AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

The association of the coexpression of c-myc, PTEN and t (14;18) detected by fluorescent in situ hybridization with high proliferation index in diffuse large B cell lymphoma

Diffüz Büyük B hücreli LenfomalardaFluoresan insituHibridizasyon yöntemi ile c-myc, PTEN ve t (14;18) koekspresyonlarının yüksek proliferatifindeks ile ilişkisi

Merih Tepeoğlu[1], Pelin Börcek[1], Nalan Akyürek[2]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi: 04.04.2018 Dergiye kabul tarihi: 30.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.32559

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) ve Burkitt lenfoma (BL), klinik, morfolojik, immünfenotipik ve sitogenetik özellikleri açısından heterojen özellik gösteren matür agresif B hücreli lenfomalardır ve oldukça değişken klinik seyir gösterirler. Bu çalışmada DBBHL ve BL'da görülen immünhistokimyasal ve sitogenetik özellikler ve bunların prognoz ile ilişkileri araştırılmış ve DBBHL ile BL ayrımında kullanılabilecek özellikler tanımlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana bilim dalında 2000-2007 yılları arasında tanı alan 45 DBBHL ve 11 BL olmak üzere toplam 56 olgu dahil edildi. Olgulara immünhistokimyasal olarak bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1 ve Ki-67 antikorları uygulandı ve fluoresan in situ hibridizasyon yöntemi ile c-myc amplifikasyonu, PTEN delesyonu ve t(14;18) translokasyonu değerlendirildi.
BULGULAR: DBBHL olgularında bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonu sırasıyla %55.6, %35.6 ve %25.8 oranında olup, BL olgularının ise tümü bcl-2 negatif olup, bcl-6 ve CD 10 pozitif saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ise DBBHL'da ortalama %63.2 iken, BL'da ortalama %97.2'dir ($p=0.001$). BL olgularında c-myc amplifikasyonu %80 oranında görülmüş olup, DBBHL'da %43.7 oranındadır ($p<0.05$). t (14;18) ve PTEN delesyonu, DBBHL'da sırasıyla %7.7 ve %26.7 iken, BL'da %20 ve % 9.1 oranında görülmüştür ($p>0.05$).
TARTIŞMA ve SONUÇ: DBBHL ile BL ayrımında immünhistokimyasal olarak CD10, Bcl-6, Bcl-2 ve Ki-67 panelinin uygulanması yararlı bir yöntemdir. Ki-67 proliferasyon indeksinin %95'in üzerinde olması da BL tanısı için oldukça faydalıdır. C-myc amplifikasyonu özellikle BL olgularında yüksek oranda saptanmakla birlikte, DBBHL olgularında da düşük oranda da olsa görülebilir. DBBHL ve BL ayırımında t(14,18) ve PTEN delesyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, c-myc amplifikasyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL) are mature agressive B cell lymphomas that have heterogeneous clinical, morphological, immunofenotypical and cytogenetic features, and have widely different clinical course. In this study, the immunohistochemical and cytogenetic features seen in DLBCL and BL and the association between the prognosis are studied. Also the characteristics that can be used to differentiate DLBCL and BL is defined.
METHODS: Totally 56 cases (45 DLBCL and 11 BL), which were diagnosed in Gazi University, Medical School, Department of Pathology between 2000 and 2007 were included to study. Bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1 and Ki-67 antibodies were performed immunohistochemically and c-myc amplification, PTEN deletion and t(14;18) translocation was evaluated by fluorescent in situ hybridization.
RESULTS: The expression of bcl-2, bcl-6 and CD 10 were 55.6%, 35.6% and 25.8% respectively in DLBCL cases. In the cases of BL, all the cases were bcl-2 negative, bcl-6 and CD 10 positive. While the proliferation index of Ki-67 were 63.2% in DLBCL, it was 97.2% in BL ($p=0.001$). The ratio of c-myc amplification was 80% in BL and 43.7% in DLBCL ($p<0.05$). The ratio of t(14;18) translocation and PTEN deletion was 7.7% and 26.7% in DLBCL, while it was 20% and 9.1% in BL ($p>0.05$).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

DISCUSSION AND CONCLUSION: The usage of immunohistochemical panel, including CD 10, bcl-6, bcl-2 and Ki-67 to differentiate between DLBCL and BL is absolutely beneficial. Also Ki-67 proliferation index higher than 95% is helpful for the diagnosis of BL. Altough c-myc amplification is highly detected in BL cases, it can be seen in DLBCL slightly. No statistically significant association was detected in t(14;18) and PTEN deletion between the distinction of DLBCL and BL.
Keywords: Diffuse large B cell lymphoma, Burkitt lymphoma, c-myc amplification

GİRİŞ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'lar (DBBHL), tüm non-Hodgkin lenfomalar içerisinde hem en yüksek oranda görülen, hem de klinik, morfolojik, immünfenotipik ve sitogenetik olarak en heterojen özgrubu oluşturmaktadır. Bu heterojenitesinden dolayı, DBBHL son derece farklı klinik gidiş gösterir (1,2). Mevcut çalışmada immünhistokimyasal olarak bcl-2 (B-cell lymphoma 2), bcl-6 (B-cell lymphoma 6), CD 10 (Common acute lymphoblastic leukemia antigen) ve MUM1 (Multiple myeloma oncogene 1) çalışılarak DBBHL'lar alt gruplara ayrılmış ve gruplar arasındaki prognostik fark belirlenmiştir. Ayrıca bcl-2, bcl-6, ve CD 10 ekspresyonlarının DBBHL prognozu üzerinde etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile de IGH/BCL-2 translokasyonu, C-MYC amplifikasyonu ve PTEN (Phosphataseand tensin homolog) delesyonu araştırılmıştır.
Burkitt lenfoma (BL) ise sıklıkla ekstranodal tutulum veya akut lösemi şeklinde ortaya çıkan, yüksek dereceli agresif bir lenfomadır. Klinik olarak endemik, sporadik ve immün yetmezlik bağlantılı formları bulunmaktadır. Klasik non-Hodgkin lenfoma tedavilerine cevap vermeyen bu grup son derece yüksek doz kemoterapi rejimleri ile kür olmaktadır (1,2). Bu nedenle diğer non-Hodgkin lenfomalardan ayrımı son derece önemlidir. Mevcut çalışmada, BL ile DBBHL'yı birbirinden ayırmak için kullanılabilecek immünhistokimyasal belirteçler (bcl-2, bcl-6, CD 10 ve Ki-67) ve FISH yöntemi ile IGH/BCL-2 translokasyonu, C-MYC amplifikasyonu ve PTEN mutasyonunun önemi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOT

2000-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında tanı alan 45 Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve 11 Burkitt lenfomadan oluşan toplam 56 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Hastaların prognoz bilgilerine, klinik izlem dosyalarından ulaşıldı. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin ve immünhistokimyasal boyalı preparatları retrospektif olarak tekrar değerlendirildi ve olguların tümüne immünhistokimyasal olarak bcl-2, bcl-6, CD 10, MUM-1 ve Ki-67 antikorları uygulandı. Ayrıca flüoresan insituhibridizasyon yöntemi ile IGH/BCL-2 translokasyonu, c-myc amplifikasyonu ve PTEN delesyonu çalışıldı.

İmmünhistokimyasal değerlendirme: Formalin ile tespit edilen dokulara ait parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlıkta kesitler polilizinli lamlara alındı. bcl-2, bcl-6, CD 10, MUM-1 ve Ki-67 ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak immünhistokimyasal boyama yapıldı. Tüm antikorlar için pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin tüm tümör dokusuna oranı belirlendi. Tümör hücrelerinin %30'dan fazlası boyanmışsa pozitif, %30'dan azı boyanmışsa negatif olarak değerlendirildi. Bcl-2, bcl-6, MUM-1 ve Ki-67 için nükleer boyanma, CD 10 için ise membranöz boyanma pozitif kabul edildi.

FISH değerlendirilmesi: LSI® IGH (14q32) ve LSI® PTEN (10q23)/CEP® probeları için her bir preparatta 200 tümör hücresi sayıldı ve bu 200 hücre içinde pozitif hücrelerin yüzdeleri hesaplandı. LSI® IGH (14q32) Spectrum Green/BCL2 (18q21) Spectrum Orange Dual Color, DNA Probe için %20 ve üzerindeki hücrede bir füzyon, bir kırmızı ve bir yeşil sinyalin varlığı, LSI® PTEN (10q23)/CEP® 10 Dual Color Probe için %30 ve üzerindeki hücrede bir kırmızı ve iki yeşil sinyalin bulunması pozitif kabul edildi. LSI C-MYC (8q24.12-q24.13) Spectrum Orange Probe için ise 40 hücre sayıldı ve bu tümör hücrelerinde C-myc gen/ CEP2 oranı 2 ve üzerinde ise amplifikasyon olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.

BULGULAR

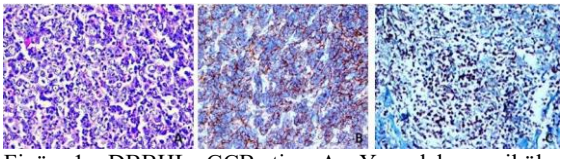
Çalışmaya alınan toplam 56 hastanın 30'u (%53.6) erkek, 26'sı (%46.4) kadındı. Ortalama yaş 48.7±22.5(3-84) idi. Toplam 42 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 13.3±13.1(1-65) aydı. Takip edilen 42 hastanın 29'u (%51.8) takip sonunda hayatta iken,

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

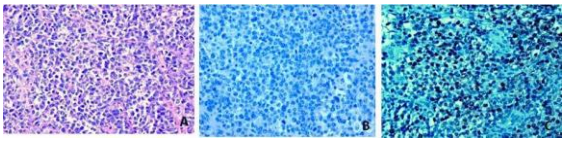
AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

13 hasta (%23.2) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, 40 hastanın 8'inde(%20) görüldü. 56 olgunun 45'i (%80.4) DBBHL, 11 tanesi ise (%19.6) BL olarak tanı aldı.

DBBHL tanısı alan 45 olgunun 22'si (%48.9) kadın, 23'ü (%51.1) erkek idi. Ortalama yaşları 54± 19.684 (3-84) idi. Toplam 34 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 14.1±13.2(4-65) aydı. Takip edilen 23 hasta (%67.6) takip sonunda hayatta iken, 11 hasta (%32.4) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, takip edilen 33 hastanın 5'inde (%15.2) pozitif iken, 28'inde (%84.8) negatif idi. İmmünhistokimyasal çalışma sonuçlarında, Bcl-2, 45 olgunun 25'inde (%55.6) pozitif iken, 20'sinde (%44.4) negatif idi. Bcl-6, 16 olguda (%35.6) pozitif iken, 29'unda (%64.4) negatif idi. CD 10 ise, 12 olguda (%25,8) pozitif, 33 olguda (%74,3) negatif idi. Yapılan bu immünhistokimyasal panele göre, CD 10 pozitif olan 12 olgu doğrudan GCB (germinal center B cell-like) alt tip olarak değerlendirildi. CD10 negatif olan 33 olguda ise bcl-6 değerlendirildi, bcl-6'sı da negatif olan 21 olgu non-GCB ya da ABC (activated B-celllike) tipi DBBHL olarak kabul edildi. CD 10 negatif olup, bcl-6 pozitif olan 12 olguda ise post-germinal merkez B hücre belirteci olan MUM1 değerlendirildi ve bunun sonucuna göre 6'sı MUM1 negatif olup, GCB alt tipi, 6'sı MUM1 pozitif olup, ABC alt tipi olarak sınıflandırıldı. Sonuç olarak 45 DBBHL olgusunun 18'i (%32.1) GCB, 27'si (%48.2) ABC alt tipi olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak GCB tip DBBHL'lar, çoğunlukla veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü büyük hücrelerden oluşurken, ABC tip DBBL'lar ise sıklıkla hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü orta boyda lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. DBBHL'nın GCB ve ABC alt tiplerine ait birer olgu, immünhistokimyasal bulguları ile birlikte Figür 1 ve Figür 2'de gösterilmiştir.



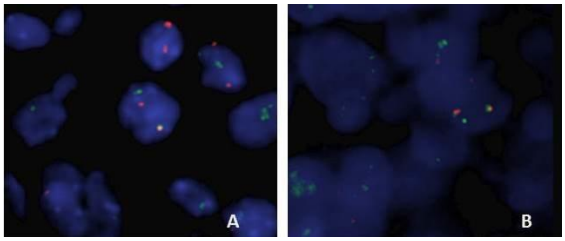
Figür 1: DBBHL GCB tip. A. Yuvarlak, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, büyük boyda hücrelerden oluşan malign lenfoid tümör (H&Ex400), B. İmmünhistokimyasal olarak CD 10 boyası ile tümör hücrelerinde membranöz boyanma (CD 10x200), C. İmmünhistokimyasal olarak bcl-6 boyası ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (bcl-6x400)



Figür 2: DBBHL ABC tip. A. Koyu hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü, dar sitoplazmalı orta boyda hücrelerden oluşan malign lenfoid tümör (H&Ex400), B. İmmünhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde CD 10 negatifliği (CD 10x200), C. İmmünhistokimyasal olarak MUM1 pozitifliği (MUM1x200) GCB ve ABC alt tiplerinin prognozlarına bakıldığında, GCB alt tipinin ortalama yaşam süresi 17.36 ±15.5 ay iken, ABC alt tipinin ortalama yaşam süresi, 11.7±11.1ay olup, sağ kalım açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Benzer olarak kemik iliği tutulumu ve Ki-67 proliferasyonu açısından da iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

Tüm DBBHL olguları değerlendirildiğinde, bcl-2 (+) olguların ortalama yaşam süresi 16.72± 16.5 ay iken, bcl-2 (-) olguların ortalama yaşam süresi; 10.5±9.03 ay idi. Bcl-6 (+) olguların ortalama yaşam süresi 10.5±8.7 ay iken, bcl-6 (-) olguların 15.8±3.4 ay ve CD 10 (+) olguların ortalama yaşam süresi 16.3±16.6 ay iken, CD 10 (-) olguların ortalama yaşam süresi; 11.2±10.3 ay idi ve sonuç olarak bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonları ile hastaların ortalama yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

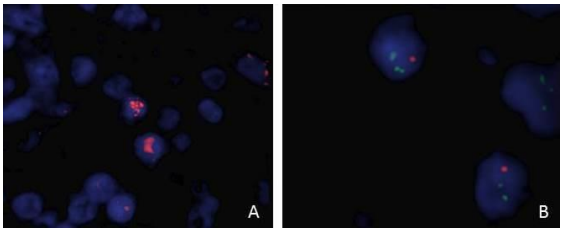
Fluoresan in situ hibridizasyon yöntemi ile değerlendirilen c-myc amplifikasyonu 14 hastada (%43.7) saptanmıştır. t(14,18), 2 hastada (%7.7) saptanmış olup, PTEN delesyonuise toplam 8 hastada (%26.7) izlenmiştir. DBBHL'nın GCB ile ABC subtipleri arasında c-myc amplifikasyonu, t(14,18) ya da PTEN delesyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.735, 1, 0.226). DBBHL olgularında saptanan t(14;18), c-myc amplifikasyonu ve PTEN delesyonu Figür 3 ve 4'de gösterilmiştir.



Figür 3: DBBHL GCB (A) ve ABC (B) subtiplerinde FISH yöntemi ile saptanan t (14;18) translokasyonu (1 kırmızı, 1 yeşil, 1'de füzyon sinyali izleniyor)

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

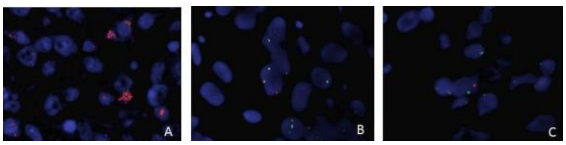
AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma



Figür 4: DBBHL'da FISH yöntemi ile saptanan c-myc aplifikasyonu (A: Çok sayıda kırmızı sinyal izleniyor) ve PTEN delesyonu (B: 1 kırmızı, 2 yeşil sinyal izleniyor)

BL tanısı alan 11 olgunun 4'ü (%36.4) kadın, 7'si (%63.6) erkek idi. Ortalama yaşları 27.1± 21.6 (4-60) idi. Toplam 8 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 9.2±12.8(1-37) aydı. İzlenen 6 hasta (%54.5) takip sonunda hayatta iken, 2 hasta (%18.2) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, izlenen 7 hastanın 3'ünde (%27.3) pozitif saptandı. Olguların tümüne uygulanan immünhistokimyasal inceleme sonucunda, 11 olgunun tümünde (%100) bcl-2 negatif olup, bcl-6 ve CD 10 ise pozitif saptandı. Ki-67 oranlarına bakıldığında ise, ortalama değer %95.2±17.5 (90-100) idi. 5 olguda (%45.5) Ki-67 oranı %100, 5'inde (%45.5) oran %95, 1 olguda ise (%9.1) oran %90 idi. Mevcut bulgularla DBBHL ile BL arasında bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p=0.001). Benzer şekilde Ki-67 proliferasyon indeksi açısından da iki grup arasında anlamlı fark görüldü (p= 0.001).

Yapılan fluoresan in situ hibridizasyon yönteminde, 10 hastanın 8'inde (%80) c-myc amplifikasyonu görüldü. Toplam 5 hastanın 1'inde (%20) t (14,18) saptanırken, 11 hastanın 1 tanesinde de (%9.1) PTEN delesyonu görüldü. BL olgularında izlenen c-myc amplifikasyonu, t(14;18) ve PTEN delesyonu Figür 5'de gösterilmiştir. Sonuç olarak DBBHL ile BL arasında c-myc amplifikasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.005), PTEN delesyonu ve t (14,18) açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.005) (Tablo 1)



Figür 5: BL'da FISH yöntemi ile saptanan c-myc amplifikasyonu (A: 1'den fazla kırmızı sinyal varlığı), t (14,18) translokasyonu (B: 1 kırmızı, 1 yeşil, 1'de füzyon sinyali) ve PTEN delesyonu (C: 1 kırmızı, 2 yeşil sinyal)

Tablo 1. DBBHL ve BL olgularında izlenen sitogenetik özellikler

	c-myc amplifikasyonu		**t (14,18)**		**PTEN delesyonu**	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
DBBHL	8 (%31.4)	18 (%68.6)	2 (%7.7)	24 (%92.3)	8(%27.7)	22 (%73.3)
BL	8 (%80)	2(%20)	1 (%20)	4 (%80)	1 (%9.1)	10 (%90.9)
Toplam	**16 (%45.5)**	20 (%54.5)	**3 (%9.7)**	28 (%90.3)	**9 (%27.3)**	32 (%72.7)

TARTIŞMA

DBBHL, batı ülkelerinde daha belirgin olmak üzere, tüm dünyada en sık görülen non-Hodgkin lenfoma tipidir. Diğer lenfoma tipleri ile kıyaslandığında, klinik, morfolojik ve sitogenetik açıdan oldukça heterojenöz bir grubu temsil etmektedir ve son derece değişken bir klinik seyir göstermektedir (1-8). Hastaların bir kısmı (yaklaşık %40) kemoterapiye son derece duyarlı olup, uzun dönem hastalıksız yaşam gösterirken, bir grup hasta ise tedaviye cevap vermeyip, çok kısa sürede kaybedilir (1-8). Dolayısıyla DBBHL olgularının klinik gidişlerini belirlemek, tedaviyi planlamak açısından son derece önemlidir.

DBBHL olgularında gen ekspresyon profiline dayanarak yapılan ve germinal merkez B hücreleri ile ortak gen ekspresyon profili gösteren GCB tip ve periferik B hücreleri ile ortak gen ekspresyon profili gösteren ABC alt tiplerinin prognostik olarak birbirinden farklılıklar gösterdiği pek çok çalışmada bildirilmiştir. GCB alt tipinin ABC alt tipine göre daha iyi prognozlu olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak literürde yer almaktadır (3-7).Bizim çalışmamızda ise, GCB ve ABC alt tipleri arasında sağkalım açısından yüzde olarak belirgin bir fark olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

CD 10 ekspresyonunun DBBHL'da prognoz üzerine etkisi olup olmadığı literatürde çok sayıda çalışma ile araştırılmış ve birbirinden son derece farklı sonuçlar elde edilmiştir. Colomo ve Fabiani'nin yaptığı çalışmalarda (8,9),CD 10 ekspresyonunun survive üzerine etkisi olmadığı görülürken, Xu ile Uherova'nın çalışmalarında ise CD 10 ekspresyonunun prognoz üzerine negatif etkisi olduğu saptanmıştır (10,11). Öte yandan biraz daha fazla sayıdaki araştırmada ise, CD 10 ekspresyonunun DBBHL'da prognozu arttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (12-16). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde DBBHL olgularında CD 10 ekspresyonu %25.4 oranında saptanmıştır. CD 10 (+) olan olguların ortalama yaşam süreleri, CD 10 (-) olanlara göre daha uzun olmasına karşın, istatistiksel olarak CD 10 ekspresyonu ile survive arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bcl-6 ekspresyonunun DBBHL'daki prognostik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise,

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

bir kısmında bcl-6'nın survive üzerine herhangi bir etkisi saptanmazken (6-8), bir kısmında ise bcl-6'nın belirgin bir pozitif prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (15,16). Bcl-2'nin de benzer şekilde pozitif prognostik önemi olduğunu vurgulayan çalışmaların yanı sıra, survive üzerine herhangi bir etkisi olmadığını öngören çalışmalar da mevcuttur (7,17,18). Bizim çalışmamızda ise, DBBHL olgularında bcl-6 ya da bcl-2 ekspresyonlarının survive üzerine etkisi saptanmamıştır.

t(14,18) (q32,q21), VDJ rekombinasyon sürecinde oluşan bir hatanın sonucudur ve bu translokasyon sonucu kromozom 18 üzerindeki q21 kolunda yer alan bcl-2 geni, kromozom 14 üzerinde yer alan Ig H ağır zincir üzerine binerek bcl-2'nin aşırı ekspresyonuna yol açar (6,8,19). Foliküler lenfoma olgularının yaklaşık %70-95'inde saptanan bu translokasyon, DBBHL vakalarında %30-40 civarındadır (19). t (14,18)'in DBBHL'daki önemi net olarak bilinmemekle birlikte, t (14,18) (+) olan olguların daha önceden varolan bir foliküler lenfoma zeminini gösterdiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar t (14,18)'in prognostik bir önemi olmadığını söylerken, bazıları ise tedaviye yanıtı azaltıp, relapsları arttırdığını ve survive'ı negatif yönde etkilediğini ileri sürmüşlerdir (19-23). Barrans ve arkadaşlarının 137 hasta üzerinden yaptığı çalışmada, DBBHL olgularında t (14,18) insidansı %13 oranında bulunmuştur.t (14;18)'in GCB subtipi ile yakından ilişkili olduğu ve prognostik etkisinin de büyük oranda bcl-2 ekspresyonu ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır (24). Bizim çalışmamızda, DBBHL'da t (14;18) oranı %7.7 civarında olup, survive ile ilişkisi saptanmamıştır.

Burkitt lenfoma, endemik, sporadik ve immün yetmezlik bağlantılı klinik varyantları bulunan, oldukça hızlı ilerleyen agresif bir B hücreli lenfomadır. Oldukça yüksek doz polikemoterapi rejimleri uygulanır ve bu tedavilerle kompletremisyon oranı %75-90'lara ulaşır (1,2,25). Morfolojik olarak, BL hücreleri, kaba kromatin yapısına sahip yuvarlak nükleuslu, orta boyda, monoton görünümde hücrelerdir. Karakteristik olarak yüksek mitotik indeks ve fagositik histiositlerin oluşturduğu yıldızlı gökyüzü görünümü BL için son derece karakteristiktir (1,2). DBBHL'da ise, tümörü oluşturan hücreler, BL'daki hücrelere göre çok daha büyük ve pleomorfikdir. Mitotik indeks oldukça değişken olup, yıldızlı gökyüzü görünümü çok da sık rastlanan bir bulgu değildir. Bu morfolojik özellikler göz önüne alınarak, DBBHL ile BL ayrımı büyük oranda yapılır. Fakat morfolojik özellikler bakımından BL ile DBBHL arası olan bazı olgular da vardır, ki bunlar WHO klasifikasyonunda, diffüz büyük B hücreli lenfoma ile Burkitt lenfoma arası özellikler gösteren (sınflandırılmayan) B hücreli lenfomalar olarak yer almıştır (1,2). Bu grup lenfomalar ayırıcı tanıda zorluklara neden olur. Bu iki antiteyi ayırmak için immünhistokimyasal, sitogenetik ve moleküler yöntemler kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmış ve hala da yapılmaktadır. Literatürde immünhistokimyasal olarak CD 10, BCL-2 ve bcl-6 antikorlarının BL ile DBBHL ayırımında kullanılabilecek güvenilir immün belirteçler olduğu yönünde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (26-28). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, BL ile DBBHL arasında her üç immün belirtecin ekspresyonunda da anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. BL olgularının tümünde CD 10 ve bcl-6 ekspresyonu görülürken, hiçbirinde bcl-2 ekspresyonu görülmemiştir.

Ki-67 antikoru ise, prolifere olan hücrelerde eksprese olan nükleer bir proteindir. Ki-67, solid tümörler ve bazı hematolojik malignitelerde hücre proliferasyon belirteci olarak kullanılır. BL'da ikiye katlanma süresi yani proliferasyon hızı en fazla olan malignitelerden biri olduğu için Ki-67 proliferasyon indeksi son derece yüksektir (yaklaşık %99-%100) (27-30). DBBHL'daise Ki-67 oranı son derece değişken olup (ortalama %56-65), küçük bir kısmı BL'da görüldüğü kadar yüksek olabilir. BL'da Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olması yanı sıra, olgular arasındaki Ki-67 yüzde aralığı da son derece dardır (%90-100) (30-34). Ancak DBBHL'da bu aralık daha geniştir (%20-95). Bizim çalışmamızda, BL olgularında Ki-67 proliferasyon oranı %95.2 iken, DBBHL'da bu oran %63.2'dir. Ki-67 yüzde aralıklarına baktığımız zaman ise, BL'da aralık, %90 ile %100 arasında iken, DBBHL'da %30 ile %90 arasındadır. Dolayısıyla, Ki-67 proliferasyon indeksi de BL ile DBBHL ayırımında kullanılabilecek önemli immünhistokimyasal belirteçlerden biridir.

c-myconkogenini kodlayan 8q24 kromozomundaki translokasyonlar, non-Hodgkin lenfomaların onkogenezinde önemli rol oynar. Bu translokasyonlar sonucu c-myc onkogeninin ekspresyonu artar. C-myc, helix-loop-helix (bHLH) denilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar ve pek çok hücresel olayın (hücre siklus progresyonu, apoptozis gibi) düzenlenmesinde görev alır (29-33). c-myc protoonkogen deregulasyonu ile sonuçlanan bu translokasyonlar, hemen tüm BL olgularında saptanır. BL için oldukça karakteristik olmasına rağmen, spesifik değildir. Diğer bazı B hücreli lenfomalarda da (lenfoblastik lenfoma, foliküler lenfoma, multipl myelom ve DBBHL gibi) değişen oranlarda görülebilir. DBBHL'da ise bu oran yaklaşık literatürde %2 ile %15 arasında bildirilmiştir (23,29,29,34). Her ne kadar BL'daki c-myc ekspresyonunun görülme sıklığı, DBBHL'ya göre oldukça yüksek olsa da tüm non-Hodgkin lenfomalar içerisinde, BL ancak %1-2'lik yer

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

kaplarken, DBBHL non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (21). Bu nedenle de c-myc amplifikasyonu saptanan yüksek dereceli bir lenfomanın DBBHL olma olasılığı hiç de düşük değildir. Dolayısıyla tek başına c-myc (+)'liği ile DBBHL ile BL'yı ayırmak her zaman mümkün değildir (32,33). Bizim çalışmamızda da, BL olgularında %80 oranında c-myc amplifikasyonu saptanırken, DBBHL olgularında bu oran %31.4'dür. Sonuç olarak, bizim çalışmamız sonucunda da, literatür ile benzer şekilde morfolojik olarak BL ile DBBHL arasında kalınan olgularda, ilk olarak immünhistokimyasal yöntemler (özellikle Ki-67) daha sonra sitogenetik yöntemler çalışılarak birlikte bir sonuca varılması gerektiği fikrine ulaşılmıştır.

İlk defa 1997 yılında Cowden Sendromunda tanımlanan PTEN geni kromozom 10q23 bölgesinde lokalize olan bir tümör baskılayıcı bir gendir (35). PTEN yokluğunda hücrelerde PIP3 birikimi, AKT/PKB sinyal onkoproteinini aktive ederek apopitozis ve hücre siklus regülasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerini uyarır ve sellüler proliferasyon, diferansiasyon ve invazyona neden olurlar (35-36). PTEN gen delesyonu ilk defa bazı solid tümörlerin patogenezinde (glial, prostat, endometrial, böbrek, testis, meme ca) ve bazı kanser sendromlarında (Cowden / Bannayan-Zonana Sendromu) tanımlanmıştır (33-36). Butler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PTEN gen mutasyonları, B hücreli lenfomalarda %20 oranında saptanmıştır. Ama PTEN mutasyonlarından çok 10q23 kromozomundaki alterasyonların patogenezde önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Yani 10q23 kromozomu üzerindeki başka bir tümör baskılayıcı genin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (36). Uddin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, DBBHL'da PTEN delesyonunun %37 oranında görüldüğü ve kötü klinik gidişle korele olduğu belirtilmiştir (37). Bizim çalışmamızda, PTEN delesyonu, DBBHL'da %26.7 oranında saptanırken, BL'da %9.1 oranında görülmüş olup, iki lenfoma tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ

DBBHL/BL ayrımında immünhistokimyasal olarak CD10, Bcl-6, Bcl-2 ve Ki-67 panelinin uygulanması oldukça yararlı ve pratik bir yöntemdir. Ki-67 proliferasyon indeksinin %95'in üzerinde olması BL tanısı için önemli bir belirleyicidir. C-myc amplifikasyonu özellikle BL patogenezinde önemli bir rol oynamakla birlikte DBBHL gibi agresif lenfomalarda da saptanabilmektedir. t(14,18) ve PTEN delesyonu DBBHL ve BL'da nadir olarak görülebilmektedir.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1- Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, Thiele J. Mature B-cell neoplasms. In WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (4th edition). IARC. Lyon 2017; 215-345

2- Rimsza L, Pittaluga S, Dirnhofer ''et all''. The clinicopathologic spectrum of mature aggresive B cell lymphomas. Virchows Arch 2017;471 (4): 453-466

3- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000; 403: 503-511

4- Bea S, Zettl A, Wright G ''et all''. Diffuse large B cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. Blood 2005;106 (9): 3183-3190

5- Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt E H, Wiestner A, Staudt L M. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. PNAS 2003;100 (17):9991-6

6- Chang CC, McClintock S, Cleveland RP ''et all''. Immunohistochemical Expression Patterns of Germinal Center and Activation B-cell Markers Correlate With Prognosis in Diffuse Large B-cell Lymphoma. Am Journal of Surg Path 2004;28 (4): 464-70

7- Imhoff GWV, Boerma EJG, Holt B, Schvuring E, Verdanck LF, Kluin-Nelemans HC, Klum PM. Prognostic impact of Germinal Center-Associated Proteinsand Chromosomal Breakpoints in Poor-Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4135- 42

8- Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M ''et all''. Clinical impact of the differantiation profile assessed by immune phenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003;101:78-84

9- Fabiani B, Delmer A, Lepage E, Guettier C, Petrella T, Briere J, Penny A M, Copin M C, Diebold J, Reyes F, Gaulard P, Molina T J. CD 10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. Virchows Arch 445:545-551, 2004

10- Xu Y, Mckenna RW, Kroft SH. Assessment of CD 10 in the diagnosis of small B-cell lymphomas: a multiparameter flow cytometric study. American Journal of ClinicalPathology2002; 117: 291-300

11- Uherova P, Ross CW, Schnitzer B. The clinical Significance of CD 10 antijen expression in diffuse large B-cell lymphoma. American Journal of Clinical Pathology 115: 582-588, 2001

12- Ohshima K, Kawazaki C, Muta H. CD 10 and bcl-6 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD 10 is a marker of improved prognosis. Histopathology2001;39: 156-62

13- Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson P G. CD 10 and BCL-6 Expression in Parafin Sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. The

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

AmericanJ ournal of SurgicalPathology2000; 24 (6): 846-52

14- Bavikatty N R, Ross C W, Fınn W G, Schnıtzer B, Sıngleton T P. Anti- CD 10 Immuno peroxidase Staining of Parafin-embedded acute leukemias: Comparison with flow cytometric immunophenotyping. Human Pathology2000; 31 (9): 1051- 1054

15- Berglund M, Thunberg U, Amini RM ‘‘et all’’ Evaluation of immune phenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. Modern Pathology 2005;18: 1113-20

16- Veelken H, Dannheim SV, Moenting JS, Martens UM, Graeff AS. Immuno phenotype as prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in patients undergoing clinical risk-adapted therapy. Annals of Oncology2007;18:931-39

17- Iqbal J, Neppali VT, Wright G ‘‘et all’’. BCL-2 expression is a prognostic marker forthe activated B-cell-like type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal Of ClinicalOncology2006; 24: 961-68

18- Leval L, Haris N L. Variability in immune phenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. Histopathology2003;43: 509-28

19- Gascoyne RD, Adomat S.A, Krajewski S ‘‘et all’’. Prognostic significance of bcl-2 protein expression and bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. Blood 1997;90: 244-51

20- Zhang HW, Cheng NL, Chen ZW, Wang JF, LiSH,Bai W. Clinical impact of t(14;18) in diffuse large B-cell lymphoma. Chinese C Cancer Res 2011;23(2):160-4

21- Jacobson JO, Wilkes BM, Kwaiatkowski DJ, Medeiros LJ, Aisenberg AC, Haris NL. Bcl-2 rearrangements in de novo diffuse large cell lymphoma. Association with distinctive clinical features. Cancer 1993;72: 231-36

22- Kramer MHH, Hermans J, Wijburg E ‘‘et all’’. Clinical Relevance of bcl-2, bcl-6 and myc rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 1998; 92 (9): 3152-62

23- Tang SC, Visser L, Hepperle B, Hanson J, Poppema S. Clinical significiance of bcl-2 MBR gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin’s lymphoma: an analysis of 83 cases. Journal of ClinicalOncology1994;12: 149-54

24- Barrans SL, Evans P, O’Connor S‘‘et all’’. The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. Clinical Cancer Research 2003;9:2133-39

25- Cogliatti SB, Novak U, Henz S, Schmid U, Möller P, Barth T. Diagnosis of Burkitt lymphoma in due time: a practical approach. Brit J of Haematology2006;134:294-301

26- Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson P G. CD 10 and BCL-6 expression in parafin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. The American Journal of SurgicalPathology2000; 24 (6): 846-52

27- Frost M, Newell J, Lones M.A, Tripp S.R, Cairo M.S, Perkins S. L. Comparative Immunohistochemical Analysis of Pediatric Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. American Journal of ClinicalPathology2004;121: 384-92

28- Hutchison RE, Finch C, Kepner J. Burkitt lymphoma is immunophenotypically different from Burkitt-like lymphoma in young persons. Annals of Oncology 2000;11:35-8

29- Kasch I, Lıngnau A, Endl E. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. International Journal of Cancer2003;105: 710-6

30- Ferry J A. Burkitt’s lymphoma: Clinicopathologic Features and Differantial Diagnosis. TheOncologist2006;11: 375-83

31- Miller T P, Grogan T M, Dahlberg S‘‘et all’’. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive Non-Hodgkin’s Lymphomas: A Prospective Southwest Oncology Group Trial. Blood 1994; 83: 1460-66

32- Nakamura N, Nakamine H, Tamaru J, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Abe M. The distinction between Burkitt lymphoma and Diffuse large B-cell Lymphoma with c-myc rearrangement. Modern Pathology2002;15 (7): 771-76

33- Akasaka T, Akasaka H, Ueda C ‘‘et all’’. Molecular and Clinical Features of Non-Burkitt’s, Diffuse Large- Cell Lymphoma of B-cell Type Associated With the c-MYC/Immunoglobulin Heavy-Chain Fusion Gene. Journal of ClinicalOncology2000;18 (3): 510-518

34- Kiaei A, Onsori H, Alijani A, Andalib S, Ghorbion S, Sakhinia E. Detection of t(8,14) c-myc/Ig H gene rearrangement by long-distance polymerase chain reaction in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2016;9(4):141-6

35- Simpson L, Parsons R. PTEN: Life as a Tumor Suppressor. Experimental Cell Research 2001; 264: 29-41

36- Butler MP, Wang SI, Chaganti RSK, Parsons R, Dalla-Favera R. Analysis of PTEN Mutations and Deletions in B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphomas. Genes, Chromosomes&Cancer1999;24: 322-27

37- Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Manogaran PS, Al-Jomah NA, Moorji A. Role of phosphatidylinositol 3’-kinase/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival. Blood 2006; 108: 4178-86

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Comparison Of The Efficacy Of Low Volumes Of Local Anesthetics Used In The Interscalene Brachialplexus Block With Tramadol Analgesia For Postoperative Analgesia In Shoulder Surgery

Omuz Cerrahisinde Postoperatif Analjezi Amaçlı Ultrason Eşliğinde Uygulanan İnterskalen Brakial Pleksus Bloğunda Düşük Volümlerde Kullanılan Lokal Anestezik Etkinliğinin Tramadol Analjezisi İle Karşılaştırılması

Güldeniz Argun[1], Göze Çayırlı Demir[2], Süheyla Ünver[1]

[1]SBÜ, Dr A Y Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 16.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.75537

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, omuz cerrahisi uygulanmış vakalarda ultrasonografi yardımıyla gerçekleştirilen interskalen brakial pleksus bloğunda, 2 farklı düşük volümde lokal anestezik kullanımının postoperatif analjezi üzerine etkilerinin, intravenöz tramadol analjezisiyle karşılaştırılması amaçlandı.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemiz Etik Kurul onayı (2013-4/52) alınarak, ASA I-III, 18-80 yaş arası omuz cerrahisi uygulanacak 69 hasta çalışmaya alındı ve rastgele 3 gruba ayrıldı: Grup I; 3ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain toplam 5 ml, Grup II: 3 ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain ile 5 ml salin toplam 10 ml., Grup III 2 mg/kg tramadol intravenöz aldı. İnterskalen sinir bloğu, genel anestezi altında ultrasonografi ve periferik sinir stimülatörü yardımıyla uygulandı. Blok başlama ve derlenme zamanları, grupların ağrı skorları, ilk analjezik gereksinim zamanları ve tüketilen total analjezik miktarları gruplar arasında karşılaştırıldı.
BULGULAR: Sensoryal ve motor blok başlama zamanı, yüksek volüm kullanılan grupta (Grup II) daha kısaydı (sensoryal; 5.54/8.54 dakika, motor; 8.30/11.00 dakika). Sensoryal ve motor blok sonlanma süreleri, yüksek volüm kullanılan grupta anlamlı olarak uzundu. (Grup I/ Grup II: 399.50/288.00 ve 424.00/330.50 dakika). İlk analjezik gereksinim zamanı intravenöz analjezi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısaydı. (Grup I; 6.86±0.40, Grup II; 7.06±0.52, Grup III;3.25±0.40 saat, $p<0,05$). Total analjezik tüketimi de Grup III'de anlamlı yüksekti. Tüm değerlendirme zamanlarında ağrı skoru ortalamaları, blok yapılan gruplarda, intravenöz tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Düşük volümlü lokal anestezikle uygulanan interskalen sinir bloğu, yüksek volümle uygulanan blok ile benzer şekilde, intravenöz analjezi grubuna göre ağrı skorları, ek analjezik gereksinim zamanı ve total analjezik tüketimi bakımından üstün bulunmuştur. Düşük volümle ultrasonografi eşliğinde yapılan interskalen sinir bloğu ile yeterli blok başarısının elde edilebileceğini ve tüketilen analjezik miktarının azalabileceğini düşünüyoruz.
Anahtar Kelimeler: Ortopedi, omuz cerrahisi, postoperatif ağrı, ultrason, interskalen brakial pleksus bloğu, lokal anestezik.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to compare the postoperative analgesic effects of 2 different low volumes of local anesthetics used in interscalene nerve block with intravenous tramadol analgesia in patients underwent shoulder surgery.
METHODS: After approval of Hospital Ethics Committee (2013-4/52), 69 patients who were ASA I-III, 18-80 years old and scheduled for shoulder surgery were included in the study and randomly divided into 3 groups: Group I received 3 ml 0.5% bupivacaine, 2 ml prilocaine, total is 5 ml, Group II: 3ml 0.5% bupivacaine, 2ml prilocaine and 5ml saline total is 10ml and Group III 2 mg/kg tramadol intravenously. The interscalene nerve block was applied under general anesthesia using USG and peripheral nerve stimulator. Onset of block and recovery times, pain scores of the groups, first analgesic requirement times and total amount of analgesic consumed were compared between the groups.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: The time for sensory and motor block onset were shorter in the high-volume group (Group II) (Sensory; 5.54 / 8.54, motor; 8.30 / 11.00 min). Sensory and motor block termination times were significantly longer in Group II (GroupI / GroupII: 399.50/288.00, 424.00/330.50 minutes). The first analgesic requirement times were significantly shorter in the intravenous tramadol group (Group I; 6.86±0.40, Grup II; 7.06±0.52, GrupIII;3.25±0.40 hour, p<0,05). Total analgesic consumption was also significantly higher in Group III. The mean pain scores were significantly lower in the block groups than the intravenous treatment group at all assessment times.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Interscalene nerve block applied with low volume local anesthetics was found to be superior to intravenous analgesia group, similar to high volume, in terms of pain scores, additional analgesic requirement time, and total analgesic consumption. We think that adequate block success can be achieved in the interscalene nerve block performed with ultrasonography using low volume and the amount of analgesic consumption can be reduced.

Keywords: Orthopedics, shoulder surgery, postoperative pain, ultrasound, interscalene brachial plexus block, local anesthetic.

GİRİŞ

Periferik sinir blokları tek başına ya da genel anesteziyle birlikte anestezi yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Postoperatif ağrı tedavisi için kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Postoperatif ağrı, hastaların erken taburcu edilmelerini engelleyen, dolayısıyla maliyet artışına neden olan önemli bir etkendir (1,3). Periferik sinir bloklarında ultrason kullanımı, bloklarda başarı oranını büyük ölçüde arttırmaktadır (4,5). Sinirlerin görülerek blok uygulanması, daha düşük volüm lokal anestezik kullanılarak başarılı blok elde edilmesini sağlamakta ve intravenöz ilaç tedavisinin neden olabileceği komplikasyon oranını düşürmektedir (6). İntravenöz ilaç tedavisiyle periferik sinir bloklarının postoperatif analjezi üzerine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalar, periferik sinir bloklarının, postoperatif analjezik etkinliğinin daha uzun olduğunu göstermektedir (7,8). Omuz cerrahisi postoperatif dönemde ağrı kontrolünde etkin tedaviye ihtiyaç duyulan cerrahilerdendir.

Bu çalışmada, omuz cerrahisi uygulanmış vakalarda ultrasonografi yardımıyla gerçekleştirilen interskalen brakial pleksus bloğunda, konvansiyonele göre düşük iki farklı volümde lokal anestezik kullanımının postoperatif analjezi üzerine etkileri intravenöz tramadol analjezisiyle karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz Etik Kurul onayı (2013-4/52) alınarak, ASA I-III, 18-80 yaş arası omuz ve humerus üst ucutümör rezeksiyon cerrahisi uygulanacak 69 hasta, onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Lokal anestezik allerjisi, ileri respiratuar veya kardiyak hastalık, diğer tarafta diyafragma paralizisi, pnömonektomi, diyabet nöropatisi, periferik nöropati, nöromüsküler hastalık, koagulopati, blok uygulanacak alanda enfeksiyon, yara skarı mevcudiyeti, çalışma kapsamına alınmama kriterlerini oluşturdu.

Bütün hastalara propofol 2mg/kg, fentanil 1-2 µg/kg ve rokuronyum 0.5 mg/kg ile anestezi indüksiyonu sağlandı.50% oksijen, 50% N2O ve 2 MAC sevofluran ile anestezi idamesi yapıldı. Çalışmaya alınacak hastalar, kapalı zarf seçme yöntemiyle randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Ekstübasyondan önce Grup I hastalara; 3ml %0.5 bupivakain, 2 ml prilokain toplam 5 ml ile interskalen blok, Grup II hastalara: 3 ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain ile 5 ml salin toplam 10 ml ile interskalen blok ve Grup III hastalara 2 mg/kg tramadol IV uygulandı. Blok uygulanacak hastalara (Grup I, Grup II) ekstübasyondan hemen önce ultrasonografi ve periferik sinir stimülatörü yardımıyla interskalen blok uygulandı. Uygulamada hasta yüzü karşı tarafa doğru çevrildi. Blok uygulanacak boyun bölgesi antisepsisi sağlandıktan sonra, yüksek frekanslı lineer ultrasonografi (Esaote, My LabFive) probu yerleştirildi. Boyun orta hattından itibaren trakea, juguler ven, karotid arter ve lateralinde interskalen sinirler görüntülendi. 22 gauge 50 mm yalıtılmış ve ucu akımı ileten iğne (Stimuplex D.B. Braun Medical) ile 1.5 mA akımda, 1 Hz frekans ve 0.1 ms hızda ayarlanan periferik sinir stimülatörü (Stimuplex HNS11, B Braun Medical) ile ultrasonda görüntülenen interskalen sinirlere akım uygulandı. En güçlü motor cevaplar omuz ve kolda görüldükten sonra, akım şiddeti önce 1mA e daha sonra 0.5 mA' e düşürülerek en düşük akımda motor cevap elde edildikten sonra, aspirasyonda kan

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

gelmediği gözlendiğinde lokal anestezik ilaç sinirlerin etrafına enjekte edilerek ultrasonografi ile ilacın dağılımı izlendi. Hastalar ekstübe edildikten sonra sensoryal blok, servikal 4-torakal 1dermatomlarında pinpirik testiyle ve motor blok Modifiye Bromage Skalası'yla değerlendirildi (Modifiye Bromage Skalası, 0= motor blok yok, 1= omuz abdüksiyonu yok, 2=hem omuz abdüksiyonu, hem dirsek fleksiyonu yok, 3=tam motor blok). Birinci derece blok oluşması, motor blok başlama zamanı olarak kabul edildi. Duyu ve motor blok başlama zamanları, derlenme zamanları, grupların 1., 6. ve 24. saatlerdeki ağrı şiddetleri (Vizüel Analog Skala, VAS, 0 = ağrı yok, 10 = en şiddetli ağrı tanımlayacak şekilde ağrılarına 0-10 arasında puan vermeleri istendi), ilk analjezik gereksinim zamanlarıve 24 saatte tüketilen analjezik miktarı (tramadol, mg/kg) kaydedildi. VAS değerleri 3 ve üzerinde ise 1 mg/kg tramadolek analjezik olarak uygulandı.

İstatiksel analiz

Araştırmanın güç analizi yapılırken VAS değerleri primer amaç olarak kullanıldı; her grupta 21 hasta olacak şekilde toplam 63 hasta, alfa hatası 0.05, beta hatası 0.20 ve etki boyutu 0.5'le %90 test gücü sağlamaktaydı. Veri kaybı olacağı düşünülerek her grupta 23 hasta olacak şekilde 69 hasta çalışmaya dahil edildi. İstatistik analiz için The Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) version 15.0 kullanıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile anlaşıldı. Parametrik test ön şartları sağlandığından, 3 grup ortalama farkları için Anova Testi, gruplar arasındaki VAS değerleri arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı.
Kruskal-Wallis ve Mann- Whitney U Testleri gruplar arası fark analizinde kullanıldı.

BULGULAR

Gruplar demografik verileri açısındanbirbirine benzerdi (Tablo 1). Sensoryal blok başlama zamanı, yüksek volüm lokal anestezik kullanılan grupta (10 ml)düşük volüm (5 ml) lokal anestezik kullanılan grubagöredaha kısaydı ve fark anlamlıydı (Grup I; 8.54±1.20 dk.,Grup II; 5.54±1.10 dk, p<0.05). Motor blok başlama zamanı Grup I' de anlamlı olarak daha uzundu. (Grup I'de 11.00±1.08 dk, Grup II'de 8.30± 1.05 dk, p<0.05). Grup II'de sensoryal ve motor blok sonlanma süreleriGrup I'e göre anlamlı olarak uzun bulundu. (Tablo 2, p<0.05). İlk analjezik gereksinim zamanları farklı volümlerde lokal anestezik kullanılan Grup I ve Grup II'de birbirinden farklı değilken, intravenöz ilaç tedavisi uygulanan Grup III'de anlamlı olarak kısaydı (Tablo 2,p<0.05).İlk 24 saatteki ortalama analjezik tüketimleri Grup I'de 0.34±0.1 mg/kg, Grup II'de 0.43±0.12 mg/kg ve Grup III' de 1.34±0.7 mg/kg olarak bulundu ve Grup III'de, Grup I ve II'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikleri

	GRUP I (n=23)	**GRUP II (n=23)**	**GRUP III (n=23)**
Yaş (Yıl)	46±0.49	49±0.54	47±0.57
Ağırlık (kg)	78±1.02	76±1.08	80±1.50
Cinsiyet (K/E)	19/14	18/15	19/14
ASA 1/2/3	7/15/1	9/11/3	12/9/2

Veriler: Ortalama±Standart sapma (Ort±SD) ve n (hasta sayısı) olarak verilmiştir.
Grup I: 5 ml volüm, Grup II: 10 ml volüm, Grup III: İntravenöz tramadol

VAS ortalamaları, blok yapılan gruplarda, intravenöz analjezik tedavisi uygulanan gruba göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olarak düşüktü (Şekil 1, p<0.05) (Şekil1). Grup I ve Grup II'nin 1,6. ve 24. saat VAS ortalamaları arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu.

TARTIŞMA

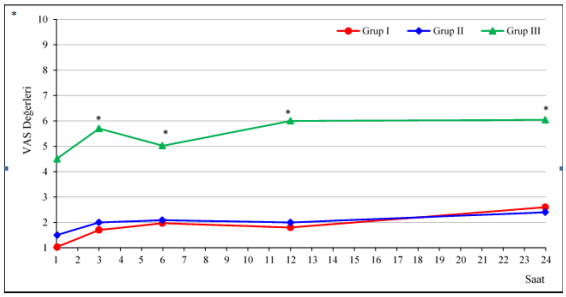
İki ayrı volümdelokal anestezikle uygulanan interskalen brakial pleksus bloğunda, intravenöz tramadol grubuna göre daha etkin bir postoperatif analjezi elde edildi. Yüksek volümde lokal anestezik kullandığımız grupta blok başlangıcının daha hızlı, etki süresinin de daha uzun olduğunu gördük. Ancak hastaların ağrı skorları, iki blok grubunda birbirinden farklı değildi ve ilk analjezik gereksinim zamanları ile 24 saatteki total analjezik tüketimleri birbirine benzerdi.
Tablo 2: Sensoryal ve Motor Blok Özellikleri ve Analjezik Gereksinimleri (Ort±SD)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

	GRUP I (n=23)	GRUPII (n=23)	GRUP III (n=23)
Sensoryal blok başlama süresi (dk)	8.54±1.20	5.54±1.10*	
Motor blok başlama süresi (dk)	11.00±1.08	8.30±1.05*	
Sensoryal blok derlenme süresi (dk)	288.00±5.20	399.50±10.02 *	
Motor blok derlenme süresi (dk)	330.50±5.20	424.00±6.70*	
İlk analjezik gereksinim zamanı (sa)	6.86±0.40	7.06±0.52	3.25±0.40*
24 sa'de total analjezik tüketimi (tramadol mg/kg)	0.34±0.10	0.43±0.12	1.34±0.70*

*: p<0.05, **ml**: Mililitre, **IV**: İntravenöz, **sa**: Saat, **dk**: Dakika

Wennerwirta ve arkadaşları üst ekstremite cerrahisi için genel anesteziyle interskalen pleksus bloğunu birlikte uygulamışlardır. Operasyon sırasında anestezinin daha stabil seyrettiğini, daha az miktarda anestezik ilaçlara ihtiyaç duyulduğunu ve intraoperatif stress ile postoperatif analjezik tüketiminin daha az olduğunu göstermişlerdir. Postoperatifağrının önlenmesinde, preoperatif uygulanan periferik sinir bloklarının etkili olabileceği belirtmişlerdir (9). Çalışmamızda periferik sinir bloğu, anestezi sonlandırılmasından hemen önce, hasta spontan solunumdayken uygulanmıştır. Kas gevşetici etkisi en aza düşürülmüş, aynı zamanda uyanık hastanın blok uygulanma sırasında ağrı duyması engellenmiştir. Blok süresinin operasyondan sonra daha uzun sürmesi istendiğinden blok uygulaması operasyon sonunda yapılmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde, interskalen sinir bloğunun operasyon sonunda uygulandığı bir çalışmada, interskalen blok yapılan hastalarda postoperatif VAS skorlarının intravenöz analjezi uygulanan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada morfin tüketimi ve yan etki insidansıda daha düşük bulunmuştur (10).



Şekil 1. Grupların saatlere göre VAS ortalamaları

Ultrasonun perferik sinir bloklarında kullanılmaya başlanmasıyla, uygulanan lokal anestezik volümleri azalmış ve aynı başarıda bloklar elde edilmiştir. Morhofer ve arkadaşları, 4 ve 14.8 mililitre volümde %1 mepivakain ile ultrason eşliğinde uyguladıkları aksiller sinir bloğunda sensoryal blok başlama zamanını, düşük volüm grubunda daha uzun (25/15 dakika), derlenme süresini ise daha kısa bulmuşlardır (125/152 dakika).Blok başarısını ise her iki grupta benzer bularak, ultrason eşliğinde düşük volüm lokal anestezik kullanılarak da başarılı blok elde edilebileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızla uyumlu olarak, bu çalışmada da, periferik sinir bloğunun etkinliği, intravenöz analjezik tüketiminin azalmasıyla ve hastaların analjezik kullanmadan daha uzun periyot geçirmeleriyle değerlendirilmiştir (11).

Oberndorfer ve arkadaşları ultrason ve nörostimülatör eşliğinde uyguladıkları femoral sinir bloğu çalışmalarında, ultrason kullanımı ile daha düşük lokal anestezik kullanılarak etkili blok oluşturulabileceğini göstermişlerdir (12). Literatürde 20, 30, 40 mililitre gibi değişen volümde lokal anestezik kullanılarak uygulanan üst ekstremite sinir bloklarında, artan volümlerde, ilacın daha çok yayılmasına bağlı etki başlama süresinin kısaldığı görülmüştür (13). Çalışmamızda yüksek volüm olarak uyguladığımız 10 ml lokal anestezik volümü bile üst ekstremite periferik sinir blokları için geleneksel olarak kullanılan volümlere göre düşük kalmaktadır. Düşük lokal anestezik volümü olarak kullandığımız 5 ml lokal anestezikle de, intravenöz tramadol grubuna göre daha etkin bir postoperatif analjezi sağlanmıştır. Düşük volümde lokal anestezik uygulaması, hem maliyetin düşmesi açısından, hem de yüksek volümün dokulara yapacağı etkiden korunulması açısından önemlidir.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Büttner ve arkadaşlarının çalışmalarında, omuz artroskopisinde genel anesteziyle kombine edilmiş interskalen sinir bloğunda 10 ml0.2% ropivakain kullanılmış ve intravenöz analjezik uygulanan grup ile postoperatif dönemde tüketilen analjezik miktarları karşılaştırılmıştır. On ml ropivakain ile başarılı blok elde edilmiş ve intraoperatif kullanılan propofol miktarı ve postoperatif dönemde kullanılan analjezik miktarı azalmıştır. Ayrıca postoperatif analjezi 2. güne kadar devam etmiştir (14).
Günübirlik inguinal herni operasyonlarında periferik sinir bloklarıyla genel anestezinin birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada, periferik sinir bloğu eklenen grupta, kullanılan anestezik miktarlarının azaldığı, postoperatif analjezinin 2. güne kadar uzadığı ve erken taburculuğun, intravenöz opioid tedavisi uygulanan gruba göre daha kısa sürede sağlandığı izlenmiştir (15).Çalışmamızda 24. saat ağrı değerlendirmesinde de, interskalen blok yaptığımız grupların ağrı düzeyleri, intravenöz tramadol uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuş ve postoperatif analjezinin 1.gündede devam ettiği görülmüştür.

SONUÇ

Periferik sinir bloklarının postoperatif ağrı tedavisindeki yeri tartışılmazdır. Günümüzde ultrason eşliğinde uygulanan periferik sinir bloklarında kullanılan ilaç volümü azalmıştır. Bu çalışmada, yüksek volüm lokal anestezikle daha çabuk başlayan ve etkisi daha uzun süren blok elde edilmiş olmakla beraber, ağrı skorları ve ek analjezik gereksinim zamanı değişmemiştir. Bu nedenle düşük volüm lokal anestezikle uygulanan periferik sinir bloklarında da aynı başarı oranının yakalanacağı ve intravenöz analjezi tedavisine gore daha etkin bir postoperatif analjezi sağlanabileceği sonucuna vardık.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. White PF, Eng M. Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20:545–57.
2. Fosnot CD, Fleisher LA, Keogh J. Providing value in ambulatory anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28:617–22.
3. Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. CurrOpin Anaesthesiol. 2009;22:738–43.
4. C.Aveline, H. Le Hetet, A. Le Roux, et al. Comparison between ultrasound-guided transversus abdominis plane and conventional ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for day-case open inguinal hernia repair. British Journal of Anaesthesia.2011;106(3):380-6.
5. Eastburn E, Hernandez MA, Boretsky K. Technical success of the ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca compartment block in older children and adolescents for hip arthroscopy.2017 Nov;27(11):1120-1124.
6. De José María B, Banús E, Navarro-Egea M, et al. Tips and tricks to facilitate ultrasound-guided placement of periferal nerve catheters in children. Pediatric Anaesthesia. 2011; 21:974-979.
7. Barreveld A, Witte J, Chahal H, et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. Anesth Analg. 2013;116:1141–61.
8. Shin SW, Byeon GJ, Yoon JU,et al. Effective analgesia with ultrasound-guided interscalene brachial plexus block for postoperative pain control after arthroscopic rotator cuff repair.J Anesth. 2014;28(1):64-9.
9. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, et al. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52:1038–45.
10. Kaya M, Oğuz G, Şenel G, et al. Postoperative analgesia after modified radical mastectomy: the efficacy of interscalene brachian plexus block. J Anesth. 2013 Dec;27(6):862-7.
11. Marhofer P, Eichenberger U, Stöckli S, et al. Ultrasonographic guided axillary plexus blocks with low volumes of local anaesthetics: a crossover volunteer study. Anaesthesia. 2010;65:266–71.
12. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, et al. Ultrasonographic guidance siatic and femoral nevre blocks in children. Br J Anaesth. 2007; 98:797-801.
13. Rucci FS, Barbagli R, Pippa P, et al. The optimal dose of local anaesthetic in the Orthogonal Two-neddle Technique.Extend of Sensory Block After İnjection of 20,30 and 40 ml of Anaesthetic Solution. Eur J Anaesthesiol.1997; 14:281-286.
14. Büttner B, et al. Combination of general anesthesia and peripheral nerve block with low dose ropivacaine reduces postoperative pain for several days after outpatient arthroscopy: A randomized controlled clinical trial. Medicine (Baltimore).2017; 96(6):6046.
15. Arora S, Chhabra A, Subramaniam R, et al. Transversus abdominis plane block for laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized trial. J Clin Anesth. 2016 Sep;33:357-64.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Preoperative Evaluation of Lymph Node Metastases in Patients with Gastric Cancer: An Analysis of Imaging Methods

Mide Kanseri olan Hastalarda Preoperatif Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi: Görüntüleme Yöntemlerin Analizi

Yusuf Günay[1], Emrah Çağlar[2], Esin Korkmaz[3], Rabiye Uslu Erdemir[4], İlhan Taşdöven[1], Ramazan Kozan[1]

[1]Department of General Surgery, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[2]Department of Radiology, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[3]Department of Pathology, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[4]Department of Nucleer Medicine, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.92905

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide kanseri olan hastalarda ameliyat öncesi evrelendirme cerrahi tedavi için gereklidir. Ancak ameliyat öncesi lenf nodu (LN) değerlendirilmesinde tek başına yeterli olabilecek bir test bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı mide kanseri olan hastalarda, ameliyat öncesi LN tutulumunun değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) ile bilgisayarlı tomografinin (BT) tanısal değerlerinin karşılaştırılmasıdır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Geriye dönük olarak gastrektomi ve D2 LN diseksiyonu ameliyatı olan seksen yedi hastanın değerlendirlmesidir. Görüntüleme yöntemleri ve patoloji raporları hasta dosyalarında toplandı.
BULGULAR: PET/BT ile BT arasında mide kanseri olan hastalarda LN tutulumun kestirim gücü arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). PET/BT'nin LN nodunu öngerme duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD) ile doğruluk değeri %55.56, %54.55, %55.26, %75 ve %33.3 olarak hesaplanırken BT için % 57.69, %59.42, %70.27, and %46.88 olarak bulundu. Ancak, hem PET/BT ve BT birlikte kullanıldığında ameliyat öncesi mide kanseri olan hastalardaki LN metastazı belirlemede özgüllük PKD % 80 ve % 88.9 olarak bulundu. Sonuçlarımıza göre hastaya veya tümöre ait herhangi bir özelliğin PET/BT veya BT'nin LN metastazı öngörme gücü üzerinde etkisi görülmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: PET/BT ve BT'nin birlikte kullanılması özgüllüğü ve PKD'ni arttırmaktadır. Bu artış, mide kanseri olan hastalarında ameliyat öncesi LN metastazı belirmede doğruluk değerini her iki testin ayrı ayrı kullanılmasında daha yüksektir.
Anahtar Kelmeler: Mide kanseri, lenf nodu, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Preoperative evaluation is necessary for the surgical treatment of gastric cancer (GC). Nonetheless, there is no single best diagnostic modality to predict lymph node metastases prior to surgery. The aim of this study was to analyze of the diagnostic utility of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and CT for the preoperative evaluation of lymph node (LN) metastases in GC.
METHODS: Eighty seven patients with a history of GC, who underwent gastrectomy and D2 LN dissection were investigated. Imaging test results and pathology reports were collected from the patients' charts.
RESULTS: There was no statistical differences between PET/CT and CT scans in regard to predicting LN metastases in GC patients (p>0.05). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of PET/CT scans in predicting LN metastases were 55.56%, 54.55%, 55.26%, 75%, and 33.3%, respectively, versus 60.47%, 57.69%, 59.42%, 70.27%, and 46.88% for CT scans, respectively. However, combined PET/CT and CT showed better outcomes and specificity with a PPV of 80% and 88.9%, respectively. No patients or tumor factors were found to increase the accuracy of LN metastasis prediction using either PET/CT or CT scans.
DISCUSSION AND CONCLUSION: The combination of CT and PET/CT scans increases the specificity and PPV. This increases the prediction accuracy of LN metastasis in GC patients compared to the use of each type of imaging modality alone.
Keywords: Gastric cancer, lymph node, computerized tomography, positron emmission tomography

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

GC is still one of the main causes of death in the world (1). However, patient survival rates have been increasing in developed countries (2,3,4). It is well-known that lymph node (LN) metastases is a crucial prognostic factor in patients with GC (5,6). Thus, predicting LN status may help determine a patient's prognosis and develop a surgical plan. Surgery is still the only option for curing patients with non-metastatic GC. LN resection decreases recurrence and increases survival rates in patients with GC (7). Therefore, preoperative LN staging is essential for planning the optimal surgical treatment for GC, including LN dissection.

Although computerized tomography (CT) is one of the most common imaging tests used in patients with GC to predict LN metastases for preoperative evaluations, its accuracy is limited by the size of the LNs. Therefore, CT has some limitations for predicting LN metastases before surgery (8). On the other hand, 18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography integrated with CT (PET-CT) is used to investigate LN metastases of non-GCs because of its high specificity (9,10). The predictive value of PET/CT for LN evaluation is dependent on the ability of primary tumors to uptake 18-FDG, the number of LN metastases, the size of the LNs, and the presence of inflammation in areas of the body. Therefore, the usefulness of PET/CT in evaluating LN metastases needs to be interpreted according to each type of malignant tumor (11,12). Although, few studies have reported the preoperative value of PET/CT for LN in patient with GC (13,14), the predictive value of PET/CT versus CT in predicting LN metastases in GC patients has yet to be examined.

The aim of this study was to analyze the accuracy of preoperative PET/CT versus CT in evaluating preoperative LN metastases in patients with GC.

PATIENTS and METHODS

Between June 2012 and December 2017, 158 patients underwent surgical treatment for GC. Patients with non-adenocarcinomas, such as GISTs (Gastrointestinal stromal tumors), sarcomas, or distant metastases, were excluded. Of these patients, 97 had gastric adenocarcinoma with preoperative PET/CT and/or CT, but 10 patients' pathological reports were incomplete. Therefore, 87 patients were included. After obtaining approval from the hospital institutional review board, preoperative PET/CT and CT were reviewed retrospectively for evidence of primary GC and LN metastases. The imaging reports were compared to the pathological reports. The maximum standardized uptake values (SUV), tumor size, tumor location, tumor type, the number of LNs, and the tumor stage were retrieved from imaging reports. In addition to these data, each patient's age and gender were obtained from the charts.

Statistical analysis

Results were given as the means ± standard deviations. Results were compared using the Student's *t*-test and the Mann-Whitney U test. A multivariate analysis was then performed to identify independent risk factors for LN metastasis. The prediction of LN metastasis was calculated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The compliance of PET/CT and CT with the pathological LN metastasis was determined using McNemar, Kappa coefficient, and diagnostic screening tests, such as those for sensitivity and specificity. The confidence interval (CI) was set at 95%, and p-values were considered significant at a level of <0.05. Statistical analysis was performed using the Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA).

RESULTS

The data from 87 patients were analyzed. The mean age of the patients was 62.04±12.73 (range: 32–84) years. Sixty-five (67%) patients were male, and 32 (33%) were female. Of the 87 patients, 51 (58,6%) underwent total gastrectomy and D2 LN dissection, and 36 (41.4%) had a subtotal gastrectomy and D2 LN dissection.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The results of histopathological data for 87 patients.

Pathology results	Data	n (%)
Regional LN	N0	29 (33,4)
	N1	11 (12,6)
	N2	14 (16,1)
	N3	1 (1,2)
	N3a	19 (21,8)
	N3b	10 (11,5)
	Nx	3 (3,4)
Primary tumor	T1a	4 (4,6)
	T1b	7 (8,0)
	T2	7 (8,0)
	T3	39 (44,8)
	T4	1 (1,2)
	T4a	25 (28,8)
	T4b	4 (4,6)
TNM stage	1a	8 (9,2)
	1b	10 (11,5)
	2	13 (14,9)
	3a	9 (10,3)
	3b	8 (9,2)
	4	39 (44,8)

A total of 40 (41.2%) patients had a preoperative PET/CT, but only 22 (55%) displayed FDG uptake in LNs. The mean number of PET/CT-positive LNs was 4.45±2.65 (range: 1–10). Of these 22 LNs, 16 (72.2%) were in a perigastric location, while six (27.3%) were at distant locations. The mean of the SUV max for the primary tumor was 9.93±7.83 (range: 2.2–36), whereas it was 6.14±3.52 (range: 2.2–14.5) for the LN. Of the 78 (80.4%) patients with preoperative CT, 43 (55.1%) had a positive LN. The mean short axis length for the LNs was 17.05±12.84 (range: 2–60) mm. The locations of positive LNs based upon the CT were 27 (62.8%) in perigastric locations and 16 (37.2%) were distant LNs. CT identified the primary tumor in 63 (80.8%) patients. Of these GCs, 30 (47.6%) were on the antrum, 21 (33.3%) on the corpus, five (7.9%) on the fundus, four (6.4%) on the cardia, and three (4.8%) were diffuse gastric tumors. The average size of the primary tumors identified by CT was 23.51±24.16 (range: 1–160) mm. Of the 87 adenocarcinoma types identified, 45 (51.7%) were poorly differentiated, 36 (41.3%) were moderately differentiated, and six (6.9%) were well-differentiated (Table 1). Of the 87 patients, 56 (64.4%) had pathological LN metastasis. The mean number of LNs was 21.47±13.88 (range: 1–71) for each patient, while the metastatic LN number was 5.95±7.88 (range: 1–35).

A statistical analysis showed that there was an association between the PET/CT results and pathological LN, and this was noted as 8.5% (Kappa coefficient: 0.085). However, the correlation was not statistically significant (p=0.725, Table 2). Of the 40 patients who underwent a preoperative PET/CT, 21 (52.5%) displayed FDG uptake, which were considered as positive LNs, whereas in 18 (45%) patients, the LNs did not take up FDG and were considered as negative LNs. However, 14 of 21 patients (66.7%) had experienced a pathological LN metastasis. Based on these results, the sensitivity, specificity, and accuracy of preoperative PET/CT for identifying LN metastases in gastric adenocarcinoma were 55.56%, 54.55%, and 55.26%, respectively. Moreover, the positive and negative predictive values of preoperative PET/CT scans to predict LN metastases in gastric adenocarcinoma patients were 75% and 33.3%, respectively.

There was a statistical relation among the preoperative LN prediction of CT and pathological LN metastasis, and the level of compliance was found to be 17.4% (Kappa coefficient: 0.174). However, the correlation was not statistically significant (p=0.216, Table 3). Of the 78 patients who underwent preoperative CT, 43 (55.1%) had positive LNs identified by this method. However, histopathological examination identified metastatic LNs in 26 out of 43 (60.4%) patients. Based on these results, it showed that the sensitivity, specificity, and accuracy of preoperative CTs in identifying LN metastases in gastric adenocarcinoma were 60.47%, 57.69%, and 59.42%, respectively. Moreover, the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of preoperative CT scans in predicting LN metastases in GC were 70.27 % and 46.88%, respectively. Of the 87 patients, 23 (26.4%) underwent both preoperative PET/CT and CT scans. In 23 patients, eight (34.8%) had inconsistent results for the prediction of LN metastases between PET/CT and CT.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: A comparison of PET/CT-based prediction of LN metastases and histopathological findings.

	Pathological LN (-)	**Pathological LN (+)**	**Total**	***p***
PET/CT LN (-)	**6 (15,8)**	12 (31,6)	18 (47,4)	***0,725***
PET/CT LN (+)	5 (13,2)	**15 (39,5)**	20 (52,6)	
Total	11 (28,9)	27 (71,1)	38 (100)	
Sensitivity	55,56 %			
Specificity	54,55 %			
Positive predictive value	75,00 %			
Negativepredictive value	33,33 %			
Accuracy	55,26 %			

McNemar Test

Table 3: A comparison of CT prediction of LN metastases and histopathological findings.

	Pathological LN (-)	**Pathological LN (+)**	**Total**	***p***
CT LN (-)	**15 (21,7)**	17 (24,6)	32 (46,4)	***0,216***
CT LN (+)	11 (15,9)	**26 (37,7)**	37 (53,6)	
Total	26 (37,7)	43 (62,3)	69 (100)	
Sensitivity	60,47 %			
Specificity	57,69 %			
Positive predictive value	70,27 %			
Negativepredictive value	46,88 %			
Accuracy	59,42 %			

McNemar Test

Table 4: ROC results. The value of PET/CT and CT for predicting preoperative LN metastases.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	**Area**	**Std. Error[a]**	**Asymptotic Sig.**	**Asymptotic 95% Confidence Interval**	
				Lower Bound	**Upper Bound**
PET/CT LN	0,698	0,122	***0,161***	0,458	0,938
CT LN	0,646	0,134	***0,302***	0,382	0,909

Table 5: Logistic regression analysis of histopathological tumor types on pathological LN metastases.

Histopathological type of tumor (differentiation)		**p**	**ODDS**	**95% C.I.for ODDS**	
				Lower	**Upper**
Step 1[a]	**Well**	0,068			
	Moderately	0,219	3,143	0,507	19,492
	Poorly	0,038*	7,111	1,116	45,292

**p<0,05*

Table 6: Logistic regression analysis of tumor stage on pathological LN metastasis.

T stage		**p**	**ODDS**	**95% C.I.for ODDS**	
				Lower	**Upper**
Step 1[a]	**T1**	0,002**			
	T2	0,525	0,444	0,037	5,406
	T3	0,019*	6,000	1,351	26,649
	T4	0,002**	13,333	2,592	68,589

**p<0,05* ***p<0,01*

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

However, 18 (78.3%) patients had consistent results between PET/CT and CT. Thus, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy in patients between PET/CT and CT were 61.5%, 80%, 88.9%, 44.4%, and 66.7%, respectively.

The ROC analysis revealed that the area under the curve for PET/CT was 69.8%, and the standard deviation was 10.5%. Meanwhile, the area under the curve and standard deviation were 64.6% and 12.3%, respectively, for the CT scan (Figure 1) with regard to predicting preoperative LN metastases in GC. When these results were compared, there were no statistically significant differences in the preoperative prediction of LN metastasis between PET/CT and CT in any TNM stage (p=0.602, Figure 1).

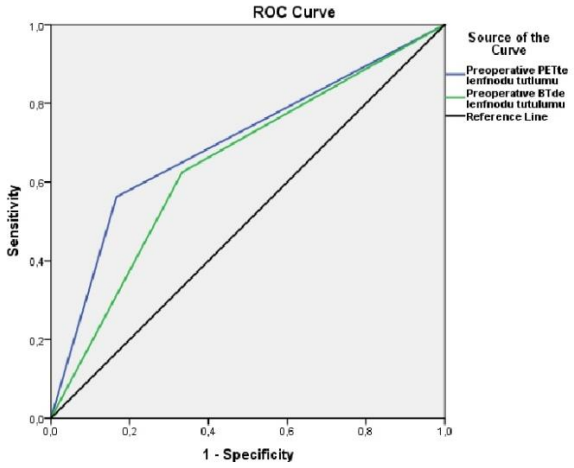


Figure 1. The area under curve for PET/CT in the analysis of ROC.

A multivariant logistic regression analysis was performed to determine the potential factors in assessing pathological LN metastases. The histological type of adenocarcinoma was found to be an independent risk factor for LN metastasis (p<0.05). Poorly differentiated adenocarcinoma was a potential risk compared with well-differentiated tumors, and the risk was statistically significant (OR: 7.111, 95% CI: 1.116–45.292, p<0.05). The risk for moderately differentiated adenocarcinoma compared to well-differentiated adenocarcinoma was higher, but not statistically significant (p=0.219, Table 5). The logistic regression analysis of tumor size in predicting preoperative LN metastases revealed that tumor size is an independent risk factor (p<0.05, Table 6). By comparing T3 versus T1, the risk was found to be statistically significant (OR: 6.000, (95% CI: 1.351–26.649, p=0.019). Meanwhile, the risk of T4 compared with T1 was statistically significant (OR: 13.3, 95% CI: 2.59, p<0.01).

DISCUSSION

In spite of recent advances in diagnostic methods, the rate of inconsistency in preoperative and postoperative staging of GC still is high, and it is reported in one-third of patients (15,16). The reasons for the inconsistency in staging in GC patients before surgery are either incomplete preoperative assessments or insufficient preoperative imaging methods. Inaccurate preoperative assessments may lead to ineffective treatments or unnecessary overtreatment (17). Thus, we analyzed the results of the two most common modalities used in evaluating preoperative GC staging. In this study, our data showed that neither PET/CT nor CT are the best imaging tests for predicting LN metastasis in GC patients as standard tests. In contrast, these techniques may help predict LN staging if used in combination.

One of the most common imaging tests used for preoperative LN assessments in GC patients is the CT scan. However, as previously reported in the literature (17), CT has many limitations, such as evaluating LN only based on size. Thus, evaluating preoperative LNs using CT does not allow a clinician to differentiate malignancy from reactive or infected LNs (17). Moreover, micro metastases of LNs are well-known, and it is very difficult to predict these using CT (18). Even though there was an association between preoperative CT and pathological findings in this study, the sensitivity, specificity, PPV, and NPV were not great enough to predict preoperative LN metastases in GC patients, and these results were consistent with a previous study (8). Also consistent with literature, this study did not reveal LN size or location to be independent factors that increase the sensitivity or specificity of CT in predicting LN metastases (17). Meanwhile, in contrast to previous reports, we did not find

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

potential effects of LN staging, in predicting LN metastases using CT (19). Overall, our results showed that CT may not be the best imaging test to use when trying to predict pre-operative LN metastases in GC patients as a standard test.

In contrast to CT, PET/CT identifies LN metastases based on metabolic activity, not on LN size. One of the advantages of PET/CT over CT is the ability to identify micrometastases in LNs. However, PET/CT has some disadvantages, such as the inability to discriminate metastases from infections or reactivity, which has been reported in the literature and confirmed in this study. We found that the greatest FDG uptake occurred in the perigastric area, which was most likely due to increased inflammation near the primary tumor. This is consistent with previous findings in the literature (20). In a multivariant and ROC analysis, it was revealed that the sensitivity of PET/CT was too low to predict LN metastases in GC patients, and this result is consistent with those in the literature (14). Moreover, this study did not reveal any effect of SUVmax or the number of LNs examined using PET/CT with regard to predicting LN metastases.

Although, the differences were not significant between PET/CT and CT in predicting LN metastases, our analysis showed that PET/CT has higher specificity and PPV, whereas CT has greater sensitivity. This is consistent with previous reports (21,22,23,24). In this study, we also analyzed the results of patients having CT and PET/CT. Combined CT and PET/CT increases the specificity, PPV, and accuracy of predicting LN metastases in GC patients. Therefore, combining the use of CT and PET might be helpful in predicting LN metastases in GC patients compared to each technique alone.

Even though our results revealed that tumor type and size are two independent risk factors for LN metastases in GC patients, neither one was a factor that increases the sensitivity or specificity of predicting LN metastases using CT or PET/CT. Overall, this study did not identify any tumor or patient-specific factors that affected the capacity of PET/CT or CT to predict LN metastases, such as tumor location, subtotal versus total gastrectomy, patient's age, gender, or number of LNs. Since this study was related to the preoperative assessment of LN metastases, we did not evaluate postoperative outcomes or perform a patient survival analysis.

As limitation of this study, it is a retrospective study with limited inheritance. Second, this study had a small number of patients undergoing CT and PET/CT, and this may have resulted in a lower sensitivity compared to other studies in the literature (25,26). Third, the number of CT and PET/CT scans were not the same between the experimental groups.

CONCLUSION

The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of both CT and PET/CT were not high enough to predict LN metastases in GC patients when the techniques were used alone. However, the combination of CT and PET/CT scans yielded higher specificity and PPV, possibly increasing the ability to predict LN metastases in GC patients compared to the use of each imaging technique alone.

Acknowledgment
We would like to thank Emine Bor for her great assistance in statistics.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86
2. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388:2654–2664.
3. Ahmad SA, Xia BT, Bailey CE, Abbott DE, et al. An update on gastric cancer. Curr Probl Surg. 2016;53: 449–490.
4. De Mestier L, Lardière-Deguelte S, Volet J, Kianmanesh R, Bouché O. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. Dig Liver Dis. 2016;48.984–994.
5. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German gastric cancer study. Ann Surg. 1998;228:449–61.
6. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. World J Gastroenterol. 2004;10:3405–8.
7. Dudeja V, Habermann EB, Abraham A, et al. Is there a role for surgery with adequate nodal evaluation alone in gastric adenocarcinoma? J Gastrointest Surg (2012) 16(2):238–47.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

8. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(15):2107–16.
9. Serrano OK, Love C, Goldman I, et al. The value of FDG-PET in the staging of gastric adenocarcinoma: a single institution retrospective review. J Surg Oncol. 2016;113(6):640–6.
10. Li P, Liu Q, Wang C, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Anna Nuclear Med. 2016;30(3):179–87.
11. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. Lancet Oncol. 2004;5:531–540
12. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. J Nucl Med. 2005 Oct;46(10):1582-8.)
13. Youn SH, Seo KW, Lee SH, Shin YM, Yoon KY. 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography: Computed Tomography for Preoperative Staging in Gastric Cancer Patients. J Gastric Cancer. 2012;12:179–186.
14. Filik M, Kir KM, Aksel B, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the primary staging of gastric cancer. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24:15–20.
15. Hartgrink H.H, Jansen E.P, van Grieken N.C., van de Velde C.J. Gastric cancer. Lancet. 2009;374:477–490.
16. Catalano V, Labianca R, Beretta G.D, Gatta G, de Braud F., Van Cutsem E. Gastric cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2009;71:127–164.
17. Stabile Ianora AA, Telegrafo M, Lucarelli NM, Lorusso V, Scardapane A, Niccoli AsabellaA, MoschettaM.Comparison between CT N et enhancement and PET/CT SUV fr N staging of gastric cancer: A case series. Ann Med Surg (Lond). 2017 Jul 15;21:1-6.
18. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, et al. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. Cancer. 2001;92:753–60.
19. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparisonstudy with CT. J Nucl Med. 2005;46(10):1582-8.
20. OkumuraY, AikouS, OnoyamaH, etal.Evaluation of 18FFDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastriccancer:a prospective pilot study for onebto one comparison of radiation doseand pathological findings. World J Surg Oncol. 2015 Dec 2;13:327
21. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrastenhanced CT. Eur J Radiol 2011;79:183-188.
22. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperativeevaluation for gastric carcinoma. Korean J Radiol 2006;7:249-256.
23. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33(2): 148–155.
24. Yang QM, Kawamura T, Itoh H, et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? Hepato-gastroenterology. 2008; 55(82–83): 782–785.
25. Seevaratnam R., Cardoso R., McGregor C., et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging ofgastric cancer? A meta-analysis. Gastric Cancer. 2012;15(Suppl 1):S3–S18.
26. Altini C., Niccoli Asabella A., Di Palo A., et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. Med. Baltim. 2015;94(20):e864.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Biological Reconstruction in Malignant Bone Tumors

Malign Kemik Tümörlerinde Biyolojik Rekonstrüksiyon

İsmail Burak Atalay, Mehmet Akif Şimşek, Özgür Irak, Mehmet Fatih Ekşioğlu, Bedii Şafak Güngör

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:19.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.91885

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Malign kemik tümörleri cerrahisi sonrası oluşan defektlerin giderilmesinde farklı rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılabilir. Bu çalışmada primer malign kemik tümörleri cerrahisi sonrası kemik defektlerinin biyolojik rekonstrüksiyon yöntemi ile tedavisini ve fonksiyonel sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2003-2017 yılları arası primer malign kemik tümörü nedeniyle biyolojik rekonstrüksiyon uygulanan 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 11'i Ewing sarkom, 8'i osteosarkom, 2'si malign dev hücreli tümör, 2'si kondrosarkom ve 1'i fibrosarkom tanılı idi. 18 olguda otogreftleme,1 olguda adjuvan sıvı nitrojen sonrası otogreftleme ve 5 olguda distraksiyon osteogenezisi ile kemik transportu yöntemi kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 14'ü erkek,10'u kadın olup ortalama yaş 18.6(5-42), takip süresi 41.4 ay (10-78 ay) ve rezeksiyon sonrası ortalama kemik defekti 10.7cm idi (4-22). Ortalama MSTS skorları kemik transportuyla rekonstrükte edilenlerde 77.3 ve otogreft uygulananlarda 74.5 olarak bulundu. Ortalama DASH skoru 2.29(2.0-2.65), Knee Society ortalama diz skorları 72.4(60-89) ve fonksiyon skorları 76.2 (65-91)idi. Avasküler fibuler greft uygulanan hastalardan 3'ünde kaynamama (%17.6),1'inde greft fraktürü görüldü. Hiçbir hastada nörovasküler komplikasyon görülmedi.3 hastada pin dibi enfeksiyonu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ekstremite koruyucu cerrahi uygulanırken primer tümörün takip ve tedavisini etkileyecek rekonstrüksiyonlardan kaçınılmalıdır.Yaşlı,yüksek gradeli tümörü olan, tedavi kooperasyonu olmayan hastalarda modüler endoprotezlerle rekonstrüksiyon ilk tedavi seçeneğidir.Ancak kemik gelişimi tamamlanmamış,yaşam beklentisi uzun ve kooperasyonu tam hastalarda biyolojik rekonstrüksiyon;kaynamama,greft komplikasyonları ve uzun tedavi süreçleri gibi zorluklara rağmen canlı kemik dokusuyla rejenarasyon sağlaması bakımından ön plana çıkmaktadır.Yakın gelecekte kaynamayı ve greft hipertrofisini arttırıcı,komplikasyonları azaltıcı adjuvan faktörlerin kullanıma girmesi ile biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin kullanımının artacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik rekonstrüksiyon, malign kemik tümörü, distraksiyon osteogenezisi, otolog kemik grefti

ABSTRACT

INTRODUCTION: There may be several reconstruction methods in order to eliminate the defects developed after the surgery of malignant bone tumors. In this study, we aimed to evaluate our functional results in the treatment of bone defects by biological reconstruction method after primary malign bone tumor surgery.

METHODS: Between 2003-2017 years,24 patients with primary malignant bone tumors undergone biological reconstruction were included into study.11 of the patients had Ewing's sarcoma,8 of them had osteosarcoma,2 of them had malignant giant cell tumor,2 of them had chondrosarcoma and 1 of them had fibrosarcoma. Autografting were applied in 18 cases, autografting after liquid nitrogen in 1 case and bone transport after distraction osteogenesis were applied in 5 cases.

RESULTS: 14 of the patients were male,10 of them were female. The mean age was 18.6(5-42), follow-up period was 41.4 months (10-78) and bony defect was 10.7 cm (4-22). Mean MSTS scores was 77.3 reconstructed with bone transport and 74.5 undergone autografting. DASH score was 2.29(2.0-2.65), knee Society scores were 72.4(60-89) and the functional scores were 76.2 (65-91). There were nonunion in 3 cases undergone avascular fibulare grafting (%17.6) and 1 graft fracture. No neurovascular complication in any of the patients.Pin-tract infection was observed in 3 patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: One must avoid reconstructions that may affect the follow-up and treatment of the primary tumor when applying extremity-sparing surgery.Reconstruction with endoprosthesis must be the first-line option in the patients who are old,has high-grade tumor and has not treatment

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

cooperation.On the other hand, for the patients with long survey with cooperation and ongoing bone development, biological reconstruction comes into prominence in terms of its regeneration providing nature with live bone tissue despite the shortcomings like nonunion, graft fracture and long treatment periods.In near future, we expect an increase in the use of biological reconstruction methods as some adjuvant factors that are facilitating union,graft hypertrophy and decreasing complications put into use.
Keywords: Biological reconstruction, malignant bone tumor, distraction osteogenesis, autologous bone graft

GİRİŞ

Kemoterapi protokolleri ve erken tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonrasında malign kemik tümörlü hastaların sağkalım süreleri artmakta ve geçmişte amputasyon cerrahisi ile tedavi edilen bu hastalar artık lokal nüks oranı amputasyon cerrahisine yakın olan ekstremite koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilmektedirler.(1) Cerrahi sonrası oluşan eklem ve çevresi defektler çoğunlukla modüler protezler ile rekonstrükte edilir.(2) Allogreftlerle uygulanan rekonstrüksiyonlar endoprotezlere alternatif olarak geliştirilmiştir ve bu yöntemde karşılaşılan en büyük problemler, eklem instabilitesi ve eklem uyumudur.(3) Yüksek radyoterapi ile yaşayan tümör hücreleri öldürülmüş rezeksiyon materyalinin tekrar implantasyonu, yüksek enfeksiyon oranları, revaskülarizasyonun çok geç olması ve kırık oranları nedeniyle cazip görülmemektedir.(4) Özellikle büyümenin devam ettiği erken çocukluk yaş grubunda defektlerin rekonstrüksiyonu büyük bir problemdir. Bu problemin çözümünde yaşayan kemik dokusu ile rekonstrüksiyon kurtarıcı bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır. (5,6) Biyolojik rekonstrüksiyon için klinik çalışmalarda kullanılan iki yol distraksiyon osteogenezisi ve kemik grefti uygulamalarıdır. Çalışmamızda biyolojik rekonstrüksiyon uyguladığımız primer malign kemik tümörlü hastaların fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde primer malign kemik tümörü nedeniyle biyolojik rekonstrüksiyonla tedavi edilmiş 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14'ü erkek (%58.3), 10'u kadın (%41.7) olup, ortalama yaş 18.6 (5-42) idi. Otogreft uygulanan olgularda tümör rezeksiyonu sonrası oluşan kemik defekti ortalama 10.7 cm idi (4-22 cm). Hastaların takip süresi kemik transportu yapılan grupta ortalama 51 ay (30-65 ay) ve otogreft rekonstrüksiyonu uygulanan grupta ortalama 40.5 aydı (10-78 ay). Tüm olgular preoperatif direk grafi, tüm vücut kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Biyolojik rekonstrüksiyon yöntemi olarak 18 olguda otogreftleme, 1 olguda adjuvan sıvı nitrojen sonrası otogreftleme ve 5 olguda distraksiyon osteogenezisi kullanıldı. Tümör lokalizasyonlarına göre; 5'er olgu tibia proksimal ve tibia distal, 3'er olgu humerus proksimal ve femur diafiz, 2 olgu femur distal ve 1'er olgu da radius distal, iliak kanat, kalkaneus, klavikula, ulna distal ve fibula distal yerleşimli idi. (Tablo 1) Otogreft rekonstrüksiyonlarında olguların histopatolojik tanılara göre dağılımı; 8 hastada Ewing sarkom, 5 hastada Osteosarkom, 2 hastada Malign dev hücreli tümör, 2 hastada Kondrosarkom ve 1 hastada Fibrosarkomdu. Rekonstrüksiyonlarda; 1 olguda vasküler pediküllü fibula, 13 olguda avasküler fibula, 3 olguda avasküler iliak kanat ve 1 olguda avasküler iliak kanat ve anterior tibial korteks kullanıldı. Greftlerin 13'ü segmenter ve 5'i osteoartiküler yapıdaydı. Greftlerin alıcı sahadaki osteosentezinde 14 olguda DCP (dinamik kompresyon plağı) plak-vida, 4 olguda ilizarov eksternal fiksatörü kullanıldı. (Tablo 2) Fibuler greftlerin alımında, supin pozisyonda lateral yaklaşım tercih edildi. İliak kanat greftleri spina iliaka anterior süperior palpe edilerek planlanan greft boyuna uygun insizyon kullanılarak osteotom kullanılarak alındı. Büyük boyutta osteoartiküler ya da

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

segmenter fibuler greft kullanılan olgularda verici sahada gelişebilecek ayak bilek instabilitesini ve valgus deformitesini önlemek için greft alındıktan sonra distal tibiofibuler sindesmoz, vida ile tespit edildi. (Resim 1) Distraksiyon osteogenezisi yöntemi 5 hastada kullanıldı. 4 hastada sirküler 1 hastada unilateral fiksatör kullanıldı. Olguların 1'i kadın 4'ü erkek olup ortalama yaşları 15.6 (7-30 yıl)idi. 3 hasta osteoarkom ve 2 hasta da Ewing Sarkom tanılı idi. Rekonstrüksiyonlar 2 olguda tibia distali ve proksimaline ve 1 olguda da femur diafizine uygulandı. 7-10 günlük latent dönemi takiben distraksiyonlara 4x0.25 mm/gün hızında başlandı. 1 hastada (olgu 19) geniş tümör rezeksiyonu sonrası etkili bir kriyojenik ajan olan sıvı nitrojenle kemiğin intraoperatif adjuvan terapisinin ardından, temizlenmiş kemiğin yeniden rezeksiyon sahasına nakil işlemi uygulandı.

BULGULAR

Hastaların takip sonuçları radyolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmede nüks, distraksiyon takibi, greft ve hedef nokta kaynama durumuna bakıldı. Takip süreleri içinde hiçbir olguda lokal nükse rastlanmadı. Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skalası, DASH (Disabilities of arm, Shoulder and Hand) skoru ve Knee Society Skoru kullanıldı. Genel fonksiyonel sonuçlar Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) fonksiyonel skalasına göre belirlendi. (Tablo 3). Ortalama MSTS fonksiyonel sonuçları kemik transportu ile rekonstrükte edilenlerde 77.3 (2 mükemmel, 3 iyi sonuç), otogreftle rekonstrüksiyon uygulananlarda 74.5 (5 mükemmel, 9 iyi, 4 orta sonuç) olarak değerlendirildi. Tüm serinin ortalama MSTS skoru 75.1 olarak bulundu. Üst ekstremite fonksiyonlarının değerlendirilmesinde DASH (Disabilities of arm, Shoulder and Hand) skoru kullanıldı. Bu skala hastanın günlük aktivitelerini, sosyal durumunu, semptomlarını ve uyku durumunu değerlendirmekte olup mükemmel sonuç 1.0 iken, kötü sonuç 5.0 olarak değerlendirilir. Uyguladığımız üst ekstremite rekonstrüksiyonlarında ortalama DASH skoru; 2.29 (2.0-2.65) olarak bulundu. (Tablo 4) Alt ekstremite diz fonksiyonlarını değerlendirmek için Knee Society Skoru kullanıldı. Bu skala diz skoru ve fonksiyonel durum değerlendirmelerinin yer aldığı 2 bölümden oluşur ve ağrı, fleksiyon-ekstansiyon açıklığı, yürüme, merdiven çıkma, yardımcı ortez kullanımını sorgular. Diz çevresinde rekonstrüksiyon uyguladığımız olguların Knee Society Skalası'na göre ortalama diz skorları 72.4 (60-89) ve fonksiyon skorları ortalama 76.2 (65-91) olarak bulundu. (Tablo 5) DCP plak-vida ile fiksasyon yapılan Olgu 2'de meydana gelen topukta varus ve distalde kaynamama ile Olgu 3'de karşılaşılan kaynamama komplikasyonları ilizarov eksternal fiksatörüyle uygulanan kompresyon-distraksiyon manevraları ile çözüldü. (Resim 2) İlizarov eksternal fiksatörü kullanılan olgu 8'in takiplerinde gelişen varus açılanması, greft fraktürü ve kısalığa yönelik plak-vida ile fiksasyon ve epifizyodez uygulandı. (Resim 3) Olgu 11'deki kaynamama ve kısalık komplikasyonlarına yönelik ise intrameduller çivi ile artrodez uygulandı. 3 hastada pin dibi enfeksiyonu görüldü. Hepsi uygun antibiyoterapi ile tedavi edildi. Hiçbir hastada debritman gerektiren derin enfeksiyon gözlenmedi. (Resim 4)

TARTIŞMA

Ekstremite koruyucu cerrahide günümüzde uygulanan biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri arasında kemik doku mühendisliği, distraksiyon osteogenezisi ve vasküler/avasküler otogreftler yer alır. (6,7) Kemik doku mühendisliği ile ilgili deneysel çalışmalar devam ederken henüz etkin ve uzun takipli geniş seriler mevcut değildir. Geniş rezeksiyon kavramı radyodiagnostik alandaki gelişmelerle yerini gerektiği kadar rezeksiyon

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

kavramına bırakmıştır. Kaybedilen dokunun rekonstrüksiyonunun ne kadar zor olduğu düşünüldüğünde bu kavram önem kazanmaktadır. Cerrahi sınırların tespitinde ve özellikle meduller yayılımın belirlenmesinde; manyetik rezonans görüntüleme altın standart tetkikdir. (8) Vasküler otogreft rekonstrüksiyonlarında vasküler pedikülün değerlendirilmesinde multislice anjiyo-tomografi ve kemik sintigrafisi kullanılır. (8,9) Çalışmamızda vasküler pediküllü otogreft uygulamamızın kanlanmasının değerlendirilmesinde üç fazlı kemik sintigrafisi ve anjiyografiden yararlandık. Tümör rezeksiyonları sonrası endoprotez rekonstrüksiyonlarında büyüme ve aktivite ile protezin gevşemesi, periprostetik kırıklar, enfeksiyon ve ağrılı uzatma prosedürleri gibi problemlerle karşılaşılır. (10) Seçilmiş hastalarda distraksiyon osteogenezisi ile bu problemlerden kaçınılabilir. Shirai ve ark. (11) tümör rezeksiyonu uyguladıkları 31 hastalık serilerinde endoprotez ile distraksiyon osteogenezisi olgularını karşılaştırmışlar ve kısa vadede distraksiyon osteogenezisinin komplikasyonlarının fazlalığı ve zayıf fonksiyonel sonuçları nedeniyle dezavantajlı görülse bile, osteogenezis sürecinde komplikasyonlarda azalma görmüşler ve uzun vadede yaşam beklentisi yüksek olan hastalarda distraksiyon osteogenezisinin endoprostetik replasmana göre daha avantajlı olduğunu söylemişlerdir.

Tsuchiya ve ark. (12) distraksiyon osteogenezisinin büyüyen çocuklarda ve uzun dönem prognoz beklentisi olan hastalarda uygun tedavi şekli olduğunu bildirmişler, metastatik hastalarda ise fonksiyonel olarak erken düzelme sağlaması bakımından non-biyolojik yöntem olan endoprotez uygulamasını önermişlerdir. Lesensky ve ark. (13) 2017 yılında yaptıkları çalışmada distraksiyon osteogenezisinin büyük kemik defektlerinin yapılandırılmasında, ekstremite boy eşitsizliği gibi komplikasyonların çözümünde etkili bir yöntem olduğunu söylemişlerdir. Yang ve ark. distraksiyon osteogenezisinde en önemli başarısızlık nedeninin hasta uyumunun zorluğu olduğunu belirtmişler ve başarılı sonuç için hastaların yakın takip edilerek tedavinin tamamlanmasına yönelik tedbirlerin alınması gerektiğini belirtmişlerdir. (14) Dormans ve ark. 13 yaşında bir Ewing sarkom olgusunda 13 cm.lik defekt için kemik transportu uygulamış, takiplerinde otojen greftleme de kullanarak kaynama sağlamış ve hastanın MSTS fonksiyonel skorunu %80 olarak bildirmişlerdir. (15) Serimizde 3 osteosarkom ve 2 Ewing sarkom tanılı hastaya ilizarov eksternal fiksatörle kemik transportu yöntemini kullandık. Bu grupta ortalama MSTS skorumuz 77.3 idi. Distraksiyon osteogenezisi sonrası en fazla görülen komplikasyonlar; pin dibi enfeksiyonları, kaynamama, kırık, ROM kısıtlılığı ve kısalıktır. Olgularımızda en fazla pin dibi enfeksiyonlarıyla (%40) karşılaştık. Bu hastalarda cerrahi debritmana ya da tel çıkarımına ihtiyaç olmadı. Hedef noktada kaynama yetersizliği sorunu ile serimizdeki iki hastada karşılaştık. Ardışık kompresyon distraksiyon manevraları ile bir hastada 3, diğerinde ise 4 ayda yeterli kaynamaya ulaştık. Literatürdeki distraksiyon osteogenezisi serilerinde karşılaşılan komplikasyon farklılıklarının nedeni bu yöntemin yaş, uzatma miktarı, beslenme, sosyo-kültürel durum ve özellikle kemo/radyoterapi protokolleri gibi birçok değişkenden etkilenmesine bağlıdır. Friedlander ve ark. (16) ratlar üzerinde kısa dönem metotreksat ve doksorubisinin kemik üzerine etkisini incelemişler ve osteogenezisin baskılandığını bildirmişlerdir. Prevot ve ark. (17) kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını ancak tam durdurmadığını söylemişlerdir. Ozaki ve ark. (18) adjuvan kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını ve fiksatör kullanım süresini uzattığını belirtmişler, karşılaştıkları yüksek komplikasyon oranlarını kemoterapinin immunsupressif etkisine bağlamışlardır. Kemik transportu uyguladığımız ve kemoterapi alan hastaların 2

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tanesinde hedef noktada kaynama yetersizliği dışında direkt kemoterapinin etkisine bağlayacağımız ve tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek olumsuz etkiye rastlamadık. Literatürle uyumlu olarak adjuvan kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını düşünmekteyiz. Rezeke edilen kemiğin adjuvan sıvı nitrojene maruz bırakılıp ardından otogreft olarak kullanılması da biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinden biridir. Sıvı nitrojen etkili bir kriyojenik ajandır. (19,20) Rahman ve ark. (19) 28 hastalık serilerinde tümör rezeksiyonu sonrası kemiği sıvı nitrojende bekletmiş ve 2 hastada nüks gördüklerini bildirmişlerdir. Sağ femur diafiz Ewing sarkom tanılı hastamızda tümöral kemiğin rezeksiyonunu takiben adjuvan sıvı nitrojen kullandık. Otogreft literatürde önerildiği gibi 20 dakika sıvı nitrojende bırakıldıktan sonra 15 dakika saline solüsyonunda bekletilip uygulandı. Biyolojik rekonstrüksiyonlarda en sık kullanılan yöntem otogreft uygulamasıdır. Özellikle üst ekstremitede fonksiyonel rekonstrüksiyon sağlar. (21) Avasküler otogreftlerde kaynamama/gecikmiş kaynama ve yorgunluk kırıkları görülebilir. Enneking ve ark. (22) avasküler greftlerde kaynamama oranını %32 ve yorgunluk kırığı oranını 12 cm'den uzun greftlerde %58 olarak rapor etmişlerdir. Donati ve ark. (23) ise %49 kaynamama ve %27 yorgunluk kırığı oranları ile karşılaşmışlardır. Vasküler otogreftlerde ortalama kaynama süreleri değerlendirildiğinde Chen ve ark. (24), 14 hastanın 11'inde sorunsuz kaynama elde etmişlerdir. Serimizde avasküler greft uyguladığımız 17 hastanın 3 tanesinde kaynamama (%17.6) ve 1 tanesinde de (% 5.88) kırığa rastladık. Hastaların ortalama kaynama süresi 8 aydı. Uygulamalarımızda literatüre oranla daha az komplikasyonla karşılaşmamızın sebebini vaka sayımızın çok yüksek olmamasına, grefti rekonstrüksiyon safhasından hemen önce donör sahadan ayırmamıza dolayısıyla iskemi süresinin kısa olmasına ve hastaların yakın takibine bağlıyoruz. En sık karşılaşılan sorunlardan olan kaynamama probleminin hasta uyumsuzluğuna bağlı fizyolojik yüklenmelerin sağlanamaması ve uygulanan kemoterapi protokolü ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca tespit yönteminin önemli olduğunu, eksternal fiksatör kullanımının periosteal ve endosteal dolaşımın engellenmesi sorununu en aza indirgediğini düşünmekteyiz. Çocukluk çağı otogreft uygulamalarında donör saha morbiditeleri görülebilir. Gonzales ve ark. (25) 2 cm.den fazla fibula rezeke ettikleri ortalama 5.5 yaşındaki 23 hastanın %75'inde fibula başı migrasyonuna ve % 20'sinde tibia diafizinde valgus deformitesine rastlamışlar, 13 yaşından küçüklerde proflaktik sindesmoz tespitini önermişlerdir. Çalışmamızda 9 ve 13 yaşındaki iki hastada (olgu 3 ve 6) aynı seansta sindesmoz vidası ile distal fibulayı tespit ettik.

Tümör cerrahisinde tüm tedaviler olgunun prognozunu etkilemeyecek ve mevcut survisinde olguya en faydalı olacak şekilde düzenlenmelidir. Artroplasti hareketin korunması ve erken fonksiyonel restorasyon sağlayabilme gibi avantajlara sahip bir rekonstrüksiyon yöntemi olup, yaşlı yüksek gradeli tümörü olan, hayat beklentisi kısa olan hastalarda tartışmasız ilk seçenek yöntemdir. Henüz kemik gelişimi tamamlanmamış çocuklarda ve yaşam beklentisi uzun olan, tedaviye koopere olabilecek hastalarda tedavi sürecindeki zahmetlerine rağmen biyolojik rekonstrüksiyonun endoprotez uygulamasına göre daha avantajlı olduğu görüşündeyiz. Gelecekte distraksiyon osteogenezisinde kaynamayı hızlandırıcı, pin dibi enfeksiyonlarını önleyici, otogreft rekonstrüksiyonlarında da greft hipertrofisini ve kaynamayı arttırıcı, komplikasyonları azaltıcı non invaziv veya mini invaziv adjuvan tedavi protokollerinin bulunması ve klinik kullanıma girmesi ile; zamanın çok önemli olduğu tümör tedavisinde biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin yaygın kullanımının artacağı düşüncesindeyiz.

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çıkar Çatışması: Yok

Table 1. Kemik tümör rezeksiyonu sonrasında biyolojik rekonstrüksiyon uygulanan olguların karakteristikleri

OLGU NO	YAŞ/CİNS	TANI	ANATOMİK YERLEŞİM	TÜMÖR BOYUTU	TAKİP SÜRESİ	UYGULANAN TEDAVİ
1	14/E	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	14 cm	68 ay	Otogreftleme
2	24/K	Osteosarkom	Tibia distal	8 cm	78 ay	Otogreftleme
3	13/K	Osteosarkom	Femur distal	11 cm	45 ay	Otogreftleme
4	20/E	Osteosarkom	Humerus proksimal	9 cm	24 ay	Otogreftleme
5	15/K	Osteosarkom	Humerus proksimal	8 cm	30 ay	Otogreftleme
6	9/K	Ewing Sarkom	Humerus proksimal	14 cm	18 ay	Otogreftleme
7	26/K	Malign DHT	Radius distal	6 cm	22 ay	Otogreftleme
8	12/K	Ewing Sarkom	Femur diafiz	15 cm	54 ay	Otogreftleme
9	42/K	Kondrosarkom	İliak kanat	20 cm	48 ay	Otogreftleme
10	19/E	Fibrosarkom	Tibia distal	8 cm	32 ay	Otogreftleme
11	15/E	Osteosarkom	Femur distal	9 cm	46 ay	Otogreftleme
12	5/E	Ewing Sarkom	Tibia distal	8 cm	17 ay	Otogreftleme
13	23/E	Malign DHT	Tibia proksimal	3 cm	61 ay	Otogreftleme
14	17/E	Ewing Sarkom	Kalkaneus	3 cm	60 ay	Otogreftleme
15	41/K	Kondrosarkom	Ulna distal	2 cm	63 ay	Otogreftleme
16	14/E	Ewing Sarkom	Klavikula	6 cm	27 ay	Otogreftleme
17	35/E	Ewing Sarkom	Fibula distal	6 cm	26 ay	Otogreftleme
18	12/K	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	6 cm	10 ay	Otogreftleme
19	Şahin can	Ewing Sarkom	Femur diafiz	12 cm	11 ay	Sıvı nitrojen
20	Çağdaş	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	6 cm	65 ay	Distraksiyon osteogenezisi
21	7/K	Osteosarkom	Tibia distal	3 cm	49 ay	Distraksiyon osteogenezisi
22	14/E	Osteosarkom	Tibia distal	6 cm	30 ay	Distraksiyon osteogenezisi
23	30/E	Osteosarkom	Tibia proksimal	6 cm	64 ay	Distraksiyon osteogenezisi
24	10/E	Ewing Sarkom	Femur diafiz	3 cm	47 ay	Distraksiyon osteogenezisi

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Otogreft rekonstrüksiyonu uygulanan olguların karakteristikleri

OLGU NO	OTOGREFT	VASKÜLER YAPISI	İSKELET DEFEKTİ	GREFT TİPİ	OSTEOSENTEZ TİPİ
1	Fibula	Avasküler	16 cm	Segmenter	Sirküler EF
2	Fibula	Avasküler	10 cm	Osteoartiküler	Plak-vida, Sirküler Ef
3	Fibula	Avasküler	13 cm	Segmenter	Plak-vida, K teli, Sirküler Ef
4	Fibula	Vasküler	11 cm	Segmenter	Plak-vida
5	Fibula	Avasküler	10 cm	Segmenter	Plak-vida
6	Fibula	Avasküler	16 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
7	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
8	Fibula	Avasküler	17 cm	Segmenter	Plak-vida, Sirküler Ef
9	Fibula	Avasküler	22 cm	Segmenter	Plak-vida, K teli
10	İliak kanat, tibia ant.korteks	Avasküler	10 cm	Segmenter	Sirküler EF
11	Fibula	Avasküler	11 cm	Segmenter	Sirküler EF
12	Fibula	Avasküler	10 cm	Segmenter	Plak-vida
13	İliak kanat	Avasküler	5 cm	Segmenter	Plak-vida
14	İliak kanat	Avasküler	5 cm	Segmenter	Plak-vida
15	İliak kanat	Avasküler	4 cm	Segmenter	Plak-vida
16	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida, K teli
17	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
18	Fibula	Avasküler	9 cm	Segmenter	Plak-vida

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3

OLGU NO	REKONSTRÜKSİYON YÖNTEMİ	MSTS FONKSİYONEL SKORU	KOMPLİKASYON	UYGULANAN TEDAVİ
1	Otogreft	86.6	-	
2	Otogreft	73.3	Topukta varus, kaynamama	İlizarov sirküler fiksatör ile korreksiyon
3	Otogreft	73,3	Kaynamama	Geçici epifizyodez, İlizarov sirküler fiksatör ile korreksiyon
4	Otogreft	73,3	-	
5	Otogreft	83.3	-	
6	Otogreft	76.6	-	
7	Otogreft	80	-	
8	Otogreft	66.6	Varus açılanması, greft fraktürü,kısalık (5 cm)	Plak-vida ile fiksasyon, epifizyodez
9	Otogreft	66.6	-	
10	Otogreft	66.6	-	
11	Otogreft	63.3	Pindibi enf. kaynamama,kısalık (7 cm)	Antibiyoterapi, IM çivi ile artrodez
12	Otogreft	73.3	-	
13	Otogreft	73.3	-	
14	Otogreft	86.6	-	
15	Otogreft	73.3	-	
16	Otogreft	80	-	
17	Otogreft	73,3	-	
18	Otogreft	73.3	-	
19	Sıvı nitrojen	73.3	-	
20	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	-	
21	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	Pindibi enf. Kaynama yetersizliği	Antibiyoterapi, ardışık kompresyon-distraksiyon manevraları
22	Distraksiyon Osteogenezisi	80	-	
23	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	Pindibi enf.,kaynama yetersizliği	Antibiyoterapi, ardışık kompresyon-distraksiyon manevraları
24	Distraksiyon Osteogenezisi	86.6	-	

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 4. Üst ekstremite rekonstrüksiyonu yapılan olguların fonksiyonel değerlendirilmesi

OLGU NO	ANATOMİK YERLEŞİM	REKONSTRÜKSİYON	DASH SKORU
4	Humerus proksimal	Vasküler segmenter fibula	2.3
5	Humerus proksimal	Avasküler segmenter fibula	2.0
6	Humerus proksimal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.50
7	Radius distal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.30
15	Ulna distal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.65
16	Klavikula	Avasküler osteoartiküler fibula	2.0
ORT.			2.29

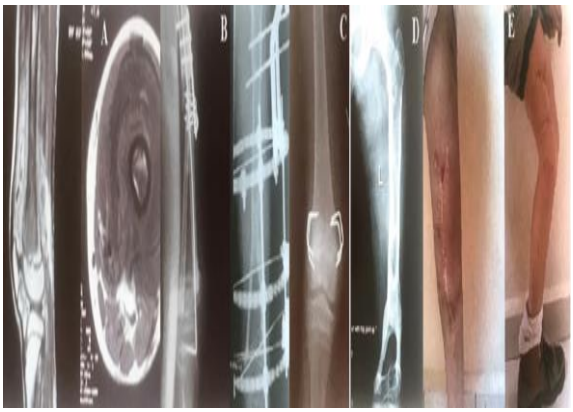
Tablo 5. Diz çevresi rekonstrüksiyonların fonksiyonel değerlendirilmesi

OLGU NO	ANATOMİK YERLEŞİM	REKONSTRÜKSİYON	KNEE SOCIETY DİZ SKORU	KNEE SOCIETY FONKSİYONEL SKORU
1	Tibia proksimal	Avasküler segmenter fibula	74	78
3	Femur distal	Avasküler segmenter fibula	70	74
11	Femur distal	Avasküler osteoartiküler fibula	60	65
13	Tibia proksimal	Avasküler iliak otogreft	70	74
18	Tibia proksimal	Avasküler segmenter fibula	89	91
20	Tibia proksimal	Distraksiyon Osteogenezisi	74	78
23	Tibia proksimal	Distraksiyon Osteogenezisi	70	74
ORT.			72.4	76.2

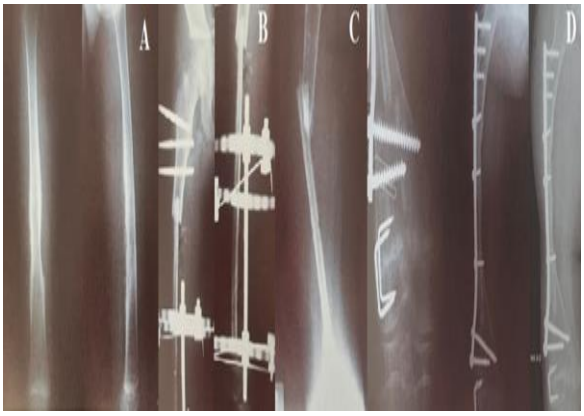
Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: Valgus deformitesini ve ayak bilek lateral instabilitesini önlemek için donör sahada distal tibiofibuler eklemin sindesmoz vidası ile tespiti



Resim 2 A: Sol femur distalde osteosarkom, **B:** Avasküler segmenter otogreftle plak-vida fiksasyonu nonunion, **C:** Sirküler eksternal fiksatör ile revizyon ve ekstremite uzunluk farkını korumak için karşı tarafa geçici epifizyodez uygulaması, **D:** 35.ay direk grafi **E:** 35.ay knee society diz skoru 70, fonksiyonel skoru 74. (Olgu 3)



Resim 3 A: Sağ femur diafiz Ewing sarkom, **B:** Hibrit sirküler eksternal fiksatör yardımıyla avasküler segmenter fibuler otogreftle rekonstrüksiyon, **C:** İlizarov çıkarımı sonrası proksimal osteotomi hattından fraktür, **D:** Plak vida ile fiksasyon ve epifizyodez sonrası geç dönem (36.ay) takip grafisi (Olgu 8).



Resim 4 A: Sağ tibia distalde osteosarkom, tümör rezeksiyonu ve ilizarov sirküler eksternal fiksatör yardımıyla segment kaydırma ile biyolojik rekonstrüksiyon uygulaması 10. Gün direk grafi **B:** 1.ay **C:** 3. Ay, **D**: 6.ay, **E:** 24.ay, **F:** 30.ay takip direk grafileri, **G:** Pin dibi enfeksiyonu ardından antibiyoterapi tedavisi sonrası klinik görünüm. MSTS skoru 73.3. (Olgu 21)

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

REFERENCES

1. Erler K, Demiralp B, Ozdemir MT, Başbozkurt M. Successful results of total femoral resection and prosthetic replacement in two patients. Acta Orthop Traumatol Turc 2004; 38:79-84.
2. Damron TA. Endoprosthetic replacement following limb-sparing resection for bone sarcoma. Semin Surg Oncol 1997; 13:3-10
3. Diefenbeck M,Wagner F, Kirschner MH, Nerlich A, Muckley T, Hofmann GO. Outcome of allogenic vascularised knee transplants. Transpl Int 2007; 20:410-18
4. Krieg AH, Davidson AW, Stalley PD. Intercalary femoral reconstruction with extracorporeal irradiated autogenous bone graft in limb-salvage surgery. J Bone Joint Surg Br 2007;89:366-71
5. Futani H, Minamizaki T, Nishimoto Y, Abe S, Yabe H. Longterm follow-up after limb salvage in skeletally immature children with a primary malignant tımor of the distal end of the femur. J.Bone Joint Surg Am 2006; 88:595-603
6. Lejman T, Kowalczyk B. Biological methods in the recosntruction of massive bone defects after local resection of bone tumors in children. Orthop Traumatol Rehab 2005; 505-13
7. Stein H, Cordey J, Perren SM. Segment transport fort he biological reconstruction of bone defects. An overview. Injury 1993; 24 Suppl.2:2024
8. Mori T, Fujii M, Akisue T, Yamamoto T, Kurosaka M, Sugimura K. Three-dimensional images of contrast-enchaned MDCT for preoperative assessment of musculoskeletal masses: comparison with MRI and plain radiographs. Radiat Med 2005; 23:398-406
9. Sumikawa H, Johkoh T, Koyama M, Kozuka T, Ikemoto M, et al. Image quality of high-resolution CT with 16-channel multidetector-row CT: comparison between helical scan and conventional step-shoot scan. Radiat Med 2005; 23:539-44
10. Skaliczki G, Antal I, Kiss J, Szalay K, Skaliczki J, Szendröi M. *Functional outcome and life* quality after endoprosthetic reconstruction following malignant tumours around the knee. International orthopaedics (SICOT) 2005; 29:174-78
11. Shirai T, Tsuchiya H, Yamamoto N, Sakurakichi K, Tomita K. *Successful management* of complications from distraction osteogenesis after osteosarcoma resection: a case report. J Orthop Sci 2004; 9:638-42
12. Tsuchiya H, tomita K, Minematsu K, Mori Y, Kitano S. *Limb salvage using* distraction osteogenesis. A classification of the technique. British editorial Society of Bone and Joint Surgery 1997; 79B403-11
13. Lesensky J, Prince DE. *Distraction osteogenesis reconstruction* of *large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls* and *benefits. Eur J Orthop Surg Traumatol 2017; 27:715-27*
14. Yang Z, Jin L, Tao H, Yang D. Reconstruction of large tibial bone defects following osteosarcoma resection using bone transport distraction: A report of two cases. Oncol Lett 2016; 12:1445-47
15. Dormans JP, Ofluoglu Ö, Erol B, Moroz L, Davidson RS. Case report: *Reconstruction of an intercalary* defect with bone transport after resection of Ewing's sarcoma. Clin Orthop Relat Res 2005; 434:258-64
16. Friedlander GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone: *Short-term methotrexate and* doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. J Bone Joint Surg 1984; 66:602-7
17. Prevot J, Poncelet T, Lemelle JL, Lascombes P. *Etude* de l'*osteogenese* en distraction sur un organisme animal soumis a une chimiotherapie anti-cancereuse. Chir Ped 1988; 29: 226-30.
18. Ozaki T, Nakatsuka Y, kunisada T, KAwai A, Naito N, Inoue H. *High complication rate* of reconstruction using Ilizarov bone transport method in patients with bone sarcomas. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 118:136-39.
19. Rahman MA, Bassiony A, Shalaby H. Reimplantation of the resected tumour-bearing segment after recycling using liquid nitrogen for osteosarcoma. Int Orthop 2009; 33:1365-370
20. Shinmura K, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Hayashi H. Implantation of Liquid Nitrogen Frozen Tumor Tissue after Posterior Decompression and Stabilization for Metastatic Spinal Tumors. Asian Spine J 2015; 9:869-75.
21. Zaretski A, Amir A, Meller I, Leshem D, Kollender Y, Barnea Y. et al. Free fibula long bone *reconstruction* in orthopedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. Plast. Reconstr. Surg 2004; 113:1989-2000.
22. Enneking WF, Eady JL, Burchardt H. Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. J Bone Joint Surg 1980; 62A:1039
23. Donati D, Di Liddo M, Manfrini M. Massive bone allograft reconstruction in high grade osteosarcoma. Clin Orthop 2000; 377:186-94
24. Chen MC, Disa JJ, Lee HY, Mehrara BJ. *Reconstruction of extremity* long bone defects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: A 10-Year Review. Plast Reconstr Surg 2007; 119:915-24.
25. *Gonzalez-Herranz P, Del Rio A, Burgos J, Lopez-Mondejar A, Rapariz JM. Valgus deformity* after fibular resection in children. *J Pediatr* Orthop 2003; 23:55-59.

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Preoperative, intraoperative approachs in ovarian mature cystic teratomas: analysis of 96 cases

Over matür kistik teratomlarında preoperatif, intraoperatif yaklaşımlar: 96 olgunun analizi

Funda Atalay

SBÜ Dr. AY Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi:13.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.30592

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Matür kistik teratom olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi
YÖNTEM ve GEREÇLER: SBÜ Dr.AY. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları kliniğinde opere edilen ve histopatolojik olarak ovaryan matür kistik teratom tanısı alan toplam 96 olgu retrospektif olarak analiz edildi.
BULGULAR: Olguların yaş ortalaması 33,84±13,16, bilateralite oranı %9,4, torsiyon görülme oranı %10,4 idi, ortalama tümör boyutu 7,67±3,81cm (2-21 cm) idi. CA 125 olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu. Tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgularda torsiyon, bilateralite ve tümör boyutlarında anlamlı yükseklik gözlenmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Tümör belirteçlerinin tümör özelliklerinden bilateralite, torsiyon ve tümör boyutu üzerine etkisi gözlenmedi.
Anahtar Kelimeler: over, matür kistik teratom, ultrasonografi, tümör belirteçler

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study is to evaluate tumor characteristics, tumor markers, preoperative, intraoperative approach in ovarian mature cystic teratomas. retrospectively.
METHODS: A total 96 cases operated in Gynecology Deparment of SBU Dr.AY Ankara Oncology Education and Research Hospital and diagnosed as ovarian mature cystic teratomas were evaluated, retrospectively.
RESULTS: The mean age was 33,84±13,16, bilaterality range was %9,4, torsion rate was %10,4 and the mean tumor diameter was 7,67±3,81cm (2-21 cm). Ca125 levels were high above the cut-off value 10,6% of cases and Ca 19-9 levels were high above the cut-off value in 27%. There were no high rates of torsion, bilateralty and tumor size in cases with high levels of tumor markers.
DISCUSSION AND CONCLUSION: There were no correlation between high levels of tumor markers and torsion, bilaterality and tumor size.
Keywords: ovary, mature cystic teratoma, ultrasonography, tumor markers

GİRİŞ

Matür kistik teratomlar (MKT) overin en sık görülen germ hücreli tümörleridir, embriyonal olarak overin üç germ tabakasının farklılaşmasıyla oluşmakta ve bu üç germ tabakasından da dokular (sebase, kıl, diş, kemik vb.) içermektedir. Tüm over tümörleri arasında görülme sıklığı %10-20 arasında değişmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda ise (20-40 yaş) en sık görülen over tümörüdür (%45-70) (1,2). MKT'lar rutin pelvik muayene sırasında tanı alabileceği gibi ağrı, torsiyon, rüptür gibi akut batın bulgularıyla da karşılaşılabilir (3). Malign transformasyon nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur, 45 yaş üzeri ve 10 cm'den büyük tümörlerde akılda tutulmalıdır (4.5). Tanı klinik bulgular,

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ultrasonografi (USG) ve/veya diğer görüntüleme yöntemlerine (magnetik rezonans MR, bilgisayarlı tomografi BT) dayanır. Tipik ultrasonografik görüntüleriyle diğer over tümörlerinden ayırt edilmeye çalışılır (6,7,8,). Ayrıca son yıllarda tümör belirteçlerinden özellikle Ca 19-9'un MKT tanısının konmasında, preoperatif dönemde özellikle yapılacak cerrahinin planlanmasındaki rolü ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (9,10). Üreme çağındaki kadınlarda yüksek oranda görüldüğü için cerrahi tedavide fertilitenin korunması önem arz etmektedir burdan yola çıkarak MKT'ların tedavisinde laparoskopik cerrahi açık cerrahiye tercih edilir olmuştur (11). Bu çalışmada MKT olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu konudaki günlük pratiğin, deneyimin literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2010-2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları kliniğinde tedavi edilen 96 ovaryan matür kistik teratom olgusunun verileri retrospektif olarak analiz edildi. Olguların yaş, preoperatif görüntüleme (USG, MR, BT), görüntüleme bulguları (boyut, bilateralite, torsiyon), tümör belirteçleri (Ca125, Ca19,9), yapılan cerrahi işlem (kistektomi, salpingoooferektomi, histerektomi) ve patoloji sonuçları arşiv kayıtlarından alınarak kaydedildi. Yapılan çalışmada görüntülemede MKT tanısı, raporlarda MKT/ dermoid kist tanı olarak rapor edilmesi durumunda kabul edildi. Tümör boyutu olarak en büyük çap cm olarak alındı. CA 125 <35 U/ml, Ca 19-9 <39 U/ml değerleri normal olarak kabul edildi. Elde edilen bulguların (kist boyutu, bilateralite varlığı, torsiyon varlığı, Ca 125 ve Ca19-9 düzeyleri, Ca 125 ve Ca19-9 düzeylerine göre bilateralite ve torsiyon varlığı ve tümör boyutu) istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 15 programı kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 33,84±13,16, bilateralite oranı %9,4, torsiyon görülme oranı %10,4 idi, ortalama tümör boyutu 7,67±3,81cm (2-21 cm) idi. Tümör belirteçlerinden Ca 125, 85 olguda, Ca 19-9 ise 74 olguda bakılmış olup, CA 125 olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu (Tablo1). 51 olgu kistektomi,29 olgu unilateral salpingoooferektomi, 16 olgu ise total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi ile tedavi edildi (Tablo2). Ca 125 'in 35 U/ml'nin üzerinde bulunduğu 9 hastadan 1 tanesinde torsiyon, 1 tanesinde bilateral tümör tespit edildi. Ca 125 yüksekliği tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde 10 cm kriter olarak alındığında 9 hastanın 2'sinde tümör boyutunun 10 cm üzerinde olduğu görüldü. Bu kriterler Ca 19-9 yüksek olan 20 hasta açısından değerlendirildiğinde torsiyon 2, bilateralite 3 hastada pozitif bulunurken 4 hastada tümör boyutu 10 cm üzerindeydi(Tablo3). Çalışmada 86 hastanın görüntüleme raporlarına ulaşıldı. Bu hastalardan 44'ü (%51,2) yalnız USG, 42'si (48,8) ise USG 'ye ek olarak MR veya BT ile değerlendirilmişti. Görüntüleme raporlarına ulaşılan hastalardan %65,11'ine (56/86) görüntüleme ile MKT tanısı konulmuş olup yalnız USG yapılan hastalarda bu oran %40, 9 (18/44) iken USG + MR veya BT ile değerlendirilen hastalarda %90,47 (38/42) oranında MKT tanısının raporlandığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada matür kistik teratom olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri retrospektif olarak değerlendirilmiş

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ve konudaki günlük pratik, deneyim literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Matür kistik teratomlar üreme çağında en sık karşılaşılan benign tümörlerdir (1,2). Bu çalışmada ortalama görülme yaşı 33,84±13,16 ile literatürle uyumluydu. MKTlerin preoperatif değerlendirilmesinde görüntüleme, özellikle ultrasonografi tanıda yardımcıdır. Ultrasonografide MKT için tanımlanmış tipik radyolojik bulgular mevcuttur (6,12). Yine MR ve BT yağ dokusu açısından daha spesifik olduğundan ve MKTlerdeki yoğun sebasöz içerikten dolayı tanı şansını yükseltmektedir (7,8). Kahraman ve ark. çalışmalarında vakaların 2/3'ünde ultrasonografi ve histopatolojik tanının uyumlu olduğunu göstermişler (13). Mevcut çalışmada yalnız USG ile %40, USG + MR/ BT ile ise %90,47 oranında MKT tanısı doğrulanmıştır. Preoperatif adneksiyal kitlesi olan hastaların değerlendirilmesinde en önemli husus malignite varlığının tespiti ve buna göre yapılacak cerrahi girişimin planlanmasıdır. Malignitenin preoperatif değerlendirilmesinde tümör belirteçleri önemli rol almaktadır. Yapılan çalışmalar MKT olgularında tümör belirteçlerinin tanısal değerinin düşük olduğunu göstermektedir (13,14). Ca 125 over tümörlerinin tanısında en sık kullanılan tümör belirtecidir. MKTlarda Ca125 değerleri %12,7-%24 oranında yüksek bulunmuştur (9,10, 15,16). Dede ve ark çalışmalarında Ca 125 düzeyleri %25 olguda, Güzin ve ark.ise %16,7 olguda yüksek bulunmuştur (17,18). Ca 19-9 MKT'larda en çok çalışılan diğer bir tümör belirtecidir. Ca19-9'un MKTlarda respiratuar glandlar ve mukozadan üretildiği öngörülmüş ve %50'ye varan oranlarda MKT olgularında yüksek bulunduğu literatürde belirtilmiştir (10, 15,17,19). Mevcut çalışmada CA 125 değerleri olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu. Ca125 ve Ca19-9 değerlerinin MKTlarda yüksek bulunması dışında, bu belirteçlerin yüksekliği ile tümör boyutu, bilateralite ve torsiyon gibi bazı tümör özellikleri arasında korelasyon bulunduğuna yönelik sonuçları birbiriyle çelişen bazı çalışmalar mevcuttur(10,13,14). Dede ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek Ca19-9 ve Ca125 değerleri ile bilateralite arasında ilişki olduğu bildirilmiş ancak Üstünyurt ve ark. çalışmalarında Ca19-9 düzeyi yüksekliği ile bilateralite arasında ilişki bulamamışlardı (14,17) Üstünyurt ve ark.ile Güzin ve ark. çalışmalarında yüksek Ca19-9 düzeyi ile sadece tümör ortalama çapı arasında korelasyon tespit edilmiş, bilateralite ile ilişki saptanmamıştır (14,18). Bu konudaki diğer bir çalışmada Yeşilyurt ve ark 26-35 yaş arasındaki hastalarda Ca19-9 yüksekliği ile tümör boyutu arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (10). Bu çalışmada ise tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgularda torsiyon, bilateralite ve tümör boyutlarında anlamlı yükseklik gözlenmedi.

Matür kistik teratomların tedavisinde yaş ve fertilite arzusu uygulanacak cerrahinin belirlenmesinde en önemli faktörlerdir (1-,3). MKTlar en sık üreme çağında, çoğunlukla 20-30'lu yaşlarda karşımıza çıktığından tedavi olabildiğince konservatif ve fertiliteyi koruyucu yönde olmalıdır. Geçmiş yıllarda MKTların tedavisinde laparatomi ile ooferektomi veya USO standart yaklaşım iken, günümüzde laparaskopik kistektomi sıklıkla tercih edilen yöntemdir (11). Cerrahinin hangi yolla yapılacağı operatörün tecrübesi, tümör boyutu, hastanın menopozal durumu, ek cerrahi gerektirebilecek patolojilerin varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Kliniğimizde standart cerrahi yöntem olarak laparatomi tercih edilmektedir, bu nedenle tüm olgularda açık cerrahi uygulanmış ancak hastaların yaşı, fertilite arzusu, menopoz durumu ve ek patolojileri dikkate alınarak fertilitenin korunmasına dikkat edilmiş, olguların %83,3'ünde fertilite korunmuş, 51 olgu kistektomi ile tedavi edilmiştir.

Matür kistik teratomlarda görülen komplikasyonlar torsiyon, rüptür, enfeksiyon ve malign transformasyon olarak tanımlanmıştır. Torsiyon %3-16 ile en sık

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

görülen komplikasyondur (1,3,11,20). Bu çalışmada torsiyon gürülme sıklığı %10,4 ile literatürle uyum göstermektedir. Çalışmamızda rüptür ve enfeksiyon rapor edilmemiştir. Nadir görülmekle birlikte en önemli komplikasyon malign transformasyondur. En sık görülen tipi yassı hücreli karsinomdur. Malign transformasyon ile tümör belirteçleri arasında bir korelasyon gösterilememiş olmakla birlikte %70'den fazla olguda Ca125 veya Ca19-9 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5,13). Bizim çalışmamızda tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgular da dahil olmak üzere takip süresince malign transformasyon görülmedi.

Sonuç olarak MKTlar üreme çağında en sık görülen benign over tümörlerdir. Preoperatif USG+MR/BT ile olguların büyük bir çoğunluğunda tanı öngörülebilmektedir. Preoperatif bakılan tümör belirteçlerinin tanısal değeri düşüktür, bununla birlikte Ca19-9 değerleri olguların yarısından çoğunda yüksek bulunmaktadır. Preoperatif tanısal değeri olmamakla birlikte malign over tümörlerinden ayırt etmek ve yapılacak cerrahi girişimi planlamak için tümör belirteçleri bakılmalıdır. Üreme çağında görülme sıklığı yüksek olduğundan minimal invaziv cerrahi girişimle tedavi edilmeli, tedavi planlanırken hastanın yaşı, fertilite arzusu ve eşlik eden ek patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Table 1. Olguların klinik özellikleri

	(n=96)
Yaş (yıl)[a]	**33,84±13,16(15-77)**
Tümör boyutu (cm)[a]	**7,67±3,81**
Bilateralite[b]	**9((9,4)**
Torsiyon[b]	**10(10,4)**
Ca125 bakılan hasta	**85(88,5)**
Ca19-9 bakılan hasta	**74(77,1)**
Yüksek Ca125[b]	**9(10,6)**
Yüksek Ca19-9[b]	**20(27)**
Görüntüleme yapılan hasta[b]	**86(89;6)**
USG[b]	44(51,2)
USG+MR/BT[b]	42(48,8)

[a]Ortalama±standart sapma (min-max)
[b]Sayı (yüzde)

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Olguların operatif özellikleri

Cerrahi tipi	
Kistektomi	51(53,1)
USO[a]	29(30,2)
TAH+BSO[b]	16(16,7)
İntraoperatif frozen	**53(55,2)**

[a]unilateral salpingoooferektomi
[b]total abdominal histerektomi bilateral salpingoooferektomi

Tablo 3. Yüksek Ca125 ve Ca19-9 düzeyleri ile tümör özelliklerinin değerlendirilmesi

	Yüksek Ca125(>35U/ml)(n=9)	**Yüksek Ca19-9(>39U/ml)(n=20)**
Tümör boyutu(cm)		
<10	7(77,8)	4(20)
>10	2(22,2)	16(80)
Lateralite		
Unilateral	8(88,9)	17(85)
Bilateral	18(11,1)	3(15)
Torsiyon		
Var	1(11,1)	2(10)
Yok	8(88,9)	18(90)

Değerler sayı ile birlikte yüzde olarak verilmiştir

REFERENCES

1. Pathore R, sharma S, Arora d. Clinicopathological evaluation of 223 Cases of Mature Cysyic Teratoma, Ovary:25-Year Experience in a Single Tertiary Care Centre in India. J Clin and Diag Res. 2017;11(49:1-14.

2. Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary:case series fron one institution over 34 years. Eur J Obstet Gynecol. 2000; 8882): 153-57

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

3. Commerci JT, Licciardi F, Bergh PA et al. Mature cystic teratoma: a clinicapathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. Obstet Gynecol. 1994; 84(1)22-28
4. Hackethal A, Bregmann D, Bohlman MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. Lancet Oncol. 2008; 9: 1173-80(18).
5. Oranratanaphan S, Khemapech N. Characteristics and treatment outcomes of patients with malign transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: experience at a single institution. Asian Pas J Cancer Prev. 2013;14(8): 4693-97.
6. Patel Md, Feldstein VA, Lipson SD, Chen DC, Filly RA. Cysyic teratoma of the ovary: diagnostic value of sonography. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171: 1061-65(8
7. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, et al. Cysyic teratoma of the ovary: CT detection. Radiology. 1989; 171: 697-01)11
8. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA. Fat suppression techniques in MR imaging of mature ovarian teratomas: comparson with CT. Eur J Radiol. 1993; 17: 117-21(12
9. Coşkun A, Kiran G, Özdemir O. Ca19-9 can be a useful tumor marker in ovarian dermoid cysts. Clin Exp Obstet Gynecol. 2008; 35: 137-9
10. Yeşilyurt H, Seçkin B, Aktulay A, Ozyer S. Age-stratified analysis of tumor markers and tumor characteristics in adolescents and young women with mature cystic teratomas. J Chinese Med Ass. 2017; 1-6.
11. Özer A, Kıran H. Analysis of the factors determining the type of surgical procedure in mature cystic teratomas. Ginokologica Polska. 2017; 88(3): 134-37
12. Hertzberg BS, Kliewer MA. Sonography of benign cystic teratoma of the ovary: pitfalls in diagnosis. AJR Am J Roentgenol. 1996;167;1217-33
13. Kahraman K, Tülek F, Taşkın S, Tolunay E, Dökmeci F. Overyan matür kistik teratomlar: 83 olgunun analizi. Türk Onkoloji Dergisi. 2010; 4: 97-102
14. Üstünyurt E, Güngör T, İskender C, Üstünyurt BO, Ümit B, Mollamahmutoğlu L. Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. Arch Gynecol Obstet. 2009; 279: 145-47(13
15. Frimer M, Seagle BI, Chudnoff S, Goldberg GL, Shabi S. Role of elevated cancer antigen 19-9 in women with mature cystic teratoma. Reprod Sci. 2014. 21: 1307-11
16. Kawai M, Kano T, Kikkawa F et al. Seven tumor markers in benign and malign germ cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol.1992; 45: 248-53.
17. Dede M, Güngör S, Yenen C, Alanbay İ, Duru NK, Haşimi A. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. Int J Gynecol Cancer. 2006; 16(1): 189-93
18. Güzin K, Karaalp E, Gürgen O, Süer N, Öğütçüoğlu B, Örgül G. Ovaryan matür kistik teratom (dermoid kist) olgularında preoperatif tümör belirteçleri ve bu belirteçlerin ovaryan matür kistik teratomun boyutu ile korelasyonu. Türkiye Klinikleri Gynecol Obstet. 2012; 22(4): 216-9
19. Atabekoğlu C, Bozacı EA, Tezcan S. Elevated carbohydrate antigen 19-9 in a dermoid cyst. Int J Gynecol Obstet. 2005;91: 262-3
20. Ayhan A, Aksu T, Develioğlu O, Tuncer ZS, Ayhan A. Complications and bilaterality of mature ovarian teratomas (clinicopathological evaluation of 286 cases). Aust Nz J Obstet Gynaecol. 1991;31(1): 83-5

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Patient Positining with Laser Based Body Surface Guided System and Intra-Fraction Motion Detection

Lazer Tabanlı Vücut Yüzeyi Tarama Sistemi ile Hasta Pozisyonlaması ve Intra-fraction Hareket Takibi

Bora Taş, İsmail Faruk Durmuş

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:15.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.68552

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sunulan çalışmada, vücut yüzeyi tarama sistemi kullanılarak akciğer ve meme kanseri hastalarının pozisyonlanması gerçekleştirildi. CBCT çekim sonuçları 12 hasta için 200 fraksiyon süresince karşılaştırıldı ve tedavi esnasında intra-fraction hasta hareketleri incelendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 3.0 mm kesit aralıklı CT görüntüleri kullanılarak akciğer hastalarının radyoterapi tedavi planlaması VMAT, meme kanseri hastalarının ise IMRT yöntemi ile gerçekleştirildi. Referans görüntüler ile 200 fraksiyon süresince tedavi odasında hastaların pozisyonlanması C-RAD vücut yüzeyi tarama sistemi ile gerçekleştirilerek masa kaydırmaları yapıldı, ardından hastaların CBCT çekimleri gerçekleştirildi. Vücut yüzeyi takip sistemi ve CBCT sonucunda elde edilen korelasyon belirlendi. Tedavi esnasında hastaların vücut yüzeyi takip edilerek intra-fraction hareketleri her hasta için elde edildi.

BULGULAR: CBCT çekimi sonucunda elde edilen masa kaydırma değerleri 87 fraksiyonda 7 akciğer kanseri hastası için lateral yönde 0,22±0,08 cm, longitidunial yönde 0,28±0,08 cm ve vertikal yönde 0,30±0,10 cm olarak elde edildi. 5 Meme kanseri hastası için 113 fraksiyonda karşılaştırma sonucunda lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitidunial yönde 0,25±0,03 cm ve vertikal yönde 0,21±0,08 cm olarak elde edildi. Tedavi süresince 7 akciğer kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi 0-1dk. aralığında 0,7±0,4mm, 1-2dk. aralığında 1,5±0,5mm, 2-3dk. aralığında 2,4±0,7mm, 3-4dk. aralığında 3,1±0,6mm, 4-5dk. aralığında 3,7±0,9mm ve 5-6dk. aralığında 4,1±1,4mm olarak belirlendi.5 meme kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi ise 0-1dk. aralığında 0,6±0,1mm, 1-2dk. aralığında 1,6±0,2 mm, 2-3dk. aralığında 2,6±0,5mm, 3-4dk. aralığında 3,2±0,4mm, 4-5dk. aralığında 3,8±0,7mm, 5-6dk. aralığında 4,2±0,4mm ve 6-7dk. aralığında 4,4±0,7mm olarak elde edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akciğer ve meme kanseri hastalarının vücut yüzeyi tarama sistemi ile pozisyonlanması ve CBCT çekimi sonucu sonuçlarının 200 fraksiyon süresince karşılaştırılması ile ortalama 0,3cm'in altında farklılık elde edildi. Hastaların pozisyonlanması için iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımının azaltılmasında vücut yüzeyi taraması sisteminin kullanımının akciğer ve meme kanseri radyoterapisinde uygun olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Meme Ca, VMAT, CBCT

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we adjusted lung and breast cancer patient's positioning by using body surface scanning system. We compared CBCT scan's results deviation for 12 patients during 200 fractions and we investigated intra-fraction motion of patients.

METHODS: Lung cancer patient's radiotherapy treatment planning were performed with VMAT, breast cancer's patients with IMRT method while using 3,0 mm thickness CT slices. Couch shifts were performed while using C-RAD body surface scanning system during 200 fractions in the treatment room, then patient's CBCT scans were performed. We obtained body surface guided scanning system and CBCT scan correlation. Intra-fraction motion was obtained during treatment for each patient while using body surface guided.

RESULTS: Couch shift parameters were obtained in lateral direction 0,22±0,07cm, longitudinal direction 0,28±0,08cm and vertical direction 0,30±0,10cm during 87 fractions for 7 lung cancer patients. Correlation results were obtained in lateral direction 0,22±0,06 cm, longitidunial direction 0,25±0,03 cm and vertical direction 0,21±0,08 cm during 113 fractions for 5 breast cancer patients. We determined intra-fraction motion

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

0,7±0,4mm in 0-1min. interval, 1,5±0,5mm in 1-2min. interval, 2,4±0,7mm in 2-3min. interval, 3,1±0,6mm in 3-4min. interval, 3,8±0,7mm in 4-5min. interval and 4,1±1,4mm in 5-6min. interval for 7 lung cancer patients.We obtained intra-fraction motion 0,6±0,1mm in 0-1min. interval, 1,6±0,2mm in 1-2min. interval, 2,6±0,5mm in 2-3min. interval, 3,2±0,4mm in 3-4min. interval, 3,8±0,7mm in 4-5min. interval, 4,2±0,4mm in 5-6min. and 4,4±0,7mm in 6-7min. interval for 7 lung cancer patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Correlation between body surface guided system posioning and CBCT positioning were obtained an average less than 0.3cm for lung and breast cancer patients during 200 fractions. Reducing the ionisation radiation for patient positioning with body surface guided system were obtained feasible for lung and breast cancer radiotherapy.

Keywords: Breast Ca, VMAT, CBCT

GİRİŞ

Radyoterapi'nin altın kuralı; tanımlanmış bir hedef hacme belirlenmiş ideal dozu verirken, çevredeki sağlıklı dokuya olabildiğince az radyasyon vererek kür şansını arttırırken iyi bir yaşam kalitesini de beraberinde sağlamaktır [1]. Radyoterapi, kanser tedavisinde x-ışınları, gama ışınları, elektronlar ve yüklü parçacıklar gibi iyonize radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir [2,3]. Günümüzde bilimsel ve teknolojik gelişmeler ile tümörü tedavi ederken, normal dokuların radyasyonun olumsuz etkilerinden en iyi şekilde korunmasına olanak sağlamak amacıyla üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), görüntü eşliğinde radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT) olanağı sayesinde ise organ ve hasta hareketlerini de hesaba katarak, yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy, YART/IMRT), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), SRS (Stereotactic Radiation Surgery), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) gibi ileri radyoterapi tedavi teknikleri uygulanmaktadır. Uniform ışın demetleri ile yapılan tedavilerde, özellikle konkav tümörlerin istenildiği gibi ışınlanması 3BKRT ile pek mümkün olamamaktadır. Teknik olarak, tedavi planlarında her bir alan kendi içinde küçük alancıklara bölünerek ve radyasyon miktarları değiştirilerek ışınlandığında, uniform olmayan ışın demetleri elde edilir. Her bir alancık segment olarak isimlendirilir. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, çok yapraklı kolimatörler kullanılarak, Step and Shoot ve Dynamic (sliding windows) olmak üzere iki farklı yöntemle yapılır. YART tedavisinde her iki işlem yapılırken gantry ve kolimatör açısı sabittir. VMAT tedavi tekniğinde ise gantry açısı hareket halindeyken sliding windows tekniği ile çoklu yapraklar hareket ederek segmentler oluştururken ışınlama devam eder. Belirli gantry açı aralıklarında planlama doğrultusunda doz çıkışı çoklu yaprakların sürekli hareket halinde olarak çalışması ile meydana gelen tedaviye VMAT tedavisi denilir. Bu tedavi tam tur olabileceği gibi parsiyel olarak da uygulanabilir.

Meme kanserinde YART ve VMAT radyoterapi tekniği, tedavi edilen memede doz homojenitesini arttıran ve fiziksel kama filtre kullanılmamasından ötürü oluşan saçılma dozlarını azaltan bir yöntemdir aynı zamanda çevredeki normal dokularda toksisiteyi minimuma indirerek dozimetrik avantaj sağlamaktadır. Bu tekniklerden bir tanesi 3BKRT tekniğinde ki gibi tanjensiyel alanlar belirledikten sonra alt alanlar (field and field) oluşturup düz planlama tekniğiyle kama filtre kullanmaksızın homojen bir doz dağılımı elde edilmesi yöntemidir. Diğer bir teknik ise ters planlama algoritması kullanıp 5 ile 9 arasında değişen alanlar belirlenerek yapılan tedavi tekniğidir. Son zamanlar da VMAT RT tedavi tekniğini kullanıp parsiyel alan veya alanlar yardımıyla meme kanserinin radyoterapi tedavisi mümkündür. Hurmanks ve ark.[4] normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) modelinde kardiyak ve akciğer komplikasyonları göz önüne alındığında YART tedavisinde 3BKRT tedavisine göre kardiyak toksisitede azalma mevcutken, minimal bir etkinin akciğer için zatüre olasılığında mevcut olduğuna

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

değinmiştir.Hong ve ark.[5] YART tedavisi ile dozimetrik olarak yayınladıkları raporda 10 meme kanseri vakasında önemli ölçüde kardiyak arterde, iki akciğer hacmi toplamında ve etrafındaki sağlam dokularda doz düşüşünü belirlemişlerdir.

Akciğer kanserinin radyoterapi ile tedavisinde birincil tümöre ve nodal metastazlara doz verilirken özofagus, kalp, omuirilik dozları ve doz alan akciğer hacmi de dahil olmak üzere çevre dokuların toksisiteleri dikkate alınmalıdır. Akciğer kanseri tedavisinde YART ve VMAT radyoterapi tedavi teknikleri yaygın olarak kullanılan teknikler olup sağlam organ dozlarını 3BKRT tekniğine göre ciddi oranda azaltmaktadır ve hedef organ doz konformalitesinde belirgin iyileşmeler gerçekleştirebilmektedir. Murshed ve ark. [6] çalışmalarında 41 hastaya 3BKRT tekniği ile 63Gy vermişler. YART tekniği ile planlama yapıldığında akciğerin 10Gy ve 20Gy alan hacimlerinin aldığı dozlar azalmıştır. Aynı zamanda hedefin doz konformalitesi YART ile gelişmiş, kalp ve özofagus dozlarında da düşüş görülmüştür.

Hangi radyoterapi tedavi tekniği kullanılırsa kullanılsın, istenilen tedavi dozunun hedef hacme hassas ve doğru şekilde uygulanabilmesinde görüntü eşliğinde radyoterapinin (IGRT) büyük önemi vardır.

Çalışmamızda; iyonize olmayan lazer tabanlı vücut yüzeyi tarama sisteminin akciğer ve meme kanseri hastalarının tedavi odasında pozisyonlamasında ve tedavi esnasında oluşabilecek hareketlerin takibinde kullanılmasının uygunluğu incelenmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Siemens Biograph mCT® (Siemens, Germany) cihazında supin pozisyonda akciğer board'u ve meme board'u ile hastalar pozisyonlanarak 3,0 mm kesit aralıklı CT görüntüleri elde edildi ve akciğer kanseri hastalarının radyoterapi tedavi planlaması VMAT, meme kanser hastalarının ise YART yöntemi ile gerçekleştirildi. Lazer tabanlı vücut yüzeyi tarama sistemi Sentinel® ve Catalyst® (C-RAD, AB, Uppsala, Sweden) sistemleri (λ=450 nm) kullanılarak hastaların pozisyonlanmaları ve intra-fraction hareketleri gözlemlendi. Hastaların vücut yüzeyi dış konturları Monaco® 5.11 tedavi planlama sisteminden C-RAD server sistemine gönderilerek hasta pozisyonlanması için referans görüntüler her hasta için elde edildi. Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi tarama sistemine gönderilmiş referans görüntüler ile hastaların tedavi öncesinde 200 fraksiyon süresince Versa HD® lineer hızlandırıcı (Elekta AB, Stockholm, Sweden) tedavi cihazında pozisyonlanması Catalyst® vücut yüzeyi tarama sistemi ile gerçekleştirilerek gerekli masa kaydırmaları yapıldı (Resim 1.), ardından hastaların XVI® 5.0 IGRT sistemi ile CBCT çekimleri gerçekleştirildi. Vücut yüzeyi takip sistemi ve CBCT sonucunda elde edilen korelasyon 200 fraksiyon süresince akciğer ve meme kanseri hastaları için belirlendi. Tedavi esnasında hastaların vücut yüzeyi takip edilerek oluşan ortalama bağıl intra-fraction hareketleri her hasta için elde edildi.

BULGULAR

XVI® 5.0 IGRT sisteminde CBCT çekimi sonucunda elde edilen masa kaydırma değerleri 87 fraksiyonda 7 akciğer kanseri hastası için lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitudinal yönde 0,28±0,08 cm ve vertikal yönde 0,30±0,10 cm olarak elde edildi. Hasta pozisyonlama değerleri Tablo 1.'de mevcuttur.

5 Meme kanseri hastası için 113 fraksiyonda bu karşılaştırma sonucunda lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitidunial yönde 0,25±0,03 cm ve vertikal yönde 0,21±0,08 cm olarak elde edildi. Hasta pozisyonlama değerleri Tablo 2.'de mevcuttur.

Tedavi süresince 7 akciğer kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi 0-1 dk aralığında 0,70±0,4 mm, 1-2 dk aralığında 1,50±0,5 mm, 2-3 dk. Aralığında 2,40±0,7 mm, 3-4 dk. aralığında 3,10±0,6 mm, 4-5 dk.

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

aralığında 3,70±0,9 mm ve 5-6 dk. aralığında 4,10±1,4 mm olarak belirlendi. Akciğer kanseri hastalarının ortalama bağıl hareket değerleri Tablo 3.'de mevcuttur.

5 meme kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi ise 0-1 dk aralığında 0,55±0,1 mm, 1-2 dk aralığında 1,60±0,2 mm, 2-3 dk. Aralığında 2,60±0,5 mm, 3-4 dk. aralığında 3,20±0,4 mm, 4-5 dk. aralığında 3,80±0,7 mm, 5-6 dk. aralığında 4,20±0,4 mm ve 6-7 dk. aralığında 4,40±0,7 mm olarak belirlendi. Meme kanseri hastalarının ortalama bağıl hareket değerleri Tablo 4.'de mevcuttur.

TARTIŞMA

Akciğer ve meme kanseri hastalarına iyonlaştırıcı radyasyon dozu vermeksizin Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi taraması sistemi ile pozisyonlanması ile XVI® 5.0 CBCT pozisyonlanmasının karşılaştırılması sonucunda 200 fraksiyonda ortalama lateral yönde 0,22±0,07 cm, longitidunial yönde 0,27±0,06 cm ve vertikal yönde 0,25±0,10 cm olarak elde edildi. Michalski A. ve ark.[7] meme kanseri hastalarının radyoterapisinde 5,0 mm' nin altında intra-fraction hareketleri belirlemişdir ve sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumludur. Li ve ark. [8] akciğer kanseri SBRT tedavisinde CBCT çekimi ile intra-fraction hareketini 4,0 mm olarak tespit etmişlerdir, SBRT tedavisinde uygulanan yüksek dozlar tedavi süresini arttırmakta ve bu durum hasta hareketlerinin de artışına neden olabilmektedir, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumludur. Hastaların pozisyonlanması için iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımının azaltılmasında Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi taraması sisteminin kullanımının uygun olduğu tespit edildi. Hastaların intra-fraction hareketi göz önünde bulundurularak gerekli marjlar verilmesinde ve hareketin verilen marjları aştığı durumlarda vücut yüzeyi tarama sistemi ve/veya CBCT sistemi ile hastanın tekrar pozisyonlanması önerilmektedir.

Table 1. Akciğer CA hastalarında CBCT – Vücut Yüzeyi Takip Sistemi Korelasyonu

Hasta	Fraksiyon	Lateral yönde (cm)	Longitidunal yönde (cm)	Vertical yönde (cm)
1	10	0,38	0,20	0,24
2	11	0,24	0,27	0,30
3	14	0,18	0,40	0,48
4	5	0,13	0,14	0,39
5	12	0,24	0,29	0,20
6	16	0,18	0,31	0,25
7	19	0,20	0,26	0,29
Ort.±SD	**87**	**0,22±0,08**	**0,28±0,08**	**0,30±0,10**

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. Meme CA hastalarında CBCT – Vücut Yüzeyi Takip Sistemi Korelasyonu

Hasta	Fraksiyon	Lateral yönde (cm)	Longitidunal yönde (cm)	Vertical yönde (cm)
1	18	0,29	0,26	0,33
2	23	0,16	0,21	0,19
3	22	0,16	0,29	0,11
4	28	0,29	0,28	0,25
5	22	0,22	0,23	0,21
Ort.±SD	**113**	**0,22±0,06**	**0,25±0,03**	**0,21±0,08**

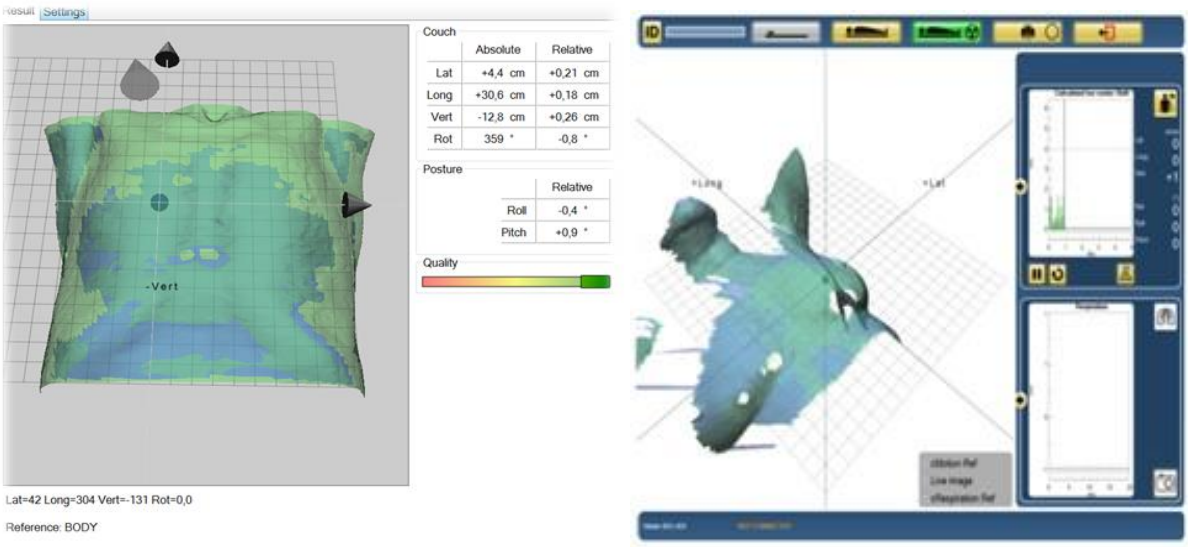
Tablo 3. Akciğer CA hastalarında Intra-fraction ortalama bağıl hareket değerleri

	Ortalama Bağıl Hareket (mm)					
Hasta	0-1 dk. Süresince	1-2 dk. süresince	2-3 dk. süresince	3-4 dk. süresince	4-5 dk. süresince	5-6 dk. süresince
1	0,5	1,5	2,5	3,5	4,0	-
2	0,5	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
3	0,5	0,5	1,0	2,0	2,0	2,5
4	1,5	2,0	3,5	4,0	4,5	5,5
5	1,0	2,0	2,5	3,5	4,5	5,0
6	0,5	1,5	2,5	3,0	3,5	-
7	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	-
Ort.±SD	**0,7±0,4**	**1,5±0,5**	**2,4±0,7**	**3,1±0,6**	**3,7±0,9**	**4,1±1,4**

Tablo 4. Meme CA hastalarında Intra-fraction ortalama bağıl hareket değerleri

	Ortalama Bağıl Hareket (mm)						
Hasta	0-1 dk. Süresince	1-2 dk. süresince	2-3 dk. süresince	3-4 dk. süresince	4-5 dk. süresince	5-6 dk. süresince	6-7 dk. süresince
1	0,5	2,0	3,5	3,5	4,5	4,5	4,5
2	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	4,5	5,5
3	0,5	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	3,5
4	0,5	1,5	2,5	3,5	3,5	4,5	4,5
5	0,8	1,5	2,5	3,0	3,5	4,0	4,0
Ort.±SD	**0,6±0,1**	**1,6±0,2**	**2,6±0,5**	**3,2±0,4**	**3,8±0,7**	**4,2±0,4**	**4,4±0,7**

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: C-RAD Vücut Yüzeyi Takip Sistemi ile a) Meme Kanseri Hastası Pozisyonlanması b) Akciğer Kanseri Hastası Pozisyonlanması

REFERENCES

1. Pussey WA., (1903), "The Pratical Application of the Rontgen Rays in Therapeutics and Diagnosis," WB Sounders Comp.
2. Perez CA., Brady L.W., Roti J. L. R.., (1997), "Principles and Practices of Radiation Oncology", (3), 1.
3. Perez CA, Brady LW., (1992), "Principles and Practice of Radiation Oncology", Philadelphia, Lippincott Company, (2), 595-606.
4. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 64. 2006. p.1317-1324.
5. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 55. 2002. p.599-605.
6. Mutic S, Low DA, Klein EE, et al. Room shielding for intensity-modulated radiation therapy treatment facilities. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Vol.50. 2001. p.239-246.
7. Michalski A, Atyeo J, Cox J et al. Inter- and intra-fraction motion during radiation therapy to the whole breast in the supine position: a systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. Vol. 56. 2012. p.499-509.
8. Li W, Purdie TG, Taremi M et al. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Vol. 81. 2011. p.1568-75.

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Analysis of histopathology results of ASCUS and LSIL cytology in HPV DNA positive cases

ASCUS ve LSIL sitolojilerinin histopatoloji sonuçlarının HPV DNA pozitif olgularda incelenmesi

Ibrahim Yalcin, Hanifi Sahin, Mustafa Erkan Sarı, Mehmet Mutlu Meydanlı, Tayfun Güngör

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zekai Tahir Burak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.39206

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: HPV DNA kullanılarak yapılan ulusal servikal kanser tarama programı ışığında ASCUS ve LSIL sitoloji sonucuna sahip HPV DNA pozitif kadınların kolposkopi sonrası histopatoloji sonuçlarının incelenmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde Temmuz 2016 ile Ocak 2018 arasında arasında gerçekleştirildi. Hastaların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya servikal kanser tarama testinde ASCUS ve ya LSIL sitolojisine sahip olan ve HPV DNA pozitif olan 30 – 65 yaş arası 178 olgu dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 41 idi. 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCUS altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. ASCUS ve LSIL grupları arasında yaş, histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla p=0.49, p=0.25, p=0.15 ve p=0.17).

TARTIŞMA ve SONUÇ: HPV DNA pozitif ASCUS ve LSIL olguları arasında HSIL ve üzeri servikal patoloji bulunma oranı farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon, Human papilloma virüs, Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aim: To analyze colposcopic histopathology results of HPV DNA positive women with ASCUS and LSIL cytology in the era of national HPV based cervical cancer screening program

METHODS: This study was conducted in Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital Gynecological Oncology Clinic between July 2016 and January 2018. The patient records were retrospectively reviewed. 178 patients aged between 30 and 65 years with ASCUS or LSIL cytology and HPV DNA positive were included in this study.

RESULTS: The mean age of the patients were 41 years. 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCUS altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. Out of 178 woman in total, primarily referring 111 were positive for ASCUS cytology, 67 were positive for LSIL cytology. There was no statistically significant difference in regard to age, histopathology, HPV DNA type and surgical cone margin positivity between two groups (p=0.49, p=0.25, p=0.15, ve p=0.17, respectively).

DISCUSSION and CONCLUSION: The incidence of HSIL and over cervical pathology is not different between HPV DNA positive ASCUS and LSIL cases.

Keywords: Atypical squamous cells of undetermined significance, High-grade squamous intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus, Low-grade squamous intraepithelial neoplasia.

GİRİŞ

ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics) çalışmasıyla birlikte HPV DNA testinin servikal kanser taramasındaki etkinliği gösterilmiştir (1). Ayrıca bu çalışma ile birlikte prevalansı yüksek olan HPV 16 ve/ve ya HPV 18 bulunan olgularda servikal prekanseröz lezyonların diğer yüksek riskli HPV'lere göre daha sık bulunduğu gösterilmiştir. Diğer HPV genotiplerini saptamanın önemi net olarak gösterilmese de güncel kılavuzlar 30 yaşın üstünde olan kadınlarda sitolojisi anormal ise HPV DNA

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tipine bakılmaksızın HPV DNA pozitifliğinde kolposkopik inceleme önermektedir (2).

Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) en sık rastlanan iki servikal sitolojik anormalliktir (3). Bugüne kadar bildirilen iki büyük çalışmada HPV durumuna bakılmaksızn ASCUS ve LSIL sitolojilerine sahip olan kadınların sırasıyla 5 yıl içerisindeki CIN 2 ve üzeri riski %6.9 ve %16, CIN 3 ve üzeri riski %2.6 ve %5.2, servikal kanser riski %0.18 ve %0.16 olarak bildirilmiştir (4,5). Sadece Monsonego ve ark. anormal sitolojiyle beraber HPV tiplerine göre biyopsi sonuçlarını bildirmişlerdir (6). Fakat bu çalışmada bütün anormal sitolojiler beraber bir grup olarak incelenmişlerdir.

Bizim bu çalışmamızın amacı ASCUS ve LSIL sitolojilerine eşlik eden HPV tiplerini belirlemek ve bu iki sitolojik grubu HPV tipleri ve kolposkopi sonrası histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde Haziran 2016 ile Ocak 2018 arasındaki hastalar arasından retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için hastane lokal etik kurulundan onay alındı. Kanser erken teşhis ve tarama merkezlerinden (KETEM) jinekolojik onkoloji polikliniğine yönlendirilen 30-65 yaş arası, servikal kanser tarama testinde sitolojisi ASCUS veya LSIL olup HPV DNA'sı pozitif olan olgular çalışmaya dahil edildi. 30 yaş altı olgular, sitolojisi ASCUS ve LSIL dışı olan olgular, HPV DNA sonucu olmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kolposkopiler dört jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştrildi. Kolposkopi için Mikro Kolposkop Leica M60 (MIKRO, Prag, Çek Cumhuriyeti) kullanıldı. Servikse %3 asetik asit uygulandıktan sonra şüpheli gözüken alanlardan servikal biyopsi alındı ve endoservikal küretaj uygulandı (7). Hastanemiz servikal kanser tarama programı doğrultusunda yüksek riskli HPV DNA pozitif olgularda kolposkopi sonrası şüpheli görünüm olmayanlarda serviks saat 12 ve 6 hizasından biyopsi alınarak endoservikal küretaj uygulandı. Cerrahi spesimenler 3 jinekolojik patolog tarafından LAST terminolojisi kullanılarak değerlendirildi (8).

Kolposkopik biyopsi sonucu HSIL olan olgulara konizasyon uygulandı. Hastaların tanıları servikal biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon sonrası çıkan en şiddetli histolojik sonuca göre normal, koilositiz, LSIL, HSIL ve servikal kanser olarak analiz edildi. ASCUS ve LSIL grupları yaş, servikal histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırldı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann Whitney U ve ki-kare veya fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 178 hasta dahil edildi. Bu 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCSU altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. Ortalama yaş 41 idi. 76 (%42.7) hasta 30-39 yaş arası, 63 (%35.4) hasta 40-49 yaş arası, 28 (%15.7) hasta 50-59 yaş arası, 11 (%6.2) hasta ise > 60 yaşındaydı.

Sitolojisi ASCUS olan yüz on bir hastanın histopatoloji sonuçları: 2 (%1.8) hasta servikal kanser, 24 (%21.6) hasta HSIL, 31 (%27.9) hasta LSIL, 7 (%6.3) hasta koilositoz ve 47 (%42.3) hasta normal olarak saptandı.

Sitolojisi LSIL olan altmış yedi hastanın histopatoloji sonuçları: 11 (%16.4) hasta HSIL, 26 (%38.8) hasta LSIL, 4 (%6) hasta koilositoz ve 26 (%38.8) hasta normal olarak saptandı.

ASCUS ve LSIL grupları arasında yaş, histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 1). Figür 1 ve 2 de ASCUS ve LSIL sitolojilerinde rastlanan HPV tiplerinin dağılımları gösterildi. ASCUS sitolojisine sahip olan olgularda HPV DNA 16 ve/veya 18 pozitifliğinde HSIL ve üzeri histopatoloji 20'ye (%41.7) karşılık diğer yüksek riskli HPV grubunda 7 (%11.1) (p<0.001) iken, LSIL sitolojisine sahip olan olgularda HPV DNA 16 ve/ve ya 18

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

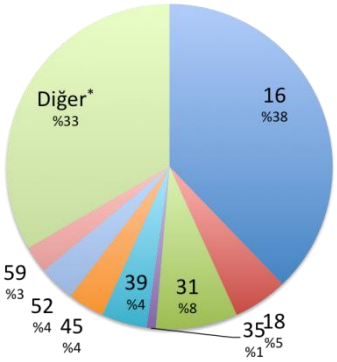
pozitifliğinde HSIL ve üzeri histopatoloji 5'e (%23.8) karşılık diğer yüksek riskli HPV grubunda 6 (%13) olarak bulundu (p=0.3).

Servikal biyopsi sonucu HSIL gelen 11 LSIL sitolojisine sahip hastanın sekiz tanesine konizasyon işlemi uygulandı. Konizasyon işlemini kabul eden hastaların patolojileri: 7 hasta HSIL ve 1 hasta LSIL olarak bildirildi. Bir hastada cerrahi sınırlar pozitif olarak saptandı. Bu hastaya rekonizasyon uygulandı ve HSIL rezidüel hastalık olarak saptandı.

Servikal biyopsi sonucu HSIL gelen 26 ASCUS sitolojisine sahip hastanın yirmi iki tanesine konizasyon işlemi uygulandı. Konizasyon işlemini kabul eden hastaların patolojileri: 2 hasta servikal kanser, 17 hasta HSIL, 1 hasta LSIL, 2 hasta normal olarak bildirildi. Sekiz hastada cerrahi sınırlar pozitif olarak saptandı. Yedi hastaya rekonizasyon uygulandı, serviksi rekonizasyona uygun olmayan bir hastaya histerektomi uygulandı. İkinci operasyon sonrası patoloji sonucunda altı hastada HSIL rezidüel hastalık olarak saptandı.

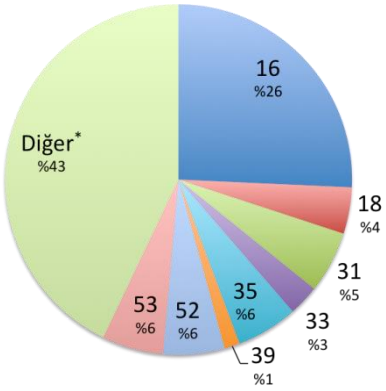
Tablo 1. Sitolojik grupların demografik ve patolojik olarak karşılaştırılması

	ASCUS (111)	LSIL (67)	p
Yaş	41 (30-65)	42 (30 – 63)	0,49
HPV tipi HPV 16- 18 Diğer yüksek riskli HPV	 48 (%43.2) 63 (%56.8)	 21 (%31.3) 46 (%68.7)	 0.15
Histopatoloji ≥ HSIL < HSIL	 27 (%24.3) 84 (%75.7)	 11 (%16,4) 56 (%83.6)	 0.25
Konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği	8 (%50)	1 (%14.3)	0.17



* KETEM tarafından sadece diğer HPV pozitif olarak raporlanan olgular

Figür 1. ASCUS sitolojisi olan 111 olgudaki HPV tiplerinin dağılımı



* KETEM tarafından sadece diğer HPV pozitif olarak raporlanan olgular

Figür 2. LSIL sitolojisi olan 67 olgudaki HPV tiplerinin dağılımı

Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu hem HSIL ve üzeri lezyonlarda hem de HPV 16 ve/ve ya 18 pozitif olgularda ASCUS ve LSIL grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamasıdır. Ayrıca ikincil bir sonuç olarak ASCUS sitolojisine sahip olan olgularda HPV 16 ve/ veya HPV 18 pozitifliğinde diğer yüksek riskli HPV tiplerine göre HSIL ve üzeri lezyon bulunması (sırasıyla %41.7 ve%11.1) daha yüksektir (p<0.001). Bilgimiz dahilinde bu çalışma ASCUS ve LSIL sitolojilerini HPV DNA sonuçları eşliğinde karşılaştıran ilk çalışmadır.

Uzun dönem prospektif çalışmalar HPV 16 pozitif bulunan kadınların diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan kadınlara göre CIN 3 ve kanser olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (9,10). Stoler ver ark. 1578 ASCUS sitolojisine sahip kolposkopi

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

uygulanan hastada HPV 16 pozitifliğinin diğer yüksek riskli HPV tiplerine oranla CIN3 ve üzeri lezyonları bulundurmasının rölatif riskini 4.5 (95% CI, 2.5-8.2) olarak bulmuşlardır (11). Bizde bu çalışmaya benze şekilde çalışmamızda HPV 16 ve 18 grubunda diğer yüksek riskli HPV grubuna göre HSIL ve üzeri lezyonları daha yüksek oranda bulduk. Fakat güncel kılavuzlar ASCUS yönetimini değiştirmeyeceği için bu olgulara HPV genotiplemesi önermemektedir (12).

Monsonego ve ark., ATHENA çalışmasındaki verileri inceledikleri çalışmalarında HPV alt tiplerine göre servikal biyopsi sonuçlarını detaylı olarak bildirmişlerdir (6). Bütün genotiplere bakıldığı zaman anormal sitolojisi olan olgularda 92 hastada CIN3, 5 hastada servikal kanser saptamışlardır. Fakat anormal sitoloji sonuçlarını ayrıntılı olarak gruplandırmamışlardı. Katki ve arkadaşları 30-64 yaş arası kadınlarda HPV pozitif olup ASCUS sitolojisine sahip olgularda LSIL sitolojisine sahip olgulara oranla CIN 3 riskinde minimal bir yükseklik saptamışlar (sırasıyla %6.8 ve %5.2), kanser riskinde de benzer şekilde minimal yükseklik bulmuşlardır (sırasıyla %0.41 ve %0.16) (4). Fakat maalesef LSIL olgularını HPV durumu hakkında değerlendirememişlerdir. Bizde çalışmamızda ASCUS ve LSIL grupları arasında Hem HSIL ve üzeri lezyonlar açısından anlamlı farklılık bulmamakla birlikte bütün olgularımız HPV DNA pozitifdi.

Güncel yayınlara bakıldığı zaman HPV 16 ve ya HPV 18 pozitif olan olgularda kanser oranının %0.6 ila %9.3 arasında değiştiği gözükmektedir (6,13,14). Çalışmamızda sadece iki servikal kanser olgusuna rastlanırken bu olgular ASCUS sitolojisine sahipti ve birinde HPV 16 diğerinde HPV 39 pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızın kuvvetli yönü ASCUS ve LSIL sitolojisine sahip olguların HPV DNA tipleri ışığında ilk kez incelenmiş olmasıdır. Her HPV tipi ayrı bir genetik tür olmasına rağmen baskın HPV tipleri birbirlerini etkileyebilir (15). Bu doğrultuda hem HPV 16 hem de HPV 18 pozitif olan olguları incelemek önem kazanmaktadır. Çalışmamızın diğer bir kuvvetli yönü ise sitolojisi normal olan olguların incelenmiş olmasıdır.

Çalışmamızın temel kısıtlaması tek merkezli bir çalışma olması ve geniş hasta sayısı içermemesidir. Ayrıca bazı HPV 16 ve HPV 18 pozitif olan olgulara diğer HPV tiplerinin pozitifliği de eşlik etmektedir. Bu birden fazla HPV pozitifliği bulunan olgular birbirlerini etkileyebilir. Bütün bu kısıtlamalara rağmen çalışmamızın bu konuyla ilgili olan sınırlı literatür bilgisine katkısı olacağına inanıyoruz.

Sonuç olarak hem HSIL ve üzeri lezyonlarda hem de HPV 16 ve/ve ya 18 pozitif olgularda ASCUS ve LSIL grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalarla hem sonuçlar doğrulanmalı hem de bu olgulara eşlik eden invaziv servikal kanserler hakkında fikir sahibi olunabilir.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Wright TC, Jr., Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am J Obstet Gynecol 2012;206:46 e1- e11.
2. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol 2013;121:829-46.
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S28-35.
4. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S36-42.
5. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S43-9.
6. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. Gynecol Oncol 2015;137:47-54.
7. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120:166-72.
8. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol 2013;32:76-115.
9. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-9.
10. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010;102:1478-88.
11. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol 2011;135:468-75.
12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S1-S27.
13. Lagos M, Van De Wyngard V, Poggi H, et al. HPV16/18 genotyping for the triage of HPV positive women in primary cervical cancer screening in Chile. Infect Agent Cancer 2015;10:43.
14. Zhang Q, Zhao M, Cao D, et al. Assessment of the effectiveness of HPV16/18 infection referred for colposcopy in cervical cancer screening in Northwest of China. J Med Virol 2017.
15. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, Group A. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis 2007;195:1582-9.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The accuracy of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in differentiation of malignant from benign gynecologic lesions

Pelvik kitlelerin malign – benign ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MRG bulguları

Mehtap Balaban[1], İlkay S İdilman[2], Ali İpek[1], Özlem Ünal[3], Ercan Kocakoç[4]

[1]Department of Radiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[2]Department of Radiology, Hacettepe University, Medical Faculty, Ankara, Turkey
[3]Department of Radiology, Yildirim Beyazit University, Medical Faculty, Ankara, Turkey
[4]Department of Radiology, Bahcesehir Medical Park Hospital, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.86548

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı jinekolojik lezyonlarda benign malign ayrımında Difüzyon Ağırlıklı MR incelemenin doğruluğunu araştırmaktır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya pelvik kitle ön tanısıyla alt batın MRG tetkiki istenen toplam 125 olgu dâhil edildi.MR görüntülemeri 1,5 Tesla görüntüleme sisteminde yapıldı. Bu hastalardan DAG ile sırasıyla b100, b600, b1000 gradient değerlerinde difüzyon ağırlıklı EPI görüntüler alındı. Pelvik kitle saptanan olgularda lezyonlardan ADC değerleri ölçüldü,125 jinekolojik lşezyonda ortalama kitle ADC değerleri karşılaştırıldı.
BULGULAR: Malign lezyon saptanan 35 olgunun lezyona ait ADC değerleri (b100, b600, b1000) (2.18x10–3; 1.47x10–3; 1.22x10–3), benign lezyon saptanan 90 olgunun lezyona ait ADC değerlerinden (b100, b600, b1000) (2.60x10–3; 2.05x10–3; 1.79x10–3 mm2/sn) düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca benign-malign ayrımını yapmamızı sağlayabilecek bir kestirim noktası araştırıldı ve 1.6x10–3 mm2/s nin b100 değeri için %40 duyarlılık ve %88 özgüllük ile; 1.4x10–3 mm2/s ADC değerinin b600 gradientinde % 57duyarlılık %77 özgüllük ile; ve 0.9x10–3 mm2/s değerinin b1000 gradientinde %57 duyarlılık ve %91 özgüllük gösterdiği görüldü. Bu analizler sonucu b1000 ADC değerinin jinekolojik lezyonların benign-malign ayrımında en yüksek doğruluğa sahip olduğu görüldü.
TARTIŞMA ve SONUÇ: ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak kitlelerin malign-benign ayırımında önemli katkılar sağlayabilmektedir.
Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, Pelvik kitle, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, ADC, Jinekolojik lezyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study was to investigate the accuracy of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
METHODS: A total of 125 patients who underwent pelvic MRI with an initial diagnosis of gynecologic mass included in the study. The MRI examinations were performed on a 1.5 Tesla MR imaging system. The DWI protocol included water excitation with three b values (100, 600 and 1000s/mm2) and apparent diffusion coefficient (ADC) maps were created. Mean ADC values were calculated in 125 gynecologic lesions.
RESULTS: We observed significantly lower ADC values in malignant lesions compared with benign ones in all b values (p= 0.047 for b100, p<0.001 for b600, p<0.001 for b1000). We also evaluated the cut-off points of ADC value for differentiation of malignant from benign lesions and observed 1.6x10–3 mm2/s for b100 with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; 1.4x10–3 mm^2/s for b600 with a sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and 0.9x10–3 mm^2/s for b1000 with a sensitivity of 57% and a specificity of 91%. According to these analyses, ADC value at b1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
DISCUSSION and CONCLUSION: ADC measurements can be used for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Pelvic mass, Diffusion Weighted Imaging (DWI), ADC, Gynecologic lesion

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Endometrial, cervical and ovarian carcinomas are the most common three gynecologic malignancies of the world. These malignancies are the leading causes of mortality and morbidity in women after breast cancer. Even so, endometrial carcinoma has the highest curability within the most common 10 female malignancies (1). The detection of these malignancies depends on clinical findings and diagnostic imaging methods. The first imaging method for a suspected gynecologic malignancy is ultrasonography which is used to confirm a mass, identify the originating organ and characterize the mass. Despite the useful information accuired with US, magnetic resonance imaging (MRI) is superior because of its soft tissue contrast especially in uterin and cervical lesions (2) and used as a problem solving modality in patients with sonographically undetermined lesions (3).

Conventional MRI has been widely accepted as a valid imaging modality for gynecologic masses. Although the morphologic features of a lesion like solid component or papillary projections for ovarian carcinoma and signal intensity changes for endometrial or cervical carcinoma would be helpful in differentiating a lesion, microstructural changes which would be helpful for characterizing a lesion can not be evaluated with conventional MRI. Diffusion weighted imaging (DWI) is a noninvasive MRI technique which is promising for showing microstructural changes, early tumor detection and evaluation of treatment responce (4). There are numerous studies investigating the accuracy of DWI in differentiating benign lesions from ovarian cancer (5-7), endometrial cancer (8, 9), and cervical cancer (10-12). However there is not one study available in the literature which investigates the accuracy of DWI in differentiating malignant from benign lesions which include most of gynecologic lesions. The aim of the present study was to investigate the accuracy of DWI in differentiation of malignant from benign gynecologic masses.

PATIENTS and METHODS

A total of 125 female patients who referred to our department for pelvic MRI with a suspected gynecologic mass between October 2007 and October 2008 were included in this study. All patients gave written informed consent for MRI examination. This study was approved by our instutitional review board.

From the study patients, 67 were operated and 58 were followed up. According to the histopathologic evaluation and follow up results, the final diagnosis was malignant for 35 lesions and 90 lesions benign. The malignant lesions were endometrial carcinoma in 5 patients (4%) cervical carcinoma in 12 patients (9.6%) and ovarian carcinoma in 18 patients (14.4%). The benign lesions were leiomyom in 28 patients (22.4%), endometrioma in 12 patients (9.6%), hemorrhagic ovarian cyst in 12 patients (9.6%), follicular cyst in 11 patients (8.8%), lymphocel in 9 patients (7.2%), dermoid tumour in 8 patients (6.4%), benign ovarian tumour in 5 patients (4%), and nabothi cyst in 5 patients (4%) (Table 1).

MR examination

All patients underwent pelvic MRI with a 1.5 Tesla MR unit (Signa Hispeed Excite General Electric, Milwaukee, WI). The patients were examined in supine position. Diffusion-weighted MR images were obtained by a 4-channel phased array coil for body, using an echo planar imaging in the axial plane without breath holding in approximately 30 seconds. A three-plane gradient echo localizer sequence was performed at the beginning of the examination. Imaging parameters were repetition time (TR)/ echo time (TE): 8000/80 ms; section thickness: 5 mm; intersection gap: 0; matrix size: 128 x 128; field of view: 300 x 300 mm, water excitations with b values of 100, 600 and 1000 s/mm^2 for DWI. Axial T2 weighted spin-echo sequences (TR/TE= 4100/95, section thickness: 5 mm; intersection gap: 1 mm) were also performed for lesion detection. T2 weighted images were used for detection of lesion and lesion diameters. Color-coded ADC maps were automatically created by the diffusion difference between gradients *b* 100, *b* 600 and *b* 1000 s/mm^2 and the *b* 0 gradient on a workstation (Advantage Windows, software version 2.0, General Electric Medical Systems). Monoexponential method was used in ADC measurements. A minimum mean square error estimator was

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

used in the monoexponential method to minimize the mean square error of the fitted ADC values. The mean ADC values were calculated on images with all acquired *b* values. A round or elliptical region of interest (ROI) with an area range between 50-70 mm^2 was placed by a radiologist (M.B. with 4 years of experience) on color-coded ADC maps of the detected lesions. The ROIs were placed in the centre of pure cystic lesions, the solid component of complex cystic lesions and the markedly diffusion restricted area of degenerate leiomiomas and solid masses (Figure 1).

Lesions were divided into two major groups according to histopathological analyses and follow-up results as malignant lesions and benign lesions. Calculated ADC values for *b* values of 100, 600 and 1000 s/mm^2 were compared for major groups and subgroups.

Statistical analyses

Data was summarized as mean ± standard deviation for continuous variables and frequencies for categorical variables. Mann Whitney U test was used for independent group comparisons depending on the distributional properties of the data. A p value <0.05 was considered as statistically significant. In order to determine the diagnostic accuracy of ADC measurements, ROC analysis was performed. Cut-off ranges were calculated around the optimal cut-off to maximize sensitivity and specificity for discrimination of malignant from benign gynecologic lesions. Youden index J values were used to compare diagnostic accuracy of ADC measeurements in different *b* values.

RESULTS

A total of 125 female patients with mean age of 39 (range: 16-75) were included in this study. The final diagnosis was made according to histopathologic evaluation (n= 67) or follow up results (n=58). Lesions were divided into two major groups; malignant lesions (n= 35) and benign lesions (n=90).

The mean and standard deviation (SD) of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of all lesions were 2.48±0.9 for *b* 100, 1.89±0.7 for *b* 600, and 1.63±0.8 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of malignant lesions were 2.18±0.6 for *b*100, 1.48±0.4 for *b*600, and 1.22±0.2 for *b*1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of endometrial carcinoma were 1.85±0.5 for *b* 100, 1.16±0.7 for *b* 600, and 0.91±0.1 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of cervical carcinoma were 2.14±0.6 for *b* 100, 1.19±0.4 for *b* 600, and 0.87±0.1 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of ovarian carcinoma were 2.27±0.6 for *b* 100, 1.73±0.5 for *b* 600, and 1.51±0.1 for *b* 1000.

The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of benign lesions were 2.60±0.8 for *b* 100, 2.05±0.5 for *b* 600, and 1.79±0.2 for *b* 1000. The highes ADC values were detected in lymphocels (3.87±0.9 for *b* 100, 3.05±0.9 for *b* 600, and 2.86±0.1 for *b* 1000) and lowest ADC values were detected in endometriomas (1.84±0.5 for *b* 100, 1.42±0.3 for *b* 600, and 1.15±0.2 for *b* 1000). The ADC values of all patients are summarized in Table 1.

The ADC values according to the variable *b* values were significantly different for malignant and benign masses (p<0.001) (Figure 2). There were significantly lower ADC values in malignant lesions in all *b* values (p= 0.047 for *b* 100, p<0.001 for *b* 600, p<0.001 for *b* 1000). The cut-off points of ADC value for differentiation of malignant from benign lesions were $1.6x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100 (area under the curve, 0.615, 95% confidence interval: 0.524, 0.701, Youden index J: 0.2889) with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; $1.4x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 (area under the curve, 0.735, 95% confidence interval: 0.649, 0.810, Youden index J: 0.4016) with a sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and $0.9x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000 (area under the curve, 0.752, 95% confidence interval: 0.666, 0.824, Youden index J: 0.4825) with a sensitivity of 57% and a specificity of 91% (Table 4). According to these analyses, ADC value at *b* 1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic masses (Table 2, Figure 3).

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The details of detected 125 gynecological lesions in 125 patients.

Final Diagnosis	Numbers	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 100 mean (±SD)	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 600 mean (±SD)	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 1000 mean (±SD)
Benign Gynecologic Lesions	**90**	**2.60 (±0.8)**	**2.05 (±0.5)**	**1.79 (±0.2)**
Benign ovarian tumour	5	2.84 (±0.6)	2.54(±0.6)	2.41(±0.3)
Endometrioma	12	1.84(±0.5)	1.42(±0.3)	1.15(±0.2)
Ovarian dermoid	8	2.35(±0.5)	1.72(±0.4)	1.52(±0.2)
Follicular cyst	11	3.39(±0.9)	2.72(±0.8)	2.45(±0.1)
Hemorrhagic cyst	12	2.70(±0.7)	2.32(±0.6)	2.10(±0.1)
Lymphocele	9	3.87(±0.9)	3.05(±0.9)	2.86(±0.1)
Leiomyoma	20	2.15(±0.6)	1.53(±0.5)	1.22(±0.1)
Degenerating Leiomyoma	8	1.94(±0.5)	1.59(±0.3)	1.10(±0.1)
Nabothian Cyst	5	2.74(±0.7)	2.03(±0.5)	1.93(±0.1)
Malignant Gynecologic Lesions	**35**	**2.18 (±0.6)**	**1.48 (±0.4)**	**1.22 (±0.2)**
Endometrial Carcinoma	5	1.85 (±0.5)	1.16 (±0.7)	0.91 (±0.1)
Cervical carcinoma	12	2.14 (±0.6)	1.19 (±0.4)	0.87(±0.1)
Ovarian carcinoma	18	2.27 (±0.6)	1.73 (±0.5)	1.51 (±0.1)

Table 2 Diagnostic accuracy of ADC measurement for estimation of malignant lesions

Patients Cut-off value	**AUC**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**PPV (95% CI)**	**NPV (95% CI)**	**p value**
***b*100** ≤1.6x10^{-3} s/mm^2	0.615 (0.524-0.701)	0.40 (0.24,0.58)	0.88 (0.80,0.94)	0.58 (0.37,0.78)	0.79 (0.70,0.87)	0.070
***b*600** ≤1.4x10^{-3} s/mm^2	0.735 (0.649-0.810)	0.57 (0.39,0.74)	0.77 (0.67,0.85)	0.49 (0.33,0.65)	0.82 (0.72,0.90)	<0.001
***b*1000** ≤0.9x10^{-3} s/mm^2	0.752 (0.666-0.824	0.57 (0.39,0.74)	0.91 (0.83,0.96)	0.71 (0.51,0.87)	0.85 (0.76,0.91)	<0.001

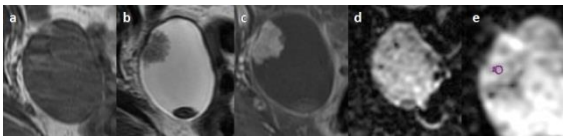


Figure 1: The MRI findings of serous papiller ovarian carcinoma in right ovary with irregular shaped solid component. The features of T1 weighted imaging (a), T2 weighted imaging (b), postcontrast fat saturation T1 weighted imaging (c), and diffusion restriction on DWI is seen. The measurement from solid component on ADC map reveals an ADC value of 0.67 x10^{-3} mm^2/s (e).

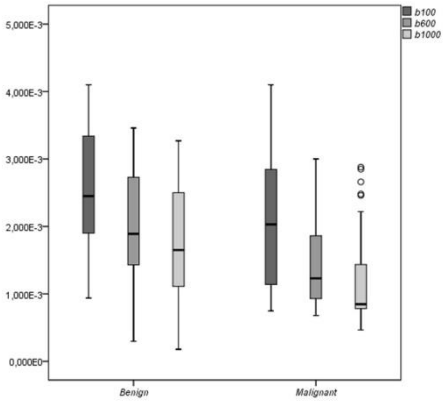


Figure 2: Box plot shows the different ADC values according to *b* 100, *b* 600 and *b* 1000 between malignant and benign gynecologic lesions.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

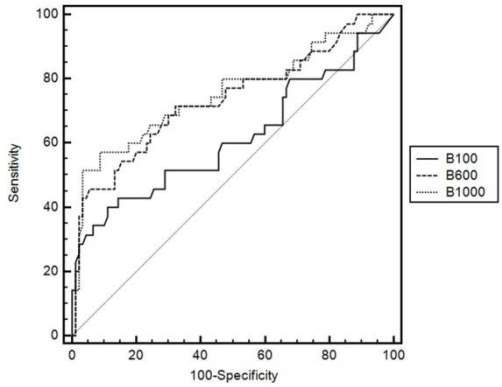


Figure 3: Graph shows ROC curve for discriminating malignant from benign gynecologic lesions.

DISCUSSION

Decreased ADC values have been reported in various malignities which can be explained by the increased cellular density of tissue (13-15). There are also various MRI studies which evaluate the accuracy of DWI in differentiation of specific gynecologic malignities like endometrial, cervical and ovarian carcinomas from benign lesions or other conditions. Tamai et al observed significantly lower mean ADC values in patients with endometrium carcinoma as compared with normal endometrium (0.88 ± 0.16 vs 1.53 ± 0.10 $x10^{-3}$ mm^2/s). Another study by Fuji et al observed lower ADC values in endometrial carcinoma (0.98± 0.21 $x10^{-3}$ mm^2/s) and carcinosarcoma (0.97± 0.02 $x10^{-3}$ mm^2/s) compared with submucosal leiomyoma (1.37± 0.28 $x10^{-3}$ mm^2/s) and endometrial polyp (1.58± 0.45 $x10^{-3}$ mm^2/s). They also showed a cut off value for differentiation of malignant from benign lesions as 1.15 $x10^{-3}$ mm^2/s with a sensitivity of 84.6% and specificity of 100%. In the present study we observed ADC values for endometrial carcinoma as 1.85 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100, 1.16 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600, and 0.91 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000.

Naganawa et al. observed lower ADC values in cervical cancer lesions compared with normal cervical tissue (1.09 ± 0.20 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 1.79 ± 0.24 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.0001$) (10). Similarly, Chen et al. observed lower ADC values in cervical carcinoma compared with normal cervical tissue (1.110 ± 0.175 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 1.593 ± 0.151 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.001$) (11). The study by Mcveigh et al. showed lower ADC values in cervical carcinomas compared with normal cervix (1.09 ± 0.20 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 2.09 ± 0.46 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.001$) (12). In the present study, we observed ADC values for cervical carcinoma as $2.14x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100, $1.18x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 and $0.86x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000.

There are various studies that investigate the value of DWI in differentiