıcılar tarafından öne sürülen anöploidinin, nüks veya metastaz belirlemede yetersiz olduğu düşüncesi ile uyumlu değildir.

Çalışmamızın olgu takip süresinin, literatürde bildirilen birçok çalışmaya göre kısa olması ve son kontrolde normal olarak tespit edilen anöploid ve diploid olguların daha uzun süreli takipdeki durumlarının belirsizliği, çalışmamızın eksik yönleri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; KHDAK'lerinde, tümör hücresinin DNA ploidi tipi ve S fazı, prognostik önemi olan faktörlerdir. Flow sitometri, bu faktörlerin analizi için güvenilir ve pratik bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Özellikle anöploid DNA'lı ve belirgin S fazı yüksekliği olan akciğer kanserli olgular, sistematik olarak klinik ve radyolojik yönden mutlaka taranmalıdır.

Tablo 4: DNA ploidi tipi ile evre ve histopatolojik tiplerin sonuç açısından karşılaştırılması

EVRE-HISTOLOJIK TIP	DNA TİPİ	SURE	SONUÇ
Evre ll. Adenoca.	Diploid	5.ay	intrakranial metastaz
Evre ll. Adenoca.	Anöploid	12.ay	nüks
Evre Illa. Adenoca	Anöploid	12.ay	nüks
Evre Illb. Adenoca	Anöploid	13,ay	nüks
Evre Illb. Adenoca	Anöploid	16.ay	kemik metastazı
Evre ll. Yassı h.li Ca.	Anöploid	10.ay	karşı akciğerde metastaz
Evre ll. Yassı h.li Ca.	Anöploid	13.ay	kemik metastazı

Tablo 5: Histopatolojik tiplere göre anöploidi sıklığı ile nüks veya metastaz görülme oranları

	ANÖPLOİDİ	NÜKS VEYA METASTAZ
Yassı hücreli ca.(n:24)	9 (%37,5)	2 (%22,2)
Adenokarsinom(n:11)	7 (%63,6)	4 (%57)

REFERANSLAR

1. Bunn P,A., Camey D,N., Gazdar A,F., MatthewsM,J.:Diagnostic and biological implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. Cancer.1983;43:5026-32.
2. Carey A, F., Lamb D., Bird C, C.: lmportance of sampling method in DNA analysis of lung cancer. J.Clin. Pathol.1990;43:820-23.
3. Carp Z, N., Ellison D,D., Brophy F,P., Watts P., Chang M.: DNA content incorrelation

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

withpost surgical stage in NSCLC. Ann.ThoracSurg.1992;53:680-3.

4. Cibas S, E., Melamed R,M., Zaman B,M., KimmelM.: The effect of tumor size and tumor cell DNA content on the survival of patients with stage I adenocarcinoma of the lung. Cancer.1989;63: 1552-56.
5. Danesi T,D., Teodori L., Mauro F., MedınıC., BottıC.: Prognostic significance of flow cytometry in Lung Cancer. Cancer.1987;60:844-51.
6. FildermanE, A., Silvestri A,G., Gatsonis C., Daniel J,L.: Prognostic significance of tumor proliferative fraction and DNA content in stage I NSCLC. American Rev.Respir. Dis.1992; 146:707-10.
7. Gönüllü U.:Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.1995; 15:361-65.
8. Granone P., Cardillo G., Rumi E., D'ugo D., Rumi C.: DNA FCM analysis in patients with operable non-small cell lung carcinoma. Eur. J. Cardiothorac Surg.1993;7:351-55.
9. Hakama M., Visakorpi T.: High cell proliferation activity determined by DNA Flow cytometry and prognosis in epidermoid lung carcinoma. ActaOncologica.1995;34:605-609.
10. Hakama M., Holli K., Visakorpi T., Pekola M., KallioniemiO.: Low biological aggresiveness of screen detected lung cancers may indicate overdiagnosis. lnt.J.Cancer.1996;66:6-10.
11. lsobe H.,Miyamato H., Shimizu T., Haneda H., Hashimoto M.: Prognostic and therapeutic significance of flow cytometric nuclear DNA content in NSCLC. Cancer.1990;65: 1391-95.
12. lsobe H.,Miyamato H., lnoue K., Shimizu M.: Flow cytometric DNA content analysis in primary lung cancer: Comparison of results from fresh and paraffin-embedded specimens. J. Surg. Onc. 1990;43:36-39.
13. Moran R,E., Melamed M,R.: Flow cytometric analysis of human lung cancer: Correlation With histologic type and stage. Anal. Quant. Cytol.1984;6:99-104.
14. Rice W,T., Bauer W, T., Gephardt G., Medendorp V,S., KirbyJ,T.:Prognostic significance of flow cytometry in NSCLC. J.Thorac CardiovascSurg1993;106:210-7.
15. Schmidt A,R., RuschW,V.,Piantadosi S.: A flow cytometric study of NSCLC classified as T1N0. Cancer.1992;69:78-85.
16. Şahin A,A., Ro Y,J., EI-Naggar K,A., Lee S,J., AyalaA.: Flow cytometric analysis of the DNA content of NSCLC. Cancer.1990;65:530-7.
17. Tanaka I., Masuda R., Furuhata Y., lnoue M., Fujiwara M.: Flow cytometric analysis of the DNA content of adenocarcinoma of the lung, especially for patients with stage I disease with long term followup. Cancer.1995;75:2461-65.
18. Ten Velde G,P,M., Schutte B., Vermeulen A., Blijham G.: Flow cytometric analysis of DNA ploidy level in paraffin-embedded tissue of NSCLC. Eur. J. Cancer. 1988;24:455-60.
19. Volm M., Mattem J., Sonka J., Sehaden V,M.: DNA distribution in non small cell lung carcinomas and relationship to clinical behavior. Cytometry .1985;6:348-56.
20. Zimmerman V,P., Hawson T,G., Bınt H,M., Parsons G,P.: Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer.Lancet.1987;2:530-33.
21. Hedley D., Friedlander M,L., Taylor I,W.: Method for analysis of celluler DNA content of paraffin-embedded pathological material using FCM. J.Histochem. 1983;31:1333-38.
22. Takeshita M., Koga T., Takayama K, Ijichi K., Yano T., Maehara Y., Nakanishi Y., Sueishi K.: Aurora-B overexpression is correlated with aneuploidy and poor prognosis in non-small cell lung cancer. LungCancer. 2013;80:85-90.
23. Oliani C., Barana D., Cazzadori A., Zanolin E., Santo A.,Pasini F., Padovani M., Mazzini G.,Cetto L.G : Cytofluorimetric evaluation of DNA ploidy in lung cancer: A bronchoscopic study. The International Journal of Biological Markers. 2005; 20(2): 87-92.

Adress for correspondence: Kent Koop Mah.1868. Sokak No: 15 Ankara - Türkiye
e-mail: cakmak1huseyin@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effect of Chemotherapy in Patients with Node-Negative pT1c Breast Cancer

Lenf Nodu Negatif pT1c Meme Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Etkisi

Utku Oflazoğlu[1], Halil Taşkaynatan[1], Ümit Olcun Ünal[2], Umut Varol[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Yüksel Kuçukzeybek[1], Tarık Salman[1], Yaşar Yıldız[1], Mustafa Oktay Tarhan[3]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir
[3]İzmir 9 Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.77045

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: PT1cN0M0 meme kanserili hastaların bazı alt grupları, yüksek bir relaps potansiyeli taşır ve bu nedenle adjuvan kemoterapi verilmesini gerektirebilir. Biz bu çalışmada, pT1cN0Mo meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin etkinliğini ve prognostik önemi olabilecek faktörleri tanımlamayı amaçladık.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza iki merkezden 1990-2013 tarihleri arasında opere edilmiş pT1cN0M0 meme kanserli kadın hastalar alındı. Adjuvan kemoterapi kısmen standardize edildi. (doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonuna ilabe taksan eklendi yada eklenmedi veya 5-florourasil, doksorubisin, siklofosfamid kombinasyonu uygulandı). Datanın analizinde Chi-Square ve Mann-Whitney U Testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.
BULGULAR: Sadece T1cNoMo meme kanseri olan iki yüz on sekiz bayan hasta bu çalışma için alım kriterlerini karşıladı. Çalışmamızda düşük olay oranı olmasına rağmen tek değişkenli analizde adjuvan kemoterapinin etkili olduğu 2 grup belirledik. Bu gruplar Her2 negatif (p: 0.045) ve Grade 2 (p: 0.033) gruplarıydı. Çok değişkenli analizde, Her2 durumu ve progesteron durumu bağımsız prognoz faktörlör olarak saptandı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımız, PR ve HER-2 durumlarının prognostik öneme sahip olduğunu ve adjuvan kemoterapinin bazı T1c tümör alt gruplarında hastalıksız sağkalım avantajı sağlayabileceğini göstermiştir. Tedaviyi daha iyi bireyselleştirmek ve sistemik tedaviyi sınırlamak için daha fazla yeni prognostik ve prediktif testlere ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler: adjuvan kemoterapi, meme kanseri, prognoz, pT1cN0M0

ABSTRACT

INTRODUCTION: A subgroup of pT1cN0M0 breast cancer carries a high potential of relapse, and thus may require adjuvant chemotherapy. In this study, we aimed to identify the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with pT1cN0Mo breast cancer and the factors that may be prognostic prognostic factors
METHODS: Retrospective analysis of all patients with pT1c breast cancer, who underwent surgery from 1990 to 2013 at two centers. AC was partially standardized (doxorubicin plus cyclophosphamide with or without taxan or 5-fluorouracil plus doxorubicin plus cyclophosphamide). Chi-square and Mann-Whitney U tests were used in the analysis of data. Statistical significance was accepted as $p<0.05$.
RESULTS: Two hundred and eighteen female patients only with T1cNoMo breast cancer met the eligibility criteria for this study. Despite the low incidence rate in our study, we identified 2 groups in which adjuvant chemotherapy was effective in univariate analysis. These groups were Her2 negative (p: 0.045) and Grade 2 (p: 0.033) groups. In multivariate analysis, HER-2 status and progesterone status were independent prognostic factors.
DISCUSSION and CONCLUSION: Our findings imply that PR and HER-2 statuses had prognostic significance and adjuvant chemotherapy may offer adisease free survival advantage in some subgroups of T1c

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tumors. New prognostic and predictive tests are needed to better individualize the therapy and confine the systemic treatment.
Keywords: adjuvant chemotherapy, breast cancer, prognosis, pT1cN0M0

INTRODUCTION

Over the past three decades, mammographic screening has led to an increased diagnosis of smaller, node-negative breast cancers (1). Those patients with breast cancer who are presented with T1c, node-negative tumors generally exhibit a good prognosis, and 10-year survival rates exceed 91% (2-4). Although the patients with T1c breast cancers present a long-term survival, recurrence and mortality are still the case. Nevertheless, disease outcomes for those patients may differ depending on biological sub-types (5-7). Generally, as the patients within the T1 group are excluded from adjuvant chemotherapy studies, the absolute benefit and risks of chemotherapy remain unclear. Not all breast cancer patients may benefit from the adjuvant chemotherapy and especially those with smaller primary tumors usually benefit less. Although the adjuvant systemic therapy reduces the risk of recurrence and improves survival for patients with node-negative breast cancer, the absolute benefit decreases as the risk of recurrence lessens (4). Existing prognostic and predictive factors must be established to better determine the absolute benefit of adjuvant therapy (8-10).

According to the 2016 National Comprehensive Cancer Network Guidelines, adjuvant systemic therapy is recommended for small breast tumors (>10 mm but ≥20 mm in diameter) (T1c) that do not involve the lymph nodes, under category 1. However, 2016 ESMO Guidelines recommend systemic treatment for early breast cancer subtypes for Luminal B, HER2 overexpression, 'Basal-like', and for luminal A-like, which has a high tumor burden (four or more positive LN or T3 or higher), or grade 3.

A series of studies by National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), namely B-13, B-19, and B-23, have consecutively evaluated adjuvant chemotherapy in node-negative and estrogen receptor–negative tumors and have shown that an adjuvant chemotherapy combined with methotrexate and 5-fluorouracil (MF) is more effective in reducing the risk of relapse than surgery alone (B-13). In NSABP B-19 study cyclophosphamide with MF is found to be more effective than MF and that CMF and doxorubicin with cyclophosphamide are equally efficacious (B-23) (11-13).

According to previous studies, premenopausal breast cancer women have an inferior disease-free survival (DFS) and breast cancer-specific survival when compared to the postmenopausal women. Nixon et al showed that being younger than 35 was a significant predictor for the time of recurrence, distant metastasis and overall mortality (14). More recent studies have demonstrated that certain biological subtypes, including HER2-positive and triple-receptor negative breast cancer (TNBC) tumors, exhibit a higher risk of relapse, despite their small size (15,16). Given all the aforementioned data about the early-stage disease, age at diagnosis, and receptor status, the question of whom to treat with adjuvant chemotherapy remains controversial for small tumors. In the present study, we sought to evaluate the benefit of chemotherapy with respect to outcome differences in T1cN0M0 breast tumors.

MATERIALS and METHODS

The study included 218 female patients who were exclusively diagnosed with T1cNoMo breast cancer at Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital and Izmir Bozyaka Ataturk Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between 1990 and 2013. Male breast cancer patients were excluded from the analysis.

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

We retrospectively analyzed the patient files to obtain data including age, histopathological characteristics of the tumor (ER status, PR status, cerb-B2 status, grade, lymphovascular invasion, size of tumor, nodal status, and stage) radiotherapy, chemotherapy or hormonotherapy status, menapausal status, and date of operation.

The disease-free survival was measured starting from the date of diagnosis to the date of first local or distant disease recurrence. Patients who died without a recurrence were considered censored at their date of death.

All statistical analyses were performed with the SPSS 20.0 (Chicago, Illinois) package software. We used Chi-Square and Mann-Whitney U Tests to analyze the data and $p<0.05$ value was taken to indicate statistical significance. The disease-free survival (DFS) ratio and survival curves were compared by using the Kaplan-Meier method and long-rank test, respectively. Cox-regression analysis was used in multivariate analysis.

RESULTS

Two hundred and eighteen female patients only with T1cNoMo breast cancer met the eligibility criteria for this study. The median age was 53 (range: 28 to 84). The majority of the patients exhibited invasive ductal carcinoma histology (66.5%), ER (73.9%) and PR (72.5%) positive, HER-2 negative receptor status (86.2%) and grade 2 differentiation (68.8%) and most of them received chemotherapy (75.7%) and endocrine therapy (85.3%). The HER2-positive patients were more likely to be grade 2, ER negative, and to have received chemotherapy. Relevant patient characteristics are presented in *Table 1*.

The overall median follow-up was 86.9±42.9 (min: 26, max: 293) months. Sixteen patients (7.3%) developed a relapse throughout the follow-up period. Ten patients experienced visceral metastasis, 3 had bone metastatis, and 10 had local recurrence. At the end of analysis period, 23 patients (10.6%) were found to be exitus. The 5-year and 10-year DFS estimates for the entire population were 95.1% and 87.4%, respectively. The 5-year and 10-year DFS estimates according to breast cancer subtype were 81.6% and 61.2 for HER-2-positive patients (n:30), 97.2% and 90.9% for HER2-negative (n:188) (p:0.001), 95.9% and 93% for PR-positive (n:158), 93% and 73.6% for PR-negative (n:60) (p:0.015) (*Figure 1a,b*).

Taking all the patients with T1c into account, the impact of adjuvant chemotherapy on disease-free survival was better in numerical terms but it did not indicate a statistical significance (P: 0.13). However, regarding the sub-groups, 5-year and 10-year DFS rates for the HER2-negative group treated with adjuvant chemotherapy were 98.5% and 93.3%, respectively while 5-year and 10-year DFS rates for the HER2-negative group treated without adjuvant chemotherapy were 93% and 83% for the HER2-negative group (p:0.045). The 5-year and 10-year DFS rates for the grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy were 98% and 92%, respectively. However, the 5-year and 10-year DFS rates were 90% and 82% for the grade 2 group which did not receive adjuvant chemotherapy (p:0.033) *(Figure 2).* Lastly, the 5-year and 10-year DFS rates for the ER-positive, HER2-negative and Grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy were 98% and 98%, respectively, while 5-year and 10-year DFS rates for the ER-positive, HER2-negative and Grade 2 group treated without adjuvant chemotherapy which were 89% and 89% respectively (p:0.05).

Prognostic risk factors with/without chemotherapy affecting 5/10-year disease-free survival are presented with an univariate analysis in *Table 2*. The multivariate analysis showed HER2-positivity and PR negativity as a poor prognostic factor (p:0.007 and p:0.043, respectively). Prognostic factors affecting survival were seen in *Table 3.*

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Clinical characteristics of the patients with pT1c

Characteristics of the patients	***Number of patients (%)***
Age at diagnosis (years), Mean (range)	53 ± 11.8 (28-84)
ER status	
Positive	161 (73.9)
Negative	57 (26.1)
PR status	
Positive	158 (72.5)
Negative	60 (27.5)
HER2 status	
Positive	30 (13.8)
Negative	188 (86.2)
Grade	
Grade 1	33 (15.1)
Grade 2	150 (68.8)
Grade3	35 (16.1)
Menopausal status	
Premenopausal	101 (46.3)
Postmenopausal	117 (53.7)
Hormonotherapy	
Yes	186 (85.3)
No	32 (14.7)
Radiotherapy	
Yes	110 (50.5)
No	108 (49.5)
Chemotherapy	
Yes	165 (75.7)
No	53 (24.3)
Trastuzumab	
Yes	10 (4.6)
No	208 (95.4)

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; RT, radiotherapy

Table 2. Prognostic risk factors with/without chemotherapy affecting survival outcomes

Characteristics of the patients	***Chemotherapy yes 5 years/10 years survival (%)***	***Chemotherapy no 5 years/10 years survival (%)***	***n***	***p value***
All cases	96/89	91/82	165/53	0.13
Hormonotherapy: yes	96/88	91/91	137/49	0.448
HER2:neg	98.5/93.3	93/83	139/49	0.0001
Grade 2	98/92	90/82	114/36	0.033
ER:pos, HER2:neg,Grade 2	98/98	89/89	69/32	0.05

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. Prognostic factors affecting survival (multivariate analysis)

Variable	*Relative risk*	*95 %CI*	*P value**
PR negative	4.09	0.13-0.96	0.043
HER2 positive	7.21	1.46-11.59	0.007

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 gene; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; ***** Cox regression

DISCUSSION

With the present retrospective study conducted at two centers, we aimed to determine the effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with T1cNoMo breast cancer and the factors that may bear prognostic significance. We observed the breast cancer subtype to be significantly associated with patient outcomes among the patients with pT1cN0M0 tumors.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) analysis has recently stated the relative benefit of chemotherapy which is similar in all the subgroups independent from age, histopathological grade, stage and ER status (17). However, this study largely included high-risk patients who were treated with a suboptimal endocrine therapy (ET) as per current standards. The absolute benefit to be obtained from adjuvant therapy may change to a great extent under such circumstances. It may depend on tumor burden or risk factors (grade, receptor status, HER-2, LVI, etc.). NSABP B13, B-19 and B-23 findings demonstrating the worth of adjuvant therapy for the treatment of patients with lymph-node-negative breast cancer have been amply confirmed by the findings presented in a meta-analysis by the EBCTCG in 1998 (18). The findings updated by the NSABP studies B-13, B-19, and B-23 showed 58% and 40% reductions in the recurrence risk and mortality, respectively, by chemotherapy throughout an 8-year follow-up period. No differences were noted in age groups regarding the outcome (19). These studies have demonstrated the benefit of adjuvant chemotherapy (AC and CMF in particular) even for early-stage node-negative breast cancers.

In the present study, despite a low event rate, on univariate analysis we found that the adjuvant chemotherapy had a positive impact on 2 subgroups; HER-2-negative and grade 2, which was statistically significant (p: 0.045, and p: 0.033, respectively). The general group did not exhibit a statistical significance although it displayed better numerical results (p: 0.13). Regarding the Grade 3 patient group, however, the analysis did not show a statistically significant difference because of a small sample size, despite better numerical results. In addition, although the triple-negative group presented significant results, the small sample size made it difficult to interpret the results. Some studies demonstrated the prognostic importance of the histological grade in patients with node-negative breast carcinomas (20-22) yet others did not report such a correlation (23,24). Another study reported no statistically significant difference in patients with node negative breast cancer when compared with HER-2 negative and with HER-2 positive groups which was numerically worse for overall survival while statistically significant difference for DFS and breast cancer-specific survival in favor HER2 overexpression (25).

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

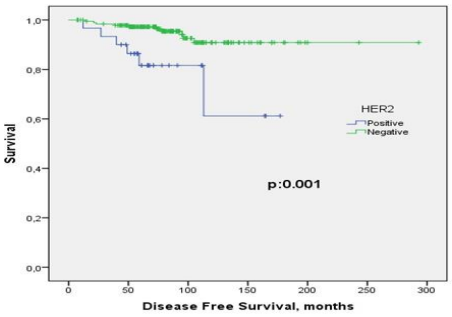


Figure 1a. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to HER2 status: HER2-negative and HER2-positive

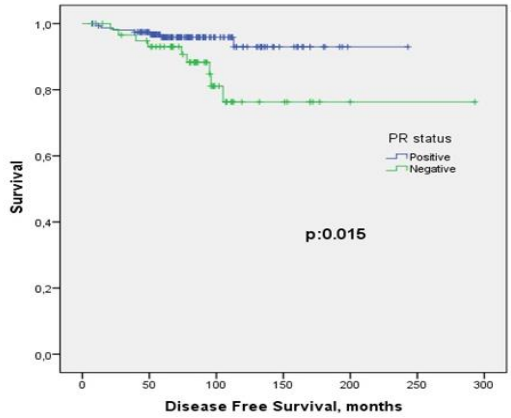


Figure 1b. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to PR status: PR-negative and PR-positive

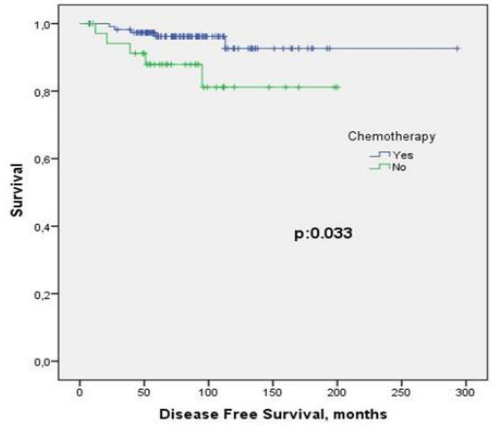


Figure 2. Kaplan-Meier plot of disease-free survival for patients with T1cN0 breast tumors according to grade 2 group treated with adjuvant chemotherapy

The multivariate analysis conducted as part of the present study found HER-2 and PR status as a prognostic factor (p:0.007 and p:0.043). The frequency of HER2 over-expression or amplification in our series was 13.8% which was similar to the HER-2 rates reported by other studies in T1 tumors (26). The majority of studies examining HER2 in the context of node-positive breast cancer have showed HER2 to be associated with poor prognosis (27-36). However, studies conducted on node-negative breast cancers have reported conflicting results (27-33, 35-40). The majority of those studies have limitations including a small sample size, non-homogeneous adjuvant systemic therapy and cut-offs for demonstrating HER2 overexpression. In one of the larger initial series of 453 node-negative breast cancers, analyzed by the Intergroup Study 0011, HER2 was not associated with a poor outcome (41). Other retrospective studies have shown that HER2-positivity is a powerful factor for poor prognosis in patients with pT1a/pT1bN0 tumors (15,16, 42-44). In a study including 852 patients with stage I breast cancer from Finland, of whom only 5% received adjuvant systemic therapy, HER2 amplification was associated with an inferior DFS (16). In the literature search, there was not any study in T1c tumors which was investigating the direct effect of PR. However, PR negativity may lead to hormonotherapy resistance in breast cancer which could decrease survival in this group of patients. In a study, lack of PR expression as well as HER-2 overexpression are both related with aggressive tumour features. But the prognostic importance of PR status on the risk of recurrence in breast cancer patients treated with hormonotherapy is stronger. In this study, lack of PR expression and HER-2 overexpression demonstrated a significant association with shorter DFS and as compared to HER-2, PR status showed a much stronger association with DFS (45). There were also similar results in another study which showed that both HER-2 overexpression and PR negativity is a marker of tamoxifen resistance in the first 3 years after primary treatment (46).

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

For most of the early stage invasive breast cancer women, hormonal and/or cytotoxic chemotherapies are recommended as adjuvant treatment. The decision on the administration of adjuvant treatment should be based on the predicted sensitivity towards particular treatment types, the benefit from their use, and an individual's risk of relapse. The final decision should also take into account the axillary nodal status, age, tumor size, tumor grade, HER-2 status, hormone receptor status, proliferation index, histological tumor type and general health status, comorbidities, and preferences. (47). However, most patients with a node-negative disease who receive chemotherapy will not benefit from it because they would not continue to develop a recurrence even without such treatment, which also questions the necessity of performing the Oncotype Dx testing in T1N0 tumors.

Our study is a retrospective analysis with limited number of patients that may carry biases. Therefore, in some subgroup analysis we could not make a clear assessment because of small patient numbers with low statistical power. New prognostic and predictive tests are needed to better individualize the therapy and confine the systemic treatment, especially the cytotoxic chemotherapy, to those patients who are most likely to benefit (48,49). Nevertheless, our findings imply that PR and HER-2 statuses had prognostic significance and adjuvant chemotherapy may offer a DFS advantage in some subgroups of T1c tumors. This is particularly the case for ER-positive, Grade 2 and HER-2-negative tumors.

Acknowledgements

We have not disclosure of potential conflicts of interest. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Disclosure Statement

No financial disclosures were reported by the authors of this paper.

Author Contributions

U. Oflazoglu conceived paper, oversaw data collection, conducted data analysis, wrote manuscript and approved final version. H. Taskaynatan participated in study design, data analysis and interpretation, critically revised manuscript and approved final version. O. Unal participated in study design, data analysis, and interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. U. Varol participated in study design, interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. A. Alacacioglu participated in study design and interpretation of data; critically revised manuscript and approved final version. Y. Kucukzeybek participated in study design and interpretation of data; critically revised manuscript and approved final version. T Salman participated in study design and interpretation of data, critically revised manuscript and approved final version. M.O. Tarhan participated in data interpretation and revision of manuscript, and approved final version. The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT: The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch. Surg., *131:* 301–308, 1996.
2. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN,et al: Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. J Clin Oncol 25:4952-4960, 2007.
3. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L.: Insights into breast cancer screening of younger women: Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Cancer 72:1449-1456, 1993.
4. Tabár L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW, Kitchin RM. Breast cancer treatment and natural history: New insights from results of screening. Lancet 339:412-414, 1992.
5. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al: Clinical relevance of HER2

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol 27: 5693-5699, 2009.

6. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al: Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. Cancer 117:5461- 5468, 2011.

7. Wong FY, Yip CS, Chua ET: Implications of HER2 amplification in small, node-negative breast cancers: Do Asians differ? World J Surg 36:287-294, 2012.

8. Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS Jr.: Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer diagnosis in Vermont, 1975-1999. Cancer 94:2160-2168, 2002.

9. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 101:3-27, 2004.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.

11. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D, Legault-Poisson S, Wickerham DL, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with nodenegative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. New Engl J Med. 320:473–478, 1989.

12. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptornegative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. J Clin Oncol. 14:1982–1992, 1996.

13. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER,, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol. 19:931–942, 2001.

14. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol. 12:888–894, 1994.

15. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol. 27:5700–5706, 2009.

16. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V,et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. Clin Cancer Res. 9:923–930, 2003.

17. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet, 379: 432–444,2012.

18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 352:930–42,1998.

19. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. Treatment of axillary lymph node negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. J Natl Cancer Inst. 96:1823–1831,2004.

20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al., "Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma," Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 19, pp.3153–3158, 2008.,

21. S. Frkovic-Grazio andM. Bracko, "Long termprognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1n0m0) breast carcinoma," Journal of Clinical Pathology, vol. 55, no. 2, pp. 88–92, 2002.

22. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. "The prognosis of small primary breast cancers," European Journal of Cancer, vol. 35, no. 6, pp. 908–912, 1999.

23. L. Tab´ar, H. H. Chen, and S. W. Duffy, "A novel method forprediction of long-termoutcome of women withT1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study," The Lancet, vol. 355, no. 9202, pp. 429–433, 2000.

24. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Macmillan RD, Wilson AR, Ellis IO. "Is the presence of mammographic comedo calcification really a prognostic factor for smallscreen-detected invasive breast cancers?" Clinical Radiology, vol. 58, no. 1, pp. 54–62, 2003.

25. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al: " Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers" Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 35, pp. 5697-5704, 2008.

26. Rom J, Schumacher C[2], Gluz O[3], Höfler J[4], Eidt S[5], Domschke C[1], et al:- Association of HER2 Overexpression and Prognosis in Small (T1N0)

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Primary Breast Cancers-, Breast Care; 8:208–214, 2013.

27. Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury JR, Cairns J, Gullick WJ, et al: Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. Cancer Res 49:2087-2090, 1989.

28. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 244:707-712, 1989.

29. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Yamamoto H et al: Correlation between long term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplfication units: Hst-1/int2 and c-erbB2/ear 1. Cancer Res 49:3104-3108, 1989.

30. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL.: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 7:1120-1128, 1989.

31. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al: HER-2/neu amplification predicts poor survival in node positive breast cancer. Cancer Res 50:4332-4337, 1990.

32. Lovekin C, Ellis IO, Locker A, Robertson JF, Bell J, Nicholson R et al: C-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. Br J Cancer 63:439-443, 1991.

33. Thor AD, Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, Skates SJ, Yin S, et al: Analysis of c-erbB-2 expression in breast carcinomas with clinical follow-up. Cancer Res 49:7147- 7152, 1989.

34. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al: The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. Br J Cancer 63:447-450, 1991.

35. Anbazhagan R, Gelber RD, Bettelheim R, Goldhirsch A, Gusterson BA.: Association of c-erbB-2 expression and S-phase fraction in prognosis of node positive breast cancer. Ann Oncol 2:47-53, 1991.

36. O'Reilly SM, Barnes DM, Camplejohn RS, Bartkova J, Gregory WM, Richards MA.: The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 63:444-446, 1991.

37. Ro JS[1], el-Naggar A, Ro JY, Blick M, Frye D, Fraschini G, et al: C-erbB-2 amplification in node negative breast cancer. Cancer Res 49:6941-6944, 1989.

38. Richner J[1], Gerber HA, Locher GW, Goldhirsch A, Gelber RD, Gullick WJ, et al: C-erbB-2 protein expression in node negative breast cancer. Ann Oncol 1:263-268, 1990.

39. Dykins R[1], Corbett IP, Henry JA, Wright C, Yuan J, Hennessy C, et al: Long term survival in breast cancer related to overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: Immunohistochemical study using the monoclonal antibody NCL-CB11. J Pathol 161:358A, 1990 (abstr).

40. Paterson MC[1], Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N, et al: Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node negative breast cancer. Cancer Res 51:556-567, 1991.

41. D C Allred, G M Clark, A K Tandon, R Molina, D C Tormey, C K Osborne, *et al: HER-2/neu in node negative breast cancer: Prognostic significance of over-expression influenced by the presence of in situ carcinoma.* J Clin Oncol 10:599-*605*, 1992.

42. Colleoni M[1], Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, et al: Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. Ann Oncol. 15:1633–9,2004.

43. Albert JM[1], Gonzalez-Angulo AM, Guray M, Sahin A, Strom EA, Tereffe W, et al: Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77:1296–302, 2010.

44. Park YH[1], Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ,et al: A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? Breast Cancer Res Treat. 119:653–61, 2010.

45. Ponzone R[1], Montemurro F, Maggiorotto F, Robba C, Gregori D, Jacomuzzi ME, et al: "Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to PR and HER-2 status in early breast cancer" Annals of Oncology 17: 1631–1636, 2006

46. Tovey S[1], Dunne B, Witton CJ, Forsyth A, Cooke TG, Bartlett JM. : Can molecular markers predict when to implement treatment with aromatase inhibitors in invasive breast cancer? Clin Cancer Res 2005; 11: 4835–4842

47. J. A. Bowersox, "National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer," Journal of the National Cancer Institute, vol. 93, no.13, pp. 979–989, 2001.

48. Habel LA[1], Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al., "A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymp node-negative patients," Breast Cancer Research, vol. 8, no. 3, article no. R25, 2006.

49. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al., "Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer," Journal of Clinical Oncology, vol. 24, no. 23, pp. 3726–3734, 2006.

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /izmir 35330 İzmir - Türkiye
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effects of Concomitant Giardia intestinalis Infection on Acute Gastrointestinal Toxicity in Rats Undergoing Pelvic Irradiation

Pelvik Radyoterapi Uygulanılan Sıçanlarda Akut Gastointestinal Toksisite Üzerine Giardi İntestinalis Enfeksiyonunun Etkileri

Zümrüt DOĞAN[1], Özlem Makbule AYCAN-KAYA[2], Ebru ELİBOL[3], Nigar VARDI[4], Haldun Şükrü ERKAL[5]

[1] Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adiyaman, TURKEY
[2] Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Department of Parasitology, Hatay, TURKEY
[3] Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology, Adiyaman,TURKEY
[4] Inonu University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology, Malatya, TURKEY
[5] Sakarya University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology, Sakarya, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 29.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.58966

ÖZET

GİRİŞ: Servikal, endometrial, mesane ve prostat gibi pelvik kanserin farklı türleri normalde ya sadece radikal radyoterapi ile yada cerrahi ve kemoterapi birlikte kombinasyon halinde tedavi edilebilir. Bu çalışmanın amacı, pelvik radyasyona maruz kalan sıçanlarda eşzamanlı *Giardia intestinalis* enfeksiyonunun akut gastrointestinal toksisite üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

METOD: Çalışma grubu, 250 g ağırlığa sahip kırk adet 6 aylık dişi Wistar sıçandan oluşmaktadır. Sıçanlar, herbir grupta 10 adet sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Çalışma grupları; Grup 1, *Giardia intestinalis* ile enfekte olmayan ve radyoterapi almayan sıçanlar, Grup 2, radyoterapi almamış, ancak *Giardia intestinalis* ile enfekte olan sıçanlar, Grup 3, *Giardia intestinalis* ile enfekte olmamış fakat radyoterapi almış sıçanlar, Grup 4'te hem *Giardia intestinalis* ile enfekte olan hemde radyoterapi alan sıçanlardan oluşmaktadır. Radyasyon bittikten sonraki gün, hayvan vücut ağırlıkları kayıtedildi ve dışkılama sıklığı hesaplandı. Ratlar perfore edilerek sakrifiye edildi, ince bağırsak dokuları histolojik inceleme için alındı.

SONUÇ: Işık mikroskopik incelemesinin sonucu olarak, grup 3 ve 4 'te villus kısalması, yüzeyel epitelinde atrofi, kriptalarda kayıp gibi mukozal hasarlar ve goblet sayısında azalma tespit edildi.

TARTIŞMA: Bu çalışmanın bir sonucu olarak, *Giardia intestinalis* enfeksiyonu ile eşzamanlı olarak pelvik radyoterapi uygulanması sıçanlarda akut gastrointestinal toksisiteyi arttırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Giardia intestinalis, Pelvik radyoterapi, Sıçan, İnce bağırsak toksisitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Different types of pelvic cancer, such as cervical, endometrial, bladder and prostate, are normally treated by radical radiotherapy, which can be used both alone or in combination with surgery and/or chemotherapy. The aim of this study is to assess the effects of concomitant *Giardia intestinalis* infection on acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation.

METHODS: The study group consisted of forty female 6-month-old Wistar rats with the weight of 250 g. The rats were divided into four groups containing ten rats in each group. The study groups are as follows: Group 1 contained rats not infected with *Giardia intestinalis* and not irradiated, Group 2 contained rats infected with *Giardia intestinalis* but not irradiated, Group 3 contained rats not infected with *Giardia intestinalis* but irradiated, Group 4 contained rats infected with *Giardia intestinalis* and radiated. For the day after the end of radiation, the number of stool pellets was counted, and the operation of weighing rats was performed, and they were sacrificed the following day. The intestinal tissues were taken for histological evaluation.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: A mucosal damage, such as villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, as well as a decrease in the number of goblet cells of the group 3 and 4, was detected as a result of the light microscopic examination.
CONCLUSION: As a result of the present study, the fact that concomitant *Giardia intestinalis* infection aggravates acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation has been verified.
Keywords: Giardia intestinalis, Pelvic irradiation, Rat, Small intestine Toxicity.

INTRODUCTION

Different types of pelvic cancer, such as cervical, endometrial, bladder and prostate, are normally treated by radical radiotherapy, which can be used both alone or in combination with surgery and/or chemotherapy (1). An increase in the number of people who recover from cancer has been observed in the last 30 years, and it increased 3-fold (2). Nevertheless, cancer treatment has a number of chronic physical consequences that have a negative impact on the life quality of 20-25% individuals who survive cancer (3). However, continuous enhancements have been recently observed in the outcomes from pelvic malignancy due to the presentation of new radiotherapy or combination of chemotherapy and radiation therapy (4).

The effects of radiotherapy on certain complex neurological, hormonal, muscular, immune, and enzyme functions of the human gastrointestinal tract have been examined by a number of researchers. However, definitive studies are quite limited. Attenuating chronic side effects were reported at the most in patients to which radiotherapy alone or in conjunction with other therapies was applied for the treatment of pelvic cancer (5). Gastrointestinal symptoms are regarded to be chronic physical side effects most frequently encountered, and their impact on daily activity is the greatest (6).

There is a risk of complications to normal tissues located around the tumour as a result of radical radiotherapy applied to pelvic cancers (7). Most of the information concerning the cellular and molecular reaction of the gastrointestinal tract to radiation therapy was obtained from experiments carried out on animals. A sequela of events, in which oedema develops into an inflammatory, generally mucosal, reaction that expands to the submucosa in the future, is indicated by the data that are available in the literature (5). Radiation damages the DNA content of the cells that are dividing in an active way, and therefore, causes its therapeutic effect. However, not only affected malignant cells but also adjacent normal tissues may be damaged as a result of radiation. In general, adverse effects develop secondarily to fibrosis and progressive endarteritis occurring in submucosal and muscular tissues that are poorly oxygenated, and this may cause further tissue scarring accordingly (8).

In case the adverse effects of radiation emerge within 90 days of treatment, they are defined as acute. There is a relation of acute effects with the upregulation of inflammatory mediators, fibrotic cytokines, coagulation cascade activation, and vascular damage (9). However, the late effects of radiation may develop months or even years after the completion of the treatment, and their symptoms may be mild or severe, selflimiting, or progressive, and their development may be gradual or sudden. There is a tendency of late effects to occur in tissues in which a slow turnover of cells is observed. Despite the diverse pathology of the lesions they contain fibrosis, necrosis, atrophy, and vascular injury (9). In the acute phase of radiation therapy, a small-bowel bacterial overgrowth is observed in 25% of patients. During the chronic setting, radiation therapy leads to motility changes which are the main reason for this overgrowth17—especially that of gram-negative bacilli, which may lead to different gastrointestinal symptoms observed in 4–45% of patients (10).

The potential risk of late intestinal damage increases to a significant extent during the application of radiotherapy in patients in which increased acute toxicity and diarrhea are observed (11). The most frequently encountered enteric protozoan pathogens that have an impact on humans play an important role in morbidity, particularly in developing countries. These pathogens lead to continuous diarrhea and enteritis and, therefore, damage the small intestine at first (12).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The small intestine is infected by a flagellated unicellular parasite, known as *Giardia intestinalis*, which leads to watery diarrhea (13). Both humans and livestock are infected by this parasite. Furthermore, it is believed that some genetic variants of *Giardia intestinalis* have zoonotic potential (14). This parasite, which is considered to be the main reason for protozoan diarrhea, is encountered around the world. The range of clinical symptoms is quite rich, and it includes both nonsymptomatic infections and acute and chronic diarrheal diseases. The attachment of *Giardia* trophozoites to the epithelium of the upper part of the small intestine occurs at the acute phase of the infection, and a number of events, such as the disruption of epithelial barrier function, diffuse shortening of brush border microvilli, small intestinal malabsorption and maldigestion, chloride hypersecretion, and increased rates of small intestinal transit, and finally diarrhea, is induced (15,16).

The development of bacterial overgrowth in the small intestine has been caused by changed gastrointestinal motility (17). Bacterial overgrowth has a wide range of clinical symptoms, among which mild abdominal discomfort, bloating, diarrhea, as well as frank malabsorption with weight loss and nutritional deficiencies take place (18). In a study conducted by Roland et al. (2015), they examined and defined a relation between small intestinal transit time and increased bacterial colonization in the small intestine (19).

Transcriptional changes occurring under various stress conditions in *Giardia* have been examined in a number of studies conducted recently (20-25). Nevertheless, no study that evaluates Giardia infection following the application of UV radiation histologically has been encountered in the literature. Accordingly, in this study, it was aimed to assess the prevalence and violence of the effects of concomitant *Giardia intestinalis* infection on acute gastrointestinal toxicity in rats that have undergone pelvic irradiation.

MATERIALS and METHODS

Experimental Design and Study Protocol

The study group consisted of forty 6-month-old Wistar rats, the average weight of which was 250g. The rats were divided into four groups containing 10 rats in each group as follows (n=10 in each group): Group 1 consisted of the rats not infected with *Giardia intestinalis* and not irradiated, Group 2 consisted of the rats infected with *Giardia intestinalis* but not irradiated, Group 3 consisted of the rats not infected with *Giardia intestinalis* but irradiated, Group 4 consisted of the rats infected with *Giardia intestinalis* and irradiated. Harvesting of *Giardia intestinalis* cysts was performed from stool samples for the rats in Group 2 and Group 4. Afterwards, they were processed with water and sucrose and administered via oral gavage. At the same time, the rats in Group 3 and Group 4 were given anesthesia and irradiated with a Cobalt-60 unit through parallel opposed pelvic portals with the use of five fractions of 5 Gy on five successive days, since the first week after oral gavage. For the day after the end of irradiation, stool pellets were counted, and the operation of weighing the rats was performed, and they were sacrificed the following day. For the purpose of histological assessment in regard to the overall intestinal damage score, the intestinal transit time was measured and intestinal tissue samples were obtained.

The rats were kept in cages separately from each other in a quarantine room, in which both light and temperature were controlled, and given standard chow and water ad libitum. The Experiment Animals Research and Application Center of Inönü University provided the rats that were used in this study (Malatya, Turkey), and the Animal Ethics Committee of Inönü University approved the study protocol on animals.

The formation technique of parasitic infection

The isolation of *Giardia intestinalis* cysts was performed with the technique developed by Buchel et al. (1991) (26). At first, stool samples containing a lot of *Giardia intestinalis* cysts were diluted in tap water at the rate of 1:10. Afterwards, they were homogenized and filtered. Following this, we added 0.75M sucrose solution into 3 ml of the diluted stool suspension and centrifuged the obtained mixture at 1500 rpm for 15 minutes. Then, a Pasteur pipette was used to collect cysts at the water/sucrose interphase. The cysts that had been collected at the previous stage were diluted in saline and, afterwards, centrifuged for the period 5 minutes. Following this, the

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

obtained pellet was dispersed into 0.75 M sucrose, and the application of sucrose gradient was performed. The dilution operation of the cysts collected was repeated. After this, they were washed 3 times. The rats in groups 1 and 4 were given the obtained solution orally by gavage. Parasitic infections were observed in the period between 7-14 days. The assessment of the presence of parasitic infection in the stool specimen was performed using light microscopy.

The application method of radiation

In order to perform radiation therapy to the rats in groups 3 and 4, the front and back pelvic regions were used. For the purpose of external irradiation, 5 Gy (for each fraction) was applied as an average dose, and a Cobalt-60 teletherapy unit was used for the 5-day period. Therefore, the rats were given a 25 Gy dose of irradiation in total in 5 fractions. Before the application of every radiation fraction, the animals were given anesthesia with ketamine (80 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). Following this, the animals were fixed in the head and limbs, and clinical applications were considered on performing irradiation.

Light microscopic examination

We fixed the intestine tissue in 10% neutral buffered formalin and then put it in paraffin. Tissue sections were cut at 5 µm, mounted on slides, and then their staining with hematoxylin-eosin (H-E) and periodic acid Schiff (PAS) was performed. A Leica DFC280 light microscope was used to examine the sections.

Alterations in the epithelium, such as vacuolization, atrophy, and desquamation, crypt loss, decreased number of crypt cells, capillary hemorrhage and depletion of goblet cell are classified as an intestinal injury. The following scores were assigned for each criterium: 0 none, 1 mild, 2 moderate and 3 severe, and the highest score was found to be 15. In addition to the measurement of mucosal thickness performed from the base of the lamina muscularis mucosa to the villus tip, the measurements of villus height performed from the base to the tip of the villus and crypt depth were made with Leica Q Win and Image Analysis system (Leica Microsystem Imaging Solution Ltd, Cambridge, UK). The measurements of ten separate microscopic fields for all samples were performed using X20 objective per rats. Table 1 contains the findings obtained as a result of morphometric measurements and histological scores.

Body Weight and Gastrointestinal Assessment

At the end of the third day, the evaluation of the results obtained in this study was made following radiation therapy. After the completion of the experiment, tracking of the weight of the experimental animals was performed. The method developed by Berrak Yeğen (2005) was used for counting stool pellets in each group of animals (27). Furthermore, after the rats had been sacrificed, the method developed by Qin et al (2003) was used for the measurement of intestinal transit time with the Evans Blue (28). Also, the preparation of histological slides was performed, and the damage to the mucosa was assessed.

Statistical analysis

A computer program (SPSS 15.0) was used for statistical analysis. The measurement in each group was compared using one-way ANOVA test related to the normality of distribution of variables, post-hoc tests Tukey. Values of $p<0.05$ were considered significant. All results were expressed as means ±standart deviation (SD).

RESULTS

Intestinal measurement results

It was observed that significantly increased intestinal transit time in the group 4 compared with group1,2 and 3 ($p<0.001$). Additionally there was significantly difference between group 1 with other groups compared in terms of intestinal transit time ($p<0.001$). İntestinal transit time was increased in all groups compared to the control group. But there was no significantly difference between group 2 and 3 ($p>0.005$)(Figure 1A). On the other hand, there was highly significant increase compared with group 4 and other groups in terms of stool pellets. Amount of the stool pellets in group 4 was highly significant increased in comparison with the other groups ($p<0.001$). But there is no significantly difference between group 1 with 2 and group 1 with 3 and group 2 with 3 compared with each other, respectively ($p>0.005$)(Figure 1B). When the weight loss evaluated, there was significantly difference between group 1 with other groups ($p<0.001$). It was observed that significantly increased weight loss in the group

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

2,3 and 4 compared with group1 ($p<0.001$). But no significant differences were observed between group 2 with 3 and group 3 with 4 ($p>0.005$) (Figure 1C).

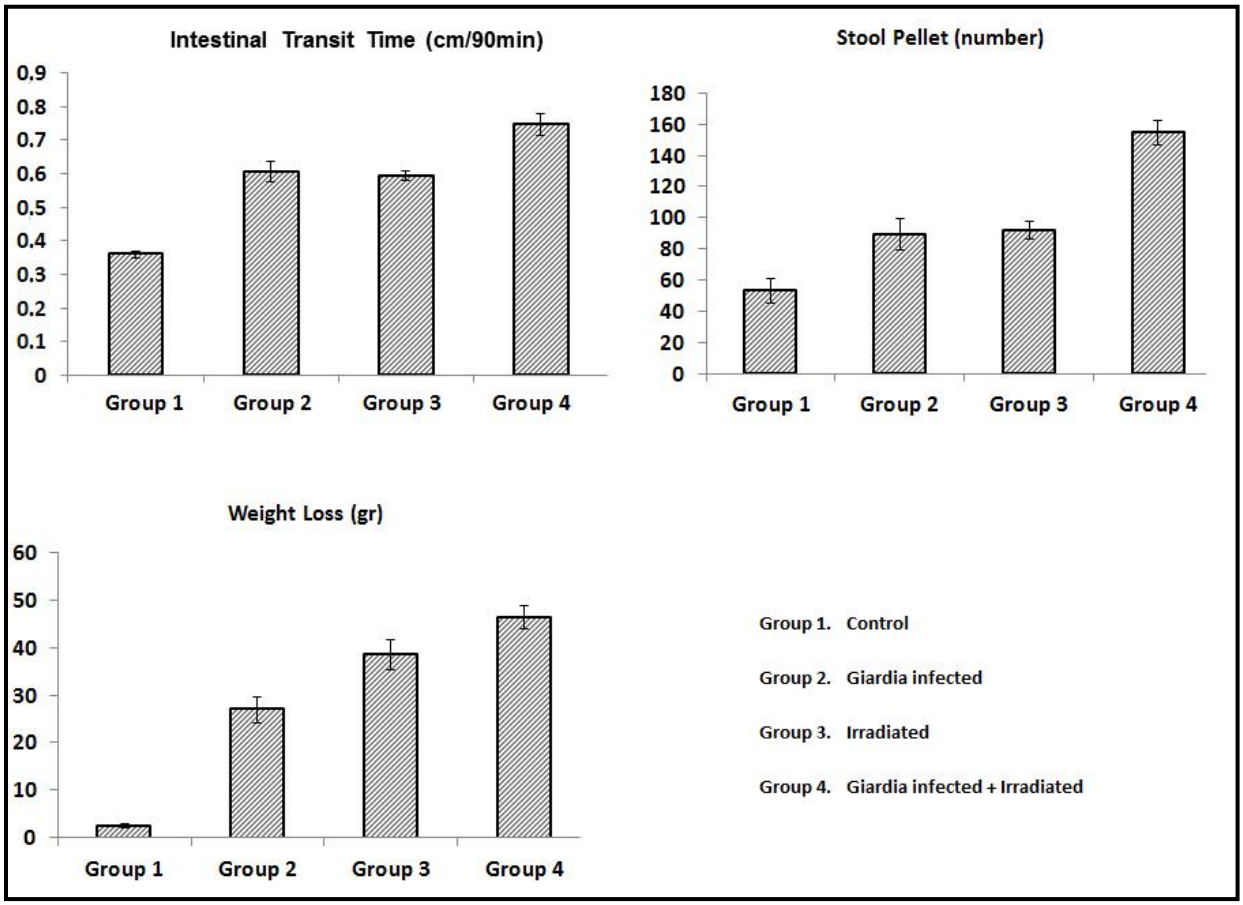


Figure 1 A, Transit time of intestine was no significant differences in between group 2, 3 and 4 ($p>0.005$). But transit time was significantly increase in group 2, 3 and 4 compared to group 1($p<0.001$). **B,** Amount of stool pellets were significantly increase group 2, 3 and 4 compared group1 ($p<0.001$). **C,** No significant difference in body weight of rats before operation was detected among group 1, 2, 3 and 4 ($p>0.005$). After operation weight loss in group 3 and 4 were significantly higher than the other groups ($p<0.001$).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

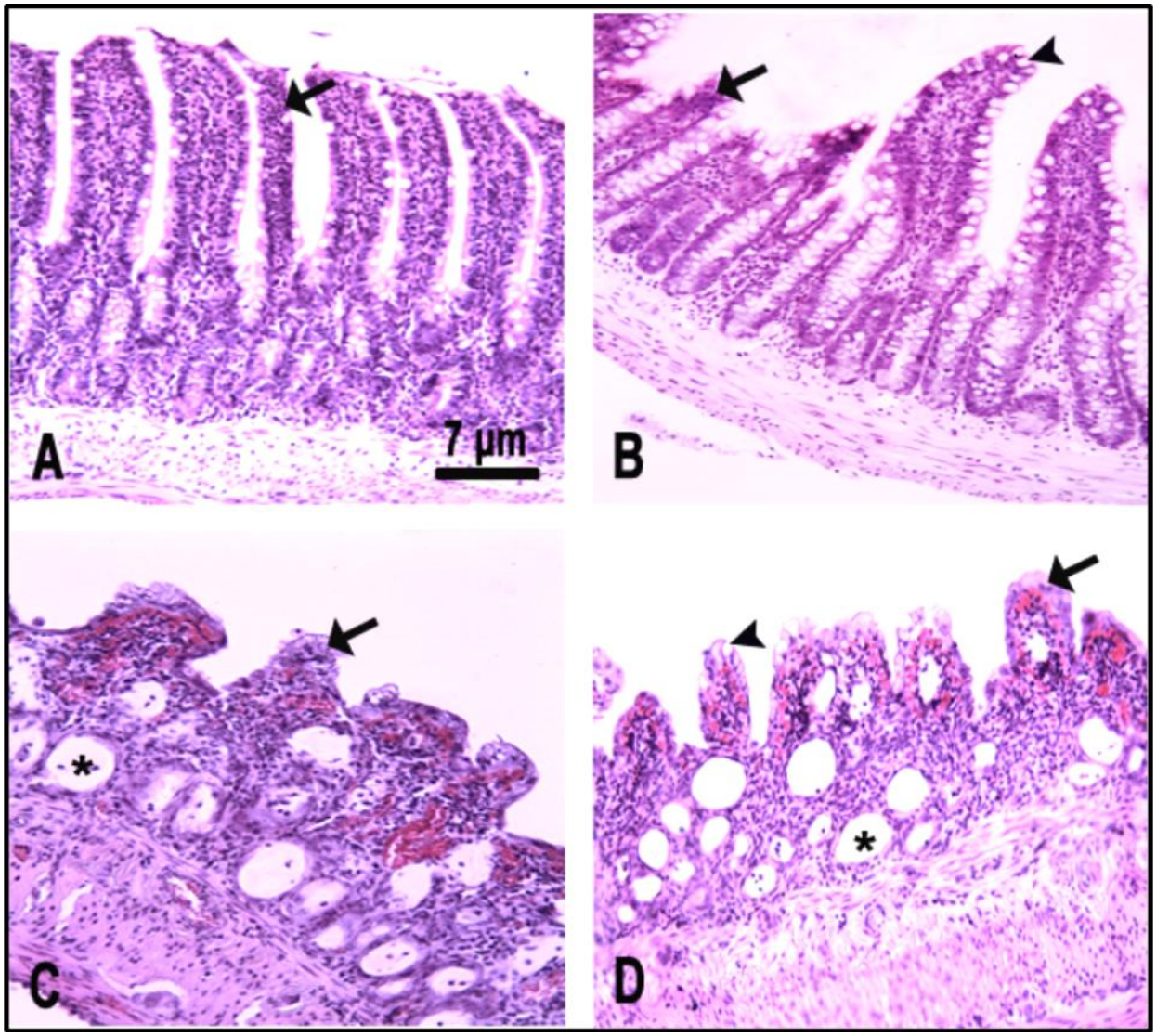


Figure 2. A; Histological appearance was normal in group 1 (control) (villus and crypts are normal), **B;** Intestinal damage was mild in group 2 (giardia infected), **C;** Histopathologic changes were evident in group 3 (irradiated group). Villus shortening, vacuolization and atrophy of surface epithelium, crypt loss, capillary hemorrhage and decrease number of goblet cells were observed, **D;** In group 4 (giardia infected+ irradiated) a high histologic damage score was determined in the histological sections (13±0.7). Villus shortening, atrophy, vacoulization and desquamation of surface epithelium, crypt loss, structural changes of the crypts and capillary hemorrhage and a decreased number of goblet cells were more pronounced compared to those in the group 3. (**arrow;** villus, **arrow head;** goblet cell, **asterisk;** vacuolization, **H&E** stain, **X60** magnification).

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

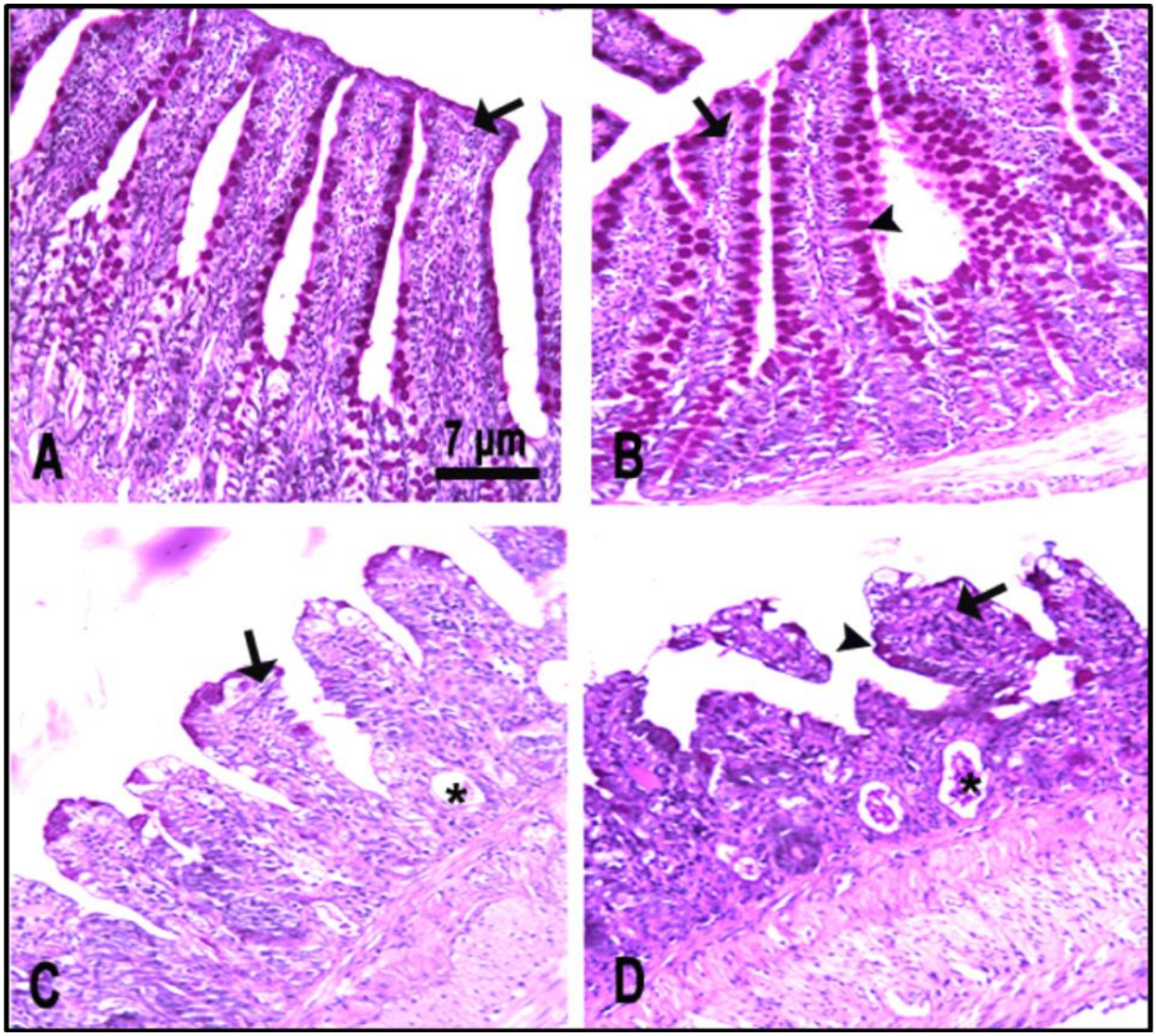


Figure 3.A; Goblet cells were detected as violet in PAS reaction in group 1 (control), **B;** The most prominent finding was intensity of the goblet cells in group 2 (giardia infected), **C;** Goblet cells aren't visible except of villus tips in group 3 (irradiated), **D;** Goblet cell depletion is seen. The secretion of goblet cells and degenerated crypt cell are visible in the lumens of crypt in group 4 (parasite infected+ irradiated). Due to the application of radiation, intestinal damage was more pronounced in group 3 and 4 compared to other groups. (**arrow;** villus, **arrow head;** goblet cell, **asterisk;** vacuolization, **PAS** stain, **X60** magnification).

Histopathological results

Figure 2 and 3 present a summary of histopathological results for each group. In order to examine the histoarchitecture of the intestinal mucosa, the observation of the intestinal sections stained with haematoxylin and eosin (H&E) was performed using a light microscope at 10x magnifications. Moreover, the evaluation of goblet cells population was made using periodic acid shift (PAS) staining. Normal histoarchitecture was observed in the sections of the control group. Staining mucus and the characteristic violet of PAS-stained mucus in obvious goblet cells were observed in the histological slides. In the control group, goblet cell density was observed to be normal in comparison to other experimental groups. Furthermore, the rats in the control group have the normal crypt and a regular villous architecture (Fig 2A-3A). Group 2 infected with *Giardia intestinalis* had a higher goblet cells density compared to the other groups.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Moreover, mild intestinal injury caused by parasite infection was observed in group 2 (Fig 2B-3B). Regarding histopathologic structure, significant differences were observed in group 3 in comparison to groups 1 and 2. In the group 3, a mucosal damage, such as villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, as well as a decrease in the number of goblet cells was detected as a result of the light microscopic examination (Fig 2C-3C). A high intestinal injury was observed in group 4 in comparison to group 3 (Fig 2D-3D).

DISCUSSION

A number of pelvic malignancies are generally treated with the use of radiotherapy (RT). Radiation therapy has a lot of benefits, however, it has a number of adverse effects, such as toxicity, observed in many patients and caused by the impact of the radiation on the small and large intestine (29). To date, a lot of effort was put in trying to develop enhanced methods of radiation. Nevertheless, in the studies performed recently, severe late effects have been confirmed in patients undergoing pelvic radiation therapy. The gastrointestinal problem is among them (30,31).

Acute small intestine damage, the characteristics of which are the increased apoptosis of crypt epithelial cells and lymphocyte infiltration of the underlying tissue, occurred as a result of radiation (32). The acute diarrhea was caused by inflammatory alterations by various mechanisms, among which the increased gastrointestinal motility, reduced bile acid reabsorption, and the impaired maturation and depletion of villi with denudation of the mucosa took place (33). In the comparison of the groups, a significant negative impact that radiation therapy has on the histologic structure of the intestine was demonstrated as a result of this study. In the assessment of histologic tissues, no negative effect was detected in the control group, however, severe negative effects were observed in the groups to which radiation was applied. Villus shortening, atrophy of surface epithelium, crypt loss, and a decrease in the number of goblet cells are among these adverse effects.

The enhancement of patient response and survival was focused on in the oncology studies performed in the last few decades. As a result, the effects of cancer treatment in the long term have not been considered enough. It is irrational to anticipate that oncologists will have the skill to deal with all adverse effects that cancer treatment has. Nevertheless, since the efficiency of cancer treatment is gradually improved and survival of many cancer patients in the long term is ensured nowadays, oncologists can determine problems caused by cancer treatment in the long term and, therefore, improve the life quality of patients (5).

The reaction to the radiation of ultraviolet light (UV) is considered to be a characteristic stressor to the intestinal protozoan parasite *Giardia intestinalis* (14). Reactive oxygen species (ROS), which may alter the structure of membrane and proteins, can be generated as a result of UV radiation of cells (34). Alterations in goblet cell response and mucin generation occur in various intestinal infections, the causes of which are parasites, bacteria, and viruses. In some infections caused by parasites, hyperplasia of mucin-secreting goblet cells has been detected (35). Moreover, some intestinal protozoan parasites can generate a number of enzymes that degrade mucin and may take part in degrading host mucins and, therefore, help to penetrate the host mucus barrier (36). As a result of the histologic analysis conducted in this study, an increase in the density of the goblet cells in intestinal mucosa was detected in group infected with Giardia intestinalis. Differently from the group infected with Giardia intestinalis, a decrease in the number of goblet cells was detected in the group to which radiation was administered. Furthermore, a score of histologic injury, such as villus shortening, atrophy, vacuolization and desquamation of surface epithelium, crypt loss, alterations in the structure of the crypts and capillary hemorrhage, was found to be high in the histological sections of this group in comparison to other groups in this study. That the application of radiation increases adverse effects on the intestinal tissue, particularly, in the presence of giardia intestinalis, has been confirmed by histologic analysis conducted in detail in the present study.

In a study conducted by Deselliers et al. (1997), they defined an increase in the rate

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

of gastrointestinal transit time caused by *Giardia intestinalis* infection (37). Similar findings were obtained in this study as well. The transit time results obtained in this study demonstrated a significant increase in groups 2, 3 and 4 in comparison to the rats in the control group, i.e. group 1. An increase in transit time was found to be similar in a number of other models of intestinal parasitism, for instance, the Trichinella spiralis and Nippostron gylus brasiliensis infections, and the Yersinia enterocolitica model of bacterial enteritis (37). Furthermore, in this study, an increase in the weight loss was observed in the rats in the experimental group in comparison to the rats in the control group. In addition to this, the number of stool pellets was found to be significantly higher in groups 2,3 and 4 than in the control group in the present study which was justified bu the histological images.

The results of this study demonstrate that *Giardia intestinalis* and radiation cause significant changes in the gastrointestinal system. In this study, an increase in the intestinal tissue damage has been observed, particularly in group 4. According to these results, the damage was also observed in the intestinal transit system, weight and stool pellets. Moreover, infection was determined to be the reason for softness and unpleasant smell in the stool specimen.

Gastrointestinal manifestations with a negative impact on the life quality may be encountered more frequently at least 1 year following pelvic radiation therapy, than is widely known (7). Hidden diseases and chemotherapy are among the causes of c*ancer patients' being under risk, and therefore, such patients are significantly affected by various bacterial and fungal infections. At the same time, it should be taken into account that all cancer patients that have infections need special attention. Because of chemotherapy regimes developed recently, the algorithms that are created by experts and societies in this area have to be combined with the local institutional patterns, as well as the pattern of the immunosuppression.* It is believed that, depending on these results, an assessment of medications may convincingly evaluate its capacity to diminish gastrointestinal complication of radiation therapy. According to the opinion of patients, advice given by doctors and alternative practitioners was equitably useful.

CONCLUSION

Many studies have investigated the effects of irridation, and researchers have explored potential associations between the effect of exposure to irridation and the functioning of the digestive system. Irradation emitted from cell cause biological damage in a number of organs, including intestine. Our findings indicate a significant damage in intestinal mucosa. A solution must now be found to the deleterious effects of irradiation. Animal studies should also focus on the potential effects of irradiation exposure.

Acknowledgements
The authors would like to thank those people who contributed to the analysis of samples.

Declaration of interest
The authors declare that they have no conflict of interest related to the content of this manuscript, including employment or personal financial interests.

REFERANSLAR

1. Abayomi JC, Kirwan J, Hackett AF. Coping mechanisms used by women in an attempt to avoid symptoms of chronic radiation enteritis. J Hum Nutr Diet. 2009;22:310-316.
2. Henson CC, Davidson SE, Lalji A, Symonds RP, Swindell R, Andreyev HJN. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a national survey of gastroenterologists. Support Care Cancer. 2012;20:2129-2139.
3. Andreyev HJN, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, Pennert K, Lindsay JO. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. Lancet. 2014;382:2084-2092.
4. Thomas G. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. Semin Radiat Oncol. 2000;10:44–50.
5. Andreyev HJN. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. Lancet oncol. 2007;8:1007-1017.
6. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut. 2011;61:179-192.
7. Gami B, Harrington K, Blake P, Dearnaley D, Tait D, Davies J, Norman AR, Andreyev HJN. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:987-994.
8. Gomes CM, Nunes RV, Tse V. Pelvic Irradiation and Its Effects on the Lower Urinary Tract: a Literature Review. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2015;10:295-302.
9. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol. 2003;4:529–36.
10. Andreyev HJN, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, Lindsay JO. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. Frontline gastroenterol. 2015;6:53–72.
11. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5:15-29.
12. Rossignol JF. Cryptosporidium and Giardia: treatment options and prospects for new drugs. Exp parasitol. 2010;124:45-53.
13. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. World J Gastroenterol. 2013;19:8974-8985.
14. Einarsson E, Svärd SG, Troell K. UV irradiation responses in Giardia intestinalis. Exp Parasitol. 2015;154:25-32.
15. Cotton JA, Beatty JK, Buret AG. Host parasite interactions and pathophysiology in Giardia infections. Int J Parasitol. 2011;41:925–933.
16. Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of Giardia species. Nat Rev Microbiol. 2010;8:413–422.
17. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoos Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. J Clin Invest. 1977;59:1158–1166.
18. Gabrielli M, D'angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:230–235.
19. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth. J. Clin. Gastroenterol. 2015;49:571-576.
20. Birkeland SR, Preheim SP, Davids BJ, Cipriano MJ, Palm D, Reiner DS, Svärd SG, Gillin FD, McArthur AG. Transcriptome analyses of the Giardia lamblia life cycle. Mol Biochem Parasitol. 2010;174:62–65.
21. Morf L, Spycher C, Rehrauer H, Fournier CA, Morrison HG, Hehl AB. The transcriptional response to encystation stimuli in Giardia lamblia is restricted to a small set of genes. Eukaryot Cell. 2010;9:1566–1576.
22. Muller J, Ley S, Felger I, Hemphill A, Muller N. Identification of differentially expressed genes in a Giardia lamblia WB C6 clone resistant to nitazoxanide and metronidazole. J Antimicrob Chemother 2008;62:72–82.
23. Raj D, Ghosh E, Mukherjee AK, Nozaki T, Ganguly S. Differential gene expression in Giardia lamblia under oxidative stress: significance in eukaryotic evolution. Gene. 2014;535: 131–139.
24. Ringqvist E, Avesson L, Soderbom F, Svard SG. Transcriptional changes in Giardia during host-parasite interactions. Int J Parasitol. 2011;41:277–285.
25. Spycher C, Herman EK, Morf L, Qi W, Rehrauer H, Aquino Fournier C, Dacks JB, Hehl AB. An ER-directed transcriptional response to unfolded protein stress in the absence of conserved sensor-transducer proteins in Giardia lamblia. Mol Microbiol. 2013;88: 754–771.
26. Buchel LA, Chochillon C, Gorenflot A, Brugerolle G, Gobert JG, Savel J. Giardia intestinalis: transmission electron microscopy study of in vitro excystation. C R Seances Soc Biol Fil. 1991;185:69–77.
27. Cantürk NZ, Sayek İ. Gastrointestinal Motilite ve Sekresyonların Ölçüm Yöntemleri. Cerrahi Araştırma (1.Baskı). İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi; 2005;347-351.
28. Qin XY, Lei Y, Liu FL. Effects of two methods of reconstruction of digestive tract after total gastrectomy on gastrointestinal motility in rats. World J Gastroenterol. 2003;9:1051-1053.
29. Emami H, Nikoobin F, Roayaei M, Ziya HR. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of green tea in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. J Res Med Sci. 2014;19:445-450.
30. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. Transl Androl Urol. 2015;4:186-205.
31. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lindegaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. Colorectal Dis. 2015;17:26-37.
32. Polistena A, Johnson L, Ohiami-Masseron S, Wittgren L, Bäck S, Thornberg C, Gadaleanu

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

V, Adawi D, Jeppsson B. Local radiotherapy of exposed murine small bowel: apoptosis and inflammation. BMC surg. 2008;8:1.

33. Giralt J, Regadera JP, Verges R, Romero J, De La Fuente I, Biete A, Villoria J, Cobo JM, Guarner F. Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:1213-1219.

34. Fulgentini L, Passini V, Colombetti G, Miceli C, La Terza A, Marangoni R. UV radiation and visible light induce hsp70 gene expression in the antarctic psychrophilic ciliate euplotes focardii. Microb Ecol. 2015;70(2):372-9.

35. Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. Pathog. 2013;2:55-70.

36. Zenian A, Gillin FD. Interactions of Giardia lamblia with human intestinal mucus: enhancement of trophozoite attachment to glass. J Protozool. 1985;32:664–668.

37. Deselliers LP, Tan DTM, Scott RB, Olson ME. Effects of Giardia lamblia infection on gastrointestinal transit and contractility in Mongolian gerbils. Digest Dis Sci. 1997;42: 2411-2419.

Adress for correspondence: Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adıyaman, Turkey
e-mail: byozumrut@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Avocado leaf extract activates Adenosine Deaminase (ADA) in Larynx cancer tissues

Avokado yaprağı ekstresinin Larinks kanseri dokularında Adenozin Deaminaz (ADA) üzerine aktive edici etkisi

Ayça Ant[1], Aslıhan Avcı[3], Metin Genç[3], Erdoğan İnal[1], Ümit Tunçel[2], Ziya Şencan[2]

[1]Department Of Otorhinolaryngology, Faculty Of Medicine, Gazi University, Besevler, Ankara, Turkey
[2]Department Of Otorhinolaryngology, Ankara Oncology Education And Research Hospital, Yenimahalle, Ankara, Turkey
[3]Department Of Biochemistry, Faculty Of Medicine, Ankara University, Cebeci, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 05.12.2017 Doi: 10.5505/aot.2018.88319

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Adenozin deaminaz (ADA), pürin ve DNA metabolizmasına katılan ve serbest oksijen radikali (SOR) oluşumunun mekanizmasında yer alan anahtar bir enzimdir. Araştırmalar, avokadonun kanser önleyici özelliklerinden birinin ağırlıklı olarak SOR üretimi sonucu olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada amacımız, Avokado yaprağı ektresinin, kanserli ve kanserli olmayan larinksdokularında ADA'nın aktivite seviyesine olası etkilerinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: On üç hastanın larinks karsinom dokusunun ADA aktiviteleri, Avokado yaprak ekstreli ve ekstresiz, tümörlü ve tümörsüz kontrol dokuları ile karşılaştırılarak, fark açısından değerlendirildi.

BULGULAR: ADA aktivitesi kanserli dokularda kanserli olmayan kontrol dokularına göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). Avokado yaprak ekstresi, kanserli dokulardaki ADA aktivitelerini ($r = 0.93$, $p < 0.001$) kanserli olmayan ($r = 0.60$, $p = 0.029$) dokudan daha fazla arttırmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: ADA enzim aktivitesinin yüksekliği, substratlarının (adenozin ve deoksiadenozin) toksik birikimine karşı telafi edici bir mekanizma şeklinde açıklanabilir. Bu durumda Avokado yaprağı ekstresi, kanserli dokularda larenks kanseri olmayan dokulara kıyasla daha yüksek ADA aktivitesine yol açarak bu toksik birikimi engelleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz, avokado, diyet, kanser, larinks

ABSTRACT

INTRODUCTION*:* Adenosine deaminase (ADA) is a key enzyme that participate in purine and DNA metabolism and one of the central mechanism of free oxygen radical (FOR) formation. Studies have indicated that, one of the cancer-preventing properties of avocado occurs mainly by FOR production. Our aim in this study is to investigate possible potential effects of the aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx for elucidation of the molecular mechanism.

MATERIALS and METHODS*:* The ADA activities of the larynx carcinoma tissues of thirteen patients were compared with the adjacent tumor-free control tissues with and without Avocado leaf extract were evaluated in terms of difference.

RESULTS*:* The ADA activities were significantly increased in cancerous tissues compared with the noncancerous control tissues ($p<0.001$). The extract of avocado leaf increased the ADA activities in cancerous tissues ($r=0.93$, $p <0.001$) more than noncancerous ($r=0.60$, $p=0.029$) tissues significantly.

CONCLUSIONS*:* Our results can be explained as elevated ADA enzyme activity is a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates (adenosine and deoxyadenosine) and Avocado activates ADA actitvity in cancerous tissues higher than non-cancerous tissues of larynx.

Keywords: Adenosine deaminase, avocado, cancer, diet, larynx

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Laryngeal cancer (LC) is the second most common malignancy of the upper aerodigestive tract (UADT) and 85-95% of laryngeal malignancies are squamous cell carcinoma (SCC) that arises from the epithelial lining of the larynx. Risk factors for the development of SCC of the larynx are tobacco, alcohol, laryngopharyngeal reflux, diet, occupational toxins, HPV and genetic susceptibility (1). Diet is a substantial risk factor especially for all UADT malignancies, including LC. The protective effects of fruit and vegetables in diet are predicted to be associated with the potentially cancer preventing phytochemicals (2). Despite the significant improvements in the treatment of cancer, especially in case of the late stages of cancer as well as LC, increasing morbidity and mortality have encouraged extensive research on the chemoprevention with phytochemicals of medicinal plants. Pro-oxidant and anticancer activities of medicinal plants represent natural products that might be used as cancer chemotherapeutic agents (3,4).

The avocado (*Persea americana* Mill., Lauracea) is the widely investigated fruit with its meat, leaf and seed in medical therapy for many diseases including cancer. The healthy properties of avocado are thought to be owing to its content of mono- and polyunsaturated fats, essential nutrients and phytochemicals (2). Some evidence of cancer chemopreventive properties of Persea americana has been described in the literature. Studies in different types of cancer have indicated that, these properties of avocado occurs mainly by means of inhibition of cell growth, inducing apoptosis associated with free oxygen radical (FOR) production and selectively eliminating cancer cells from normal cells (2, 4-9). However the cellular and molecular mechanisms of the cancer chemopreventive phytochemicals of avocado are largely unknown, no data are available whether avocado has any effect on laryngeal cancer tissues.

Adenosine deaminase (ADA) is a key enzyme that participate in purine and DNA metabolism and needed for the turnover of nucleic acids in tissues. ADA, designated as E.C. 3.5.4.4., irreversibly converts adenosine or deoxyadenosine to inosine or deoxyinosine and ammonia. This enzyme is also shown as one of the central mechanism of FOR formation (10). Since ADA anticancer therapy is investigational and recommended therapy for solid tumors (11), the research question of this study is whether Avocado leaf extract affect ADA activity in laryngeal cancer tissues. Our aim in this study is to investigate possible potential effects of the aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx for elucidation of the molecular mechanism.

MATERIALS and METHODS

Cases

This study consisted of thirteen patients who underwent surgery for larynx cancer (median age of 57 years, range: 40-67) in ENT Departments of two tertiary referral centers. All patients were histologically diagnosed by incisional biopsy prior to surgical procedures. None of the patients had a history of prior radiotherapy and/or chemotherapy. All patients were staged by the TNM classification [American Joint Committee on Cancer (AJCC)]. The approval was taken from the institutional research committee (GU117) and informed consents were obtained from the patients.

Samples

Surgical resection was performed on all patients under general anestesia. After the surgical resection, tumor and adjacent tumor-free samples from larynx tissue (which are confirmed histologically) with 1-2 mm diameter were put immediately in eppendorf tubes (with 1-2 cc of 0.9% saline) and transferred in liquid nitrogen to the biochemistry laboratory, where the samples were preserved for 3 months at -80°C temperature until the time of analysis.

Preparation of the aqueous extract of plant (avocado leaf)

Fresh avocado leaves (5 gr) were washed with distilled water, homogenized and incubated in 100 ml ethyl alcohol (5% *v/v)* for three hours on vortex at room temperature. Following the incubation, it was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at room temperature. Upper clear layer was used as the aqueous extract of avocado leaf in the experiments (8).

Biochemical measurements

On the analysis day, the tissues were first washed with deionized water to separate blood

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

then homogenized in a homogenizator (Heidolph DIAX 900 model; Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Scwabach, Germany). The upper clear layer was taken to be used in the assays after centrifugation at 5000 g for about 20 minutes. The supernatants of tissue homogenates (25 µl) were preincubated with the extract (25 µl) for 30 minutes. Then, ADA activity was measured with and without the extract and the results were expressed as mIU/mg.

Measurements of ADA activity

ADA activity was measured spectrophotometrically by *Guisti* method (12) which is based on the direct measurement of the ammonia and the results were expressed as miliunit per miligram (mIU/mg).

Statistical analysis

The correlation between age, gender, smoking and alcohol usage, stages of clinical and pathological TNM parameters and the enzyme activity levels were studied. Statistical analysis was performed with SPSS for Windows, Version 15.0. Chicago, SPSS Inc. The continuous variables were evaluated by visual (Histogram) and statistical methods (Shapiro–Wilk and Kolmogorov and Smirnov Tests) and it was seen that the data did not follow normal distribution. Thus non parametric tests were used. The results were evaluated statistically by using nonparametric tests as Wilcoxon Signed Ranks Test and Spearman Correlation Analysis Test with statistical significance being accepted at 0.05.

RESULTS

The distribution of localization and differentiation of larynx (squamous cell) carcinoma of the patients are given in Table 1. Smoking habit was determined in 92% (n = 12) of the patients and the habit of alcohol usage was 38% (n = 5).

Clinical and pathological TNM staging were done pre- and post-operatively. The agreement between clinical and pathological staging was assessed as significant (Cohen's kappa=1,00/ p<0.001).

The numbers and percentages of clinical and pathological TNM staging of the patients are given in Table 1.

The ADA activities were significantly increased in cancerous tissues compared with the noncancerous control tissues (p<0.001) (Table 2). The extract of avocado leaf increased the ADA activities in cancerous tissues (r=0.93, p <0.001) more than noncancerous (r=0.60, p=0.029) tissues significantly (Table 3). There was no correlation between ADA enzyme activity in the cancerous and noncancerous tissues with and without extracts and the degree of differentiation (p> 0.05).

DISCUSSION

Various plant parts and chemical constituents of Avocado (*Persea americana* Mill., Lauracea) are shown to have anticancer activities on cancer cells in in vitro and animal studies (2,4-9). In a study by Ding et al. it has been reported that the phytochemicals extracted from avocado meat into a chloroform partition (D003) selectively induced apoptosis in human oral cancer cell lines but not normal (2). Subsequent study of Ding et al. it was stated that the treatment of human oral cancer cell lines containing high levels of ROS with D003 increased ROS levels twofold to threefold and induced apoptosis. However in the normal cell lines with lower levels of basal ROS, levels of ROS increased only 1.3 fold, and apoptosis was not induced. N-acetyl- l-cysteine (NAC) application reducing ROS levels converted malignant cell lines resistant to D003 induced apoptosis. Precancerous human oral epithelial cell lines transformed with HPV16 also expressed higher basal levels of ROS and became sensitive to D003. They stated that perturbing the ROS levels in human oral cancer cell lines may be a key factor in selective apoptosis and molecular targeting for chemoprevention by phytochemicals (8). In another study with oral cancer cell lines, it was shown that the growth inhibitory efficacy of the chloroform extract was due to blocking the phosphorylation of EGFR (Tyr1173), c-RAF (Ser338), and ERK1/2 (Thr202/Tyr204) in the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/ 2 cancer pathway. They suggested that the potential anticancer activity of avocado fruits was due to a combination of specific aliphatic acetogenins that target components of the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/2 cancer pathway (9).

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The percentage and number of localization, differentiation and pathological tumor, nodal and metastasis stage (according to the TNM staging system) of the cases with LC.

Localization	**The percentage of the cases**	**The number of the cases**
Supraglottic	62%	8
Glottic	38%	5
Differentiation		
Low	30.8%	4
Moderate	46.2%	6
High	23%	3
Tumor Stage		
1	15.3%	2
2	38.5%	5
3	7.7%	1
4	38.5%	5
Nodal Stage		
0	38.5%	5
1	15.3%	2
2	38.5%	5
3	7.7%	1
Distant Metastasis Stage		
0	100%	13
1	0%	0
Total	100%	13

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: The assessment of the activity of ADA between normal (N) and tumor (T) tissue (Statistical analysis with the Wilcoxon Signed Ranks Test):

	The median value (min-max) of ADA activity in normal tissue (N) (mIU mg^{-1})	The median value (min-max) of ADA activity in tumor tissue (T)(mIU mg^{-1})	The difference between the medians of the activities (N-T) (mIU mg^{-1})
ADA	2.68 (0.44-16.21)	20.49 (5.68-38.27)	-17.81 p<0.001

Table 3: The assessment of the correlation between the activity of ADA of the normal (N) and tumor (T) tissues with and without Avocado leaf extract. (Statistical analysis with the Spearman Correlation Analysis Test):

The Correlation between ADA activity (Pure tissue/Tissue with extract)	Correlation Coefficient	
Normal Tissue	r= 0.604	p= 0.029
Tumor Tissue	r= 0.931	p< 0.001

In the present investigation, we demonstrate for the first time the effects of aqueous extract of Avocado leaf on the activity level of ADA in cancerous and non-cancerous tissues of larynx. ADA which catalyzes the conversion of adenosine to inosine and deoxyadenosine to deoxyinosine, is the key enzyme in purine salvage pathway of mammalian. Due to the irreversibility of the reaction, it is the one of the rate-limiting steps in adenosine degradation (10). Adenosine behaves as an 'alarm' that constitutes various responses to restore tissue homeostasis. In the carcinogenesis process, the increase of adenosine is not a passive product of cancer tissues (13). It not only generates 'an immunosupressed niche' to promote the onset of neoplasia with an angiogenic and matrix remodelling environment but also activates tumor progression and metastasis indirectly (14). In a study with 51 larynx carcinoma cases, it has been reported that ADAR1 mRNA were significantly different inbetween carcinoma, peri-carcinoma and non-carcinoma tissue samples of larynx. Authors stated that ADAR mRNA and therefore ADA enzyme which are expressed broadly in larynx carcinoma tissues may have a substantial role in the development of larynx carcinoma (15). In our study the significant increase of ADA in larynx tumor tissues compared with the noncancerous control tissues is in agreement with the studies that showed high ADA activity in patients with various HNC types (16-18). The studies explicated this increase as a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates. We think that elevated ADA activity might be also an attempt to supress formation of the immunosupressed niche which promotes the onset of neoplasia and/or to inhibit tumor progression and metastasis. Thus we predicted that a natural agent that alter ADA enzyme activity seems to have possible effect on the carcinogenesis process of SCC of larynx.

In anticancer therapy, ADA is a complex enzyme whose inhibitor and itself are both used. ADA inhibitors like EHNA, Deoxycoformycin are being used for chemotherapeutical purposes for blood derived tumors such as leukemia, lymphoma (19). ADA anticancer therapy is investigational and recommended therapy especially for solid tumors (11). Our results show that Avocado leaf extract activate ADA enzyme in cancerous and non-cancerous tissue of the larynx. The activation in cancerous tissue is higher than non-cancerous tissue of the larynx. It seems possible that reduced adenosine due to the activation of ADA enzyme may play a substantial role on the effect of the Avocado

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

leaves on the carcinogenesis process in laryngeal tissue. This activation may result from chemical constituents of the Avocado leaf extract.

However there are some limitations of our study as seen in the in vitro studies, since the circumstances in livig cells are different. Our results may lead to preliminary understanding of the subject. We think that the biochemical studies are important in this issue, to show which medicinal plants may have an effect on different types of cancer and to elucidate the molecular mechanisms. In this context, further studies including cell culture and invivo studies are needed to obtain more descriptive informations and to clarify the effectiveness of ADA and Avocado leaf extract in this field.

In conclusion, ADA enzyme activity of the cancerous tissue was found to be increased compared with noncancerous tissues in LC patients. Adenosine which is a tumor promoting substrate in carcinogenesis process, may generate this effect in the onset of neoplasia, progression and metastasis processes (14). Degradation of this substrate is the main outcome of increased ADA enzyme activity and contributes to FORs development. Our results can be explained as elevated ADA enzyme activity is a compensatory mechanism against toxic accumulation of its substrates (adenosine and deoxyadenosine) and Avocado activates ADA actitvity in cancerous tissues higher than non-cancerous tissues of larynx.

Acknowledgement:-

Declaratıon of ınterest statement: None

Referanslar

1- Flint PW, Haughey BH, Robbins KT et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 6th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2014: 1601-33.
2- Ding H, Chin YW, Kinghorn AD, D'ambrosio S. Chemopreventive Characteristics of Avocado Fruit. Semin Cancer Biol. 2007;17:386-94.
3- Martin-Cordero C, Leon-Gonzalez AJ, Calderon-Montano JM, Burgos-Moron E, Lopez-Lazaro M. Pro-oxidant natural products as anticancer agents. Curr Drug Targets. 2012; 13:1006-28.
4- Siu D. Natural products and their role in cancer therapy. Med Oncol. 2001;28:888-900.
5- Kim OK, Murakami A, Takahashi D et al. An avocado constituent, persenone A, suppresses expression of inducible forms of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in macrophages, and hydrogen peroxide generation in mouse skin. Biosci Biotechnol Biochem. 2000;64:2504-7.
6- Butt AJ, Roberts CG, Seawright AA et al. A novel plant toxin, persin, with in vivo activity in the mammary gland, induces Bim-dependent apoptosis in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther. 2006;5:2300-9.
7- Roberts CG, Gurisik E, Biden TJ, Sutherland RL, Butt AJ. Synergistic cytotoxicity between tamoxifen and the plant toxin persin in human breast cancer cells is dependent on Bim expression and mediated by modulation of ceramide metabolism. Mol Cancer Ther. 2007;6:2777-85.
8- Ding H, Han C, Guo D, Chin YW, Ding Y, Kinghorn AD. Selective induction of apoptosis of human oral cancer cell lines by avocado extracts via a ROS-mediated mechanism. Nutr Cancer. 2009;61:348-56.**9-** D'Ambrosio SM, Han C, Pan L, Kinghorn AD, Ding H. Aliphatic acetogenin constituents of avocado fruits inhibit human oral cancer cell proliferation by targeting the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/2 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2011;409:465-9.
9- Lokshin A, Tatiana R, Huang X, Zacharia LC, Jackson ED, Gorelik E. Adenosine-mediated inhibition of the cytotoxic activity and production by activated natural killer cells. Cancer Res. 2006; 66: 7758–65.
10- U.S. Pat. No.8,741,283 B2. Adenosine deaminase anticancer therapy.
11- Guisti G. Methods of enzymatic analysis Vol 2. Bergmeyer HV Ed. New York: Academic Press; 1974; 1092-9.
12- Antonioli L, Blandizzi C, Pacher, P, Haskó G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. Nat Rev Cancer 2013; 13: 842-57.
13- Sitkovsky MV, Kjaergaard J, Lukashev D, Ohta A. Hypoxia-adenosinergic immunosuppression: tumor protection by T regulatory cells and cancerous tissue hypoxia. Clin. Cancer Res. 2008;14: 5947–52.
14- Yu W, Zhao Y, Wang K, Dong M. Detection of ADAR1 mRNA expression in larynx carcinoma tissues. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008 Jan;22(2):73-5.
15- Ashok KJ, Pinto GJO, Kavitha AK, Palathra MJ. The diagnostic and prognostic value of serum adenosine deaminase levels in head and neck cancer. J Clin Diagn Res 2008; 10: 833-7.
16- Kelgandre DC, Pathak J, Patel S, Ingale P, Swain N. Adenosine Deaminase-a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Oral Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2016: 17; 1865-8.
17- Ant A, Inal E, Avci A et al. Oxidative stress in relation to adenosine deaminase, nitric oxide, nitric oxide synthase and xanthine oxidase in oral cavity cancer. Eur Res J. [accessed 2017 June 20]:[6 p.] [DOI: 10.18621/eurj.322520].
18- Agarwal, Ram P. Adenosine deaminase. Measurement of activity and use of inhibitors. *Methods In Pharmacology* 6 (2013): 109-25.

Adress for correspondence: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Yenimahalle
e-mail: draycaant@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Comparison of Radiocolloid, Methylene Blue and Combined Methods for Detecting Sentinel Lymph Node for Axillary Staging in Breast Cancer Patients

Meme Kanserli Hastalarda Aksiller Evreleme Amaçlı İntraoperatif Sentinel Lenf Nosu Saptanmasında Radyokolloid Metilen Mavisi ve Kombine Yöntemlerin Karşılaştırılması

Muhammet Kadri Çolakoğlu[1], Yılmaz Özdemir, Gökhan Giray Akgül, Mehmet Ali Gülçelik

[1]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.67044

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmanın amacı sentinel lenf nodu saptanmasında radyonüklid ve metilen mevisi metotlarının başarı oranlarını karşılaştırmak ve meme kanseri bulunan hastalarda bu teknik veya teknik kombinasyonlarının başarı oranlarını değerlendirmektir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu prospektif çalışmada Şubat 2006 ve Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 287 meme kanseri hastası değerlendirilmiştir. Sadece metilen mavisi metodu uygulanan hastalara Grup I, sadece radyokolloid madde metodu uygulanan hastalara Grup II, hem metilen mavisi hem de radyokolloid madde uygulanan hastalara ise Grup II adı verildi. Hastalar gruplara rastgele olarak dağıtıldı. Her bir tekniğin başarı oranları ve toplam başarı oranları karşılaştırıldı.
BULGULAR: Tüm gruplar ele alındığında sentinel lenf nodu saptanmasında toplam başarı oranı %83,3 olarak hesaplandı Gruplara ayrı ayrı bakıldığında Grup I (tek başına metilen mavisi) için başarı oranı %80, Grup II (tek başına radyokolloid madde) için %84,9 ve Grup III (kombine grup) için %90.6 başarı oranı hesaplandı. İstatistiksel olarak Grup I ve Grup II arasında fark görülmezken (p=0,425) Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,05).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Vital boyaların ve radyoaktif koloidal maddelerin tek başına kullanımında sentinel lenf nodu saptanması başarı oranları yüksektir ancak metotlar kombine edildiğinde bu başarı oranı anlamlı şekilde artmaktadır.
Anahtar Kelimeler: Metilen mavisi, radyokolloid, sentinel lenf nodu biyopsisi, meme kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study to compare the success rates of radionuclide and methylene blue methods in detecting sentinel lymph nodes and evaluate the success rates of techniques or technique combinations in breast cancer patients.
METHODS: In this prospective study we evaluated 287 breast cancer patients referred to Ankara Oncology Training and Research Hospital between February 2006 and March 2010. Patients whom we performed methylene blue method alone was named as Group I, radiocolloid substance method alone as Group II and both methylene blue and radiocolloid method as Group III. Patients dispatched groups randomly. We calculated the overall success rate and success rates of each techniques seperately.
RESULTS: When considered for all groups overall sentinel lymph node detecting success rate was 83,3%. When considered for each group, success rate was 80% for group I (methylene blue alone group), 84,9% for group II (radiocolloid substance alone group) and 90,6% for group III (combined group). Statistically there was

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

no difference between group I and group II (p=0,425) but there was a statistical difference between group I and group III (p<0,05).
DISCUSSION and CONCLUSION: The usage of vital dyes and radioactive colloidal substances alone has high success rates but combined method increases the success rate obviously.
Keywords: Methylene blue, radiocolloid, sentinel lymph node biopsy, breast cancer.

INTRODUCTION

Theoretically, sentinel lymph node is the first node that takes the lymphatic flow of the breast and it is conceivable that tumor cells that break apart from the normal breast tissue first appear in this node by this lymphatic flow. Sentinel lymph node that is negative for tumor cells reflect that remainder axilla is tumor free too and surgeon avoid for unnecessary dissection for reducing morbidity. From the first reports of Guiliano in 1994, currently sentinel lymph node biopsy replace standard axillary dissection in clinically axillary negative breast cancer patients.

There are some methods that help to detect axillary sentinel lymph node intraoperatively. Beside the vital dyes like isosulfan blue, methylene blue and patent blue dye, there are various pharmaceutics that makes lymph nodes visible and helps to detect them easily. Each of this methods have different success rates of detecting sentinel lymph nodes, moreover with combination of some methods this rates can be increased.

In this study we compared the success rates of radionuclide and methylene blue methods in detecting sentinel lymph nodes and evaluate the success rates of techniques or technique combinations in breast cancer patients referred to surgical clinic of Ankara Oncology Training and Research Hospital.

MATERIAL and METHODS

In this prospective study we evaluated 287 breast cancer patients referred to Ankara Oncology Training and Research Hospital between February 2006 and March 2010. We performed breast conserving surgery and sentinel lymph node dissection to predict axillary involvement. We performed three different methods to detect sentinel lymph nodes intraoperatively; methylene blue, radiocolloid substance and combined method, and evaluate the success rates of them.

We formed three different groups that we performed three different sentinel lymph node detecting method. Patients whom we performed methylene blue method alone was named as Group I, radiocolloid substance method alone as Group II and both methylene blue and radiocolloid method as Group III. Patients dispatched groups randomly. We calculated the overall success rate and success rates of each techniques seperately. Success rates are evaluated according to patient age, menopausal status, location of tumor in breast, tumor size and grade, and primary biopsy method performed.

Preoperative pathologic diagnosis of patients established by excisional, incisional or tru-cut biopsy. Patients with proved breast cancer hospitalized and investigation for distant metastasis applied. Written consent obtained from all suitable patients for breast conserving surgery. Datas like patient age, menopausal status, location of tumor in breast, tumor size and grade, and primary biopsy method performed were recorded.

All operations performed under general anesthesia and three different methods beforementioned performed for detecting sentinel lymph node. In only methylene blue performed group I, 1% 4-6cc methylene blue solution applied periareolar and peritumoral before surgical procedure started and all applications performed subdermal. In patients who had exicisional biopsy cavity, we applied the solution around, not inside, the cavity. Following injection we waited for 10 minutes and after that search the blue painted lymph node in axillary region. In only radiocolloid performed group II, 1 mCi Tc-99m nanocolloid applied peritumoral and/or intradermal, 4-12 hours

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

before surgery. We performed lymphoscintigraphy to all patiens preoperatively to determine involvement of lymph node. After admission of radioactive substance we search the sentinel lymph node with the help of gamma probe in the axillary region. In the combined group, group III, we performed both of these methods at the same time.

We calculated the success rates of each group and compared these results with variables like patient age, menopausal status, tumor location and size, tumor grade and primary biopsy method performed.

Statistical calculations were performed using SPSS for Windows V16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). To determine the differences between groups we used One-Way ANOVA test. Chi-square and Fisher's Exact Chi-square tests are used for comparing qualitative datas. The level of significance was set at $p< 0.05$.

RESULTS

Two hundred and eighty seven patients operated because of breast cancer between February 2006 and March 2010 are included to study. All of the participants were women. Patients are included to three different groups that we performed three different sentinel lymph node detecting methods. There were 170 patients in Group I (methylene blue group), 53 patients in Group II (radiocolloid group) and 64 patients in Group III (combined group).

Mean patient age was 50,2 years (26-79). There were 43 patients under age 40 (14,9%), 109 patients between 40-50 (37,9%) and 135 patients over 50 years old (47%). Forty-eight percent of all participants (n=139) were premenopausal. In preoperative period we performed excisional biopsy to 215 patients (74,9%), incisional biopsy to 32 (11,1%), tru-cut biopsy to 24 (8,3%) and fine needle aspiration biopsy to 16 (5,5%). According to location of tumor, 210 (73,1%) was in upper outer quadrant (UOQ), 34 (11,8%) was in upper inner quadrant (UIQ), 23 (8%) was in lower outer quadrant (LOQ) and 20 (6,9%) was in lower inner quadrant (LIQ). Seventy-three (25,4%) patients had T1, 165 (57,4%) had T2 and 49 (17,2%) had T3 tumor. Fifty-six (19,5%) patients had grade I, 140 (48,7%) had grade II and 91 (31,7%) had grade 3 tumor. According to patient age, menopausal status, primary biopsy method, tumor location, size and grade there were no statistical differences between three groups (Table 1).

When considered for all groups overall sentinel lymph node detecting success rate was 83,3%. (Table 2) We detected at least 1 sentinel lymph node in 239 of 287 patients and could not find any node in 48 (16.7%) patients. When considered for each group, success rate was 80% for group I (methylene blue alone group), 84,9% for group II (radiocolloid substance alone group) and 90,6% for group III (combined group). Statistically there was no difference between group I and group II (p=0,425) but there was a statistical difference between group I and group III (p<0,05).

According to patient age, success rate for under 40 age population was 79% (n=34), for 40-50 age was 83,4% (n=91) and for over 50 age was 84% (n=114). There was no statistical difference of success rate between three groups according to age (p=0.72). Also success rate for premenopausal group was 84% (n=117) and postmenopausal was 82,4% (n=122). There was no difference between three groups for success rate according to patients menopausal status (p=0.24).

The overall success rate for patients who had excisional biopsy primarily was 83,7% (n=180). This rates were 78,1%, 83,3% and 87,5% for incisional, tru-cut and fine needle aspiration biopsy respectively. There was no statistical difference for success rate according to primary biopsy method overall but between three groups combined group is

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

statistically superior than the other groups (Table 3).

The overall success rates were 84,7%, 70,5%, 82,6% and 90% for UOQ, UIQ, LOQ and LIQ tumors respectively. For UOQ tumors there were no statistical difference between three groups but success rates increase for the other locations of the breast for combined group (Table 4).

The overall success rates were 80,8%, 86% and 85,7% for T1, T2 and T3 tumors. Combined method is statistically better for all tumor sizes (93,3%, 92,1% and 90,9% respectively). According to tumor grade, overall success rates were 80,3%, 82,1% and 86,8% for grade I-II and III tumors respectively. There was no statistical difference for success rate according to tumor grade between three groups.

Table 1. Patient characteristics and distribution by groups

	Group I (170) n(%)	Group II (53) n(%)	Group III (64) n(%)	Total (287) n(%)	p Value
Age					
Age<40	26(15,2)	8(15)	9(14)	43(14,9)	
40≤Age<50	65(38,2)	18(33,9)	26(40,6)	109(37,9)	0,969
Age≥50	79(46,4)	27(50,9)	29(45,3)	135(47)	
Menapause					
Premenopausal	81(47,6)	26(49)	32(50)	139(48,4)	0,739
Postmenopausal	89(52,3)	27(50,9)	32(49)	148(51,5)	
Biopsy Method					
Excisional	125(73,5)	37(69,8)	53(82,8)	215(74,9)	
İncisional	26(15,2)	1(1,8)	5(7,8)	32(11,1)	0,048
Tru-cut	8(4,7)	11(20,7)	5(7,8)	24(8,3)	
Fine needle aspiration	11(6,4)	4(7,5)	1(1,5)	16(5,5)	
Tumor Location					
Upper Outer Quadrant					
Upper Inner Quadrant	121(71,1)	39(73,5)	50(78,1)	210(73,1)	
Lower Outer Quadrant	21(12,3)	8(15)	5(7,8)	34(11,8)	0,474
Lower Inner Quadrant	14(8,2)	2(3,7)	7(10,9)	23(8)	
	14(8,2)	4(7,5)	2(3,1)	20(6,9)	
Tumor Size					
T1	44(25,8)	15(28,3)	14(21,8)	73(25,4)	
T2	91(53,5)	36(67,9)	38(59,3)	165(57,4)	0,8
T3	36(21,1)	2(3,7)	11(17,1)	49(17,2)	
Tumor Grade					
Grade1	34(20)	11(20,7)	11(17,1)	56(19,5)	
Grade2	84(49,4)	26(49)	30(46,8)	140(48,7)	0,765
Grade3	52(30,5)	16(30,1)	23(35,9)	91(31,7)	

Table 2. Sentinel lymph node finding success rates according to groups

	Group I (170) n (%)	Group II (53) n(%)	Group III (64) n(%)	Total (287) n(%)
SLN Detected	136(80)	45(84,9)	58(90,6)	239(83,3)
SLN Not Detected	34(20)	8(15)	6(9,3)	48(16,7)

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 3. The success rates of methods according to primary biopsy method

	Methylene Blue (Group I)	Radiocolloid (Group II)	Combined (Group III)
Excisional Biopsy	%80,8	%86,4	%88,6
Incisional Biopsy	%73	%100	%100
Tru-cut Biopsy	%75	%81	%100
Fine Needle Aspiration Biopsy	%90,9	%75	%100

Table 4. The success rates of methods according to tumor location

	Methylene Blue (Group I)	Radiocolloid (Group II)	Combined (Group III)
Upper Outer Quadrant	%83,4	%84,6	%88
Upper Inner Quadrant	%57,1	%87,5	%100
Lower Outer Quadrant	%71,4	%100	%100
Lower Inner Quadrant	%92,8	%75	%100

DISCUSSION

In this study we evaluated the success rates of three different sentinel lymph node detecting methods and factors that can effect these rates. Two hundred-eighty seven patients divided into three groups randomly and we performed methylene blue in group I, radiocolloid in group II and both in group III for detecting sentinel nodes. Accordingly, success rate for methylene group was 80%. Some researchers disapprove methylene blue for its small particle size but there are many records in the literature that rebut this.[1] Koller and colleagues[2] reported 98%, Simmons et al.[3] 90%, Chen et al.[4] 75%, Yu et al.[5] 97%, Nour A[6] 91,1% and Wang et al [7] 83,8% success rates with methylene blue. The result of 80% in this study suits with literature.

The technique with methylene blue is time consuming and can be challenging for the surgeon. To simplify this, different methods emerges. Applying radiocolloid substances with gamma probe and lymphoscintigraphy, raised the success rates in the literature. In this study success rate of radiocolloid alone was 84,9%. Krag and colleagues acquired 82% success rate in his study regarding 18 patients, with Tc 99m sulphide colloid and gamma probe.[8] This technique seems easier and less time consuming than methods with vital dyes. Pijpers et al. showed 97.8% success rate with Tc 99m colloid albumin in 1997.[9] They concluded that methods with radioactive colloidal substances are better and easier than methods with vital dyes for determining sentinel lymph node. In the same year Veronesi et al. acquired 98% success rate with radiocolloid alone.[10] Gulec et al. showed 94% success rate with Tc 99m sulphide colloid alone and concluded that radiocolloid method is less time consuming than vital dye methods.[11] In Dunnwald's study with 93 patients, the rate was 85%.[12] Whether this technique seems successful, the differences of rates between reports are due to radioactive substance used, its activity, its injection volume and location of injection. Indeed, these rates are better than vital dyes despite differences.

In 1995 Pijpers et al. suggested that success rates could be raised with combining vital dye and radiocolloid methods in malign melanoma patients.[13] In 1998 Cox and colleagues confirmed this result for breast cancer in their guideline study. In their study they found sentinel lymph node in 440 of 466 patients (94.4%) with combined method and concluded that combined method is superior.[14] Liberman et al. suggested that combined method is superior than methods alone with their success rate of 91%.[15] Such as our study, in 1999 Hill divided 500 patients into three groups and show 80%, 85% and 93% success

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

rates for blue dye, isotope and combined group respectively.[16] These numbers suits with this study.

In our study we also evaluated the factors that can effect determining location of the sentinel lymph node. As for that, we compared age, menopausal status, tumor location, grade, size and primer biopsy method. In EORTC 10981-22023 AMAROS study, 1953 patients were suitable for sentinel node biopsy. The success rate was 97%. They indicate once again that combined method is better than the methods used alone. They suggested that factors effect these rates are age, pathologic tumor size, tumor histology, year of the procedure and method used.[17]

There are some reports suggesting that sentinel lymph node determining rate decrease with increasing age. McMasters and colleagues[18] suggest that success rates significantly decreases age over 50, Chakera et al.[19] age over 56 and Chagpar et al.[20] age over 60 in his study with 4151 patients. This can be due to increase of axillary fat tissue with age and decrease of lymphatic flow.[21] Also the increase of fat tissue in lymph nodes with age can decrease approaching of vital dyes or radiocolloid substances.[22] Similarly, in AMAROS study, they observed decrease of success rate over 70 years old but the highest rates were between 50-69 age group. In our study success rate of patients over 50 years old was higher than younger ones. This can be due to difference of age ranges from other studies and less number of young population in the study. Also it is known that body mass index could change these rates but it is not questioned in our study. Menopausal status can effect the rate as the same reasons as age. Koizumi et al, concluded that factors that effect involvement of radioactive substance in sentinel lymph node are body mass index, age and menopausal status.[23] In our study there was no difference between groups according to menopausal status.

In the literature there are some reports suggesting that primer biopsy method, even excised tissue volume, could effect sentinel lymph node detecting.[22] Miner TJ et al. suggest that primer biopsy method has no effect on sentinel lymph node.[25] Such as in 2006 Marchal F et al. concluded the same result.[26] But in patients with exicisional biopsy performed previously, someone could expect that success rate must decrease because of the ruined lymphatic flow around the tumoral tissue. Krag D. et al. suggest that if sentinel node biopsy scheduled for the patient, exicisional biopsy must be avoided. In our study results of combined method were better than the methods alone, independent from primer biopsy method.

It is relatively more difficult to detect sentinel lymph node in inner quadrant tumors. It is because of masking internal mammary nodes with injection site. Also the long distance between inner quadrant tumors and axillary lymph nodes makes waiting for longer time for approaching of vital dyes or isotope to the nodes. Krag et al. showed that success rates are lower in inner quadrant tumors independent from sentinel node detecting technique. Ahrendt et al suggest the same result and they concluded that success rate of inner quadrant tumors are lower independent from body mass index and age but success rate of outer quadrant tumors are dependent to them.[26] When radiocolloid substance applied, radioactivity could make it hard to search for sentinel node in axilla for upper outer quadrant. Cody HS et al. suggest that blue dye method alone is superior than radiocolloid method for upper outer quadrant tumors.[27] Morrow et al. suggest that the highest success rate for sentinel lymph node is obtained from upper outer quadrant tumors.[28] In our study we concluded that combined method is superior than methods used alone independent from tumor location. In metylene blue group, best success rate was in lower inner quadrant but

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

this can be due to less number of patient in that group.

Marchal F et al showed that tumor size has no effect on detecting sentinel lymph node. Ahrendt and Morrow suggest the same result in their studies. But all of the researchers are agreed that success rates decrease in non-palpable tumors. In our study overall success rates did not change according to tumor size but combined method was superior in all tumor sizes.

Increase of tumor grade is corelated with increase in number of metastatic nodes. In the existence of metastatic lymph nodes, lymphatic blockade of tumor cells does not let dye or radiocolloid flow. For this reason theoretically someone could expect that sentinel lymph node success rate must decrease while tumor grade increase. Hence, Marchal et al suggest that success rates are lower in lower grade patients. On the top of it, in our study success rates increase while tumor grade increase too. These results are ineffective and multivariate analyses must be done.

In any case, the usage of vital dyes and radioactive colloidal substances alone has high success rates, factors like primary biopsy method, patient age, tumor location, tumor size and grade causes inadequacy and the usage of both methods together (combined method) seems to resolve this inadequateness. Combined method increases the success rate obviously. Also leading of radioactive substance to target directly and visibility of vital dyes macroscopically are shortening the process and making it easier.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody H. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. J Am Cancer Soc 1999;188:545-59
2. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer – has the time come? Eur J Surg Oncol 1998;24:166-68
3. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. Breast J. 2001;7(3):181-3
4. Chen J, Wang H, Zhang H. Detection of sentinel lymph node in patients with breast cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2002; 40(3):164-7
5. Yu JC, Hsu GC, Liu YC, Sheu LF, Li SH, Chao TY. Sentinel node biopsy in early breast cancer in Taiwan. World J Surg 2002;26:1365-9.
6. Nour A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. Breast J. 2004;10(5):388-91
7. Wang S, Liu XA, Zhao J, Geng Q, Liu LJ. The study on sentinel lymphatic channels by using methylene blue in breast cancer patients. Zhonghua Wai Ke ZaZhi 2006;44(11):748-50
8. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2: 335-9, 1993.
9. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. J Nucl Med. 1997;38(3):366-8
10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997;349(9069):1864-7
11. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafani AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. J Nucl Med. 1998;39(8):1388-93
12. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Eary JF. Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. J Nucl Med Technol. 1999;27(2):106-11.
13. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. Eur J NucÃMed 1995:22:1238-1241.
14. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

patients with breast cancer. Ann. Surg. 1998;227(5):645-51.

15. Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI, Dershaw DD. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. Radiology 1999;211(3):835-44.

16. Hill Ad, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg. 1999;229(4):528-35.

17. Starver ME, MEijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijl JH, Westenberg HA, vander Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Ann Surg Oncol. 2010;17(7)1854-61.

18. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol. 2000;18:2560–6.

19. Chakera AH, Friis E, Hesse U, et al. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:286–93.

20. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. Surgery. 2005;138:56–63.

21. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J. 2002;8:88–91.

22. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998;339:941–6.

23. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Tanaka K, Yoshimoto M, Makita M, Sakamoto G, Kasumi F, Ogata E. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. Nucl Med Commun.2003;24(6):663-70.

24. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentineş lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. Am Surg 1999;65(6)493-8.

25. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, LEroux A, Verhaeghe JL, Guillemin F. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. World J Surg. 2006;30(1)55-62.

26. Ahrendt GM, LAud P, Tjoe J, Eastwood D, Walker AP, Otterson MF, Redlich PN. Does breast tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy? J Am Coll Surg. 2002;194(3):278-84.

27. Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann Surg Oncol. 2001;8(1)13-9.

28. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. Surgery 1999;126:714-722.

Adress for correspondence: RTE Universitesi Tip Fakultesi Genel Cerrahi Klinigi Rize – Türkiye
e-mail: drkadri@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Percutaneous Nephrolithotomy in Supine Position: A Single Center Experience

Supin Pozisyonda Perkütan Nefrolitotomi: Tek merkez deneyimi

Erdem Öztürk[1], Taha Numan Yıkılmaz[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 06.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.61587

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Perkütan nefrolitotomi (PNL), böbrek taşlarının tedavisinde sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. PNL genellikle pron pozisyonda yapılamasına rağmen pozisyonel bazı dezavantajlar göz önüne alınarak supin pozisyonda PNL geliştirilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde supin posizyonda yapılan PNL sonuçlarımızın sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Kasım 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında böbrek taşı nedeniyle supin pozisyonda PNL yapılan 74 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, ortalama taş boyutu, operasyon süresi, floroskopi süresi, hospitalizasyon süresi, taşsızlık oranları ve cerrahi sonrası komplikayonlar kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın 46'sı erkek, 28'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 52±14.6 olarak hesaplandı. Ortalama taş boyutu 2.4±0.62 cm idi. Ortalama operasyon süresi 58.7±19.24 dk, floroskopi süresi 3.61±1.35 dk, ortalama hospitalizasyon süresi ise 2.9 (1-6) gün olarak saptandı. Hasta serimizdeki taşsızlık oranı %86.48 olarak hesaplandı. Takiplerde komplikasyon izlenme oranı ise %6.7 olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Böbrek taşı tedavisinde supin PNL yüksek taşsızlık oranları ile etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Hasta ve cerrah konforu, işlem sırasında üretral girişim yapılabilmesi ve kabul edilebilir anestezik riskleri ile PNL cerrahilerinde supin posizyon tercih edilebilecek bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Supin pozisyon, Perkütan nefrolitotomi, taşsızlık oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) is a widely used treatment choice for renal stones. Usually, PNL has been performed in prone position but due to some disadvantages of this pozisiton supine PNL has been described. In this study, we aimed to present the outcomes of PNL applied in supine position in our clinic.

MATERIAL and METHODS: Retrospective data was collected on 74 patients underwent PNL in supine position between November 2016 and June 2018. Patients' demographics, stone size, operation time, fluoroscopy time, hospitalization time, stone free rates and complications were collected.

RESULTS: Fourty-six men, twenty-eight women underwent supine PNL with a mean stone size of 2.4±0.62 cm. The mean age of the patients were 52±14.6 years. The mean operation, fluoroscopy and hispitalization time were 58.7±19.24 min, 3.61±1.35 min and 2.9 (1-6) days, respectively. The stone free rates among 74 patients was 86.48%. During the follow-up period, the total complication rate was 6.7%.

DISCUSSION and CONCLUSION: For treatment of kidney stone supine PNL is a safe and effective procedure with high stone free rates. Supine position can be preferred in terms of patient and surgeon comfort, allowing urethral Access during the surgery and acceptable anesthetic risks.

Keywords: Supine Position, Percutaneous nephrolithotomy, stone free rate

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Perkütan nefrolitotomi (PNL) operasyonu hem Avrupa Üroloji Birliği (EAU) hem de Amerika Üroloji Derneği (AUA) derneği kılavuzlarında 2 cm üstündeki böbrek taşlarının ve 2 cm altında ESWL dirençli böbrek taşlarının tedavisinde birinci basamak tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (1,2). 1955 yılında Goodwin ve arkadaşları (3) bir hastada pron posizyonda renal kasesi tanımlamışlar, ve sonrasında ilk PNL operasyonu 1976 yılında Fernström ve arkadaşları (4) tarafından başarıyla uygulanmıştır. Zaman içerisinde minyatürize olan aletler ve taş kırma ekipmanlarındaki teknolojik gelişimlerle birlikte günümüzde PNL yüksek başarı oranları ve düşük komplikasyon oranları ile dünya genelinde sıklıkla yapılan güvenli bir cerrahi girişim olmuştur.

Her ne kadar pron pozisyonda yapılan PNL'nin başarı oranları yüksek olsa da hastaların supin pozisyonda üreteral katater takılımını takiben pron pozisyona geçişin anestezi altında yapılmasına bağlı olası riskler, hemodinamik değişiklikler, olası kardiyak sorunlarda müdahalenin gecikmesi gibi zorluklar cerrahları farklı pozisyonaların araştırılmasına yönlendirmiştir. İlk kez 1987 yılında Valdivia ve arkadaşları (5) supin pozisyonda PNL operasyonunu tanımlamışlardır. Kardiyovasküler stabilitenin daha iyi korunması, pozisyon değişimi olmaması nedeniyle cerrahi sürenin kısalması ve modifiye olan pozisyonel tekniklerle eş zamanlı üretral akses yapılabilmesi gibi avantajları sayesinde birçok cerrah tarafından kullanımı yaygınlaşmıştır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde yapılan supin PNL sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Kasım 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında böbrek taşı nedeniyle supin pozisyonda PNL yapılan 74 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Bütün hastalara cerrahi öncesi rutin laboratuar testleri yapıldı. Preoperatif dönemde hastalar taş lokalizayonu ve boyutu açısından düşük doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet ortalama taş boyutu, operasyon süresi, floroskopi süresi, hospitalizasyon süresi, taşsızlık oranları ve cerrahi sonrası komplikayonlar kaydedildi.

Cerrahi teknik

Preoperatif profilaksi amacıyla 1x2 gr seftriakson intravenöz olarak uygulanan, posterior aksiller çizgisi, iliak kresti ve 12. kotu kalem yardımıyla belirlenen hastalara genel anestezi verildi. Hastalar Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu verildi (6). Bu pozisyonda tanımlandığı gibi hastnın taşla ipsilateral alt ekstremitesi ekstansiyona, kontralateral ekstremitesi abdüksiyon ve fleksiyona alındı. Cerrahini yapılacağı bölge lomber bölge silikon yastıklar yardımıyla yaklaşık olarak 20 derece yukarı kaldırıldı. İpsilateral üst ekstremite göğüs kafesini çaprazlayarak karşı tarafa doğru uzatıldı ve tespit edildi. Pozisyon verilmesini takiben sistoskopi ile taşın bulunduğu tarafa açık uçlu üreter katateri takıldı. Retrograd pyelografi çekilerek giriş yapılacak tract belirlendi ve posterior aksiller çizginin önüne geçilmeksizin renal akses sağlandı. Amplatz dilatatörler (Microvasive/Boston Scientific, Natick, MA) yardımı ile dilatasyon yapıldı ve 26 fr nefroskop (Karl Storz) ile toplayıcı sisteme girildi. Taşlar pnömotik ve/veya ultrasonic litotriptörle kırılarak dışarıya alındı. Cerrahiyi sonlandırmadan önce toplayıcı system ve ureteral pasaj antegrad pyelografi ile control edildi. Hastalara 14 fr perkütanöz mallekot nefrostomi yerleştirilerek işleme son verildi. Operasyon süresi perkütan iğnenin girişi ile nefrostomi tüpünün yerleştirilmesi arasındaki süre olarak alındı.

Postoperative 1. günde hastalara direct üriner system grafisi çekildi ve rezidüel taş açısından değerlendirildi. Hastaların hemogram, üre ve kreatinin değerleri takip edildi. Nefrostomi katateri çekilmeden önce antegrad piyelografi çekildi. Ekstravasyonu olmayan ve mesaneye opağın geçişinin görüldüğü hastalarda nefrostomi katateri çekildi. Giriş traktından idrar kaçağı kesilen hastalar taburcu edildi. Cerrahi sonrası 1. ayda kontrole çağırılan hastalar taşsızlık açısından BT veya ultrasonografi ile tekrar değelendirildi. Taşsızlığın sağlandığı veya 4 mm altında rezidüel fragman izlenen hastalarda prosedür başarılı olarak değerlendirildi.

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın 46'sı (%62,1) erkek, 28i (%37.9) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 52±14.6 olarak hesaplandı. Ortalama taş boyutu 2.4±0.62 cm olarak saptandı. Tüm hastalara tek akses yapıldı. Tüm girişler floroskopi altında yapıldı. Peruktan iğne girişi ile nefrostomi kataterinin takılması arasındaki süre operasyon zamanı olarak alındığında ortalama süre 58.7±19.24 dk olarak bulundu (Tablo 1). Cerrahi boyunca ortalama floroskopi süresi 3.61±1.35 dk idi. İşlem bitimini takiben antegrad piyelografi çekilen hastalara perkütan mallecot nefrostomi takılarak işlem sonlandırıldı.

Tablo 1. Supin PNL vakalarının verileri

	Supin PNL (n=74)
Cinsiyet -Kadın -Erkek	 28 (%37.9) 46 (%62.1)
Yaş (yıl)	52±14.6
Taş boyutu (cm)	2.4±0.62
Cerrahi süre (dk)	58.7±19.24
Floroskopi süresi (dk)	3.61±1.35
Hospitalizasyon süresi (gün)	2.9 (1-6)
Taşsızlık oranı	%86.48
Komplikasyon -Transfüzyon -Komşu organ yaralanması	 %6.7 %0

Ortalama hospitalizasyon süresi 2.9 (1-6) gündü. Nefrostomi katateri 18 (%24.3) hastada postoperatif ilk gün alınırken 52 (%70.2) hastada postoperatif 2. gün, 4 (%5.4) hastada ise postoperatif 3. gün alındı. Hiçbir hastada kolon veya komşu organ yaralanması görülmedi. 5 (%6.7) hastada postoperatif kan transfüzyonu gerektiren hemogram düşüklüğü izlendi. Operasyon sonrası çekilen direkt üriner sistem grafisi görüntülerine göre 64 hastada taşsızlık sağlandığı görüldü ve taşsızlık oranı %86.48 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Üriner sistem taş insidansı coğrafik, iklimsel, etnik, diyet eve genetik faktörlere göre değişiklik göstermekle birlikte, batı toplumlarında hayat boyu ürolithiasis görülme sıklığı erkeklerde %12, kadınlarda ise %6'dır (7). Günümüzde büyük taşların tedavisinde peruktan nefrolitotomi halen standart prosedür olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir. 1976 yılında ilk defa pron pozisyonda yapılan bu cerrahi uzun süreler pron pozisyonda yapılmış bunun taşa en güvenli ulaşım olduğu düşünülmüştür (4). 1987 yılında suppin pozisyonun tanımlanmasına, pron pozisyon bilinen zorluklarına ve risklerine rağmen dünya genelinde birçok ürolog tarafından etkin ve güvenli olarak uygulanmaktadır. 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. 2010 yılında İngiliz Üroloğlar Birliği (BAUS) tarafından yapılan bir çalışmada cerrahların sadece %6'sı supin pozisyonu tercih ettiği belirtilmiştir (8). Enüroloji Derneği tarafından 2011yayımlanan bir çalışmada ise dünya genelinde supin pozisyon tercihinin %20'lerde olduğu vurgulanmıştır (9). Bu veriler supin pozisyonun giderek yaygınlaştığını göstermektedir.

Valdivia ve ark. (5) 1987 yılında supin poziyonda renal aksesi tanımladıktan sonra 1998 yılında 557 hastalık serilerini yayınlamışlardır (10). Sonrasında birçok çalışmada supin ve pron repkütan gerek başarı gerekse avantaj ve dezavantajları açısından karşılaştırılmıştır.

Wu ve arkadaşları (11) tarafından yayınlanan bir metaanalize 1469 supin pozisyon cerrahisi ile 4837 pron pozisyon cerrahisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Supin pozisyonda taşsızlık oranı %82,4 iken pron pozisyonda %82.1 olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı vurgulanmıştır. Komplikasyon oranları da benzer olarak raporlanan iki pozisyon arasındaki en önemli farkın cerrahi süre olduğu bulunmuştur. Supin pozisyonda cerrahi süre 65±15 dk iken pron pozisyonda 90±15 dk olarak bulunmuştur. Liu ve arkadaşları (12) tarafından 2010 yılında yayınlanan başka bir metaanalizde ise iki pozisyon arasında taşsızlık oranı, transfüzyon gereksinimi, komplikasyon izlenme, ateş açısından herhangi bir fark saptanmazken supin pozisyonda cerrahi sürenin daha kısa olduğu vurgulanmıştır. Her iki metaanaliz sonucunda da pron ile supin pozisyon arasında taşsızlık ve komplikasyon oranları açısından herhangi bir üstünlük olmadığı fakat supin pozisyonda cerrahi sürenin daha kısa olduğu sonucuna

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

varılmıştır. Bu bilgilerinin aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Astroza ve arkadaşları (13) tarafından yapılan bir çalışmada pron pozisyonda yapılan 1079 hastanın verileri supin pozisyonda yapılan 232 hastanın verileri ile karşılaştırılmıştır. Hem cerrahi süre hem de taşsızlık oranı pron pozisyonda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu verilerin cerrahların pron pozisyondaki deneyimlerine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ülkemizden bu konuda yapılan ve tek cerrahın deneyimlerinin yayınladığı bir çalışmada 39 supin PNL hastası ile 48 pron PNL hastası karşılaştırılmış ev taşsızlık oranları açısından iki grup anlamlı fark bulunmamıştır. Her ne kadar literatürde aksini iddia eden çalışmalar olsa da geniş serilerin dahil edildiği metaanalizlerde de saptandığı üzere genel görüş, iki pozisyon arasında taşsızlık oranları ve komplikasyon görülme sıklığı açısından fark olmadığı yönündedir. Biz de kliniğimizde bu çalışmalar ışığında 2016 yılından beri supin PNL'yi tercih etmekteyiz.

Bizim serimizde elde ettiğimiz taşsızlık oranımız %86.48 olup literatürdeki verilerle uyumludur. Cerrahi süremiz 58.7±19.24 dk olarak hesaplanmış olup bu verinin de literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Artan cerrahi tecrübelerimizle başarı oranlarımız yükseleceği, cerrahi süremizin ise düşeceği görüşündeyiz.

Kullanımı giderek yaygınlaşan supin PNL'nin güvenilirliği de bir çok çalıma tarafından incelenmiştir. Wu ve arkadaşlarının (11) metaanalizinde transfüzyon ornları supin PNL için %8.8, pron PNL için %4.3 olarak saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızdaki 5 (%6.7) hastada tranfüzyon gereksimi olmuştur ki oranımız literatür ile uyumludur.

Kolon yaralanması PNL'nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Preoperatif dönemde supin pozisyonda çekilen BT ile cerrahiye alınan hastalar pron pozisyona çevrildiğinde kolon retrorenal alana transpozisyone olabilmektedir. Bu konuda Hopper ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada 97 hastaya kolonun yer değişimini saptamak üzere hem supin hem pron posizyonda BT çekilmiştir. Supin pozisyonda %1.9 oranın da saptanan retrorenal kolon, pron çekilen BT'de %10'a çıkmıştır. Bu çalışma ışığında pron PNL planlanan hastalara operasyon öncesi değerlendirme sırasında çekilen BT'nin pron pozisyonda çekilmesi önerilse de bu bilginin günümüzde kullanımı kısıtlıdır. Literatürde işlem sırası kolon yaralanma oranı %0.5 olarak verilmesine rağmen (15) bizim serimizde hiçbir hastada kolon veya komşu organ yaralanması görülmemiştir.

Pron pozisyonda öncelikle litotomideki hastaya üreteral kataterin takılmasını takiben hasta pron pozisyona alınmaktadır. Pron pozisyona alınan hastada sonrasında üretral herhangi bir giriş yapmak mümkün değildir. Supin pozisyonda ise Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu sayesinde hastalara eş zamanlı üretral girişimler yapılabilmektedir (16,17). Özellikle farklı kalikslerde taşları olan ve PNL ile ulaşılamayan taşlarda flexible üreterorenoskop yardımıyla kalan taşların kırılması hasta açısından önemli bir avantajdır. Sağlanan aksesin prone pozisyondakine kıyasla daha yatay ve aşağıya eğimli olması da toplayıcı sistemde düşük basınç oluşmasına ve bu sayede taş kırılması sonrası oluşan küçük fragmanların kendiliğinden dışarı çıkmasına yardımcı olmaktadır (18). Bu iki avantaj sayesinde rezidü taş saptanma oranı azalmakta taşsızlık oranı ise artmaktadır.

Operasyon sürelerinde kısalma ve buna bağlı daha az miktarda anestezik madde kullanılması supin pozisyonda olası kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır. Hasta repozisyonuna gerek kalmaması nedeniyle pron pozisyona geçerken görülebilecek olası yaralanmalarında önüne geçilmektedir. Supin pozisyonun sadece hasta için değil cerrah açısından avantajları mevcuttur. Renal aksesin tamamlanmasını takiben cerrahın operasyona oturur pozisyonda devam edebilmesi cerrahın konforu açısından önemlidir (17). Bizim klinik pratiğimizde de birçok hastada akses sağlanmasını takiben cerrahiye oturur pozisyonda devam edilmektedir.

SONUÇ

Supin pozisyonda PNL; eş zamanlı üreterorenoskopik girişime imkan sağlayan, ameliyat süresini önemli ölçüde kısaltan, anestezik açıdan kardiyovasküler ve ventilatuar avantajlar sağlayan bir yöntemdir. Pron pozisyona kıyasla benzer etkinlik ve güvenilirlik ile daha yaygın kullanılmasını önermekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

REFERANSLAR

1. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol 2007;178:2418- 34.
2. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Galluci M. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol 2001;40:362-71.
3. Goodwin WE, Casey WC, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J Am Med Assoc 1955;157:891-4.
4. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976;10: 257-9.
5. Valdivia Uria JG, Lanchares SE, Villaroya RS, Taberner LJ, Abril BG, Aranda Lassa JM, et al. Percutaneous nephrolithectomy: simplified technic (preliminary report). Arch Esp Urol 1987;40:177-80.
6. Hoznek A, Rode J, Ouzaid I, et al. Modified supine percutaneous nephrolithotomy for large kidney and ureteral stones: technique and results. Eur Urol 2012;61:164-70.
7. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int. 2003;63:1817-1823.
8. Armitage J, Irving S, Burgess N. Percutaneous Nephrolithotomy in the United Kingdom: Results of a Prospective Data Registry. Eur Urol. 2012; 61(6): p. 1188-93.
9. De la Rosette J, Assimos D, Desai M, et a l. The Clinical Research Office of the Endourological Society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endouro. 2011; 25(1): p. 11-17.
10. Valdivia Uría JG, Valle Gerhold J, López López JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. J Urol 1998;160:1975-8.
11. Wu P, Wang L, Wang K. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2011; 43: p. 67-77.
12. Liu I, Sheng S, Xu Y, Wei Q. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. J Endourol. 2010; 24: p. 1941-6.
13. 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 Ofice of the Endourology Society Study. Urology. 2013; 82: 1240-1244.
14. Hopper K, Sherman J, Luethke J, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiology. 1987 Feb; 162(2): p. 443-446.
15. Amón Sesmero JH, Del Valle González N, Conde Redondo C, et al. Comparison between Valdivia position and prone position in percutaneous nephrolithotomy. Actas Urol Esp 2008;32:424-9.
16. 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;54:1262-9.
17. Basiri A, Mohammadi Sichani M. Supine percutaneous nephrolithotomy, is it really effective? A systematic review of literature. Urol J 2009;6:73-7.
18. Ng MT, Sun WH, Cheng CW, Chan ES. Supine position is safe and effective for percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2004;18:469-74.

Adress for correspondence: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Assessment of Volume Status with Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovaskuler riskin belirlenmesinde volüm durumunun rolü

Bahar Gürlek Demirci[1], Emre Tutal[2], Orhan Guliyev[2], Turan Çolak[2], Fatma Nurhan Ozdemir Acar[2], Siren Sezer[2]

[1]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18/04/2018 Dergiye Kabul Tarihi:30/04/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.89410

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kronik sıvı yükü hemodiyalize giren hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Bu çalışmada, hemodiyalize giren hastalarda biyoimpedans analizi (BİA) ile ölçülen sıvı yükü parametreleri ile sistolik, diyastolik kan basıncı, nabız dalga hızı (PWv) nabız basıncı, kardiyak indeks (CI) ve kardiyak output (CO) gibi hemodinamik parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Son dönem böbrek hastalığı tanısı ile en az üç aydır hemodiyalize giren ve medikal olarak stabil 100 hasta çalışmaya alındı. Biyoimpedans cihazı (BCM, Fresenius) ile yapılan vücut kompozisyon analizinde sistolik ve diyastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), yağsız doku indeksi (LTI), ekstraselüler sıvı volumü (ECW), intraselüler sıvı volumü (ICW), yağsız doku kütlesi (LTM) düzeyleri belirlendi. PWv, nabız basıncı (PP), CI, CO, sistolik basınç artışı (AIx) ve total vasküler direnç (TVR) nabız dalga hızı cihazı ile ölçüldü (Mobil-O-Graph).

BULGULAR: Ortalama yaş 47.5 ± 16.2 idi. Ultrafiltrasyon volumü ve hipervolemi sıklığı sistolik kan basıncı, ECW, ICW, VKİ, ($p<0.005$); PWv, CO, TVR, CI ve AIx ile pozitif korele ($p<0.001$), LTI ile ters orantılı saptandı ($p < 0.05$). Hipervolemi, prediyaliz serum sodyum düzeyinden bağımsızdı. PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I ve faz50 açısı PWV'nin belirleyicileri olarak saptandı ($p<0.005$). Sistolik kan basıncı, PP, CO, TVR, AIx, PWv, ECW, ICW ve E/I hipervoleminin belirleyicileri olarak saptandı ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda hipervoleminin nabız dalga hızı progresyonu, artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve vasküler direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, hipervolemi, biyoimpedans, arteryel sertlik

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic fluid overload is a common issue in patients undergoing hemodialysis. In present study, we aimed to investigate fluid volume parameters by bioimpedance analysis (BIA) and their relationship to hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, pulse wave velocity (PWv), PP, cardiac index (CI) and cardiac output (CO) in patients ongoing hemodialysis.

METHODS: One hundred end stage renal disease patients who were medically stable and undergoing dialysis treatment for at least 3 months were enrolled to the study. Body compositions were analyzed with the BIA technique (BCM, Fresenius) that estimates systolic and diastolic blood pressure, body mass index (BMI) lean tissue index (LTI), extracellular volume (ECW), intracellular volume (ICW), lean tissue mass (LTM) and phase angle levels. PWv, pulse pressure, CI, CO, systolic pressure augmentation (AIx) and total vascular resistance (TVR) were evaluated with PWv analysis monitor (Mobil-O-Graph).

RESULTS: The mean age was 47.5 ± 16.2. Ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with systolic blood pressure, ECW, ICW, BMI ($p<0.05$) and hemodynamic parameters as PWv, PP, CO, TVR, CI and AIx ($p<0.001$), and negatively correlated with LTI ($p <0.05$). PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I and phi50 were the predictors of pulse wave velocity ($p<0.05$). Systolic blood pressure, PP, CO, TVR, CI, AIx, PWv, ECW, ICW and E/I were the predictors of overhydration ($p<0.001$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Present study concluded that overhydration is associated with increased PWv, systolic blood pressure, PP and vascular resistance

Keywords: Hemodialysis, hypervolemia, biyoimpedance, arterial stiffness

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Cardiovascular disorders and hypertension are the leading causes of mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients (1). Hypervolemia is an independent risk factor for hypertension among end-stage renal disease (ESRD) patients (2). Thus adequate fluid management is one of the most important therapeutic goals of dialysis because volume overload in patients on MHD leads to increased cardiovascular morbidity and mortality (3) It is associated with left ventricular hypertrophy (2) protein energy wasting (PEW) (4) and inflammation (5). Protein-energy wasting, a condition of loss of muscle and visceral protein stores is a common complication and an important predictive factor for morbidity and mortality in ESRD patients. Incidence of PEW in MHD patients varies from 23% to 76% in different studies (6). Undernutrition, hormonal derangements, the dialysis procedure, uremic toxicity, oxidative stress and systemic inflammation may lead to MHD-related malnutrition (7). Several approaches based on clinical evaluation as history of weight loss, biochemical markers such as serum albumin, creatinine, lipid levels, body mass index (BMI) assessment and anthropometric measurements have been used to assess the PEW (8). BIA is a useful, simple, noninvasive technique for assessing body composition and its changes over time both in normal and CKD population (9)

Arterial stiffening is a progressive aging process that is accelerated by hypertension, metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis and renal disease (10). Pulse wave velocity (PWV) is a non-invasive measure of arterial stiffness and has a strong correlation with cardiovascular events and all-cause mortality (11). In present study, we aimed to investigate fluid volume parameters by bioimpedance analysis (BIA) and their relationship to hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, PWv, pulse pressure, cardiac index (CI) and cardiac output (CO).

MATERIALS and METHODS

Among 294 MHD patients, 100patients who were medically stable and undergoing dialysis treatment for at least 3 months were enrolled to the study. Exclusion criteria were as follows: acute infection, chronic inflammatory disease of unknown origin, recent surgery within 3 months or during follow-up, hospitalization, major cardiovascular events during follow-up, malignancy history and chronic liver disease.

Clinical and biochemical assessments

Serum concentrations of hemoglobin (Hb); creatinine; calcium (Ca), phousphorus (P), intact parathyroid hormone (PTH); alkaline phosphatase (ALP), total, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol; triglyceride (TG); serum albumin; C reactive protein (CRP) were determined from retrospective clinical records.

Anthropometric Measurements

After measurement of body weight and height; bioimpedance spectroscopy analysis (BIA) was measured with the Body Composition Monitor (BCM) from Fresenius Medical Care, Deutschland GmbH. Four electrodes were placed on the right hand and foot on the side contralateral to the arteriovenous fistula (if present), of supine patients. Two electrodes were dorsally placed on the hand in the metacarpophalangeal articulations and in the corpus, respectively, 5 cm apart.The pair on the foot was located in the metatarsophalangeal and in the articulation, 6 cm apart. Dry weight (DW), fat mass (FM), fat free mass (FFM), body mass index (BMI) and muscle mass (MM) were analyzed.

Pulse wave velocity (PWv) assessment

Pulse wave velocity is defined as the velocity of the arterial pulse for moving along the vessel wall. Pulse wave velocity along the aorta was measured by using two ultrasound or pressure sensitive transducers fixed transcutaneously over the course of a pair of arteries separated by a known distance: the femoral and right common carotid arteries. PWV was calculated from measurements of pulse transit time and the distance, according to the following formula: PWV (m/s)= distance (m)/transit time (s). Measurement of PWV values was conducted after abstinence from caffeine or smoking and after an overnight fast without intake of antihypertensive drugs. PWV was determined by using the SphygmoCor CvMs V9 system and values >7 m/s was

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

defined as increased. By this method we also calculate pulse pressure (PP), cardiac index (CI), cardiac output (CO), augmentation index (AI) and total vacular resistance (TVR). We achieved the data from retrospective records since we annually measure all patients post-dialysis PWv on the first day of year.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA). Normality of data was analyzed by using a Kolmogorov-Smirnov test. All numerical variables with normal distribution were expressed as the means ± standard deviations (SD), while variables with skew distribution were expressed as medians and interquartile range (IR). Categorical variables were expressed as percentages and compared by chi-square test. Normally distributed numeric variables were analyzed by independent samples t or One-Way ANOVA (Post-Hoc Tukey) tests. Skew distributed numeric variables were compared using the Mann-Whitney U and Kruskal Wallis tests. SpearmanR and Pearson Correlation tests were used for correlation analyses. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The mean age of study population was 47.5 ± 16.2 years. Demographic characteristics of patients were given in Table 1. Patients with volume overload were found to use significantly more antihypertensive medications (p:0.02). Forty two of patients were overhydrated at the time of study**.**

The mean values of ECW, ICW, BMI, LTI, LTM, PWv, PP, CO, TVR, CI, AI and phi50 were given in Table 2. The mean systolic blood pressure was 114 ± 20 mmHg, the mean diastolic blood pressure was 90.5 ± 25.6 mmHg. The median ultrafiltration volume was 2998.7 ± 1120.9 ml and overhydration frequency (OH%) were 0.4 ± 1.9. In correlation analysis,ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with systolic blood pressure, ECW, ICW, BMI ($p<0.05$) and hemodynamic parameters as PWv, PP, CO, TVR, CI and AIx ($p<0.001$); and negatively correlated with LTI ($p < 0.05$). In linear regression analysis PP, CO, TVR, CI, AIx, Kt/V, E/I and phi50 were the predictors of pulse wave velocity ($p<0.05$). Moreover; systolic blood pressure, PP, CO, TVR, CI, AIx, PWv, ECW, ICW and E/I were the predictors of overhydration ($p<0.001$).

Table 1. Demographic characteristics of study population

Age (mean±SD, years)	47.5 ± 16.2
Gender	
Male (n) (%)	73 (56%)
Female (n) (%)	57 (44%)
Duraton of dialysis (mean±SD, years)	9.1 ± 5.4
CKD etiology (n) (%)	
Diabetes Mellitus	32 (24%)
Hypertension	19 (14%)
Glomerulonephritis	17 (13%)
PKD	7 (5%)
Others	55 (44%)
Body weight (kg)	68.8±15.4
BMI (kg/m^2)	25.4±4.3
Abbrevations;CKD; chronic kidney disease, PKD; policyctic kidney disease, BMI; body mass index	

DISCUSSION

Present study demonstrate an association between overhydration with arterial stiffness and other hemodynamic parameters as systolic and diastolic blood pressure, pulse wave velocity, pulse pressure, cardiac index and cardiac output.

Hypervolemia is one of the most important factor that results in higher levels of blood pressure in patients with chronic kidney disease. Present study showed that overhydrated patients have increased both systolic and diastolic blood pressures. Paglialonga et al. detected significant correlation between overhydration and diastolic blood pressue as similar to our study (14). Another trial that supports our study was on pediatric hemodialysis patients. They showed that fluid accumulates during the interdialytic period and contributes to increased blood pressure (15).

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. The mean values of bioimpedance analysis

ECW (L)	14.4 ± 3.0
ICW (L)	18.2 ± 4.4
BMI (kg/m2)	24.3 ± 4.6
LTI (kg/m2)	13.3 ± 3.1
LTM (kg)	60.4 ± 36.7
PWv (m/sec)	8.1 ± 2.1
PP (mmHg)	45.3 ± 15.0
CO (L/min)	4.9 ± 1.2
TVR (dyn s cm^{-5} m^{-2})	1.9 ± 1.1
CI (L/min/ m2)	2.8 ± 0.7
AIx (%)	21.4 ± 12.8
Phi50 (°)	4.4 ± 1.0
SBP (mmHg)	114 ± 20
DBP (mmHg)	90.5 ± 25.6
E/I ratio	0.8 ± 0.1
Abbreviations: ECW (extracellular water), ICW (Intracellular water), BMI (body mass index), LTI (lean tissue index), LTM (lean tissue mass), PWv (pulse wave velocity), PP (pulse pressure), CO (cardiac output), TVR (total vascular resistance), CI (cardiac index), AIx (augmentation index), SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure)	

Overhydration, has also been linked with arterial stiffness (12) and left ventricular dysfunction (13) and is strongly associated with poor cardiovascular outcomes Consistent with the literature, our study revealed that ultrafiltration volume and overhydration frequency were positively correlated with PWv and AI. As similar, Safar ME showed that interdialytic weight gain and hypervolemia are associated with increased aortic PWV (16). In addition, Bia et al. was able to show that PWV correlated to both OH and OH/ECW in a hemodialysis cohort (17). However, a previous study could not find any association between overhydration and PWV (18). They explained this conflicting data with the fluctuating levels of PWv in hemodialysis cycle.

Another important finding of our study was the positive correlation between overhydration and AIx. It is well known that the elevated AIx is a major determinant of the cardiac afterload and therefore for the development of left ventricular hypertrophy (19,20). To our knowledge, the leading cause of the increase in AIx is increase in PWv. A previous trial demonstrated that AIx is elevated in hemodialysis patients and significant reductions observed in AIx after simultaneous volume correction. In contrast to our study, PWv did not decrease significantly by volume withdrawal and they explained this data due to a the small number of study population.

The lean tissue index is an important measurement related to the amount of skeletal muscle and reflects patients nutritional status. Present study we detected a negative correlation between overhydration and LTI. The LTI and its relationship with mortality have been widely studied in haemodialysis patients. Recent studies, in conjunction with our findings, would support a relation between overhydration and malnutrition in patients ongoing hemodialysis (21).

Limitations of this study include first the retrospective nature of the data collection. Second, given the small sample size, our results should be interpreted with caution. Third, we didn't examine the lifestyle as exercise that could affect bioimpedance analysis and cardiovascular outcomes.

In conclusion, by this trial we showed that overhydration is associated with increased PWv, systolic blood pressure, pulse pressure and vascular resistance. Thus we recommend regular monitoring arterial pressure waves and body fluid measurements to protect patients undergoing hemodialysis from the complications related to fluid overload**.**

Conflict of Interest: None

REFERENCES

1) Zareba W. Initiation of dialysis: Trigger or cause of cardiovascular events? Kidney Int. 2015; 88: 942-94

2) Juan-García I, Puchades MJ, Sanjuán R et al. Echocardiographic impact of hydration status in dialysis patients. Nefrologia. 2012; 32: 94-102.

3) Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1574-9

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

4) Edefonti A, Mastrangelo A, Paglialonga F. Assessment and monitoring of nutrition status in pediatric peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2009;29 Suppl 2:S176-9.

5) Canpolat N, Caliskan S, Sever L et al. Malnutrition and its association with inflammation and vascular disease in children on maintenance dialysis. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 2149-56.

6) Heimburger O, Qureshi AR, Blaner WS. Hand-grip muscle strength, lean body mass and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. Am J Kidney Disease. 2000; 6; 1213-1225.

7) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et. al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008; 73: 391-8.

8) Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Diseases*. 2000*;* 35: 1–140

9) De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J et al. Predictingbody cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. J Appl Physiol. 1997; 85: 1542–58.

10) Streese L, Deiseroth A, Schäfer J, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Exercise, Arterial Crosstalk-Modulation, and Inflammation in an Aging Population: The ExAMIN AGE Study. Front Physiol. 2018; 9: 116.

11) Alejandro D, Yanina Z, Daniel B, Franco S, Victoria R, Edmundo CF. Reference intervals of aortic pulse wave velocity assessed with an oscillometric device in healthy children and adolescents from Argentina. Clin Exp Hypertens. 2018; 9: 1-12.

12) Akdam H, Oğunc H, Alp A et al. Assessment of volume status and arterial stiffness in chronic kidney disease. Ren Fail. 2014; 36(1): 28–34.

13) Lin Y-P, Chen C-H, Yu W-C, Hsu T-L, Ding PY-A, Yang W-C. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 62(5): 1828–1838.

14) Paglialonga F, Consolo S, Galli M.A, Testa S, Edefonti A. "Interdialytic weight gain in oligoanuric children and adolescents on chronic hemodialysis. Pediatric Nephrology. 2015; 30: 999–1005

15) Burenand PN, Inrig JK, "Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations. PediatricNephrology. 2012; 27: 339–350

16) Safar ME, Asmar R, Benetos A, Levy BI, London GM: Sodium, large arteries, and diuretic compounds in hypertension. Am J Med Sci. 1994; 307[Suppl 1]: 3–8

17) Bia D, Galli C, Valtuille R et al. Hydration Status Is Associated with Aortic Stiffness, but Not with Peripheral Arterial Stiffness, in Chronically Hemodialysed Patients. Int J Nephrol. 2015. https://doi.org/10.1155/2015/628654 PMID: 26167301

18) Mitsides N,Cornelis T, Broers NJH et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. PLoS One. 2017;12(8): e0183281. doi: 10.1371/journal.pone.0183281

19) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B: Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: Hemodynamic factors. Kidney Int. 1993;43: 42–49

20) Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J: Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. Kidney Int. 2000;57:2634–2643

21) Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M et al. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. JRenNutr. 2014;24: 172–176

Adress for correspondence:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Afyonkarahisar – Türkiye
e-mali: resatduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer

Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntülemenin Yer

Erdem Öztürk[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 07.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.50023

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup, taramasında dijital rektal muayene (DRM) ve kan prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi ölçümü kullanılmaktadır. Yakın geçmişte prostat kanseri açısından şüpheli hastaların tanısında multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (MpMRI) kullanımı giderek artmıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile MpMRI yapılan hastaların Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi (PI-RADS) skorları transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan prostat biopsisi patolojileri ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ağustos 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında PSA değeri ≥4 ng/ml ve/veya DRM'de şüpheli bulgular nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar biyopsi öncesinde mpMRI ile değerlendirdi ve sonrasında TRUS eşliğinde kognitif biyopsi yapıldı. Olguların yaş, PSA düzeyi, DRM bulguları kaydedildi. Hastaların mpMRI'larındaki Pi-RADS skorları biyopsilerinde saptanan Gleason skorları ile karşılaştırıldı

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 64±9,4, ortalama PSA değeri 9,85±3,87 ng/ml, ortalama prostat boyutu ise 61±18 gr idi. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda 40 hastanın 24'ünde prostat kanseri saptandı. MpMRI sonrası yapılan kognitif biyosinin prostat kanseri saptamadaki duyarlılığı %87.5 iken özgüllüğü %68.75 olarak bulundu. Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda MpMRI görüntüleri sonucu raporlanan Pi-RADS skorunun pozitif prediktif değeri (PPV) %80.7 iken negatif prediktif değeri (NPV) ise %78 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mevcut bilgiler ışığından prostat kanseri açısından şüpheli hastalarda MpMRI yapılması ve Pi-RADS skoru yüksek odaklardan biyopsi yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme, prostat biyopisi, prostat kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer is the most common cancer among men population, and clinical suspicion of prostate cancer is typically based on digital rectal examination and/or the finding of elevated prostate spesific antigen (PSA). Nowadays MpMRI has an emerging role in diagnostic evaluation of prostate cancer. In this study, we aimed to evaluate the Prostate Imaging Reporting and Data System (Pi-RADS) scores with the results of transrectal ultrasound (TRUS) guided targeted cognitif prostate biopsy.

MATERIAL and METHODS: We evaluated the data of 40 patients who underwent MpMRI and TRUS cognitif biopsy due to suspicion of prostate cancer and/or ≥4 ng/ml PSA value and/or abnormal digital rectal examination at our clinic between August 2017 – January 2018. Patients age, PSA values and digital rectal examinations were recorded. A retrospectif review of Pi-RADS scores according to MpMRI and biopsi, Gleason scores were compared.

RESULTS: Overall, biopsies were positive in 24/40 patients. The mean age, the mean PSA value and the mean prostate volüme of patients were 64±9,4, 9,85±3,87 ng/ml and 61±18 g, respectively. Sensitivity, specificity, negative predictive value and pozitif predictive value of Pi-RADS scores according to MpMRI were 87.5%, 68.75%, 78% and 80.7%, respectively.

DISCUSSION and CONCLUSION: MpMRI may be recommended for evaluation of prostate cancer suspicious cases and prostate biopsy will be performed according to Pi-RADS scores.

Keywords: Multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy, prostate cancer

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde görülen en sık kanserdir (1). Zaman içerisinde gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, günümüzde prostat kanseri, kanser ilişkili ölümün en sık sebeplerinden biridir (2).

Prostat kanseri taramasında dijital rektal muayene (DRM) ve kan PSA seviyesi ölçümü kullanılmaktadır. Tarama sonucunda şüpheli vakalardan transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biopsisi yapılmaktadır. TRUS eşliğinde yapılan prostat biopsisinin tanısal değeri %22 ila %43 arasında değişmekte olup (3,4), bu teknikle kanser hastalarının yaklaşık %30'unun atlandığı bilinmektedir (5).

Son dekadda prostat kanseri açısından şüpheli hastaların tanısında multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (MpMRI) kullanımı giderek artmıştır. Genel olarak MpMRI çekiminde T2 ağırlıklı sekanslara ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve dinamik kontrastlı seriler alınmaktadır. Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği (ESUR) tarafından yeni geliştirilen Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2 (PI-RADS v2), şüpheli kanser olgularında lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk düzeyi saptanmasını arttırmak için tasarlanmıştır (6). Bu skorlama sistemine göre hastalar MpMRI görüntülerine göre 1'den 5'e kadar puanlanmakta ve risk sınıflaması yapılmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile MpMRI yapılan hastaların PI-RADS skorları TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biopsisi patolojileri ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Kliniğimizde Ağustos 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında PSA değeri ≥4 ng/ml ve/veya DRM'de şüpheli bulgular nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yapılacak işlemler ile ilgili bilgi verilerek yazılı onam alındı. Tüm hastalar biyopsi öncesinde MpMRI ile değerlendirdi ve sonrasında TRUS eşliğinde kognitif biyopsi yapıldı. Tüm hastalarda sistematik 12 odaklı biyopsi yapılırdı. Olguların yaş, PSA düzeyi, DRM bulguları değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonucu PK gelen numunelerin Gleason dereceleri kaydedildi.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi

Tüm hastalar 3 Tesla MRI ile T2 ağırlıklı, dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı görüntüler olmak zere 3 sekans kombine edilerek incelendi. Deneyimli bir radyolog tarafından Pi-RADS skorlama sistemine göre puanlama yapıldı. Takiben tüm hastalara TRUS eşliğinde sistematik 12 odaklı prostat biyopsisi yapıldı. MpMRI'de malignite açısından şüpheli odak belirlenen olgularda sistematik biyopsiye ek olarak bu şüpheli odaklardan da en az 2 adet biyopsi örneği alındı. Tüm hastalara biyopsi öncesi aynı protokole göre antibiyotik (oral siprofloksasin ve intramuskuler gentamisin) profilaksisi ve lokal anestezi (prilokain) uygulandı. Tüm biyopsiler 18G iğne kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerlendirmeler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 64±9,4, ortalama PSA değeri 9,85±3,87 ng/ml, ortalama prostat boyutu ise 61±18 gr idi (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 3'ünün daha öncesinde negatif prostat biyopsisi olduğu öğrenilirken, 37 hastadan ilk defa prostat biyopsisi yapıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	64±9,4
PSA (ng/ml)	9,85±3,87
Prostat ağırlığı (gr)	61±18

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda 40 hastanın 24'ünde prostat kanseri saptandı. Prostat kanseri saptanan hastaların MpMRI'ları retrospektif incelendiğinde 24 hastanın 21'inde Pi-RADS 3 ve üzeri skorlama yapıldığı görüldü. Geriye kalan 3 hastada MpMRI sonucunda Pi-RADS 2 olarak raporlandığı görüldü. Prostat kanseri saptanmayan 16 hastanın ise 4'ünde MpMRI sonucu Pi-RADS 3 olarak raporlanırken, 1 hastanın Pi-RADS 4

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

olarak raporlandığı saptandı (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Pi-RADS skorlarına göre hastalarda malignite saptanma oranları

	Malignite (+)	Malignite (-)
Pi-RADS 2	3 (%21.43)	11 (%78.57)
Pi-RADS ≥3	21 (%80.76)	5 (%19.24)

MpMRI sonrası yapılan kognitif biyosinin prostat kanseri saptamadaki duyarlılığı %87.5 iken özgüllüğü %68.75 olarak bulundu. Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda MpMRI'ın pozitif prediktif değeri (PPV) %80.7 iken negatif prediktif değeri (NPV) ise %78 olarak hesaplandı.

Tablo 3. Pi-RADS'a göre Gleason skorlarının dağılımı

	Benign	G 3+3	G 3+4	G 4+3	G 4+4	G 4+5	G5+4	G5+5
Pi-RADS 2	11	3						
Pi-RADS 3	4		2	1				
Pi-RADS 4	1	6		1	3	1		
Pi-RADS 5			1	1	1	1	2	1

TARTIŞMA

Günümüzde prostat kanseri tanısı genellikle, yüksek PSA seviyeleri olan veya DRM ile şüpheli nodül saptanan hastalara yapılan TRUS eşliğinde prostat biyopisisi ile konulmaktadır. TRUS görüntülemede prostat kanseri lezyonlarının %15'i hiperekoik, %25'i izoekoik olarak görünmekte iken %60'ı hipoekoik olarak izlenmektedir. Bu hipoekoik alanlardan alınan biyopsi örneklerinde kanser saptama oranı ise literatüre göre %7 ila %57 arasında değişmektetir (7,8,9). TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin invaziv ve ağrılı bir test olmasının yanında mevcut düşük tanısal değeri klinisyenleri farklı görüntüleme yöntemleri açısından arayışa yönlendirmiştir.

Yakın geçmişe kadar prostat kanserinde MRI kullanımı ekstraprostatik yayılımı saptamayı ve hastalığı evrelemeyi amaçlamaktaydı. Son yıllarda ise farklı MRI sekansları kombine edilerek prostat kanseri açısından riskli bölgeler belirlenmekte ve alınan biyopsiler bu bölgelerde yoğunlaştırılmakta ve biyopsinin tanısal değerini arttırmak hedeflenmektedir. Günümüzde prostat kanserini saptamada yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte dinamik kontrastlı MRI, difüzyon ağırlıklı MRI (DWI) veya proton MRI spektroskopi gibi en az iki fonksiyonel MRI tekniği içeren MpMRI kullanılmaktadır (10). Fonksiyonel MRI teknikleri prostat hakkında metabolik bilgi, değişen hücre miktarının gösterilmesi, dokunun noninvaziv karakterizasyonu ve tümör kanlanması hakkında bilgi edinilmesini sağlar(11).

Prostat görüntüleme raporlama ve bilgi sistemi versiyon 1'in (PIRADS v1) 2012'de yayınlanmasıyla birlikte multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesine ve raporlandırılmasına ilişkin kriterler getirilmiştir. 2015 yılında PIRADS v2 ile bu sistem geliştirilmiş ve raporlandırma basitleştirilmiştir. PIRADS v2'de MpMRI'ye küresel standardizasyon getirilmesi amaçlanmış, görüntü elde etme, yorumlama ve raporlandırmada farklılıkları azaltmak hedeflenmiş ve yaşayan bir belge olarak PIRADS v2'nin zamanla geliştirileceği vurgulanmıştır (12). Bu skorlama sistemi klinisyene olası şüpheli odağın yerini tariflemektedir. Lezyonlar 1 ila 5 arasında skorlanmakta, 1-2 düşük, 3 equivokal, 4 ve 5 ise prostat kanseri açısından yüksek risk olduğunu vurgulamaktadır. Skorlama sisteminde 3 ve üzerinde skor alan hastalara biyopsi önerilmektedir.

Zhang ve ark. (13) MpMRI (difüzyon ağırlıklı görüntüler ile MR spektroskopi kombinasyonu) kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi ile sistematik 12 kor TRUS biyopsi yöntemlerinin agresif PK'yi belirleme başarılarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsisi PK olgularının %65'ini saptarken, sistematik biyopsinin %36'sını saptadığı görülmüştür. Alınan biyopsi örnekleri cerrahi

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

spesmen sonuçları ile uyum açısından karşılaştırıldığında; MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsinin patoloji sonuçları ile daha uyumlu olduğunu (%89,6'ya karşı %72,9) ve cerrahi numunelerindeki Gleason skoru arttıkça aradaki uyum farkının MpMRI kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi lehine daha da arttığını bildirmişlerdir.

Osses ve ark. (14) tarafından yapılan ve 155 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MpMRI'da saptanan şüpheli odaktan alınan biyopsiler ile hastaların %65'inde prostat kanseri saptanmıştır. Hastalar Pi-RADS skorlama sistemine göre gruplanıp analiz edildiğinde Pi-RADS 2 olarak raporlanan hastaların hiçbirinde kanser saptanmamıştır. Pi-RADS 3 olarak raporlanan hastaların %10'unda Pi-RADS 4 olarak raporlanan hastaların ise %77'sinde prostat kanseri saptanmıştır. Pi-RADS 5 olarak raporlanan hastalarda ise kanser saptanma oranı %89 olarak bulunmuştur. Prostat kanseri tanısı alan hastalar Gleason skorlarına göre incelendiğinde, genelde hastaların %63'ünün Gleason skorunun ≥ 7 olduğu görülürken, Pi-RADS 5 olan grupta bu oranın %75 olduğu saptanmıştır. Alt grup analizlerinde Pi-RADS 2 ve 3 olan grupta %91 oranında benign patoloji elde edilirken, Pi-RADS 4 ve olan grupta patolojilerin %81'inin malign olduğu görülmüştür. Pokony ve arkadaşları (15) tarafından yapılan bir çalışmada ise Pi-RADS 3 lezyonalrın %15'inde, Pi-RADS 4 ve 5 lezyonların ise %81'inde prostat kanseri saptanmıştır. Kuru ve arkadaşları (16) tarafından yapılan bir çalışmada ise Pi-RADS 2-3 skorunun negatif prediktif değeri %99, Pi-RADS 4-5'in ise pozitif prediktif değeri %83 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki değerler bu kadar yüksek olmamakla birlikte klinik olarak önem arz etmektedir.

Bu çalışmamızda hastaların görüntülenmesinde 3 Tesla MpMRI kullanılmıştır. Günümüzde çoğu klinikte 1.5 Tesla MRI ile görüntüler elde edilmektedir. Tüm hastalara bakıldığında kanser saptama oranımız %60 iken, Pi-RADS 3 ve üzeri grupta bu oranın %80.7 olduğu görülmektedir. Bu oranlar da, literatürdeki 3 Tesla MRI kullanılan çalışmalarla uyumludur. Literatürde 1.5 Tesla MRI ile yapılan çalışmalarda ise kanser saptama oranları %38 ile %59 arasında değişmekte olup, çalışmamıza kıyasla kanser saptama oranı düşük kalmaktadır (17,18). Bu veriler ışığında 3 Tesla MRI ile değerlendirilen hastalarda kanser saptama oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat literatürde 1,5 Tesla ile 3 Tesla MRI'ı hasta sonuçları ve patolojik veriler üzerinden karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların sayısı sınırlıdır. Hastaların Pi-RADS skorları sadece patoloji sonuçları ile karşılaştırılmış olup radikal prostatektomi spesmenlerindeki Gleason skorları incelenmemiştir. Hastaların MpMRI görüntüleri tek bir radyolog tarafından okunmuş olup skorlar farklı radyoloji uzmanları tarafından doğrulanmamıştır.

SONUÇ

2012 yılında yayınlanan ve 2015 yılında güncellenen haliyle Pi-RADS skorlama sistemi tüm dünyada kabul görmüş ve MpMRI kullanımını arttırmıştır. Bu skorlama sistemi sayesinde üroloji uzmanları ile radyoloji uzmanları arasında ortak bir dil kullanılmaya başlanmıştır. Radyoloji uzmanı tarafından tariflenen ve risk analizi yapılan lezyondan alınan biyopsiler kanser saptanma oranlarını arttırmakta ve düşük risk sınıfına alınan hastalarda gereksiz biyopsiler engellenmektir. Bu alanda yapılacak geniş katılımlı prospektif çalışmalarla skorlama sisteminin tanısal değeri arttırılacaktır. Sonuç olarak, prostat kanseri açısından şüpheli hastalarda biyopsi öncesi MpMRI yapılması ve Pi-RADS skoru yüksek odaklardan biyopsi alınması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277e300.
2. Gururajan M, Posadas EM, Chung LWK. Future perspectives of prostate cancer therapy. Transl Androl Urol 2012;1(1):19e32.
3. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostatecancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol2001;166(5):1679e83.
4. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. Br J

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Cancer 2012;106(3):436e9.
5. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2007;52(5):1309e22.
6. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, et al. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience 1. Radiology 2005;236(3):903e10.
7. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:21-30.
8. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrastenhanced ultrasound imaging in prostate cancer. World J Urol 2011;29:581-587.
9. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: Multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. Radiology 2013;268:461-469.
10. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22: 746-57.
11. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. Urol Int 2011; 86: 373-82.
12. PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2, American College of Radiology, 2015.
13. Zhang J, Xiu J, Dong Y, et al. Magnetic resonance imaging directed biopsy improves the prediction of prostate cancer aggressiveness compared with a 12 core transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Mol Med Rep 2014;9:1989-1997.
14. Osses DF, van Asten JJ, Kieft GJ, Tijsterman JD. Prostate cancer detection rates of magnetic resonance imaging guided prostate biopsy related to prostate imaging reporting and data system score.World J Urol. 2017 Feb;35(2):207-212.
15. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E et al (2014) Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. Eur Urol 66:22–29.
16. Kuru TH, Roethke MC, Rieker P et al (2013) Histology corespecific evaluation of the european society of urogenital radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (MpMRI) of the prostate. BJU Int 112:1080–1087.
17. Engehausen DG, Engelhard K, Schwab SA et al (2012) Magnetic resonance image-guided biopsies with a high detection rate of prostate cancer. sci world J 2012:971–979.
18. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M et al (2012) MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. World J Urol 30:213–218.

Adress for correspondence:Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Demetevler, Ankara, Türkiye
e-mail: drerdemoz@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation Of Breast Regional And Multiple Regions Non-Mass Like Enhancements

Meme Manyetik Rezonans Görüntülemede Bölgesel Ve Çoklu Bölgesel Dağılım Gösteren Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulum Lezyonlarının Değerlendirilmesi

Hale Aydın[1]

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi:16.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.36449

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: American College of Radiology'nin Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) rehberinin 5. baskısına göre bugüne kadar az sayıda çalışmada, kitlesel olmayan kontrast tutulumu (non mass enhancement=NME) lezyonlarının özellikleri araştırılmıştır ve bu alana ilişkin yapılacak yeni çalışmaların gerekliliğinden söz edilmiştir. Bu çalışmada meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de saptanan NME lezyonlarının özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada 2015 ve 2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilen tüm meme MRG tetkikleri retrospektif taranarak değerlendirildi. Bu süre zarfında 23 hastada saptanan NME lezyonu çalışma grubunu oluşturdu. NME lezyonlarının dağılımı, paterni, dinamik eğri tipleri, difüzyon kısıtlaması olup olmadığı, kistik yapı olup olmadığı, fizik muayenede palpabl kitlenin bulunup bulunmadığı ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 43.86±6.95 (34-62) yıl idi. Biyopsi sonuçlarına göre 12'si (%52.2) benign, 5'i (%21.7) malign idi. NME lezyonlarının dağılım paterni incelendiğinde 10'u (%43.5) çoklu bölgesel, 13'ü (%56.5) bölgesel nitelikte idi. Malign karakterli lezyonların tamamının bölgesel patern gösterdiği izlendi. Dinamik eğrilerden en fazla saptanan persistan patern olan tip 1 (13, %56.5) eğri idi. Daha sonra plato patern olan tip 2 (9, %39.1) eğri görüldü. Lezyonlardan 4 (%17.4) tanesi palpabl idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmada çoklu bölgesel dağılım, bölgesel dağılımdan daha sık izlendi. Malign lezyonlarda benignlere göre bölgesel dağılım paterni anlamlı olarak daha yüksek görüldü. NME lezyonları ve dağılım paternleri ile internal kontrastlanma paternleri hakkında ileri çalışmalar özellikle çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulumu, Meme, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

ABSTRACT

INTRODUCTION: According to the 5th edition of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) lexicon of the American College of Radiology (ACR), the features of non-mass enhancement (NME) lesions have been investigated in a small number of studies and the need for new studies on this area has been mentioned. In this study, we aimed to investigate the features of NME lesions of breast detected in Magnetic Resonance Imaging (MRI).

METHODS: All breast MRIs performed at the Ankara Oncology Training and Research Hospital between 2015 and 2017 were reviewed and evaluated retrospectively. During this period, 23 NME lesions were detected in the MRI and constituted the study group. Distribution and pattern of NME lesions, curve types, presence of diffusion restriction, and presence of cystic structure, presence of palpable mass on physical examination and biopsy results were evaluated.

RESULTS: The mean age of the patients was 43.86 ± 6.95 (34-62) years. According to the biopsy results, 12 lesions (52.2%) were benign and 5 (21.7%) were malignant. When the distribution pattern of NME lesions was examined, 10 (43.5%) were multiple regional and 13 (56.5%) were regional. It was observed that all of the malignant lesions showed a regional pattern. The most frequently detected dynamic curve type was perseverative

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

pattern, type 1 (13, 56.5%) curve. Type 2 curve with plateau pattern was observed in 9 (39.1%) lesions. Four (17.4%) of the lesions were palpable.
DISCUSSION and CONCLUSIONS: Multiple regional distribution was more frequent distribution type than regional distribution in our study. Regional distribution pattern was significantly more frequent in malignant lesions compared to benign lesions. Further research, especially multi-center studies on distribution pattern and internal enhancement pattern of NME lesions should be performed.
Keywords: Non-mass Enhancement, Breast, Magnetic Resonance Imaging, Breast Imaging Reporting and Data System

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme patolojilerinin durumunu saptamada ve tedavi öncesi değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Meme lezyonlarını tanımlamak ve kategorize etmek için en yaygın kullanılan rehber, American College of Radiology'nin (ACR) yayınladığı Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemidir (BI-RADS). Bu rehberin son versiyonu olan 5. baskısında kitlesel olmayan kontrast tutulumu (non-mass like enhancement=NME), MRG'de kitlesel bir görüntüye sahip olmayan ve belirgin şekilde bir kitlenin özelliklerini göstermeyen; tipik olarak içerisinde kontrastlanmayan yağ dokusu ya da glandüler doku içeren, yer kaplayan kitle ya da odak olmaksızın kontrastlanan alanlar olarak tanımlanmaktadır (1). Bu lezyonlar internal kontrast paternlerine (Homojen, heterojen, kümelenmiş noktasal, kümelenmiş halkasal) ve dağılım şekillerine (fokal, linear, segmental, bölgesel, çoklu bölgesel ve diffüze) göre sınıflandırılmaktadırlar (2).

Genel popülasyonda, NME yaygınlığı, kitlesel olan lezyonlara göre çok daha düşüktür (3). Bununla birlikte, palpe edilemeyen invaziv kanserlerin %57'si görüntülemede NME olarak bildirilmiştir (4). Benign, yüksek riskli veya malign patolojiler gibi çeşitli durumlar MRG'de NME görüntüsü verebilmektedir (2). NME görüntüsünün nedeni malign karakterli duktal karsinoma in situ (DCIS) olabileceği gibi fibrokistik değişiklikler, duktal ektazi, sklerozan adenozis gibi benign karakterli patolojiler de olabilir. MRG'de saptanan NME görüntülerinin analizi neticesinde malign ve benign lezyonların ayrımında bazı yol gösterici bulgular elde edilmiştir (5-8). Segmental, kümelenmiş ve linear NME'lerin malignite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2). Yapılan bir diğer çalışmada da halkasal tip kontrastlanmanın malignansi tanısında %94 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (8).

Önceki çalışmalar, BI-RADS'ye göre kitleler için benign-malign ayrımının daha net olarak yapılabildiğini ancak NME lezyonlarında MRG özelliklerinin tartışmalı olduğunu ileri sürmüştür (5, 9-11). BI-RADS'nin 5. baskısına göre bugüne kadar az sayıda çalışmada NME lezyonlarının özellikleri araştırılmıştır ve bu alana ilişkin yapılacak yeni çalışmaların gerekliliğinden söz edilmiştir (1). Çalışmada meme MRG'de saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel dağılım gösteren NME lezyonlarının radyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 2015 ve 2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilen 2800 hastanın meme MRG tetkikleri retrospektif taranarak değerlendirildi. Toplam 202 hastada kitlesel olmayan kontrast tutulumu ve bunların 23'nde bölgesel ve çoklu bölgesel tipte dağılım gösteren NME lezyonu saptandı. Bu 23 hastanın MRG'sinde saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel tipte NME lezyonu çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların MR bulguları, NME lezyonlarının kontrastlanma paterni, dinamik eğri tipleri, difüzyon kısıtlaması olup olmadığı, short T1 inversiyon recovery (STIR)'da kistik yapı olup olmadığı, fizik muayenede palpabl kitlenin bulunup bulunmadığı ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.

MRG değerlendirmesi

MRG sonuçları, tüm hastalarda biyopsi ve tedaviden önce 1.5 Tesla MRG cihazı (Signa HDx, 1.5 T, GE Healthcare) ile elde edildi. Tüm görüntüler, meme MR incelemesinde en az 5 yıllık tecrübeye sahip üç radyologdan en az biri tarafından BI-RADS-MR görüntüleme sözlüğüne göre klinik rutinde değerlendirildi. Görüntüleme parametreleri; aksiyel planda STIR (short-tau inversion recovery) kesitler için TR/TE = 6500/45, TI: 150 ms, görüntü

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

alanı genişliği [FOV]: 320 mm, matriks: 416 x 224, NEX: 1, ve kesit kalınlığı [ST]: 5 mm; aksiyel planda fseT1 görüntüler için TR/TE = 400/8.8, FOV: 320 mm, matriks: 448 x 224, eksitasyon sayısı [NEX]: 1, ve ST: 5 mm; aksiyel planda dinamik yağ baskılı gradient T1 görüntüler için kontrast madde verilmesi öncesinde ve sonrasında TR/TE = 4/1.5, FA: 10°, FOV: 320 mm, matriks: 350 x 350, NEX: 1, ve ST: 2.8 mm; diffüzyon ağırlıklı görüntüler için EPI tekniği ile TR/TE = 1000/83, FOV: 320 mm, matriks: 192 x 192, NEX: 4, ve ST: 5 mm olarak alındı. İlk olarak, 128. saniyede elde edilen kontrast sonrası aksiyal görüntüler üzerinde arka plan parenkimal kontrastlanmadan (BPE) NME lezyonları identifiye edildi. Daha sonra dağılım paternleri 128. saniyede elde edilen post-contrast aksiyal görüntü, maximum intensity projection (MIP) görüntüsü, sagittal multi-planar reconstruction (MPR) görüntüleri üzerinde fokal, linear, segmental, bölgesel, çoklu bölgesel ve diffüze olarak sınıflandırıldı ve bölgesel ile çoklu bölgesel dağılıma sahip olan lezyonlar kontrastlanma paternlerine göre değerlendirildi. İnternal kontrastlanma paternleri homojen, heterojen, kümelenmiş noktasal (=kaldırım taşı paterni) veya kümelenmiş halkasal kontrastlanma olarak sınıflandırıldı. Zaman-kontrastlanma yoğunluğu eğrisi (time-intensity curve =TIC), persistant (tip I), plato (tip II) ve wash-out (hızlı kontrast kaybı) (tip III) olarak sınıflandırıldı. Tip-I (persistan) paternin kriteri, erken fazda kontrast yoğunluğunun % 50'den az artması ve geç fazda kontrast tutulumunu yavaş hızda devam etmesi idi. Tip-II (plato) paterninin kriteri ise, erken fazda kontrast yoğunluğunun %50'den fazla artması ve geç fazda sinyal yoğunluğunun sabit kalması veya %10'dan daha az değişmesi idi. Tip III (wash-out) patern için kriter ise erken fazda kontrast yoğunluğunun %50'den fazla artması ve geç fazda sinyal yoğunluğunun %10'dan fazla azalmasıydı.

İstatistik analiz

Veriler SPSS 20 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Benign ve malign lezyonlar arasında MR bulgusundaki farklılıkların analizinde Fisher's exact testi veya ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada 23 hastaya ait bölgesel ve çoklu bölgesel NME lezyonu değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 43.86±6.95 (34-62) yıl idi. Lezyonların biopsi sonucu değerlendirildiğinde 12'si (%52.2) benign, 5'i (%21.7) malign idi. 11 (% 47.8) vakada biopsiye gerek duyulmadı ve takibe alındı (BIRADS-3). Bu 11 vakanın 8'inde (%34.7) bulguların 2 yıllık takip sonucu stabil olduğu ve 1 (%4.3) vakanın bulgularında regresyon olduğu gözlendi ve benign olarak değerlendirildi. 1 (%4.3) hasta takipten çıktı, 1 (%4.3) hastanın ise takip süresi henüz sonlanmadığı için malign-benign ayrımı henüz yapılamadı. Malign histopatolojik tanı olarak invasive duktal karsinom, ductal karsinoma in situ, lobuler karsinoma in situ ve malign filloides tümör saptandı. Benign lezyonlar ise sklerozan adenozis, atipik duktal hiperplazi, fibroadenom ve mastit idi. NME lezyonlarının dağılım paterni incelendiğinde 10'u (%43.5) çoklu bölgesel, 13'ü (%56.5) bölgesel nitelikte idi. Malign karakterli lezyonların tamamının bölgesel patern gösterdiği izlendi. Bölgesel dağılımının pozitif prediktif değeri (PPD) malignite için %50.0 idi. Malignitede bölgesel dağılım paterni benign lezyonlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.044$). NME lezyonları arasında en fazla kümelenmiş noktasal (kaldırım taşı paterni) (14, %60.9) internal kontrastlanma paterni görüldü. Daha sonra sırasıyla 6'sında (%26.1) heterojen, 3'ünde (%13) halkasal kontrastlanma saptandı (Resim-1). Hem benign hem de malign lezyolar içinde en fazla görülen patern kümelenmiş noktasal (kaldırım taşı paterni) (3, %60.0) kontrastlanma idi. Kümelenmiş noktasal kontrastlanmanın PPD'si %33.3 idi. İnternal kontrast paternleri ile benign-malign ayrımı açısından anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0.864$) (Resim 2a, b).

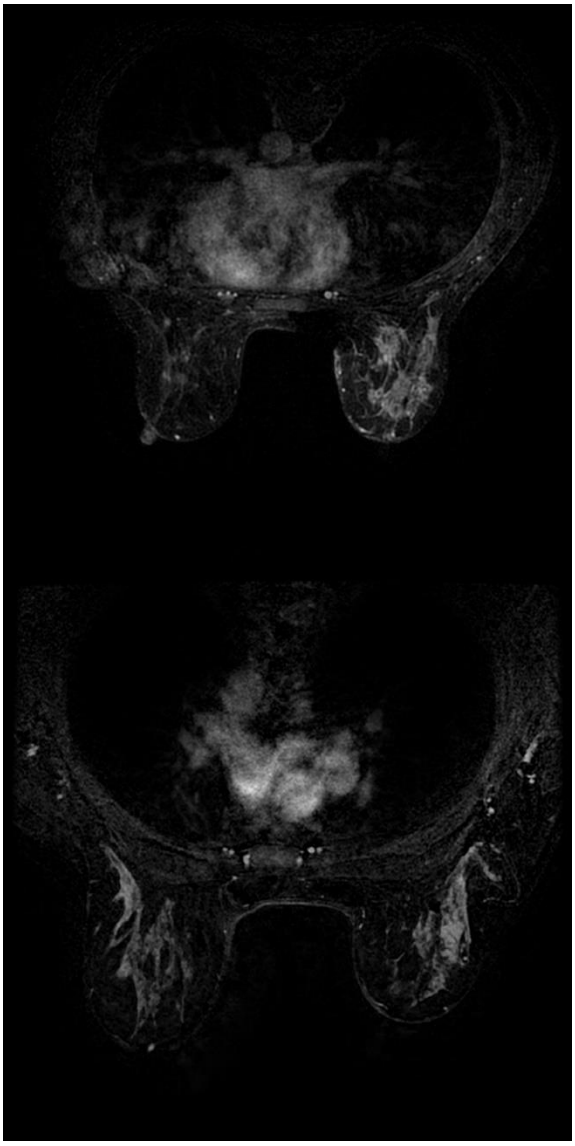
Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: 52 yaşında bayan hastada sağ memede sirküler ve noktasal kümeleşme paternleri gösteren bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde tip-1 kontrastlanma kinematikleri saptandı ve diffüzyon kısıtlaması ya da kistik komponent izlenmedi. Histopatolojik tanısı lobüler karsinoma in-situ olarak değerlendirildi.

Dinamik eğrilerden en fazla saptanan persistan patern olan tip 1 (13, %56.5) eğri idi. Daha sonra plato patern olan tip 2 (9, %39.1) eğri görüldü. Malign lezyonlarda en fazla görülen eğri tipi, tip 1 idi. Fakat aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı (p=0.784). Çalışmada 8 (%34.8) lezyonda difüzyon kısıtlaması görüldü. Malign lezyonlardan sadece 2'sinde difüzyon kısıtlaması vardı. Malign ve benign lezyonlar arasında difüzyon kısıtlaması açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.600).

STIR'da kistik yapı değerlendirildiğinde toplam 9 (%39.1) lezyonda kistik yapı vardı. Malign lezyonlardan 2'sinde benign lezyonlardan da 4'ünde kistik yapı mevcuttu. Aralarında istatistiksel açıdan farklılık saptanamadı (p>0.05). Lezyonlardan 4 (%17.4) tanesi palpabl idi. Malign lezyonlardan ise sadece 1'i palpabl olarak saptandı. Malign ve benign lezyonlar arasında fizik muayene açısından bir fark bulunamadı (p>0.05). NME'nın MR bulgularının malign ve benign lezyonlara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.



Resim 2: a 36 yaşında sirküler kümeleşme paterni gösteren çoklu bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde tip-2 kontrastlanma kinematikleri saptandı ve diffüzyon kısıtlaması ya da kistik komponent izlenmedi. Hasta mastit tanısı aldı ve kontrolde MRG tetkikinde bulgularda regresyon saptandı. **b** 47 yaşında bayan hastada sağ memede histopatolojik tanısı duktal karsinoma in-situ olan, heterojen internal kontrastlanma paterni gösteren bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrast tutulum alanı. Dinamik kontrastlı görüntülerde Tip-2 kontrastlanma kinematikleri ve diffüzyon MRG'de ılımlı düzeyde diffüzyon kısıtlaması saptandı. STIR görüntülerde kistik komponent izlenmedi.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. NME'nın MR bulgularının malign ve benign lezyonlara göre dağılımı

Özellikler	Malign (n=5)	Benign (n=12)	*p* değeri
Dağılım paterni			
Bölgesel	5 (%100)	5 (%58.3)	**0.044**
Çoklu bölgesel	0 (%0)	7 (%41.7)	
İnternal kontrastlanma paterni			
Kümelenmiş	3 (%60.0)	6 (%50.0)	
Halkasal	1 (%20.0)	2 (%16.7)	0.864
Heterojen	1 (%20.0)	4 (%33.3)	
Dinamik eğri			
Tip 1	3 (%60.0)	6 (%50.0)	
Tip 2	2 (%40.0)	5 (%41.7)	0.784
Tip 3	0 (%0)	1 (%8.3)	
Difüzyon kısıtlaması			
Var	2 (%40.0)	3 (%25.0)	0.600
Yok	3 (%60)	9 (%75.0)	
STIR'da kistik yapı			
Var	2 (%40.0)	4 (%33.3)	0.605
Yok	3 (%60.0)	8 (%66.7)	
Fizik muayene			
Palpabl	1 (%20.0)	2 (%16.7)	0.676
Non palpabl	4(%80)	10(%83.3)	

TARTIŞMA

Çalışmamızda meme MRG'de saptanan bölgesel ve çoklu bölgesel dağılım gösteren NME lezyonlarının bazı özellikleri değerlendirildi. Çalışmada malign vakaların tamamında bölgesel patern izlendi ve bölgesel paternin PPD'si malign lezyonlar için %50 olarak saptandı. Daha önce farklı ülkelerde yapılan ve tüm NME dağılım paternlerinin dahil edildiği çalışmaların çoğunda en sık görülen dağılım paterninin segmental kontrastlanma şeklinde olduğu ayrıca bu dağılımın PPD'sinin de %67 ile %100 arasında değiştiği rapor edilmiştir (7, 8, 12-15) . Bazı çalışmalarda ise en sık görülen dağılım paterninin duktal dağılım olduğu ve PPD'nin de %20 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (13, 16, 17). ACR BI-RADS rehberinin 5. baskısında duktal dağılım paterninin yerini linear patern almıştır. Bu çalışmalara göre de en sık görülen paternin linear dağılım olduğu bildirilmektedir. Malignite açısından daha yüksek risk taşıdığı bilinen segmental ve linear dağılım paterni gösteren NME lezyonları hakkında çalışmalar mevcuttur. Ancak biz bölgesel ve çoklu bölgesel NME lezyonlarını ayrıca ele alarak bu lezyonların taşıdığı malignite riskini araştırmayı amaçladık. Çok merkezli ve daha geniş kapsamlı çalışmalar ile dağılım paternleri ve bu paternlerin ayrı ayrı taşıdığı malignite riski konusunda daha net bilgilere ulaşılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre internal kontrastlanma paternlerinden en fazla görüleni kümelenmiş noktasal patern idi. Aynı zamanda malign lezyonlarda da en fazla kümelenmiş noktasal patern görüldü. Bu paternin PPD'si ise %33.3 idi. Fakat internal kontrastlanma paternleri ile benign ve malign lezyonların ayrımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Yang ve arkadaşları en fazla internal kontrastlanmanın halkasal patern olduğunu, PPD'sinin de %79.3 olduğunu rapor etmiştir (14). Genel olarak en fazla internal kontrastlanmanın halkasal patern olduğu ve malignite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (6, 15, 18-20). Kümelenmiş noktasal ve heterojen kontrastlanmanın ise malignite ile orta düzeyde ilişkili olduğu, kümelenmiş noktasal paternin PPD'lerinin de bizim sonuçlarımıza benzer şekilde %20 ile %32.8 arasında değiştiği rapor edilmiştir (6, 21, 22). Fakat kümelenmiş noktasal paternin en fazla görüldüğünü ve malignite ile en fazla ilişkili olan internal kontrastlanma paterni olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19, 23). Çalışmalarda, farklı sonuç çıkmasının nedenleri arasında örneklem büyüklüğünün farklı olması, farklı BI-RADS rehberi baskılarının kullanılarak

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

farklı internal kontrastlanma sınıflamasının kullanılmış olması ve değerlendirme yöntemlerinin farklı olması sıralanmıştır.

Çalışmamızda dinamik eğrilerden en fazla persitan tip 1 eğri görüldü. Fakat benign ve malign lezyonlar arasında dinamik eğri açısından bir fark saptanamadı. Yabuuchi ve arkadaşları da dinamik eğri tipleri ile benign ve malign lezyon arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir (23). Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise en fazla tip 2 eğri görüldüğünü, malignite açısından PPD'sinin %74.1 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda tip 2 eğri ikinci sırada yer almaktaydı. Bluemke ve arkadaşları ise tip 2 ve tip 3'ün en fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (24). Oysa bizim çalışmada tip 3 sadece bir lezyonda benign olarak saptandı. Young ve arkadaşları da tip 3 eğrinin kendi çalışmalarında çok az görüldüğüne vurgu yapmışlardır. Bu noktada dinamik eğrilerin tek başına değerlendirilmemesi, internal kontrastlanma paterni ve dağılım paterni ile beraber değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ayrıca çalışmada, benign ve malign lezyonlar arasında difüzyon kısıtlanması, STIR'da kistik yapı olup olmaması ve fizik muayenede palpabl olup olmaması açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmanın retrospektif niteliği çalışmanın ana kısıtlılığını oluşturmaktadır. Öte yandan benign-malign ayrımı yapmak için kullandığımız biyopsi sonuçları her hasta için elde edilemedi. Son olarak vaka sayımızın ileri analizler yapmaya imkân vermemesi bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ancak NME'ler çok nadir görülen bulgulardandır. Bilindiği kadarıyla çalışma ülkemizde NME bildiriminin yapıldığı ilk çalışmalardan biridir. Ayrıca, uluslararası literatürde bu alanda yapılacak çalışmaların gerekli ve çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu da çalışmamızın en güçlü yanı olarak görülebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda çoklu bölgesel dağılım, bölgesel dağılımdan daha sık izlendi. Malign lezyonlarda benignlere göre bölgesel dağılım paterni anlamlı olarak daha yüksek görüldü. İnternal kontrastlanma paterni olarak en fazla kümelenmiş kontrastlanma, dinamik eğrilerden tip 1 eğri görüldü. Fakat aralarında anlamlılık bulunamadı. Sürekli güncellenerek yeni bilgi ve yöntemlerin eklendiği NME lezyonları hakkında çok merkezli ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak ülkemizde bu lezyonlar hakkında yeni bilgilere ulaşılması ve bu konuda bir protokol oluşturulmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Morris EA CC, Lee CH, et al. Magnetic Resonance Imaging. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology. 2013.
2. Chadashvili T, Ghosh E, Fein-Zachary V, Mehta TS, Venkataraman S, Dialani V, et al. Nonmass enhancement on breast MRI: review of patterns with radiologic-pathologic correlation and discussion of management. American Journal of Roentgenology 2015;204(1):219-227.
3. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. Radiology 2006;238(1):42-53.
4. Bartella L, Liberman L, Morris EA, Dershaw DD. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. American Journal of Roentgenology 2006;186(3):865-870.
5. Liberman L, Morris EA, Lee MJ-Y, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. American Journal of Roentgenology 2002;179(1):171-178.
6. Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Tsunoda Y, Ogawa T, Abe S, et al. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. Breast Cancer 2008;15(3):241-246.
7. Thomassin-Naggara I, Trop I, Chopier J, David J, Lalonde L, Darai E, et al. Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: the added value of mammography and US for lesion categorization. Radiology 2011;261(1):69-79.
8. Tozaki M, Fukuda K. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors. American Journal of Roentgenology 2006;187(2):330-337.
9. Gutierrez RL, DeMartini WB, Eby PR, Kurland BF, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS lesion characteristics predict likelihood of malignancy in breast MRI for masses but not for nonmasslike enhancement. American Journal of Roentgenology 2009;193(4):994-1000.
10. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. Radiology 2003;226(3):773-778.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

11. Newell D, Nie K, Chen J-H, Hsu C-C, Hon JY, Nalcioglu O, et al. Selection of diagnostic features on breast MRI to differentiate between malignant and benign lesions using computer-aided diagnosis: differences in lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement. European radiology 2010;20(4):771-781.
12. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. European radiology 2005;15(9):2010-2017.
13. Uematsu T, Kasami M. High-spatial-resolution 3-T breast MRI of nonmasslike enhancement lesions: an analysis of their features as significant predictors of malignancy. American Journal of Roentgenology 2012;198(5):1223-1230.
14. Yang Q-X, Ji X, Feng L-L, Zheng L, Zhou X-Q, Wu Q, et al. Significant MRI indicators of malignancy for breast non-mass enhancement. Journal of X-ray science and technology 2017(Preprint):1-12.
15. Yuen S, Uematsu T, Masako K, Uchida Y, Nishimura T. Segmental enhancement on breast MR images: differential diagnosis and diagnostic strategy. European radiology 2008;18(10):2067-2075.
16. Cho YH, Cho KR, Park EK, Seo BK, Woo OH, Cho SB, et al. Significance of additional non-mass enhancement in patients with breast cancer on preoperative 3T dynamic contrast enhanced MRI of the breast. Iranian Journal of Radiology 2016;13(1).
17. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. American Journal of Roentgenology 2003;180(2):333-341.
18. Asada T, Yamada T, Kanemaki Y, Fujiwara K, Okamoto S, Nakajima Y. Grading system to categorize breast MRI using BI-RADS 5th edition: a statistical study of non-mass enhancement descriptors in terms of probability of malignancy. Japanese journal of radiology 2017:1-9.
19. Shimauchi A, Ota H, Machida Y, Yoshida T, Satani N, Mori N, et al. Morphology evaluation of nonmass enhancement on breast MRI: Effect of a three-step interpretation model for readers' performances and biopsy recommendations. European journal of radiology 2016;85(2):480-488.
20. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. American Journal of Roentgenology 2006;187(2):313-321.
21. Gity M, Moghadam KG, Jalali AH, Shakiba M. Association of different MRI BIRADS descriptors with malignancy in non mass-like breast lesions. Iranian Red Crescent Medical Journal 2014;16(12).
22. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. Radiology 2012;264(1):51-58.
23. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Non-mass-like enhancement on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. European journal of radiology 2010;75(1):e126-e132.
24. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. Jama 2004;292(22):2735-2742.

Adress for correspondence:Ankara Dr Abdurrahman Yuraslan Oncology Training and Research Hospital, Department of radiology Demetevler, Ankara, Turkey
e-mail: halemaydin@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Delayed Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap and Implant in Patients Undergoing Total Mastectomy

Total Mastektomi Yapılan Hastalarda Latissimus Dorsi Kas Deri Flebi ve İmplant ile Geç Dönem Meme Rekonstrüksiyonu

Yahya Baltu[1], Orhan Aydın[1]

Ankara Oncology Training and Research Hospital, Dept. of Plastic Surgery, Ankara, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 11.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.82788

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmamızda total mastektomi uygulanan hastalarda latissimus dorsi kas deri flebi + implant ile geç dönem meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalar incelenip estetik sonuçların ve komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya latissimus dorsi kas-deri flebi ve implant ile geç dönem rekonstrüksiyon uygulanan total mastektomili hastalar dahil edildi.

BULGULAR: 2013-2018 yılları arasında toplam 24 hasta ve 25 total mastektomi uygulanmış memeye geç dönemde latissimus dorsi kas-deri flebi + implant ile rekonstrüksiyon uygulandı. Tüm kadın hastaların yaş ortalaması 44.0 olarak hesaplandı. 12 sağ meme ve 13 sol memeye rekonstrüksiyon uygulandı. Ameliyat süresi 135 ile 220 dakika arasında not edildi. Post-operatif olarak hiçbir hastada kısmi ya da total flep nekrozu görülmedi. Enfeksiyon, implant protuzyonu veya rüptürü, hematom veya keloid hiçbir hastada görülmedi. 4 hastada 1 ay kadar süren ve aspirasyon ile düzelen seroma gelişti. 1 hastada 2. ayda meme dokusu üzerinde selülit benzeri bir görünüm mevcuttu. 1 hafta IV antibiyotik tedavisi ile düzelme sağlandı. Donör alanda sadece 3 hastada tatmin edici olmayan skar ile karşılaşıldı. Hiçbir hastada meme alanında kötü skar görülmedi. Rekonstrükte edilen memeler için ortalama 255 (175-300) cc yuvarlak silikon jel implant kullanıldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Latissimus dorsi kas-deri flebi geç dönem meme rekonstrüksiyonu için son derece güvenli ve muteber bir seçenektir. Özellikle ameliyat sonrası komplikasyonlardan çekinen ve en kısa sürede normal hayatına dönmek isteyen hastalar için diğer rekonstrüktif yöntemlere göre basit ve komplikasyonları az bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Geç dönem meme rekonstrüksiyonu; latissimus dorsi; implant; mastektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to investigate the aesthetic outcomes and complications of delayed breast reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous flap + implant among patients undergoing total mastectomy operation.

MATERIAL and METHODS: This study included patients operated with latissimus dorsi myocutaneous flap+implant after total mastectomy operation.

Results: We performed delayed reconstruction with Latissimus Dorsi myocutaneous flap+implant for 24 patients and 25 total mastectomized breasts between 2014 and 2018. The study population had a mean age of 44.0 years. Twelve right and 13 left breasts were reconstructed. Operative time ranged between 135 and 220 minutes. None of the patients suffered partial or total flap necrosis, infection, implant protrusion or rupture, or keloid formation. Four patients developed seroma lasting for up to 1 month, which improved upon aspiration. One patient developed a cellulitis-like appearance on the breast tissue at the second month, which improved after a 1-week course of IV antibiotics. Only three patients had a bad scar formation at the donor site. No patient had bad scar formation in the mammary region. The median volume of round implants was 250 (175-300) ml. None of the patients suffered cancer recurrence.

DISCUSSION and CONCLUSION: Latissimus dorsi myocutaneous flap + implant procedure is an extremely safe and reliable option for delayed breast reconstruction. It is a simple technique with less complications than other reconstructive techniques, particularly for patients who fear postoperative complications and who wish to return to normal life.

Key Words: Delayed breast reconstruction; latissimus dorsi; implant; mastectomy

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Breast cancer is the most prevalent invasive cancer among women, constituting 16% of all cancers and 22.9% of all invasive cancers among women. Additionally, it is responsible for 14% of cancer-related deaths among women (1-3).

The number of women demanding breast reconstruction has been gradually increasing. An ideal breast reconstruction method should be safe and reliable, associated with less donor site morbidity, and provide adequate volume, shape and size in the reconstructed breast. In the last decade breast reconstruction has not only aimed to get a satisfactory breast image, but also to provide an aesthetic look, contour, volume, shape, nipple-areolar complex reconstruction, fullness in the lower breast pole, and symmetry with the contralateral breast (4-8).

In this study we reviewed the medical records of women who underwent delayed breast reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous (LD) flap following total mastectomy operation in order to assess the operation's aesthetic outcomes and complications.

MATERIALS and METHODS

This study included patients operated with LD flap + implant after total mastectomy operation between 2014 and 2018. Operation time, age, side, and complications were recorded. Type, size, and shape of the implant used reported as well. While some patients had their contralateral breast intervened at the same session, some others had their asymmetry corrected at a second session when a nipple was reconstructed.

Surgical technique:

All procedures were performed under general anesthesia. Starting from the lateral decubitus position, the old incision scar tissue was excised and the recipient area was prepared through this incision. Skin flaps were raised, and a breast space was formed. Latissimus dorsi muscle was localized from its borders and marked between the medial midline, posterior axillary line, iliac crest laterally, and the tip of scapula inferiorly.

A skin island was drawn with the Pinch move depending on skin elasticity, so that the final wound scar would be hidden either on the bra line or oblique scapular line. Musculocutaneous flap was explored from the serratus muscle on the lateral side and trapezius muscle on the medial side. The flap's pedicle was dissected towards axilla, and the flap was raised with care to preserve thoracodorsal artery and vein. After creating a subcutaneous tunnel between the donor site and breast in the axillary region, the flap was transferred anteriorly to the breast region. After achieving hemostasis, a closed suction drain was placed into the donor site and the surgical field was closed with appropriate sutures. The patient was then brought to supine position. Latissimus dorsi muscle was sewn to the rectus fascia inferiorly. An appropriately-sized implant sizer fitting into latissimus dorsi flap without excess retention was proved, and an appropriate permanent round shaped cohesive silicone gel implant was placed. A negative-pressure hemovac drain was placed into the surgical field. The muscle was sutured all around the implant, and skin and subcutaneous tissue were sutured with two-layered sutures.

RESULTS

We performed delayed reconstruction with LD flap + implant for 24 patients and 25 total mastectomized breasts between 2014 and 2018. The study population had a mean age of 44.0 years (34-58 years). Twelve right and 13 left breasts were reconstructed. Operative time ranged between 135 and 220 minutes. None of the patients suffered partial or total flap necrosis, infection, implant protrusion or rupture, hematoma, or keloid formation at the surgical site. Four patients developed seroma lasting for up to 1 month, which was improved by aspiration. Only three patients had an unsatisfactory scar formation at the donor site. No patient had bad scar formation in the mammary region. The median volume of round implants was 250 (175-300) cc **(Figure 1, 2, 3)**. None of the patients suffered cancer recurrence. One patient developed a cellulitis-like appearance on the breast tissue at the second month, which improved after a 1-week course of IV antibiotics. The patients

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

complained of axillary bulging early in the disease course but none of them complained of bulging as they improved by 6 months. The implant of a patient was enlarged upon patient's request.

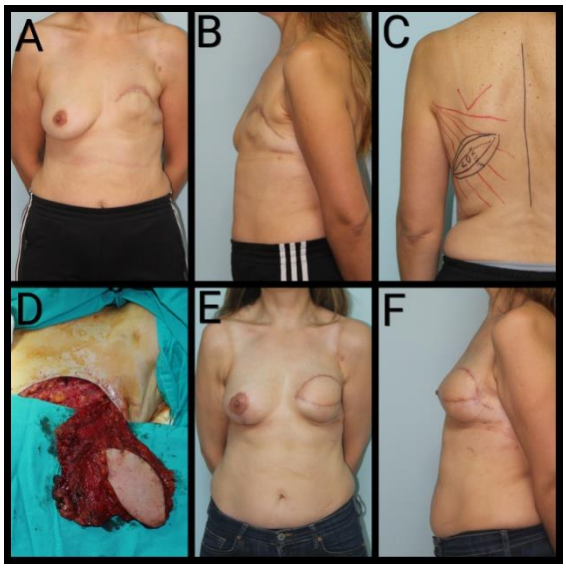


Figure 1: A 43-year-old woman who had previously undergone total mastectomy. **A:** Preoperative anterior view **B:** Preoperative lateral view. The breast reconstructed with LD flap +175 cc round silicone gel implant. **C:** The view of the flap design **D:** Elevation of the flap **E:** Postoperative 3 months view (anterior) **F:** Postoperative 2 months view (lateral)

DISCUSSION

Breast reconstruction can be performed as an immediate or delayed procedure. Immediate reconstruction may provide better aesthetic outcomes and, as it eliminates the sense of deformity following mastectomy, it may also benefit patients psychologically. Immediate reconstruction is also cheaper and reduces the total number of anesthesia procedures (3,4,7). On the other hand, Göktaş et al reported that, as compared to delayed reconstruction, immediate reconstruction resulted in improvements in body image, self-respect, and social relations. Immediate reconstruction also reportedly reduces somatic complaints and provides psychological, social, and spritual improvements in quality of life (9). Unfortunately, immediate breast reconstruction is not feasible in every patient, mainly because of oncology physicians not recommending this procedure as a result of a higher recurrence rate of breast cancer within the first two years. Some patients with breast cancer may refuse early reconstruction procedure after mastectomy as they may be psychologically unprepared for the procedure. Early reconstruction may also be postponed due to planned radiotherapy. Sometimes, delayed breast reconstruction is planned when an expander or implant that is immediately placed after mastectomy is to be removed because of complications (10,11). Despite the advantages of the immediate reconstruction, it is reportedly associated with a greater complication rate than delayed reconstruction (12,13). Indeed, the rate of long-term complications is high, with more than 30% of women having implants placed following mastectomy suffer complications within the first 5 years after the procedure. The most common problems are capsule contracture, implant rupture, wound infection and hematoma. Radiotherapy confers a greater risk for capsular contracture and other complications after breast reconstruction using implants (7,14-17).

Delayed breast reconstruction is defined as breast reconstructions performed at any time, excluding immediate breast reconstruction. This procedure can be achieved using autogenous tissues and/or implant. Autologous tissue transfer may remain the sole option for cases that undergo radiotherapy or have their muscles and skin affected by mastectomy operation. Furthermore, delayed breast reconstruction offers the advantage of correcting tissue injury that may occur due to wound site complications or radiation after mastectomy (7,9,12,18,19).

Delayed breast reconstruction with autologous tissue can be achieved using abdominal based flaps (free or pedicled transvers rectus abdominis musclocutaneous flap (TRAM), deep inferior epigastric perforator flap (DIEP), superficialis inferor epigastic artery flap), LD flap, free gluteal flap or Rubens flap. TRAM flap is the most commonly used surgical option for breast reconstruction procedures. The advantages of TRAM flap include achieving a autogenous tissue reconstruction and a relatively acceptable scar in donor area. Contour correction can also be achieved thanks to excessive abdominal skin and fat tissue used

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

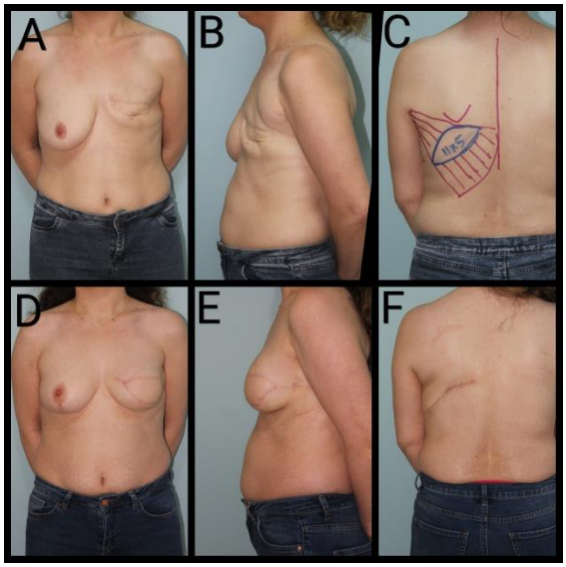


Figure 2: A 45-year-old woman who had mastectomy for breast cancer. **A:** Anterior preoperative view of the patient. **B:** Lateral preoperative view. The patient underwent reconstruction with left LD flap + 200 cc round silicone gel implant. **C:** The design of LD flap. **D:** The photograph at 6th month postoperatively (anterior view) **E:** The photograph at 6th month postoperatively (lateral view) **F:** The view of the donor site at 6th postoperatively.



Figure 3: A 64-year-old woman who had undergone total mastectomy of the left breast 20 years ago. **A:** Preoperative view of the patient (anterior) **B:** Preoperative view (lateral). The left breast was reconstructed with left LD flap + 300 cc round silicone gel implant. **C:** The view of the patient at first month postoperatively (oblige) **D:** The view of the patient at first month postoperatively (lateral).

for reconstruction. Its disadvantages include delayed recovery, fat necrosis, weakening of abdominal wall, bulking in the epigastric region. It results in a reduced abdominal bloating or hernia particularly with pedicled TRAM flap. Free TRAM and DIEP flaps have less donor area morbidity compared to pedicled TRAM flap. Nevertheless, these techniques require microsurgery experience and complications complete or partial graft loss have been reported. Moreover, donor area morbidity cannot be completely addressed with these procedures. (20-22) LD flap is a good alternative option for patients having obesity, diabetes, hypercoagulation, hypertension, and smoking history who are at high risk for TRAM flap reconstruction, or those at high risk for donor area morbidity due to previous abdominal surgery or flap complication risk (5,12). LD flap provides a reliable blood flow and has advantages like minimal donor area morbidity. Its disadvantages include a donor scar area sitting on the back region, the need for repositioning patient during the surgery, and a frequent need of an implant to achieve sufficient volume. However, some breast cancer patients are avoid of postoperative complications during delayed breast reconstruction and may want to return to normal life as soon as possible. For these patients, LD flap is a simple technique and has less complications than other reconstructive techniques.

The amount of tissue needed for breast reconstruction following total mastectomy is large, and LD flap alone is not sufficient. Therefore, the use of an implant along with LD flap is usually necessary. In our study we used round shaped cohesive silicone gel implants for all reconstructed breasts because we consider that they are easier and simpler choice to reshape. Although some authors use anatomic implants, we preferred round implants due to absence of rotation-related complications. In patients undergoing radiotherapy an implant with a smaller size can fit into the breast pouch. This is because fibrosis and contracture occurring at sites treated with radiotherapy reduce skin elasticity. None of our patients experienced partial or total flap loss, infection, or implant protrusion. Our patients complained about bulging at the axillary region. However, the bulging regressed by 6 months, and none of the patients accepted surgery for this indication.

The only significant complication seen in our patients was seroma, which was improved by aspirations performed at regular

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

intervals. Burgić reported seroma development in 19 of 20 (95%) patients and a hematoma incidence of 15% (23). Despite having not placed extra anchor sutures or performed any other procedure, we observed a seroma in four 4 (16%) of 25 patients. However, there was no hematoma case. We attribute the low number of seroma cases to quick elevation of myocutaneous flap and quick closure of the donor site, as well as tensionless closure of the donor site.

CONCLUSION

Latissimus dorsi myocutaneous flap + implant procedure is an extremely safe and reliable option for delayed breast reconstruction. It is a simple technique with fewer complications than other reconstructive techniques, particularly for patients who fear postoperative complications and who wish to return to normal life.

Conflict of interest: none

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. WHO; 2012. Available online at: http://www.who.int/ cancer/detection/breastcancer/en/, accessed 16 January 2015
2. Dede İ, Çetin Ş. Survival Analysis in Breast Cancer Patients: Frailty Models. Acta Oncologica Turcica.;50(2):130-8
3. Cohen BE, Cronin ED. Breast reconstruction with the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Clinics in plastic surgery. 1984 Apr;11(2):287-302
4. Hammond DC. Latissimus dorsi flap breast reconstruction. Clin Plast Surg. 2007;34(1):75-82
5. Kovacs L, Papadopulos NA, Ammar SA, Klöppel M, Herschbach P, Heinrich G, Baumann A, Biemer E. Clinical outcome and patients' satisfaction after simultaneous bilateral breast reconstruction with free transverse rectus abdominis muscle (TRAM) flap. Ann Plast Surg. 2004;53(3):199-204
6. Hoover SJ, Kenkel JM. Breast cancer, cancer prevention,and breast reconstruction. Select Readings Plast Surg. 2002;9(30):19
7. Galip, and O. Onur Erol. Delayed breast reconstruction with latissimus dorsi flap. Aesthet Plast Surg. 33.3 (2009): 413-20
8. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Plast Reconstr Surg. 2002;109(7):2265-74
9. Göktaş SB, Güllüoğlu BM, Şelimen D. Immediate or delayed breast reconstruction after radical mastectomy in breast cancer patients: does it make a difference in the quality of life. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2011;31(3):664-73
10. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-35
11. Thamm OC, Andree C. Immediate Versus Delayed Breast Reconstruction: Evolving Concepts and Evidence Base. Clin Plast Surg. 2018;45(1):119-27
12. Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2008;122(1):19-28
13. Hankins CL, Friedman J. A 7-year experience in utilizing the latissimus dorsi myocutaneous flap for bilateral breastreconstruction. Ann Plast Surg. 2008;60(2):134-40
14. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med 1997;336(10):677–82
15. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006; 59(10):1043-51
16. Percec I, Bucky LP. Successful prosthetic breast reconstruction after radiation therapy. Ann Plast Surg 2008;60(5):527–31
17. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA,, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(3):713-21
18. Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Holloway C, Wright F, Narod S, et al. Why some mastectomy patients opt to undergo delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2017;139(2): 267-75
19. Henry LR, Morris LL, Downs R, Schwarz RE. The impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on time to first adjuvant treatment in women with breast cancer in a community setting. Am J Surg. 2017;213(3):534-8
20. Ducic I, Spear SL, Cuoco F, Hannan C. Safety and risk factors for breast reconstruction with pedicled transverse abdominal flaps: a 10-year analysis. Ann Plast Surg. 2005;55:559-64
21. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. Brit J Plast Surg. 2000;53(7):578-83
22. Murphy BD, Kerrebijn I, Farhadi J, Masia J, Hofer SO. Indications and Controversies for Abdominally-Based Complete Autologous Tissue Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2017;45(1):83-91
23. Burgić M, Bruant-Rodier C, Wilk A, Bodin F, Rifatbegović A, Halilbašić E, et al. Complications following autologous latissimus flap breast reconstruction. Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(1):65

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: Dept. of Plastic Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: baltuyahya@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Nanobodies: Diagnostic and Therapeutic Antibody Fragments

Nanokorlar: Tanı ve Tedaviye Yönelik Antikor Fragmanları

Nihal Karakaş[1], İrem Öztürk[1], Serkut Tosyalı [1], Sadık Bay[1]

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 11.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.28190

ÖZET

Nanokorlar, bilinen en küçük ve fonksiyonel antikor fragmanlarıdır. Yapısında sadece iki ağır zincir bulunduran antikorların (heavy chain only antibodies; HcAb) antijen bağlama bölgesi, "nanokor" (nanobody) olarak adlandırılmıştır. Böylelikle bütün bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan ve sadece ağır zincirden oluşan (variable domain of the heavy chain of HcAb; VHH) en küçük antikor fragmanı tanımlanmıştır. Nanokorlar, küçük boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı bölgelere dahi bağlanabilmektedir. Bunun yanında immün tepkimelere yol açmamaları ve görüntülemede diğer antikorlara nazaran daha iyi sonuç vermeleri sebebiyle son yıllarda kanser, enfeksiyon, enflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalığa yönelik tanı ve tedavi amaçlı araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Vücut sıvılarında bulunmasının dışında prokaryotik ve ökaryotik canlılarda da kolayca üretilebilmesi ile nanokorlar, rekombinant proteinler olarak da elde edilebilmektedir. Bu sayede, nanokorlara entegre edilerek terapötik moleküller geliştirilmektedir ve bu çalışmalarla birlikte nanokorlar, hedefe yönelik tedavi yaklaşımları için yeni perspektifler sunmaktadır. Ayrıca nanokorlara özgün görüntüleme ajanları bağlanarak, tanı amaçlı moleküller de oluşturulmaktadır. Nanokorların biyosensör olarak kullanılmasına ilişkin sürdürülen çalışmalar ise *in vivo* görüntüleme için yeni araçlar geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Nanokor, antikor, tanı ajanları, terapötikler, moleküler görüntüleme

ABSTRACT

Nanobodies are the smallest and functional antibody fragments ever known. Antigen-binding region of antibodies composed of two heavy chains only (heavy chain only antibodies; HcAb) is termed as "nanobody". Thus, the smallest antibody fragment that is as functional as a whole antibody and comprises of only heavy chains has been identified. Recently, nanobodies have been used in the diagnosis and treatment of numerous diseases including especially cancer, infection, inflammation, and neurodegenerative diseases since they are the smallest functional antibody fragments, do not lead immunological reactions, have better imaging capacities than other antibodies. Beside residing in body fluids, nanobodies can be engineered as recombinant proteins since they can be easily produced in both prokaryotic and eukaryotic organisms. Furthermore, several therapeutic molecules integrated to nanobodies have been developed and in the light of these studies, nanobodies provide new perspectives to targeted therapy approaches. In addition to that, nanobodies can be served as diagnostic molecules upon modification with imaging agents. Ongoing research about the use of nanobodies in biosensor development is another promising area that allow the development of new tools for *in vivo* imaging.

Keywords: Nanobody, antibody, diagnostic agents, therapeutics, molecular imaging

GİRİŞ

Antikorlar temel olarak, yapılarında iki ağır ve iki hafif zincir bulunduran proteinlerdir. Özgün olarak antijen bağlama yetenekleri sayesinde antikorlar, hastalıkların önceden teşhis ve tedavisine imkan sağlayabilmektedir. Moleküler büyüklükleri ve immün tepkimelere sebep olmaları gibi özellikleri ise klinik olarak kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Ayrıca yarı ömürlerinin uzun olması moleküler görüntülemede fazla miktarda arka plan oluşumuna sebep olup; sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir [1, 2]. Bu gibi

sebepler, daha küçük yapıda ve fonksiyonel moleküllere olan ihtiyacın artmasına sebep olmuştur.

1990'ların başında Hamers-Casterman ve ark. tarafından *Camelidae* ailesinde antikorların bilinen yapısı dışında farklı bir antikor çeşidi daha bulunmuştur. *Camelidae* ailesinde keşfedilen antikorları özel kılan durum ise hafif zincirlerinin bulunmamasıdır. Bu yönleriyle keşfedilen yeni antikorlar, "sadece ağır zincirli antikor; heavy chain only antibodies (HcAb)" olarak adlandırılmıştır. Ağır zincirden oluşan bu antikorların, antijene bağlanabilen kısmına ise "nanokor" (nanobody, VHH) adı verilmiştir. Antikorlardan çok daha küçük olmasına rağmen bütün bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan ve antikorların ulaşamadığı iç bölgelere bağlanabilen nanokorlar, sağladıkları avantajlar ile kanser, enfeksiyon, enflamasyon ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalığa yönelik tanı ve tedavi ajanları geliştirilmesi çalışmalarına kaynaklık etmektedir [3] (Tablo-1).

Nanokorların Yapısı ve Antikorlardan Farkı

Antikorlar, iki ağır ve iki hafif zincir olmak üzere dört polipeptit zincirinin disülfat bağlarıyla bir arada tutulduğu "Y" şeklinde büyük proteinlerdir. Her amino asit zincirinin sabit ve değişken olmak üzere iki kısmı vardır ve değişken kısım aynı zamanda "antijen bağlama bölgesi" olarak da adlandırılır. *Camelidae* ailesinde keşfedilen farklı bir immünoglobülin çeşidinde ise antikorların aksine hafif zincirlere rastlanmamıştır ve bu antikor "sadece ağır zincirli antikor (only heavy chain antibody, HcAb)" olarak tanımlanmıştır. Keşfedilen bu antikorlar, iki sabit bölge (CH_2 ve CH_3), bir kesişme bölgesi ve sadece ağır zincirden oluşan değişken bölgeden (VHH; antijen bağlama bölgesi) oluşmaktadır. Antikorların yapısındaki antijen bağlama özelliği olan bu bölgeye "nanokor (nanobody; VHH)" ismi verilmiştir [3]. Oval şekilleri, nanokorlara, dış bükey bir bağlanma bölgesi oluşturmakta ve bu sayede antikorların ulaşamadığı reseptör boşluklarına ya da bağlanma bölgelerine ulaşmalarını sağlamaktadır (Şekil-1). Dolayısıyla nanokorları, antikorlara kıyasla daha avantajlı hale getiren en önemli özellikleri, 15 kDa'luk boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı bölgelere ulaşabilmeleri ve dokuya çok daha iyi nüfuz edebilmeleridir [4-8]. Ayrıca yüksek sıcaklık, ortamda proteaz varlığı, düşük pH ve yüksek basınç gibi zorlu koşullarda yapılarını korumaları onları benzersiz yapmaktadır [9-13].

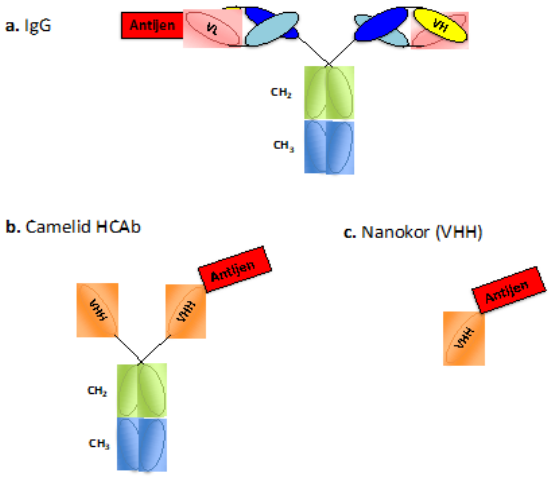
Tablo 1: Tanı ve Tedaviye Yönelik Geliştirilen Nanokorlar

Hedef	Hedeflenen Molekül	Nanokor Uygulaması	Kaynak
Meme Kanseri	EGFR ve HER-2	Anti-EGFR nanokoru ile Anti-HER-2 affikorunun birleşimi	[8]
Mide Kanseri	EGFR	Anti-EGFR nanokoru ile RGD proteni birleşimi	[9]
Karaciğer Kanseri	EGFR	Anti-EGFR nanokoruna streptavidin ve biotin bağlanması	[11]
GBM	EGFR	Nöral kök hücrelerce üretilen EGFR spesifik nanokorlar	[12]
Meme Kanseri	CapG	Anti-CapG nanokorları	[14]
Baş ve Boyun Kanserleri	G protein reseptörü	Anti-G protein bağlı kemokin reseptörü nanokoru	[16]
Anjiyogenez	VEGF-A ve VEGFR-2	Antagonist nanokor	[17-19]
Rahim Ağzı ve Prostat Kanserleri	Karbonik anhidraz	Antagonist nanokor	[20]
Melanoma	Leptin Reseptörü	Lokal Anti-LepR nanokoru uygulaması	[21]
Anjiyogenez	VEGFR-2	VEGFR-2 nanokoru ile Pseudomonas Exotoxin A konjuge edilmesi	[22]
Metastatik Melanoma	CAR	Nanokorlar ile T hücre terapisi	[23],[24]
T hücresi görüntülemesi	T hücreleri	T hücrelerine nanokor bağlanması	[27]
Klinik öncesi Meme ve Prostat Kanseri Taramaları	HGR,HER-2, PSMA,CEA,CIAX	Hedeflere yönelik nanokorlar	[30-38]
Rotavirüsü	Laktobasil	"Laktokor" adı verilen VHH antikor fragmanları sentezleyebilen laktobasil üretimi	[46-50]
Trypanosoma brucei	VSG	Antagonist nanokor	[51]
Afrika tyrpanosomiasis	An33	Antagonist nanokor	[52]
Malassezia furfur	Malf1	Antagonist nanokor	[53]
Pseudomonas aeruginosa	Flagella	Anti-flagellin nanokorlar	[54]
Enflamasyon	TNFR-1	Anti-TNFR-1 nanokorlar	[32]
SLE ve GPC	IgG	Anti-IgG nanokorlar	[57]
Gram negatif bakteriler	MMP-8	MMP-8'e karşı Nanokor-14	[60-62]
Viral Enflamasyon	MLR	Mutant tip-1 IFN'ler ve MLR'leri hedefleyen nanokorlar	[64]
Alzheimer Hastalığı	Aß protofibrilleri	antagonist nanokor	[67], [68]
Alzheimer Hastalığı	Aß	Aß plaklarını hedefleyen Tc ile birleştirilen nanokorlar	[70]
Parkinson Hastalığı	α-Syn	NbSyn2 ve NbSyn87 nanokorları	[74]
Huntington Hastalığı	PABN1 geni	Nb3F5'in intrakor olarak hücrede ürettirilmesi	[77]

Buna karşılık yarı ömürleri çok kısa oluşu görüntülemede işe yarasa da kronik hastalıklarda tedavi amaçlı nanokor kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır. Bu durumu ortadan kaldırmak için nanokorlar, antikorların sabit kısımlarına, albümin gibi serum proteinlerine veya immünoglobülin G (IgG)'ye bağlanabilirler [14-16]. Albümin proteini enflamasyon bölgelerinde arttığı için enflamatuar hastalıklara karşı albümine bağlı nanokor kullanımı ek avantaj sağlayabilmektedir.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Bütün bunlara ek olarak nanokorlar, bakterilerde ve mantarlarda kolayca üretilebilen moleküller oldukları için antikorlara göre çok daha uygun maliyetlidir [17]. Ayrıca probiyotik bakterilerde üretilen nanokorlar patojenik enterik bakterilere ulaşmada etkili olabilir. Tek bir genle üretildiklerinden kolaylıkla başka moleküllerle birlikte sentezlenebilirler.



Şekil 1. Antikor fragmanlarının moleküler yapısı. a) İmmünglobülin (IgG), b) Sadece ağır zincirli antikor (HCAb), c) Nanokor (VHH).

Hücre içinde sentezlenip kullanılabilen nanokorlara intrakor (intrabody) adı verilmiştir ve bu intrakorlar normalde ulaşılamayan hücre içi proteinleri de hedef alabilmektedir [18]. Nanokorların yapısında bulunan disulfat bağları hücre içinde oluşamasa da intrakorlar, antijene bağlanma kapasitesine sahiptir. Örneğin; kromokorlar (chromobodies) hücre içi proteinlere tutunan ve genetik olarak floresan proteinlere bağlı özel üretilmiş intrakorlardır [19-21]. Bu sayede hücre içi gerçek zamanlı görüntülemeyle hücre döngüsünün ve hücre içi proteinlerinin takibinde kullanılabilirler.

Tanı ve Tedaviye Yönelik Nanokorların Geliştirilmesi

a. Kanser

Tedavi amaçlı yaklaşımlar

Kanser tedavilerinde, her geçen gün yeni formlarda hedefe yönelik olarak tasarlanan ve dolayısıyla kanser hücreleri üzerindeki antijenlere bağlanan monoklonal antikorlar geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Bu antikorlar, immünoglobülin G (IgG)' nin Fc parçası üzerinden etki edip hücrede toksisiteye neden olur. Antikorların tümör merkezine nüfuz etmeleri boyutları dolayısıyla kısıtlıdır. Ayrıca üretimleri oldukça maliyetlidir. Buna karşılık, bir antikor molekülü kadar fonksiyonel olan nanokorların hem üretimi ucuz hem de boyutları küçüktür. Nanokorların immünterapötik etkisi Fc parçasının bulunmaması sebebiyle monoklonal antikorlara kıyasla daha azdır. Ancak bu durum, immün sistm kaynaklı yan etkilerinin de daha az görülmesini sağlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nanokorların radyoaktif çekirdeklere veya hücrelerin efektör kısmına bağlanabilme yetenekleri keşfedilmiştir [22]. Ayrıca nanokorlar, kansere karşı ilaçlar içeren nanoparçacıklar ve hedefe yönlendirmek üzere sitotoksik moleküller oluşturmada kullanılabilir [23].

Nanokorlar keşiflerinden itibaren ilk defa tümör hücre reseptörlerine antagonist olarak üretilmişlerdir. Antagonist nanokorlar, hücreleri kontrollü hücre ölümüne (apoptoz) götüren yolakları aktifleştirir. Nanokorların hedef aldığı bu reseptörler ya sadece tümör hücrelerinde bulunur ya da normal hücrelerde de bulunup tümör hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilirler.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) farklı kanser türlerinde yüksek düzeyde ifade edildiğinden, nanokorları bağlamak için güzel bir hedef haline gelmiştir. Meme kanseri hücrelerinde, hem insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2)" hem de "EGFR" ekspresyon düzeyleri yüksektir. Dolayısıyla, iki farklı reseptör aynı anda hedeflendiğinde kanser hücresinin direnç oluşturması zorlaştığından buna uygun nanokorlar üretilmeye çalışılmıştır. Bunun için bir anti-EGFR nanokoru ile iki adet anti-HER2 afikoru (affibody) birleştirilmiştir. Bu birleşim nanokor ve afikordan oluşturulmuş ve MaAbNA (multivalent antibody comprising nanobody and affibody moieties) ismi verilmiştir. (Afikorlar, antikorların taklitleridir ve *Staphylococcus aureus* bakterisinden üretilmişlerdir) [24]. MaAbNA' ya ek olarak kemoterapi ilacı olan *doxorubicin* verilmesi daha da güçlü bir

tümör karşıtı etkinin oluşmasını sağlamıştır. Bir başka çalışmada anti-EGFR nanokoru (i)RGD proteini ile birleştirilmiş ve birleşimin tümöre daha iyi penetre olduğu gözlemlenmiştir [25]. Ayrıca bu füzyon proteininin, *pactitaxel* isimli kemoterapi ilacının etkinliğini arttırdığı bulunmuştur [26].

Nanokorlar modifiye edildiklerinde kanser hücreleri için daha ölümcül olabilmektedir. Bu amaçla, EGFR hedefleyen nanokorlardan bir türü de biyotinlenip streptavidin ile biyonanokapsüle bağlanarak modifiye edilmiştir [27]. Normal koşullarda boş nanoparçacıklar hepatositlere ilaç veya gen ulaştırılmasını sağlar. Ancak bu şekilde biyotinlenmiş olanlar, içerdikleri nanokorlar sayesinde EGFR üreten tümör hücrelerini hedef alabilmektedir.

Nanokorlar küçük boyutlu olduklarından kan beyin bariyerini rahat geçerler. Bu nedenle ölümcül beyin tümörlerinden biri olan GBM'nin tedavisinde kullanılabilirler. Dr. Shah ve ark., nöral kök hücrelerde EGFR'a özgü nanokorların, lentivirüsler aracılığıyla üretilmesini sağlamışlar ve tedavi amaçlı kullanıldığında bu nanokorların EGFR'a bağlanarak reseptörü inhibe ettiğini kanıtlamışlardır. Umut vaat eden devam çalışmalarında ise, lentiviral vektörler kullanılarak anti-EGFR nanokorlarına entegre edilen sitotoksik TRAIL'ı (ENb-TRAIL) ve *Pseudomonas* egzotoksini (ENb-PE) üretecek nöral kök hücreler oluşturulmuştur. Böylece glioblastoma beyin tümörüne uygulanan sitotoksik nanokor formlarının, hem hücre ölümüne/çoğalmasına giden yolakları hedef alarak hem de protein sentezini bloke ederek kanserin istilacı etkisini azalttığı gösterilmiştir [28].

Tümörde yüksek oranda ekspresyonu olan bir başka protein ise CapG'dir. Hücre içi iskelette bulunur ve tümör metastazında önemli rol oynar. Metastazı önlemek için anti- CapG nanokorları transkorlar (transbody) olarak tasarlanmıştır. Burada nanokorlar, *E.coli*'den salgılanan protein F'nin T3S sinyali ile donatılmıştır [29] ve donatılan nanokor kanserli dokuya enjekte edilmiştir [30]. Bunlara ek olarak kanser hücrelerinin adezyonunda, göç etmelerinde, invazyonunda ve metastazında rol oynayan bir diğer protein olan uPA proteinini hedefleyen bir nanokor da üretilmiştir [31].

Bilindiği üzere, doğrudan kanser hücreleri hedef alınabildiği gibi tümör dokusunda damar oluşumunu (anjiyogenezi) durdurmak da metastazı önlemeye yardımcı olabilecek bir diğer yaklaşımdır. Bunun için G-protein bağlı kemokin reseptörüne antagonist nanokorların kullanımı, baş ve boyun bölgesinde bulunan kanserli dokularda küçülme görülmesini sağlamıştır [32]. Ayrıca kanser hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilen vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'ye karşı nanokorlar da geliştirilmiştir [33-35]. Kanser metastazında etkili bir faktör olan ve düşük oksijenli koşullarda salgılanan karbonik anhidraza karşı üretilen nanokorların ise tümör hücrelerinin canlılığını azalttığı görülmüştür [36].

Kandaki leptin miktarı, kanser riski ile doğru orantılı seyrettiği için leptin reseptörlerini nötralize eden nanokorların, kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Buradan hareketle, melanoma fare modelinde, lokal olarak anti-LepR nanokoru uygulanmasının tümör büyümesini engellediği gösterilmiştir. Diğer taraftan, sistemik olarak uygulandığında ise leptinin vücut için önemli etkilerini yerine getiremediği ve tümör karşıtı etkisinin de görülmediği saptanmıştır [37].

Nanokorlar, Fc efektör kısmı bulunmamasına rağmen ilaçlara ya da büyük moleküllere taşıyıcılık yapabilirler. Bu da, ilaçların anti-tümör etkilerini arttırabilir ve sistemik zehirlenmeleri de azaltabilir. Bir antagonist nanokor ile bir molekülün fonksiyonel grubu bağlandığında tümöre özgünlük, tedavi edici etki ve dokuya nüfuz etme artar. VEGFR-2 ile Pseudomonas exotoxin A konjuge edilerek bu örneklendirilmiştir [38].

Tümör tedavisi için geliştirilen yeni yöntemlerden biri de kimerik antijen reseptörleri (CARs) bulunan T hücreleridir ve klinik denemeleri olumlu sonuçlar vermiştir. T hücresi terapisinde tümör antijenine özel T hücreleri üretilir. Burada dikkat edilmesi gereken T hücresinin antijene bağlanan kısmının immunojenisiteye sebep olmasıdır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için nanokorlar, bağlayıcı ve/veya hedefleyici moleküller olarak kullanılabilir [39, 40]. Böylece hem T hücresi tabanlı immünoterapi (dokuya iyi derecede nüfuz edebilme, sitokin salgılanması) hem de nanokor tabanlı immünoterapi (küçük boyut, düşük immünojenisite, tümör antijenine özgünlük) kullanılmış olur [41].

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Görüntüleme amaçlı yaklaşımlar

Kanser araştırmaları ve tedavisi sırasında görüntüleme hayati önem taşır. Alınan her ilacın, atılan her adımın kanserli doku üzerindeki etkisini gözlemlemek doğru tedaviyi geliştirmek için önem arz eder. Bunun için çeşitli görüntüleme teknikleri ve görüntülemeye yardımcı moleküller üretilmiştir. Günümüzde tıbbi görüntülemede radyofarmasötiklerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu tekniği tercih edilir kılan sadece kullanım kolaylığı değil; erken tanıda, hastalığın gelişiminde ve tedaviye verilen cevabı görmede de oldukça etkili olmasıdır. Nükleer görüntüleme (SPECT, PET), optik görüntüleme (NIR) ve mikrokabarcık (microbubble) kullanılarak ultrason ile görüntüleme klinikte kullanılan tekniklerden birkaçıdır. PET tarayıcılarının çözünürlüğü SPECT'ten daha yüksektir. NIR ile görüntüleme ise SPECT ve PET'ten çok daha kısa sürer. Ayrıca NIR daha hassas ve daha güvenlidir çünkü iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kullanılır. Buna rağmen görüntüsü birkaç milimetre ile sınırlanmıştır ve genellikle yüzey terapilerini görüntülemede kullanılır [42].

Nanokorlar, hızlı ve seçici olarak tümör antijenlerine bağlanır. Bağlanmayanlar ise kandan hızlıca temizlenir. Dr. Bannas ve arkadaşları, NIR floresan ile in vivo T hücresi görüntülemek için nanokorlar ile monoklonal antikorları AlexaFlour 680 ile işaretlemiş ve sonuçları karşılaştırmıştır. Buna göre nanokorların invazif olmayan kısa süreli kullanımında en iyisi olduğuna karar vermiştir [43]. Buna karşın kandan çabuk temizlenmesi yo görüntüleme sırasında beklenmeyen farmakolojik etkiye ve böbrek tutulumuna sebep olur, bu da yakın organlardaki lezyonları gözlemlemeyi zorlaştırır [44]. Ayrıca görüntüleme sırasında ters farmakolojik etkiye sebep olabiliceğinden nanokorlardan hiçbir agonistik aktivite göstermemeleri beklenir [45].

Hepatosit büyüme faktörü (HGF), HER-2, prostat spesifik zar antijeni (PSMA), karsinoembriyonik antijen (CEA) veya CIAX ile hedefe yönelik nanokorlar, invazif olmayan klinik öncesi taramalar için geliştirilmiştir [46-54]. (Örneğin; meme kanseri, prostat kanseri). EGFR-spesifik nanokor ile Teknesyum (Tc) ya da Galyum (Ga)'un birleştirilmesi nükleer görüntülemede, Florofor IRDye800CW ile birleştirilmesi NIR'da kullanılmaktadır. MRI ve NIR bir arada kullanılıp; insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7)'ye karşı kullanılan nanokor ile fonksiyonelleştirildiğinde çok daha hassas sonuçlar elde edilmiştir (IGFBP7 beyin tümörü damarlarında aşırı üretilir). Bu ikili spektral görüntüleme tümör/arka plan oranını arttırır ve böylece heterojen tümörlerin erken teşhisine yardımcı olur [55]. Ayrıca, yapılan son çalışmalarda nanokabarcıklar PSMA-spesifik nanokorlar ile birleştirilerek prostat kanseri görüntülemesini kolaylaştırmıştır [56].

Bir başka görüntüleme tekniği ise kuantum noktaları kullanılarak mikrofoton mikroskobunda görüntülemedir. Nanokorlarla birleştirildiğinde immün işaretlemede kullanılabilir [57].

Moleküler görüntülemede kullanılan nanokorlar, sadece hastalığın tanısına ve gelişimini gözlemlemeye değil farklı amaçlara da hizmet edebilir. Örneğin; NIR'ın görüntüleme rehberliğindeki ameliyatlarda çok yardımcı olduğu ortaya çıkmıştır. Anti-EGFR Nb 7D12 ile IRDye800CW'nin konjuge edilmesiyle ortopedik dil tümörlerinin rezeksiyonu sırasında cerraha tümörün gerçek zamanlı görüntülerinin ulaşmasını sağlar.

***b* - Enfeksiyon**

Viral Enfeksiyon

Nanokorlar, viral replikasyon döngüsünün her seviyesinde etki gösterebildiklerinden, virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini ve hatta çoğalmasını engellemektedir. Özellikle insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV) ve Domuz üreme ve solunum sendromu virüsü (PRRSV) gibi viral hastalıkların tedavisinde etkilidir.

Nanokorlar farklı epitopları hedefleyen farklı VHH'lerin multimerizasyonu şeklinde ya da monovalent antikorlara izolösin fermuarı eklenerek biçimlendirilebilir. (Izolösin fermuarı eklemek translasyondan sonra trimerizasyona neden olur.) Bu çalışmalar neticesinde, nanokorların viral antijenlere ilgisi ve bağlanabilirliği arttırılmıştır [22, 58-60]. Gelişen teknoloji ile birlikte profilaktik (hastalığı önleyici) nanokor üretimi de mümkündür. Genetik olarak modifiye edilmiş laktobasililer, laktokor (lactobody) adı verilen VHH antikor fragmentleri üretebilmektedir. Yüzeyinde anti-rota virüs nanokoru bulunan laktokorların oral formu rotavirüslerden kaynaklanan ishallere karşı profilaktik olabilir. Profilaktik kullanımı haricinde, *lactobacillus paracasei* tarafından üretilen çiftli nanokorlar ya da birlikte çalışan tekli nanokorlar mutant virüslerin kaçmasını

engelleyerek tedavi amaçlı da kullanılabilirler. [17, 61-64].

Mantar ve Parazit Enfeksiyonu

Nanokorlarin parazitlere karşı kullanımı yeni yaygınlaşan bir alandır. *Trypanosoma brucei* parazitleri yüzeylerindeki değişken özgül yüzey glikoproteinlerindeki (VSG) antijen çeşitliliği sayesinde antikor tedavilerine karşı direnç oluşturmuşlardır. Küçük boyutları sayesinde antikorların ulaşamadığı VSG epitoplarına bile erişebilen nanokorlar, etkili bir tedavi yöntemi olabilir.

Yapılan bir çalışmada, parazitin yüzeyinde aktif olan ß-lactamaz enzimi ve trypanolitik olmayan VSG'ye özgü nanokorlarin birleştirtirilmesiyle bir immüntoksin molekülü geliştirilmiştir. Bu immüntoksin, *cephalosporin mustard* ilacını yüksek toksisiteye sahip PDM'ye çevirerek parazitin ölümüne sebep olur [65]. *Afrika tyrpanosomiasis* hemolenfatik fazında tedavi edilebilen bir parazittir. Fakat, ensefalik faza geçtiğinde kan-beyin bariyeri devreye girdiğindendaha tehlikeli bir hal alır. Dolayısıyla nanokorlar kan-beyin bariyerini geçebildiğinden ensefalik fazın tedavisinde de kullanılabilir. Caljon ve ark. "An33" nanokorunun sağlıklı bir bireyin kan-beyin bariyerini geçebildiğini ve hatta patolojik durumlarda geçişin daha fazla olduğunu keşfetmiştir [66].

Parazitlere karşı olduğu gibi mantarlara karşı da etkili olabilen nanokorların bir diğer kullanım alanı ise medikal şampuanlardır. *Malassezia furfur* mantarının insanda kepek oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Hücre duvarı proteini Malf1'e karşı üretilen nanokorlar şampuanda yapısı bozulmadan kalabilmekte ve kepek oluşumunu engellemektedir. Nanokorlar yüksek üre derişiminde yapısını koruyabildiği için bu tür uygulamalara açıktır [12].

Bakteri enfeksiyonu

Bakteriyel hastalıklara karşı uygulanan antibiyotik tedavisinin pahalı olması, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç oluşturması ve vücutta yaşayan yararlı bakterileri de öldürmesi sebebiyle yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Nanokorlar bu noktada devreye girmekte ve bakteri yüzeyindeki proteinlere bağlanarak onların vücut hücrelerine tutunmasına engel olmaktadır. Ayrıca, nanokorlarla bakterilerin flagellalarını hedef alarak hareketliliklerini kaybetmelerini sağlayabilir ve biyofilm oluşturmalarını engelleyebilir. Buna benzer bir çalışma *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antiflagellin nanokorları kullanılarak yapılmıştır [67]. Nanokorlar doğrudan bakterilere saldırmak yerine bakterilerin ürettiği patojenik enzimlere saldırabilirler. Ayrıca bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnci kırmak için de kullanılabilirler. Bu amaçla nanokorlar, β-laktamazın iki çeşidi (TEM-1 ve BcII) için antibiyotik direncini yok etmede kullanılır [68]. Her ne kadar nanokorlar bu direnci kırmakta etkili olsa da kurtulan bakterilerin ürettiği yeni enzim çeşitleri direncin tekrar oluşmasına sebep olabilir.

***c*- Enflamasyon**

Enflamasyon, vücutta görülebilecek her türlü yara ve enfeksiyona karşı vücudun savunma mekanizmasıdır. Genel olarak akut safhada görülen enflamasyon vücudun iyileşmesine ya da patojene karşı mücadele etmesine yardımcı olur. Fakat akut safhanın kroniğe dönüşmesi ve uzun süre bu mekanizmanın devrede kalması birçok otoimmün hastalığı da beraberinde getirmektedir. Bunların tedavisinde günümüzde anti-enflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar pahalı olmaları, yeterince özgün olmamaları ve vücutta farklı yan etkilere sebep olmaları nedeniyle alternatif yollar aranmaktadır. Bu noktada da nanokorlar devreye girmektedir.

Otoimmün ve enflamatuar hastalıklar

Bilindiği üzeretümör nekroz faktörü (TNF), enflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. TNF reseptörlerini bloke etmek için geliştirilen nanokorlar, enflamasyonun baskılamasında etkilidir. Ancak TNF reseptörlerinin tamamının bloke edilmesi istenmeyen etkiler oluşturmaktadır. Bu nedenle daha spesifik nanokorlar üretilmiştir ve bu nanokorlar doğrudan tümör nekroz faktörü reseptörü-1 (TNFR-1)'e bağlanmakta ve daha çok reseptörün enflamasyon başlatıcı bölgesine etki etmektedir. TNFR1'e bağlanmak için albümin proteinine bağlı nanokorlar ile TNF rekabet etmektedir ve böylece bu nanokorlar, TNFR baskılayıcı etki göstermektedir [48]. *In vivo*, *ex vivo* ve *in vitro* çalışmalar göstermiştir ki nanokorlar, TNFR1 inhibisyonunda başarılı olduğu için anti-TNF tedavilerine alternatif olarak kullanılabilir. Ancak multiple skleroz gibi anti-TNF tedavisinin sonuç vermediği hastalıklarda nanokor tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır [69]. Bunlara ek olarak otoimmün hastalıklar, anti-IgG

Address for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

nanokorlarla oto-IgG'lerin kandan süzülerek atılması sağlanarak tedavi edilebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve good pasture column (GPC) hastalarında anti-IgG nanokorları, IgG'lere bağlanarak otoimmünite oluşmasını önleyip kandan temizlenebilmektedir [70]. Bu yöntem IgG kaynaklı diğer otoimmün hastalıkların da tedavisinde kullanılabilir.

Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu

Sistemik enflamatuar cevap sendromu (SIRS), pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar yolaklar arasındaki hassas dengenin bozulmasından kaynaklanan kontrolsüz inflamatuar cevap verme durumudur. Eğer bu duruma bir enfeksiyon sebep oluyorsa bu durum "sepsis" olarak adlandırılır. Yoğun bakım hastalarında en sık görülen ölüm sebeplerinden biri SIRS'tır. Bu hastalığın yalnızca semptomatik tedavisi mümkündür. Birçok farklı patolojik durumun bir arada görülmesi ve uygun tedavi yöntemi oluşturulamaması bu durumun başlıca sebeplerindendir. Heterojen popülasyonu daha homojen alt gruplara ayırmak için iyi biyo-belirteçlere ihtiyaç vardır. Prokalsitonin (PCT) bu alanda kullanılan, sepsise veya septik şoka girme ihtimali olan hastalarda tanı koymayı sağlayan bir biyo-belirteçtir. Kandaki PCT seviyesini yüksek finitede tanıyan nanokorlar tanı koymada yardımcı bir araç olabilirler [71, 72]. Teşhis koymanın yanı sıra tedavi amaçlı nanokor kullanımı da bu ölümcül hastalıklar için çok önemlidir. Lipopolisakkarit (LPS), gram negatif bakterilerin dış zarından salınan ve immün hücrelere yüksek miktarda enflamatuar mediyatörler salgılatan bir moleküldür. Bu molekülün immün hücrelerde MMP-8 salgılattığı ve MMP-8'in pro-enflamatuar olduğu kanıtlanmıştır [73-75]. Ayrıca yüksek ölüm oranlarıyla uyumluluk gösterdiği bilinir. Nanokor-14, MMP-8'i hedeflemek için üretilmiş yeni bir nanokordur. Demeestre ve ark., MMP-8'in nanokor-14 ile inhibe edilebildiğini *in vitro* deneylerle göstermiştir. Ayrıca, kas dokusunda elektroporasyon yöntemi ile sistemik nanokor-14 üretmenin mümkün olduğunu ve LPS kaynaklı endotoksisiteye karşı koruma oluşturabileceğini *in vivo* deneylerle kanıtlamışlardır [76]. Anti-LPS antikorlar klinik denemelerde başarılı olmamasına karşılık, anti-LPS nanokorlar seçici plazmaferez sırasında LPS'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkili olabilirler.

İmmünterapi

Geçmiş araştırmalar sitokinlerin pro- enflamatuar özelliğini azaltmak üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu alanda yapılan çalışmalara göre sitokinlerin anti-enflamatuar, anti-kanser ve anti-viral gibi birçok özelliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Sitokinlerle yapılan çalışmalarda hücre içi toksisiteyi arttırdıkları görüldüğünden, çalışmalar rafa kaldırılmıştır. Ancak bu durum immünositokinlerle tersine çevirilebilir. İmmünositokinler, genetik olarak geliştirilmiş daha az toksik ve/veya daha az aktif formlara dönüştürülmüş sitokinlere, nanokorların eklenmiş halidir. Bu yolla mutant tip-1 IFN'ler murin-leptin reseptörlerini (MLR) hedefleyen nanokorlarla birleştirilmiş ve anti-viral etkisi gösterilmiştir [77]. Buna benzer araştırmalarda, sitokini veya hedeflenen bölgeye uygun nanokoru değiştirerek virus ile enfekte olmus hücreleri, tümör hücrelerini, bağışıklık sistemi hücrelerini de hedeflemek mümkündür.

***d*- Nörodejeneratif hastalıklar**

Günümüzde nörodejeneratif hastalıklar için sadece bulgu niteliğinde tedavi uygulanmakla beraber hastalığın izlediği yolu değiştirebilecek uygun bir nöron koruyucu tedavi bulunamamaktadır. Bununla birlikte bu tür hastalıklar, sağlık hizmetlerindeki ekonomik yükün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır ve popülasyonun yaşlanmasıyla beraber harcanması gereken maddi yük de bununla beraber artacaktır [78]. Dolayısıyla yeni ve uygun fiyatlı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer, en sık rastlanan nörodejeneratif hastalıkların başında gelir. Amyloid-ß (Aß) peptit plaklarının sinir dokusunun hücre dışı sıvısında birikmesi ile oluşur. Bununla beraber hücre içinde biriken Tau proteinleri nörofibril yumaklarına dönüşür [79]. Zamanla bunama ve bilişsel fonksiyonlarda kayıplar görülür. Aß plakları, amyloid öncü proteinlerinin (APP) proteolitik yıkımları sonucunda oluşur. Bu işi yapan enzime, beta sekretaz, ß-bölgesi APP-yıkım enzimi (BACE-1) adı verilir. Farklı öncül proteinler için farklı nanokorlar üretilmeye başlanmıştır ve bu nanokorlar Aß protofibrillerini sabitleyerek olgun Aß fibrillerinin oluşumunu önler [80, 81]. Bununla beraber Aß protofibrillerini sabitleyerek Aß birikmesinin önlenebilirliği hala tartışılan bir konudur [82]. Son zamanlarda Aß plaklarının iki farklı epitopunu hedefleyen nanokor tasarlanmıştır.

Ancak başlatılan klinik denemeler olgunlaşamadan sonlanmıştır. Deneylerde ilaç ile ilgili yan etkiler görülmüş ve ilacın Aß birikmesini azaltması beklenirken arttırdığı gözlemlenmiştir. Bunun da iki farklı epitopu hedeflemesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Böylece Aß hedefleme stratejisi yerini BACE-1 inhibe edici nanokorlara bırakmıştır ve bu amaca uygun nanokorlar oluşturulmuştur. Tanıda kullanmak için hasarlı kan-beyin bariyerini geçebilen nanokorlar geliştirilmiştir. Aß'ya özgü bu nanokorlar Tc ile etkinleştirilmiş, vasküler ve parankimal Aß plaklarını tespit etmede kullanılmıştır [83].

Parkinson Hastalığı

İkinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan Parkinson'u tedavi etmek için de nanokorlar kullanılmaya başlanmıştır. Parkinson, "substantia nigra"da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı olarak tanımlanır. Ayrıca α-synuclein (α-syn)'in yanlış katlanması sonucu fibril formunda birikmesinin de hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [79]. Dolayısıyla hücre içi α-syn miktarını azaltmak tedavi için mantıklı bir yaklaşımdır [84]. NbSyn2'nin monomerik α-syn'e bağlanarak birikimini azaltacağı düşünülmüştür. Ancak nanokorlar, daha önceden oluşmuş fibril yumaklarına da bağlanabildiğinden fibril birikmesi engellenememiştir [85, 86]. Daha sonra üretilen NbSyn87, NbSyn2'den farklı epitopları tanıdığı halde hem monomerik hem de fibril formuna bağlandığı için etkili olamamıştır. Yine de bu denemeler α-syn yapısına dair değerli bilgiler kazandırmıştır [87].

Huntington Hastalığı

Huntington, otozomal dominant geçişli nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Kas koordinasyonunu etkilemekle beraber davranış bozukluklarına da sebep olur. Bu hastalık, mutant Huntington proteininin (mHTT) yanlış katlanması sonucu oluşur ve doğrudan bu proteinin mutant formunu hedefleyen tedavi yaklaşımları öne çıkmaktadır [88]. Huntington riski taşıyan hastalara genetik tarama yapılarak belirtiler başlamadan önce tanı koyulabilir. Buna rağmen antikorlar ya da scFv'ler kullanılarak yapılan sayısız çalışma varken sadece bir adet nanokor geliştirildiği rapor edilmiştir [89].

Oculopharyngeal kas distrofisi (OPMD) de Huntington ile benzer özellikler taşıyan bir hastalıktır. Huntinton'a kıyasla OPMD'de spesifik bir kas grubunda distrofi gözlenir ve bu hastalığın patolojisi PABN1 geninde oluşan mutasyona dayanmaktadır. Mutant genin α-helikal kısmına bağlanabilen bir nanokor geliştirilmiştir. Bu nanokorun, Nb3F5 intrakor (intrabody) olarak başarılı bir şekilde ekprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca hücresel OPMD modelinde sadece birikimi engellemekle kalmamış, birikmiş proteinleri de temizlemiştir [90].

Nanokorların geleceği

Antikorların fonksiyonel en küçük birimi olarak tanımlanan nanokorlar, küçük boyutları ve modüleriteleri sayesinde dokuya nüfuz edebilmekte ve üstelik antikorların ulaşamadığı bölgelere kadar erişebilmektedir. Bu yetenekleri ile nanokorlar, kanser başta olmak üzere enfeksiyon hastalıklarından nörodejeneratif hastalıklara kadar pek çok hastalığın teşhis ve tedavisine yönelik avantajlar sunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, mevcut nanokorlara ek olarak profilaktik terapötiklerin ve moleküler görüntüleme ajanlarının temelini oluşturacak yeni nanokorların geliştirilmektedir.

REFERANSLAR

1. Lipman, N.S., et al., Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources. ILAR J, 2005. 46(3): p. 258-68.
2. Olafsen, T. and A.M. Wu, Antibody vectors for imaging. Semin Nucl Med, 2010. 40(3): p. 167-81.
3. Hamers-Casterman, C., et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains. Nature, 1993. 363(6428): p. 446-8.
4. Arbabi Ghahroudi, M., et al., Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies. FEBS Lett, 1997. 414(3): p. 521-6.
5. Arbabi-Ghahroudi, M., J. Tanha, and R. MacKenzie, Isolation of monoclonal antibody fragments from phage display libraries. Methods Mol Biol, 2009. 502: p. 341-64.
6. Muyldermans, S., et al., Camelid immunoglobulins and nanobody technology. Vet Immunol Immunopathol, 2009. 128(1-3): p. 178-83.
7. Muyldermans, S., Nanobodies: natural single-domain antibodies. Annu Rev Biochem, 2013. 82: p. 775-97.
8. Pardon, E., et al., A general protocol for the generation of Nanobodies for structural biology. Nat Protoc, 2014. 9(3): p. 674-93.
9. Lauwereys, M., et al., Potent enzyme inhibitors derived from dromedary heavy-chain antibodies. EMBO J, 1998. 17(13): p. 3512-20.
10. Perez, J.M., et al., Thermal unfolding of a llama antibody fragment: a two-state reversible process. Biochemistry, 2001. 40(1): p. 74-83.
11. Dumoulin, M., et al., Single-domain antibody fragments with high conformational stability.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Protein Sci, 2002. 11(3): p. 500-15.
12. Dolk, E., et al., Isolation of llama antibody fragments for prevention of dandruff by phage display in shampoo. Applied and Environmental Microbiology, 2005. 71(1): p. 442-450.
13. Hussack, G., et al., Engineered single-domain antibodies with high protease resistance and thermal stability. PLoS One, 2011. 6(11): p. e28218.
14. Harmsen, M.M., et al., Prolonged in vivo residence times of llama single-domain antibody fragments in pigs by binding to porcine immunoglobulins. Vaccine, 2005. 23(41): p. 4926-4934.
15. Tijink, B.M., et al., Improved tumor targeting of anti-epidermal growth factor receptor Nanobodies through albumin binding: taking advantage of modular Nanobody technology. Molecular Cancer Therapeutics, 2008. 7(8): p. 2288-2297.
16. Kontermann, R.E., Strategies for extended serum half-life of protein therapeutics. Current Opinion in Biotechnology, 2011. 22(6): p. 868-876.
17. Pant, N., et al., Lactobacilli expressing variable domain of llama heavy-chain antibody fragments (lactobodies) confer protection against rotavirus-induced diarrhea. J Infect Dis, 2006. 194(11): p. 1580-8.
18. Carlson, J.R., A new means of inducibly inactivating a cellular protein. Mol Cell Biol, 1988. 8(6): p. 2638-46.
19. Rothbauer, U., et al., Targeting and tracing antigens in live cells with fluorescent nanobodies. Nature Methods, 2006. 3(11): p. 887-889.
20. Huang, Y.P., et al., Interactions between Metal-binding Domains Modulate Intracellular Targeting of Cu(I)-ATPase ATP7B, as Revealed by Nanobody Binding. Journal of Biological Chemistry, 2014. 289(47).
21. Kaiser, P.D., et al., Recent progress in generating intracellular functional antibody fragments to target and trace cellular components in living cells. Biochimica Et Biophysica Acta-Proteins and Proteomics, 2014. 1844(11): p. 1933-1942.
22. Hultberg, A., et al., Llama-Derived Single Domain Antibodies to Build Multivalent, Superpotent and Broadened Neutralizing Anti-Viral Molecules. Plos One, 2011. 6(4).
23. Kijanka, M., et al., Rapid optical imaging of human breast tumour xenografts using anti-HER2 VHHs site-directly conjugated to IRDye 800CW for image- guided surgery. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. 40(11): p. 1718-1729.
24. Ding, L., et al., Small sized EGFR1 and HER2 specific bifunctional antibody for targeted cancer therapy. Theranostics, 2015. 5(4): p. 378-98.
25. Sha, H., et al., Tumor-penetrating peptide fused EGFR single-domain antibody enhances cancer drug penetration into 3D multicellular spheroids and facilitates effective gastric cancer therapy. J Control Release, 2015. 200: p. 188-200.
26. Sha, H., et al., A tumor-penetrating recombinant protein anti-EGFR-iRGD enhance efficacy of paclitaxel in 3D multicellular spheroids and gastric cancer in vivo. Eur J Pharm Sci, 2015. 77: p. 60-72.
27. Shishido, T., et al., Biotinylated Bionanocapsules for Displaying Diverse Ligands Toward Cell-specific Delivery. Journal of Biochemistry, 2009. 146(6): p. 867-874.
28. Zhu, Y., et al., Bi-specific molecule against EGFR and death receptors simultaneously targets proliferation and death pathways in tumors. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 2602.
29. Blanco-Toribio, A., et al., Direct Injection of Functional Single-Domain Antibodies from E. coli into Human Cells. Plos One, 2010. 5(12).
30. Van Impe, K., et al., A nanobody targeting the F-actin capping protein CapG restrains breast cancer metastasis. Breast Cancer Research, 2013. 15(6).
31. Kaczmarek, J.Z. and P.D. Skottrup, Selection and characterization of camelid nanobodies towards urokinase-type plasminogen activator. Molecular Immunology, 2015. 65(2): p. 384-390.
32. Maussang, D., et al., Llama-derived Single Variable Domains (Nanobodies) Directed against Chemokine Receptor CXCR7 Reduce Head and Neck Cancer Cell Growth in Vivo. Journal of Biological Chemistry, 2013. 288(41): p. 29562-29572.
33. Behdani, M., et al., Expression, purification, and characterization of a diabody against the most important angiogenesis cell receptor: Vascular endothelial growth factor receptor 2. Adv Biomed Res, 2012. 1: p. 34.
34. Farajpour, Z., et al., A nanobody directed to a functional epitope on VEGF, as a novel strategy for cancer treatment. Biochem Biophys Res Commun, 2014. 446(1): p. 132-6.
35. Ebrahimizadeh, W., et al., Production of Novel VHH Nanobody Inhibiting Angiogenesis by Targeting Binding Site of VEGF. Appl Biochem Biotechnol, 2015. 176(7): p. 1985-95.
36. Araste, F., et al., A novel VHH nanobody against the active site (the CA domain) of tumor- associated, carbonic anhydrase isoform IX and its usefulness for cancer diagnosis. Biotechnol Lett, 2014. 36(1): p. 21-8.
37. McMurphy, T., et al., The anti-tumor activity of a neutralizing nanobody targeting leptin receptor in a mouse model of melanoma. PLoS One, 2014. 9(2): p. e89895.
38. Behdani, M., et al., Development of VEGFR2-specific Nanobody Pseudomonas exotoxin A conjugated to provide efficient inhibition of tumor cell growth. New Biotechnology, 2013. 30(2): p. 205-209.
39. Rosenberg, S.A., et al., Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer, 2008. 8(4): p. 299-308.
40. Sharifzadeh, Z., et al., Genetically engineered T cells bearing chimeric nanoconstructed receptors harboring TAG-72-specific camelid single domain antibodies as targeting agents. Cancer Letters, 2013. 334(2): p. 237-244.
41. Baxevanis, C.N. and M. Papamichail, Targeting of tumor cells by lymphocytes engineered to express chimeric receptor genes. Cancer Immunology Immunotherapy, 2004. 53(10): p. 893-903.
42. Kosaka, N., et al., Clinical implications of near-infrared fluorescence imaging in cancer. Future Oncology, 2009. 5(9): p. 1501-1511.
43. Bannas, P., et al., In vivo near-infrared fluorescence targeting of T cells: comparison of nanobodies and conventional monoclonal

antibodies. Contrast Media & Molecular Imaging, 2014. 9(2): p. 135-142.
44. Movahedi, K., et al., Nanobody-Based Targeting of the Macrophage Mannose Receptor for Effective In Vivo Imaging of Tumor-Associated Macrophages. Cancer Research, 2012. 72(16): p. 4165-4177.
45. Henriksen, G. and F. Willoch, Imaging of opioid receptors in the central nervous system. Brain, 2008. 131: p. 1171-1196.
46. Vaneycken, I., et al., In Vitro Analysis and In Vivo Tumor Targeting of a Humanized, Grafted Nanobody in Mice Using Pinhole SPECT/Micro-CT. Journal of Nuclear Medicine, 2010. 51(7): p. 1099-1106.
47. Vaneycken, I., et al., Preclinical screening of anti-HER2 nanobodies for molecular imaging of breast cancer. Faseb Journal, 2011. 25(7): p. 2433-2446.
48. Pruszynski, M., et al., Targeting breast carcinoma with radioiodinated anti-HER2 Nanobody. Nuclear Medicine and Biology, 2013. 40(1): p. 52-59.
49. Xavier, C., et al., Synthesis, Preclinical Validation, Dosimetry, and Toxicity of Ga-68-NOTA- Anti-HER2 Nanobodies for iPET Imaging of HER2 Receptor Expression in Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2013. 54(5): p. 776-784.
50. Evazalipour, M., et al., Generation and characterization of nanobodies targeting PSMA for molecular imaging of prostate cancer. Contrast Media & Molecular Imaging, 2014. 9(3): p. 211-220.
51. Massa, S., et al., Site-Specific Labeling of Cysteine-Tagged Camelid Single-Domain Antibody- Fragments for Use in Molecular Imaging. Bioconjugate Chemistry, 2014. 25(5): p. 979-988.
52. Chatalic, K.L.S., et al., A Novel In-111-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Nanobody for Targeted SPECT/CT Imaging of Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2015. 56(7): p. 1094-1099.
53. Vaidyanathan, G., et al., Preclinical Evaluation of F-18-Labeled Anti-HER2 Nanobody Conjugates for Imaging HER2 Receptor Expression by Immuno-PET. Journal of Nuclear Medicine, 2016. 57(6): p. 967-973.
54. van Brussel, A.S.A., et al., Hypoxia-Targeting Fluorescent Nanobodies for Optical Molecular Imaging of Pre-Invasive Breast Cancer. Molecular Imaging and Biology, 2016. 18(4): p. 535-544.
55. Kijanka, M.M., et al., Optical imaging of pre-invasive breast cancer with a combination of VHHs targeting CAIX and HER2 increases contrast and facilitates tumour characterization. Ejnmmi Research, 2016. 6.
56. Fan, X.Z., et al., Ultrasonic Nanobubbles Carrying Anti-PSMA Nanobody: Construction and Application in Prostate Cancer-Targeted Imaging. Plos One, 2015. 10(6).
57. Sukhanova, A., et al., Oriented conjugates of single-domain antibodies and quantum dots: toward a new generation of ultrasmall diagnostic nanoprobes. Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine, 2012. 8(4): p. 516-525.
58. Tillib, S.V., et al., Formatted single-domain antibodies can protect mice against infection with influenza virus (H5N2). Antiviral Research, 2013. 97(3): p. 245-254.
59. McCoy, L.E., et al., Molecular Evolution of Broadly Neutralizing Llama Antibodies to the CD4- Binding Site of HIV-1. Plos Pathogens, 2014. 10(12).
60. Dreja, H., et al., CD4 binding site broadly neutralizing antibody selection of HIV-1 escape mutants. Journal of General Virology, 2015. 96: p. 1899-1905.
61. Van der Vaart, J.M., et al., Reduction in morbidity of rotavirus induced diarrhoea in mice by yeast produced monovalent llama-derived antibody fragments. Vaccine, 2006. 24(19): p. 4130-4137.
62. Martin, M.C., et al., Integrative Expression System for Delivery of Antibody Fragments by Lactobacilli. Applied and Environmental Microbiology, 2011. 77(6): p. 2174-2179.
63. Pant, N., et al., Lactobacilli producing bispecific llama-derived anti-rotavirus proteins in vivo for rotavirus-induced diarrhea. Future Microbiology, 2011. 6(5): p. 583-593.
64. Gunaydin, G., et al., Co-Expression of Anti-Rotavirus Proteins (Llama VHH Antibody Fragments) in Lactobacillus: Development and Functionality of Vectors Containing Two Expression Cassettes in Tandem. Plos One, 2014. 9(4).
65. Stijlemans, B., et al., Efficient targeting of conserved cryptic epitopes of infectious agents by single domain antibodies - African trypanosomes as paradigm. Journal of Biological Chemistry, 2004. 279(2): p. 1256-1261.
66. Caljon, G., et al., Using microdialysis to analyse the passage of monovalent nanobodies through the blood-brain barrier. British Journal of Pharmacology, 2012. 165(7): p. 2341-2353.
67. Adams, H., et al., Inhibition of biofilm formation by Camelid single-domain antibodies against the flagellum of Pseudomonas aeruginosa. Journal of Biotechnology, 2014. 186: p. 66-73.
68. Conrath, K.E., et al., Beta-lactamase inhibitors derived from single-domain antibody fragments elicited in the Camelidae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. 45(10): p. 2807-2812.
69. Eugster, H.P., et al., Severity of symptoms and demyelination in MOG-induced EAE depends on TNFR1. European Journal of Immunology, 1999. 29(2): p. 626-632.
70. Klooster, R., et al., Improved anti-IgG and HSA affinity ligands: Clinical application of VHH antibody technology. Journal of Immunological Methods, 2007. 324(1-2): p. 1-12.
71. Li, H.N., et al., A nanobody-based electrochemiluminescent immunosensor for sensitive detection of human procalcitonin. Analyst, 2014. 139(15): p. 3718-3721.
72. Yan, J.R., et al., Characterization and applications of Nanobodies against human procalcitonin selected from a novel naive Nanobody phage display library. Journal of Nanobiotechnology, 2015. 13.
73. Dejonckheere, E., R.E. Vandenbroucke, and C. Libert, Matrix metalloproteinase8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2011. 22(2): p. 73-81.
74. Solan, P.D., et al., A novel role for matrix

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

metalloproteinase-8 in sepsis. Critical Care Medicine, 2012. 40(2): p. 379-387.
75. Vandenbroucke, R.E., et al., Matrix Metalloprotease 8-Dependent Extracellular Matrix Cleavage at the Blood-CSF Barrier Contributes to Lethality during Systemic Inflammatory Diseases. Journal of Neuroscience, 2012. 32(29): p. 9805-9816.
76. Demeestere, D., et al., Development and Validation of a Small Single-domain Antibody That Effectively Inhibits Matrix Metalloproteinase 8. Molecular Therapy, 2016. 24(5): p. 890-902.
77. Garcin, G., et al., High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity. Nature Communications, 2014. 5.
78. Waldmeier, P.C. and W.G. Tatton, Interrupting apoptosis in neurodegenerative disease: potential for effective therapy? Drug Discovery Today, 2004. 9(5): p. 210-218.
79. Goedert, M., Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A beta, tau, and alpha-synuclein. Science, 2015. 349(6248).
80. Habicht, G., et al., Directed selection of a conformational antibody domain that prevents mature amyloid fibril formation by stabilizing A beta protofibrils. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007. 104(49): p. 19232-19237.
81. Lafaye, P., et al., Single-domain antibodies recognize selectively small oligomeric forms of amyloid beta, prevent A beta-induced neurotoxicity and inhibit fibril formation. Molecular Immunology, 2009. 46(4): p.695-704.
82. Wacker, J., et al., Oligomer-targeting with a conformational antibody fragment promotes toxicity in A beta-expressing flies. Acta Neuropathologica Communications, 2014. 2.
83. Nabuurs, R.J.A., et al., In Vivo Detection of Amyloid-beta Deposits Using Heavy Chain Antibody Fragments in a Transgenic Mouse Model for Alzheimer's Disease. Plos One, 2012. 7(6).
84. Messer, A. and S.N. Joshi, Intrabodies as Neuroprotective Therapeutics. Neurotherapeutics, 2013. 10(3): p. 447-458.
85. Vuchelen, A., et al., H-1, C-13 and N-15 assignments of a camelid nanobody directed against human alpha-synuclein. Biomolecular Nmr Assignments, 2009. 3(2): p. 231-233.
86. De Genst, E.J., et al., Structure and Properties of a Complex of alpha-Synuclein and a Single-Domain Camelid Antibody. Journal of Molecular Biology, 2010. 402(2): p. 326-343.
87. Guilliams, T., et al., Nanobodies Raised against Monomeric alpha-Synuclein Distinguish between Fibrils at Different Maturation Stages. Journal of Molecular Biology, 2013. 425(14): p. 2397-2411.
88. Miller, T.W. and A. Messer, Intrabody applications in neurological disorders: Progress and future prospects. Molecular Therapy, 2005. 12(3): p. 394-401.
89. Schut, M.H., et al., Selection and characterization of llama single domain antibodies against N-terminal huntingtin. Neurological Sciences, 2015. 36(3): p. 429-434.
90. Verheesen, P., et al., Prevention of oculopharyngeal muscular dystrophy-associated aggregation of nuclear poly(A)-binding protein with an intracellularly expressed camelid-derived antibody domain. Neuromuscular Disorders, 2006. 16(9-10): p. 710-711.

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Adress for correspondence: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Ekinciler Caddesi No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz, İstanbul, Türkiye
e-mail: nkarakas@medipol.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Radiotherapy for Renal Rhabdoid Tumor: A Case Report and a Review of Literature

Renal Rhabdoid Tumorde Radyoterapi: Vaka Sunumu ve Literatür Derlemesi

Süheyla Aytaç Arslan[1], İpek Pınar Aral[1], Derya Özyörük[2], Suna Emir[2], Zeliha Güzelküçük[2], Arzu Yazol Erdem[2]

[1]Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
[2]Ankara Children's Hematology and Oncology Hospital, Ankara, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi:05.12.2017 Dergiye Kabul Tarihi:14.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.37132

ÖZET

Renal rhabdoid tumor, çok nadir görülen ve kötü sağkalımla seyreden bir hastalıktır.Radyoterapi bu tumorlerde primer tumore veya cerrahi yatağa, hastalık kontrolü için sıklıkla uygulanmaktadır. Bu vaka takdiminde, 4 aylık renal kitlesi ve yaygın intraabdominal metastazı olan hasta sunulacaktır.Hastaya öncelikle maksimal debulking cerrahi ardından kemoradyoterapi uygulanmıştır. Hastalık progresyon göstermiş ve hasta 3 ay içerisinde kaybedilmiştir.Hastalığı evresine ve hastanın yaşına göre değişik do ve fraksiyonasyonlar uygulanabilmektedir. Doz, fraksiyon ve alan hastaya göre belirlenmelidir.
Anahtar Kelimeler: Renal Rhabdoid Tumor, Radyoterapi, Pediatri

ABSTRACT

Renal rhabdoid tumor (RTK)s are rare aggressive cancers with poor prognosis. Radiotherapy is a part of disease management and usually applied to the primary tumor or surgical bed. The our case is a 4- month-old female who has kidney tumor with multiple intraabdominal metastases. Maximal debulking surgery was performed and chemoradiotherapy were administered. The patient died in 3 months due to progressive disease after radiotherapy. Different doses are delivered according to age and stage. Appropriate dose, side and fractionation schedule should be determined for every patient.
Keywords: Renal Rhabdoid Tumor, Radiotherapy, Pediatric

INTRODUCTION

Rhabdoid tumours (RTs) are rare aggressive cancers presenting in infants and young children and usually occur in the central nervous system (CNS) (atypical-teratoid RT =ATRT), in the kidney (RT of the kidney=RTK), or in the non-CNS, nonrenal soft tissues (malignant RT= MRT) (1). Only 2% of childhood renal cancers are RTK, and 80% of them are diagnosed under 2 years of age (2,3,4). RTKs are accompanied with brain lesions approximately 10-15%. RTKs also had poor prognoses like ATRT with overall survival rates of not more than 20% to 25% (3). The median age is 10.6 months and a male to female ratio of 1.37 (1). Most common site of metastasis is lung (5). We present a case of RTK treated with radiotherapy in our Radiotherapy Clinic and reviewed the literature of the last 32 years.

Review of Literature

We searched the PubMed database (National Library of Medicine, http:// www. ncbi.nlm.nih.gov) between january 1984 to May 2016, using the following search terms renal, rhabdoid tumor, pediatric. The studies which have definite data about radiation dose and fractionation were included. Five articles were identified with 10 (included our cases) patients that treated with radiotherapy with diagnosed RT (Table 1).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Review of the Literature.

Case	Sex	Age Mo	Stage	Surgery	Chemotherapy	Radiotherapy	Time to progresion	Vital Status
1(7)	F	108	2	Delayed	Carbo/VP+ C	1080cGy	None	NED 78 mo
2(7)	M	21	3 (lymph nodes)	Upfront	VAdriaA+CDDP/VP	2400 cGy	7 mo (local and Lung)	DOD 9 mo
3(7)	M	96	4 (lung metastasis)	Delayed	CPPD/adriamisin+ifos/VP +VAC	1400 cGy	6 mo (Lung)	DOD 6 mo
4(6)	M	4	Localized	Upfront	Cp, VP,C	1050 cGy	11mo (Brain)	DOD 12 mo
5(6)	M	5	Localized	Delayed	ACD VCR - ACD VCR DCp, VP,C	1800 cGy	None	NED 9 years
6(6)	M	4	Localized	Upfront	Cp, VP,C -VDC-Ifos Cp, VP,C M VP Cp-HSCT	2160 cGy	None	NED 4 years
7(12)	M	5	4	Upfront	VCR, epi, VP16, ifo	2400 cGy	3 mo (lymph Nodes)	DOD 3 mo
8(11)	M	5	4	Upfront	ACD VCR -ICE - HSCT (thiotepa and melphalan)	1080 cGy	6 mo (Lung)	NED 5 years
9(2)	M	24	3	Delayed	VCR, DOX,ACD,C,IFO,CB DCA, VP , THP-ADR HSCT	1080 cGy	None	NED 3 years
10 (our case)	F	4	3	Upfront	VCR,C,İfos,Cp,VP	1080 cGy	3 mo (İntraabdomina)	DOD 6 mo

F: female, M: male, Died of disease:DOD, no evidence of disease :NED, cGy: centiGray, VP:etoposid, İfos:ifosfomide, CDDP:cisplatin, C: cyclofosfomide, VCR:vincristine, ACD:Actinomisin-D, THP-ADRprirubicin,HSCT:hematopoetik stem cell transplation, frc:fraction, Epi: epirubicin, Cp:Carboplatin, D:doxorubicin, M:melphalan

Table 2. Radiotherapy Doses and Volumes for Rhabdoid Tumor

	Indication	Target Volumes	Doses
Flank Radiotherapy	Stage 1-3	The GTV (gros tumor volume) kidney + associated tumor (according to preoperative CT) CTV=GTV+1cm	19.8 Gy for older than 1 year 10.8 Gy for younger than 1 year
Whole Abdominal Radiotherapy	Preoperative or intraoperative tumor rupture Stage 3 patients with have ascites positive for rhabdoid tumor Peritonela seeding	Whole peritoneal cavity CTV: Superior:1 cm above the diapragma Lateral:1 cm placed beyond the abdominal wall Inferior: Bottom of the foramen obturatorium(protect the femoral heads)	19.5 Gy /1.5 older than one year old 10.5 / 1.5
Lung	Lung metastasis with older than three years old	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	15 Gy
Liver	Liver metastasis	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	19.8 Gy
Bone	Bone metastasis	GTV: tumor CTV=GTV+1cm	25.2 Gy

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CASE REPORT

Previously healthy 4-month-old female presented with hematuria. Physical examination showed right abdominal mass 6x5 cm in size. The patient's weight was 6 kg, and the height was 60 cm. In USG, 91x78 mm heterogeneous mass that located in the middle part of the right kidney and multiple intra-abdominal lenfadenopathies were observed. Abdominal computed tomography (CT) showed a mass in the right kidney with multiple intra-abdominal lenfadenopathies. The abdominal aorta was displaced to the left. Necrosis was seen in the tru cut biopsy. She was operated and the right kidney and nearby hilar lymph nodes were removed. Pathological examination demonstrated a 8.5x7.4 cm mass that was negative for desmine, chromogranin, NSE, CD34, CD3, CD45, EMA. Diffuse operative spill and peritoneal seeding were not occured. Rhabdoid morphology cells with large vesicle nuclei, large cytoplasm were observed. Hemorragia and necrosis areas were seen in the tumor. The tumor invasion of the perirenal fat tissue was observed. Kidney invaded by the tumor almost totally with positive resection margins in multiple areas. Only one of the 4 lymph nodes was metastatic. Chemotherapy was started according to EU-RHAB 2015 protocols with vincristine and cyclophosphamide alternating with ifosfamide, carboplatine and etoposide after nephrectomy. RT was started after two courses of CT. The residual tumor was monitored while RT was being planned. Right flank radiotherapy was delivered to a dose of total 10.8 Gy per 6 fractions with TomoTherapy (Figure 1). 1.8 Gy / fraction is used, because the patient is older than 6 months and limited radiation area. Treatment was well tolerated, without no acute side effects. Four days after the end of the RT, the patient was hospitalized for the third cycle of CT. During this period, the patient developed abdominal distension. The control abdominal CT revealed a 5 × 7 cm relapse mass. In addition, newly developed multiple lung metastasis was observed. The patient was admitted in the progression and resistant to chemoradiotherapy. The patient was considered inoperable. 2 cycles of ifosphamid, carboplatine and etoposide (ICE) were applied. Progression to pulmonary metastases, and newly developed liver metastasis were observed after 2 cycles of CT evaluation. The patient developed dispnea. The patient died in 3 months, after the RT due to progressive disease. No autopsy was performed.

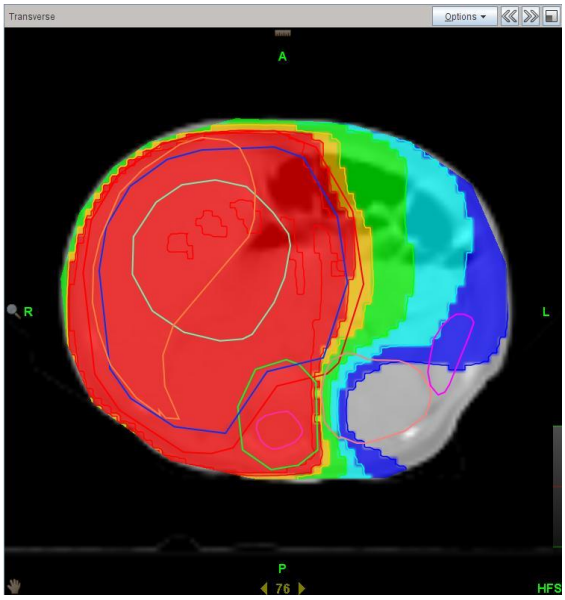


Figure 1. Right flank radiotherapy was delivered to a dose of 10.8 Gy with TomoTherapy. The contralateral kidney must be protected as much as possible.

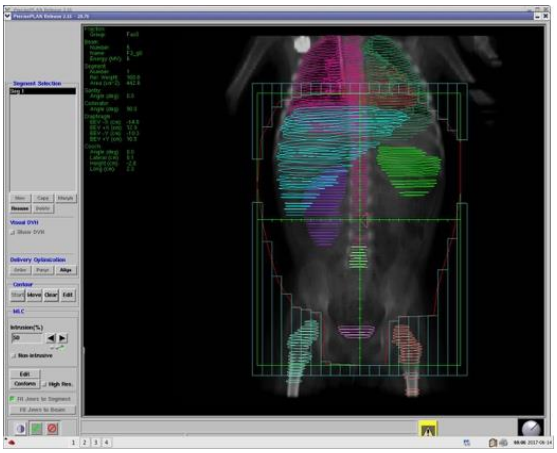


Figure 2. Whole abdominal Radiotherapy was applied, the clinical target volume will be the 1 cm above the diaphragm to the bottom of the foramen obturatorium and the femoral heads should be protected.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figure 3. Indications for abdominal radiotherapy are stage III – ascites positive for rhabdoid cells, preoperative tumor rupture, diffuse operative spill and peritoneal seeding.

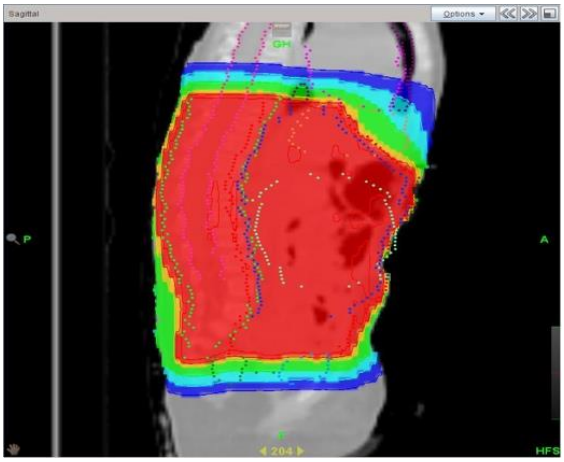


Figure.4 We were paid to the homogeneous dose of all vertebral near the PTV to avoid scoliosis.

DISCUSSION

RTK is usually treated with surgery and chemotherapy. Response to chemotherapy, complete surgical resection, histopathological factors, tumor stage and additional radiotherapy are associated with outcome. Metastatic disease at diagnosis is associated with poorer outcome (4,7,8). Low stage tumors, an absence of CNS lesion, response the chemotherapy, gross total resection and older than 1 year of age at diagnosis have a better prognosis (2,3). It is difficult to evaluate the effect of radiation on the outcome. Tomlinson et al. evaluated 142 patients with RTK (3). In this study 100 patients received radiotherapy to primary tumour bed. Overall survival at 4 years was 28% in patients who received radiotherapy and 12.2% in unirradiated patients. (p=0.25). They underlined improved survival with radiotherapy in certain subgroups e.g children above the age of 1 year or irradiated to greater than 25 Gy. However, corrected analysis for age did not correlate with this finding. Different doses are delivered according to age and stage (1050cGy-4500cGy) (6,7). Additionally, Sultan et al. analyzed MRT data from the SEER-database for all age and they found that survival for patients between 2 to 18 years was better than another age group (8). There is needed a randomized trial of radiation versus no radiation in infants over the age of 1 year (3). Almost all patients of MRT undergo at surgical resection and usually gross total resection (GTR) is not possible. GTR seems to be a favorable factor for good outcome for MRT (4). Similarly, Hilden et al. in their series of AT/RT describe that patients with GTR have longer survival and EFS than patients who had initial partial resection or biopsy (9). Cases with long time survival are usually patients who have undergone GTR or have undergone aggressive chemotherapy without GTR. Additionally, second look surgery or local therapeutic measures such as gamma-knife were suggested for relapsed patients (4). There are no internationally accepted RTK-spesific chemotherapeutic(CT) protocol, guidelines recommend “EU-RHAB” currently (doxorubicin, ifosfamide, carbo platinum, etoposide, vincristine, actinomycine D, and cyclophosphamide) (4,6). Even if MRT is chemosensitivite and downstaging and downsizing of tumor is possible, preoperative chemotherapy does not improve survival. So, delay in surgery can lead to worse outcome as compared to upfront resection (5). Radiotherapy is delivered 1.8 Gy per day, except in younger children who treated large volumes (e.g. whole lung or abdomen), that time, usually were delivered 1.5 Gy per day (6,10). We used 1.8 Gy in our case, because of the patient older than 6 months. RT is usually applied to the primary tumor or surgical bed with margins. Flank radiotherapy usually was applied patients with stage 1-3 (19.8 Gy for children ≥ 12 months, 10.8 Gy for patients <12 months). (Figure 1). Abdominal radiotherapy is indicated for stage III – ascites (positive for rhabdoid cells), preoperative tumour rupture, diffuse operative spillage and peritoneal seeding (Figure 2,3). The target volume is

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

determined according to the initial pre-therapeutic CT or MRI scan. The clinical target volume (CTV) is described as the GTV + 1 cm and planning target volume (PTV) is described as the CTV + 1 cm. In the case, we determined CTV as flank area. When treatment is planned, attention should be paid to the homogeneous dose of all vertebral near the PTV to avoid scoliosis (Figure 4). The contralateral kidney must be protected as much as possible. In the patients with positive lymph nodes, radiation field is extended to the paraaortic area. When whole abdominal Radiotherapy was applied, the clinical target volume will be the 1 cm above the diaphragm to the bottom of the foramen obturatorium and the femoral heads should be protected 3 (figure 2). Boost irradiation may be used for patients with gross residual tumor at a total dose of 10.8 Gy. Different doses are applied to different metastatic areas (15 Gy for lung metastases, 19.8Gy for liver metastases, 21.6 Gy for brain metastases plus the boost of 10.6 Gy, 25.2 Gy for bone metastasis) (Table 2) (10). Despite the late term side effect of radiation, recent data appear to support that radiotherapy may be beneficial for MRT (6,8). Vast majority of patients are very young, local radiation is a possible omitted patient who has complete resection for eliminating the late effect of radiotherapy (7).

Conclusion

Although the radiotherapy side effect, current studies support it. Appropriate dose, site and fractionation schedule should be determined for individual every patient.

Funding: No funding was received for this research.

Acknowledgment: We wish to thank to Mrs. Derya Deniz Şahin, for her valuable contributions of English translation.

Conflict of Interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.
The next of kin/guardians have consented to the submission of these case reports to the journal.

REFERENCES

1. Geller JI. Current standards of care and future directions for “high-risk” pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumor and Rhabdoid tumor. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2016; 34: 50–6
2. Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, et al. Long-Term Survival After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Two Patients with Malignant Rhabdoid Tumor of the Kidney. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:888 – 90
3. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al. the Rhabdoid tumor of the kidney in National Wilms tumor study: Age at diagnosis as a prognostic factor. J Clin Oncol 2005; 23:7641-5
4. Kerl K, Holsten T, Fruhwald MC. Rhabdoid Tumors: Clinical Approaches and Molecular Targets for Innovative Therapy. Pediatric Hematology and Oncology 2013; 30:587–605
5. Heuvel-Eibrink MM, Tinteren H, Rehorst H, et al.Malignant Rhabdoid Tumours of the Kidney (MRTKs), Registered on Recent SIOP Protocols From 1993 to 2005: A Report of the SIOP Renal Tumour Study Group. Pediatr Blood Cancer 2011; 56:733–7
6. Hong CR, Kang HJ, Ju HY, et al. Extra-cranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children: A Single Institute Experience. Cancer Res Treat 2015; 47: 889-6
7. Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial Malignant Rhabdoid Tumors in Childhood. The Children's Hospital Los Angeles Experience. Cancer 2007; 110: 2061-6
8. Sultan I, Qaddoumi I, Rodrıguez-Galindo C, Nassan A, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, Stage, and Radiotherapy, But Not Primary Tumor Site, Affects the Outcome of Patients with Malignant Rhabdoid Tumors. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 35–40
9. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al. Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Results of Therapy in Children Enrolled in a Registry. J Clin Oncol 2004; 22: 2877-84
10. European Rhabdoid Registry V4 2015 Part II:Concencus Therapy Recommendations for Patients with Rhabdoid Tumors of the Kidney. 2015; v4: 129-249
11. Kato M, Koh K, Oshima K, et al.Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. Pediatr Int 2013; 55: 245-8
12. Jayaram G, Looi ML. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: report of a case showing focal glomeruloid differentiation. Malaysian J pathol 1994; 16: 83 - 7

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY
e-mail: saytac1@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Sinusoidal Obstruction Syndrome during oxaliplatin based chemotherapy treatment

Oksaliplatin bazlı kemoterapi tedavisi sırasında gelişen Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Erdem Şen, İrem Öner, Özlem Ata

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.05.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 25.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63835

ÖZET

Oksaliplatin onkolojide günlük pratiğimizde sık kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Oksaliplatin tedavisi ile ilişkili yan etki olarak en sık nörotoksisite görülmektedir. Nadir olarak oksaliplatin tedavisi karaciğer sinuzoidlerinde venookluziv hastalığa yol açarak obstruksiyona, portal hipertansiyona sebep olabilmektedir. Hastalarda kilo artışı, sağ üst kadran ağrısı, karında asit, hepatik ensafolapti, karaciğer yetmezliği görülebilmektedir. Biz 3. evre kolon kanseri saptanan, adjuvan tedavi olarak kapesitabin ve oksaliplatin tedavisi alan hastamızda gelişen venookluziv hastalık bulgularını, klinik seyrini sunduk.

Anahtar Kelimeler: Oksaliplatin, Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu, Asit

ABSTRACT

Oxaliplatin is a commonly used chemotherapeutic agent in our oncology daily practice.Neurotoxicity is the most common side effect associated with oxaliplatin therapy.Rarely, oxaliplatin therapy can cause veno-occlusive disease in the liver sinusoids, leading to obstruction and portal hypertension. Weight gain, right upper quadrant pain, ascites, hepatic insufficiency, liver failure can be seen in patients. We presented a clinical course of venoocclusive disease, which developed in third stage colonic cancer, treated with capecitabine and oxaliplatin as adjuvant treatment.

Keywords: Oxaliplatin, Sinusoidal Obstruction Syndrome, Ascites

GİRİŞ

Oksaliplatin kolorektal kanser tedavisinde sık kullandığımız platin grubu kemoterapötik ajandır. Neoadjuvan, adjuvan ve metastatik evrede tedavide kullanılmaktadır. Oksaliplatin tedavisi ile ilişkili yan etki olarak en sık nörotoksisite karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında bulantı, kusma, ishal, kabızlık, anemi, trombositopeni, hipersensitivite reaksiyonları, dispne, dizesteziler oksaliplatin tedavisi ile ilişkili olarak görülebilmektedir. Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS) (Veno okluziv hastalık) hepatik venüllerin ve hepatik sinüzoidlerin tıkanmasıyla sonuçlanan küçük hepatik damarlara verilen hasar ile karakterize edilen bir karaciğer hasarı formudur. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber oksaliplatin bazlı kemoterapi tedavisi ile ilişkili karaciğerde SOS tanımlanmıştır.[1]

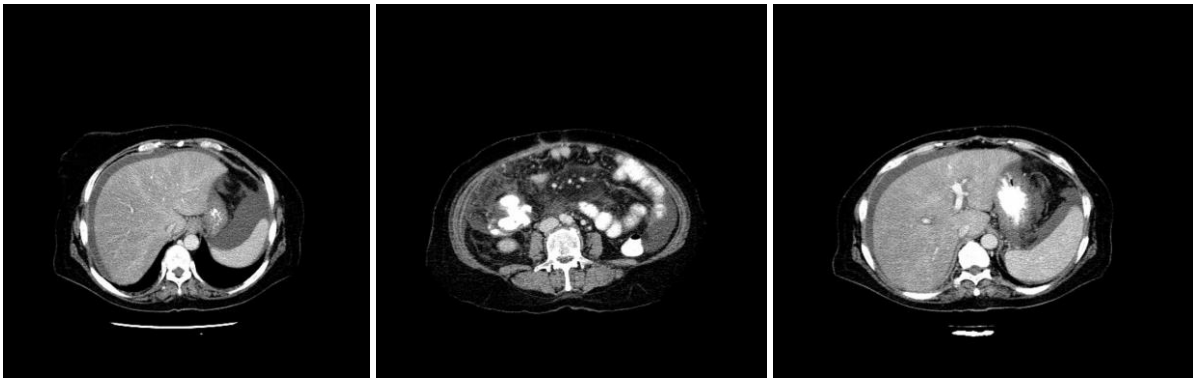
Biz evre III kolon kanserli, adjuvan kapesitabin- oksaliplatin kemoterapi tedavisinin 3. Kürü sonunda, oksaliplatin tedavisi ile ilişkili geliştiğini düşündüğümüz SOS toksisitesini sunduk.

OLGU SUNUMU

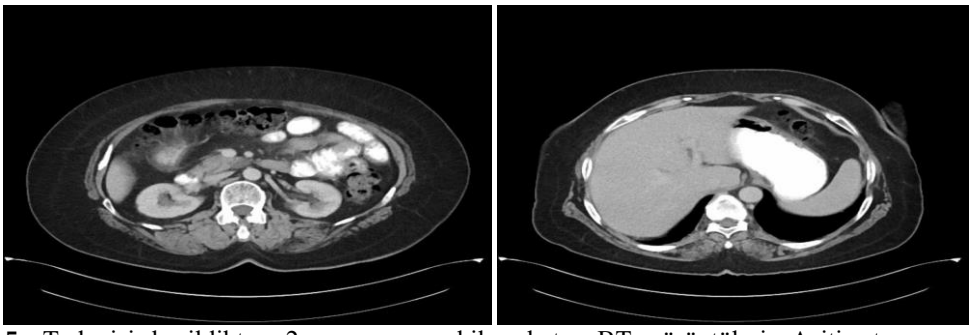
55 yaşında bayan hasta dışkılama alışkanlığında değişiklik ve rektal kanama şikayetleri ile gastroenteroloji bölümüne başvurmuş. Yapılan kolonoskopik inceleme

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sonucunda 25. cm de ülserovejetan kitle saptanmış. Biyopsi sonucunda orta derecede diferansiye adenokarsinom tanısı konulmuş. Yapılan evreleme neticesinde uzak organ metastazı saptanmayan hasta opere edilmiş. Operasyon neticesinde patolojik inceleme sonucunda hasta evre III kolon kanseri olarak kabul edildi. Kardiyak değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak saptandı. Hastaya adjuvan tedavi olarak kapesitabin-oksaliplatin tedavisi başlandı. İlk 2 kür sonunda herhangi bir yakınması olamayan hastada 3. kür sonunda karında şişkinlik hissi, erken doyma, sağ üst kadranda dolgunluk hissi şikayetleri ortaya çıktı. Kontrol amaçlı çekilen toraks ve batın BT tetkikinde karaciğer heterojen görünümde idi. Batında orta-ileri derecede asit mevcuttu. Parasentez yapıldı. Hastada portal kaynaklı asit vardı.Karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir yükseklik mevcut değildi. Portal ve hepatik dopler USG tetkiklerinde tromboz lehine bulgu yoktu. Budd chiari sendromu açısından bakıldığında hepatik ven veya inferior vena cava'da tromboz,oklüzyon saptanmadı. Karaciğer hipoperfüze idi ancak Budd Chiari sendromunda görülebilen kaudat lob hipertrofisi, splenomegali yoktu. Kalp yetmezliği saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Peritoenal karsinomatoza ve proteinüri yoktu. Karaciğer dinamik MR tetkikinde karaciğerde yer kaplayan lezyon saptanmadı. Hastaya karaciğer biyopsisi önerildi ancak hasta yaptırmak istemedi. Yapılan tetkikler birlikte değerlendirildiğinde hastada hepatik sinuzoidlerde veno oklüzyona bağlı SOS düşünüldü (Resim 1,2,3). Hastaya tekrarlayan boşaltıcı parasentezler yapıldı. Asit tedavisi 1 ay süre ile verildi. Adjuvan kemoterapi tedavisi kesildi. 2 ay sonrasında çekilen batın BT'sinde asitin tamamen gerilediği saptandı (Resim 4,5). Hastaya kolon kanseri açısından başka bir tedavi verilmedi. Hastanın kontrolleri halen sorunsuz bir şekilde 1.5 yıldır devam etmektedir.



Resim 1,2,3. Tedavisi devam ettiği sırada 3. kür sonu kontrol amaçlı çekilen batın BT görüntüleri. Karaciğer heterojen görünümde, hipoperfüze alanlar mevcuttur. Batın içi ort-ileri derecede asit mevcuttur.



Resim 4, 5. Tedavisi kesildikten 2 ay sonra çekilen batın BT görüntüleri. Asitin tamamen gerilediği görülmektedir. Karaciğerde hipoperfüze alanlar kaybolmuştur.

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

TARTIŞMA

SOS tanısı, belirti ve bulgular değerlendirilerek, diğer olası nedenleri dışlayarak klinik olarak yapılır. Genellikle ilk başvurulan görüntüleme tetkiki abdominal ultrasonografi (USG) olmaktadır. Batın USG'de asit, hepatomegali, azalmış hepatik akım veya biliyer dilatasyon sıklıkla saptanmaktadır. Portal sistem Doppler incelemesi ile portal kan akımında azalma veya retrograd akım genel olarak geç dönemde ortaya çıkan, bu nedenle tanıdan çok prognoz hakkında bilgi veren bulgulardır. SOS hastalığının tanısını ortaya koymada altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Santral ve sublobuler venlerde subintimal kalınlaşma, konsantrik veya eksentrik lüminal daralmalar patognomonik bulgudur. Erken dönemlerde tromboz belirgin değildir, inflamatuvar hücreler yok veya çok azdır, fakat fragmente eritrosit, ödem ve fibrinojenin neden olduğu belirgin subentotelyal genişleme saptanabilmektedir. Ara dönemde bağ doku artışı ve subintimal lezyonlarda fibrosis gelişir. İleri aşamada ise kronik venöz onstrüksiyon bulguları gözlenir.[2]

SOS patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sinuzoidal endotelyal hücrelerde toksik hasarlanma, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinde artış, nitrik oksit sentezinde azalma, sinüzoidal aralıkta eritrosit hakimiyeti, sinusoidal kan akımında azalma ve obstrüksiyon patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir.[3] Bir transmembran ilaç taşıyıcısı ATP7B genindeki polimorfizmler ile oxaliplatin bazlı kemoterapiyi takiben hastalarda gelişen SOS arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir[4]. Kombinasyon tedavilerine bevacizumab eklendiğinde SOS görülme sıklığı azaldığı bildirilmiştir. Bevacizumab tedavisi ile MMP miktarının azaldığı bildirilmiştir.[5]

SOS genellikle kök hücre nakillerinde karşımıza çıkan bir klinik antite olmasına rağmen oksaliplatin kullanımına ikincil gelişen SOS olguları karşımıza çıkabilmektedir. Standart ve etkin bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Antikoagülan tedavi, glutamin, Ursodeoksikolik asit, steroid tedavileri verilebilmektedir. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavi gibi destek tedavileri önemlidir. Onkoloji pratiğinde sık kullanılan oksaliplatin ile görülebilen bu toksisiteyi sunduk. SOS adjuvan oksaliplatin tedavisi esnasında hastalık progresyonunun gösterilemediği, asit gelişiminin olduğu hastalarda aklımıza gelmesi gereken klinik bir durum olmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann. Oncol. 2004; 15; 460–466.
2. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:11-25.
3. Laura Rubbia-Brandt. Sinusoidal Obstruction Syndrome. Clin Liver Dis 2010; 14; 651–668.
4. Robinson SM, Mann J, Manas DM et all. An experimental study to identify the potential role of pharmacogenomics in determining the occurrence of oxaliplatin-induced liver injury. HPB 2013; 15: 581-587.
5. Ribero D, Wuang H, Matteo D et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer 2007; 110; 2761–2767.

Adress for correspondence: Erdem Şen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alaeddin Keykubat Kampüsü Konya - Türkiye
e-mail: dr17erdem@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Malign Priapism Secondary to Renal Cell Carcinoma Provoked Paraneoplastic Leukemoid Reaction: Report of The First Case

Renal Hücreli Karsinomun İndüklediği Paraneoplastik Lökomoid Reaksiyona Sekonder Gelişen Malign Priapism: Bilinen İlk Olgu Sunumu

Eşref Oğuz Güven, İsmail Selvi[1], Mete Kilciler, Halil Başar

[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, TURKEY
[2]Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Department of Urology, İstanbul, TURKEY

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 10.07.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.64426

ÖZET

Malign priapism (MP), penis dokusunda tümöral invazyon veya metastaz sonucu oluşan priapism şeklidir. Paraneoplastik lökomoid reaksiyon (PLR)ise, çoğu solid tümörde gözlenebilen bir paraneoplastik sendrom tipi olup beyaz küre sayısının, lösemik tutulum olmaksızın $50x10^9$/L üzerine çıktığı bir reaktif lökositoz tablosudur.Tüm priapism olgularının yaklaşık %3-8'i malignite nedeniyle gelişmektedir. Primer olarak renal hücreli karsinomun (RHK) tetiklediği ve takipte tanıdan 4 yıl sonra gelişen akciğer metastazlarının da indüklediği PLR zemininde gelişen bir MP olgusu sunduk. Bilgilerimize göre, bu vaka literatürde bildirilmiş ilk olgusudur. Korpus kavernozuma herhangi bir tümöral infiltrasyon veya metastaz olmadığı halde, PLR'nin oluşturduğu hiperviskositeye bağlı intrakavernozal obstrüksiyonun yarattığı vasküler stazın, korporal drenajı engellediğini düşünmekteyiz. Olgumuzda görüldüğü gibi, PLR priapism ataklarına neden olabilmekte ve malignite varlığında başvuruya yol açan ilk belirti olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer metastazı, Malign priapism, Paraneoplastik lökomoid reaksiyon, Renal hücreli karsinom

ABSTRACT

Malign priapism (MP) is described due to tumoral invasion or metastasis to the penil corporeal tissue. Paraneoplastic leukemoid reaction (PLR) is reported in nearly all solid tumor types as a paraneoplastic syndrome. It is a reactive leukocytosis where white blood cell(WBC) count exceeds $50x10^9$/L without evidence of leukemia. 3-8% of all priapism cases are caused by malignancy.We present a case of MP, showed up secondary to a PLR which was provoked firstly by the primary renal malignancy and it was again induced four years after by its lung metastasis.To our knowledge, this is the first case in the literature. We'd like to emphesize that there were no evidents of invasion or metastasis to corpus cavernosum. PLR can also give rise to priapism attacks and this may be the first symptom of a malignant condition.

Keywords: Lung metastasis, Malign priapism, Paraneoplastic leukemoid reaction, Renal cell carcinoma

INTRODUCTION

Priapism is a painful and abnormal erection, lasting more than four hours which occurs with or without sexual stimulation (1). Malign priapism (MP) has been described as priapism due to metastasis or invasion to the penis (2). Most of the metastatic lesions originate from the neighboring genitourinary and pelvic organs. However, kidney, hematologic system, lung, testes and the other sites also have been reported as the primary sites (3).

Leukemoid reaction (LR) is a reactive leukocytosis where white blood cell (WBC) count exceeds $50x10^9$/L without evidence of leukemia (4). LR is generally a benign condition and its frequency has been reported

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

to range from 1% to 4% in small case series.LR has been reported in nearly all solid tumor types as a paraneoplastic syndrome and it is historically associated with poor outcomes (5).

We present a case of MP that showed up secondary to a LR which was provoked first by the primary renal malignancy itself and four years after by its lung metastasis. In the literature, only one bladder cancer case of MP which hyphotesised to occur as a consequence of intravascular obstruction due to blood hyperviscosity caused by Paraneoplastic LR(PLR), leading to a blood stasis in the cavernosa veins, and impeding the drainage of the corpora cavernosa was reported (6).

To our knowledge, this is the first case of PLR associated MP in a renal cell cancer patient which had occured as the first manifestion of the primary disease and its metastases four years after the successful radical therapy.

CASE REPORT

A 56 years old man admitted to emergency department with a complaint of spontaneously occured painful erection which was lasting for six hours. He denied any preceding intake of erection-enhancing medications or exposure to trauma, and was unaware of any systemic illness he might have had, with the exception of mild left flank pain and 37,5-39˚C intermittant fever lasting for a month.In physical examination, penis was rigit, tender. Body temperature was 38,2˚C. Except leukocyte alkaline phospatase and WBC count which were 264 U/L and $74x10^9$ /L respectively, laboratory tests were in normal ranges without any sign of obvious infection. Penile blood revealed hypoxia, hypercapnia, acidosis. Penile doppler ultrasound verified low flow priapism. Corporeal aspiration, irrigation and slow intracorporeal injection of epinephrine were performed and penil detumesence was achieved.

Sickling test was negative. Complete blood count revealed marked leukocytosis, hematologic malignancy was suspected and the patient was referred to an oncologist. Bone marrow aspiration showed the infiltration of increased mature neuthrophile infiltration. There was no sign of hematological malignancies. Further investigation with abdominal computerised tomography showed a mass measuring 10x7x5 cm in the left kidney. Magnetic resonance imaging(MRI) of lower abdomen and penis was clear. The situation was described as a paraneoplastic leukemoid reaction(PLR) provoked by the renal tumor.

Left radical nephrectomy was performed. Pathology reported Fuhrman grade-3, pT3b renal cell carcinoma (Figure-1). In the early post operative period, WBC count sharply decresed to $27x10^9$ /L and fever attacs ceased. In the follow up period, he had not experienced any priapism attacks and WBC counts were in normal limits. Four years later, he had priapism attacks again with less severity. WBC count found to exceeded $50x10^9$/L. PET/FDG revealed two metastatic nodules, measuring 10 and 4 mm in the right lung inferior lobe superior segment (Figure-2). The patient refused metastasectomy and was referred to oncology department for further therapy.

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

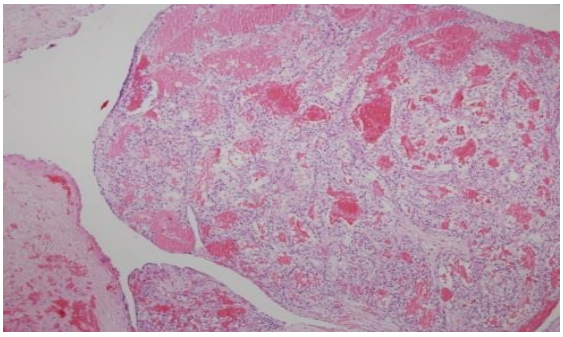


Figure 1. Image of Fuhrman grade-3, pT3b renal cell carcinoma with renal vein thrombosis (x100 magnification

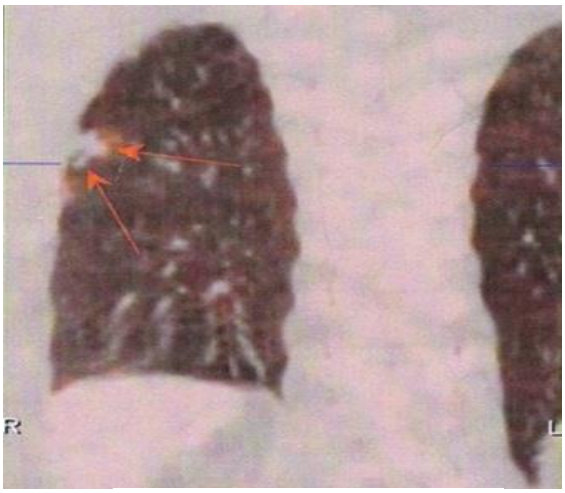


Figure 2. Image of lung metastasis in PET-CT

DISCUSSION

Priapism is an emergency condition characterized by full or partial penile erection that continues more than four hours beyond sexual stimulation and orgasm or is unrelated to sexual stimulation. Incidence of priapism in general population is 1.5 cases in every 100.000 people per year (2). There are two types of priapism: low flow (veno-occlusive or ischemic) priapism(LFP) and high flow (arterial or nonischemic) priapism. The most common cause of low flow priapism is idiopathic, while the cause of high flow priapism is mostly perineal or penile trauma. Other causes of ischemic priapism include hematological diseases such as sickle cell disease, hyperviscosity syndromes such as chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, multiple myeloma and hypercoagulable state (7).

Penile metastasis is an extremely rare event which is usually a sign of disseminated disease. A review of 504 cases revealed that more than 69% of metastases are from bladder, prostate and rectosigmoid cancers. They were followed by kidney cancer with a ratio of 6.9%. The retrograde venous route is considered the major pathway of tumor spread to the penis (3).

MP is a term firstly used by Peacock in 1938 to describe persistent, non-sexual erections caused by invasion of malignant cells into the cavernosal sinuses and their associated venous systems (2). As a symptom of penile metastases, MP frequency is reported from 20 to 53%. MRI scanning is a reliable alternative for diagnosis and assessing the extend of the penile metastasis. Occlusion of the draining veins or secondary trombosis in the cavernosal spaces directly caused by metastatic tumor cells or hyperviscosity syndromes are the usual causes (3).

A PLR is defined as WBC count over $50x10^9$/L associated with cancer but without evidences of leukemia or infection (4). LRs are attributed to the autoproduction of granulocyte colony stimulating factor and fever is an integral component of PLR (8). PLR is often associated with rapid tumor growth and poor clinical prognosis, although it resolves with the treatment of the underlying cancers (5).A review article covering 758 patients with solid tumours and leukocyte count over $50x10^9$/L; only 72 patients (10%) was diagnosed as PLR. Rest of the patients were detected other disorders that could cause leukocytosis (9).

Two cases of LRs following sarcomatoid renal cell carcinoma without priapism was reported (10). But priapism following PLR without penil metastasis is a very rare entity. In literature, we can only find one priapism case following PLR that was provoked by bladder cancer (6).

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The mechanism of priapism in cases with leukemia is hypothesized to be due to hyperviscosity caused by hyperleukocytosis and aggregation of leukocytes inside the sinusoids of the corpora cavernosa resulting in sinusoidal engorgement and erection of the penis. Blockage of emissary veins and dorsal veins results in stoppage of the venous return (7).

In our case, a MP secondary to PLR leads to the diagnosis of renal cell carcinoma and its metastases. For two reasons, we believed that hyperviscosity caused by PLR was the cause of priapism. Firstly, MRI of lower abdomen and penis was completely normal both at the time of the primary tumor and four years after when the metastases were diagnosed. Secondly, priapism died out with the normalisation of the leukocyte counts and reappeared four years after with the second PLR attack caused by metatases of primary tumor. The progress of our case is consistent with the literature except that the patient has been alive for more than four years although in cases of MP and/or PLR, life expectancy is less than one year.

To our knowledge, this is the first case of a MP which occured secondary to a PLR provoked by the primary renal cell carcinoma itself and its lung metastasis which occured four years after a succesful radical surgery.

CONCLUSION

3-8% of all priapism cases have been caused by malignant conditions. In these, the most frequent causes are genitourinary malignancies with demonstrable metastasis or invasions of the corpus cavernosum. On the other hand, PLR can rarely cause priapism without any demonstrable lesion in the corpus cavernosum.

We like to emphesize that there were no evidents of invasion or metastasis to corpus cavernosum. Although it is extremely rare, PLR can also give rise to priapism attacks and this may be the first symptom of malignancy, which is originated from genitourinary system.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Rosenstein D, McAninch JW. Urologic emergencies. Med Clin North Am. 2004 Mar;88(2):495-518.
2. Liu S, Zeng F, Qi L et al. Malignant priapism secondary to isolated penile metastasis from a renal pelvic carcinoma. Can Urol Assoc J. 2014 Jul;8(7-8):E558-60. doi: 10.5489/cuaj.1695.
3. Mearini L, Colella R, Zucchi A, Nunzi E, Porrozzi C, Porena M. A review of penile metastasis. Oncol Rev. 2012 Jun 14;6(1):e10.
4. Shapiro DD, Potretzke A, Downs TM. Leukemoid reaction: a rare paraneoplastic syndrome in bladder cancer associated with a grave prognosis. Urology. 2014 Feb;83(2):274-7.
5. Qing L, Xiang T, Guofu Z, Weiwei F. Leukemoid reaction in cervical cancer: a case report and review of the literature. BMC Cancer. 2014 Sep 15;14:670.
6. Rodríguez Alonso A, Romero Picos E, Suárez Pascual G et al. Priapism following paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with bladder cancer. Actas Urol Esp. 2004 Jul-Aug;28(7):539-43.
7. Shaeer OK, Shaeer KZ, AbdelRahman IF, El-Haddad MS, Selim OM. Priapism as a result of chronic myeloid leukemia: case report, pathology, and review of the literature. J Sex Med. 2015 Mar;12(3):827-34.
8. Dukes JW, Tierney LM Jr. Paraneoplastic leukemoid reaction as marker for transitional cell carcinoma recurrence. Urology. 2009 Apr;73(4):928.e17-9.
9. Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3919-23.
10. Huang W, Wang F, Li Y, Duan F, Yu Z. Leukemoid reaction in sarcomatoid renal cell carcinoma: a two-case report. World J Surg Oncol. 2014 Apr 19;12:100.

Adress for correspondence: İsmail Selvi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Urology 06200 Ankara - TURKEY
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Giant Multiloculer Spermatocele Mimicking Hydrocele: A Case Report

Hidroseli Taklit Eden Dev Multiloküler Spermatosel: Olgu Sunumu

Rıdvan Özbek, Eşref Oğuz Güven, Halil Çağrı Aybal, Murat Beyatlı, Mehmet Duvarcı, Halil Başar

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.10.2017 Dergiye Kabul Tarihi:10.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.49389

ÖZET

Spermatoseller genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla fizik muayene sırasında insidental olarak saptanırlar. Burada hidroseli taklit eden dev multiloküler spermatosel olgusunu sunmayı amaçladık. 79 yaşında erkek hasta birkaç yıldır var olan sol skrotal şişlik, ara ara olan skrotal ağrı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Palpasyonda sağ skrotumda yaklaşık 10-15 cm boyutlarında sert kitle tespit edildi. Yapılan skrotal renkli Doppler ultrasonografide sağ skrotumda içi sıvı dolu yaklaşık 123x78 mm boyutlarında kistik kitle tespit edildi. Sağ skrotal eksplorasyon yapıldı ve sağ skrotumdan yaklaşık 12x6 cm boyutlarında spermatosel çıkarıldı.

Anahtar Kelimeler: Dev multilokuler spermatosel, hidrosel, skrotal eksplorasyon

ABSTRACT

Spermatoceles are usually asymptomatic and often found incidentally during physical examination. We aimed to present a case of giant spermatocele that mimicked a hydrocele. 79-year-old male patient complaint with right scrotal swelling and intermittent scrotal pain for several years was admitted to our clinic. A hard mass was detected in the right scrotum about 10-15 cm in size with palpation. With the scrotal color Doppler ultrasonography, fluid-filled cystic mass was detected, approximately 123x78 mm in size, in the right scrotum. The right scrotal exploration was done and approximately 12x6 cm size spermatocele was extracted.

Keywords: Giant multıloculer spermatocele, hydrocele, scrotal exploration

GİRİŞ

Spermatosel; spermatik kanalların edinilmiş veya konjenital kısmi tıkanıklığına bağlı olarak sıvı ve spermlerle dolu kistik boşluğudur. Spermatoseller genellikle tek ve küçük boyutlardadır. Sıklıkla asemptomatiktir ancak bazen hastayı rahatsız edecek kadar büyüyebilir. Sürekli rahatsız edici ağrı gibi belirtiler mevcutsa veya paratestiküler neoplazmlar göz ardı edilemezse cerrahi müdahale düşünülmelidir. Olgumuzda dev bir multiloküler spermatoseli tanımlayıp literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

79 yaş erkek hasta sağ skrotal şişlik ve ağrı nedeniyle üroloji polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede; sağ skrotumda hassasiyet olmaksızın dev, ovoid, yumuşak kitle palpe edildi. Özgeçmişinde sağ inguinal herni operasyonu vardı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler normaldi. Yapılan skrotal ultrasonografide; sağ testis boyutları 34x25x22 mm, sol testis boyutları 30x20x5 mm. Sağ skrotal kesede sağ testisi basılayıp laterale deplase eden en geniş yerinde 123x78 mm boyutunda lobüle konturlu, ince septumlu yoğun içerikli loküle sıvı izlendi. Sağ skrotal yaklaşımla cerrahi işlem yapıldı. Spermatik korddan epididim başına doğru sıvı dolu kistik kitleler gözlendi. Dikkatli künt disseksiyonla epididim korunarak, kistik kitleler spermatik korddan ayrıldı. Çıkarılan kistik yapının boyutu 12x8x6 cm, içerisindeki sıvı ise gri-sarımsı renkte idi (Figür 1). Sıvı içeriğinin mikroskopik incelemesinde, çoğu hareketsiz olan çok sayıda sperm bulunmaktaydı. Histopatolojik incelemede; fibroz bağ dokusu ile ayrılmış, duvarında yassı hücre tabakası bulunan multikistik lezyon izlendi. Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde spermatosel tanısı konuldu.

Adress for correspondence: Rıdvan Özbek, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara - Türkiye
e-mail: dr.ridvanozbek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Figür 1. Cerrahi olarak çıkarılmış Dev Multiloküler Spermatosel

TARTIŞMA

Tipik olarak spermatoseller, epididimin üst kısmında bulunan, efferent kanalların sperm içeren kistik dilatasyonlarıdır (1). Çoğu spermatosel ağrısız ve çapı <1cm olduğu için rutin muayenede gözden kaçmaktadır (2). Bununla birlikte, spermatosel bazen yürüme sırasında rahatsızlık verecek kadar büyük olabilir. Spermatoseller ultrasonografi ile erkek hastaların %30 unda insidental olarak saptanır (3). Yaşamın 4. ve 5. dekadında daha sık görülürler.

Spermatoselin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Skrotal travma, enfeksiyon, vazektomi ve inguinoskrotal cerrahiler sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Itoh ve ark. göre spermatosel; seminifer epitelin dökülmesinden sonra eferent kanalların obstrustiyonuna neden olup, proksimal bölgede dilastayona sebep olması sonucu oluşur. Bu dökülme normalde erkeklerde ömür boyu gelişebilir, ancak hücreler yaşlı erkeklerde kanal içerisinde birikme eğilimindedir. Bu da spermatosellerin insidansının yaşla birlikte arttığını açıklayabilir (4).

Çoğu spermatosel, bizim olgumuzun aksine, tek bir basit kiste sahiptir. Daha önceki literatürde az sayıda dev multiloküler spermatosel vakası bildirilmiştir (5-8). Multiloküler kistlerin; rete testis tübüler ektazisi ile yüksek ilişkili olduğu için rete testisin histolojik yapısıyla yakından ilişkili olduğu ve tubuli recti'den kaynaklanan düzensiz anastomoz boşluklarının kist sıvısı ile dolduğu düşünülmüştür (5).

Çoğu ürolog spermatosel tanısını anamnez ve fizik muayene ile koyar. Yaygın olarak tanıyı desteklemek için ultrasonogarfi yapılır. Yagi ve ark., ultrasonografinin fizik muayeneden daha duyarlı olmasına rağmen, vakamızda olduğu gibi multiloküler spermatoselin teşhisinin zor olduğu sonucuna varmışlar (5).

Çoğu spermatosel herhangi bir tedavi gerektirmez. Büyük, semptomatik olan ve neoplazmdan ayırt edilmesi zor olanları cerrahi olarak eksize etmek gerekir. Dev multiloküler spermatoselin tanısı fizik muayene ve anamez ile konulur. Sonuç olarak, böyle büyük ve semptomatik bir spermatosel semptomları hafifletmek için eksize edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Oliva E, Young RH. Paratesticular tumor-like lesions. Semin Diagn Pathol 2000;17:340–58.
2. Clarke BG, Bamford SB, Gherardi GJ. Spermatocele: pathologic and surgical anatomy. Arch Surg 1963;86: 351–5.
3. Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, et al. Benign intrascrotal lesions. J Urol 2004;171:1765–72.
4. Itoh M, Li XQ, Miyamoto K, et al. Degeneration of the seminiferous epithelium with ageing is a cause of spermatoceles? Int J Androl 1999;22:91–6.
5. Yagi H, Igawa M, Shiina H, et al. Multilocular spermatocele: a case report. Int Urol Nephrol 2001;32:413–6.
6. Matsuoka K, Sakai Y. Multilocular spermatocele. Nishinihon J Urol 1989;51:1279–81.
7. Basar H, Baydar S, Boyunaga H, et al. Primary bilateral spermatocele. Int J Urol 2003;10:59–61.
8. Lee HH, Fong CJ, Lai CT, et al. Giant spermatocele with multilocular appearance: a case report and literature review. J Taiwan Urol Assoc 2005;16:81–4.

Adress for correspondence: Rıdvan Özbek, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Ankara - Türkiye
e-mail: dr.ridvanozbek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi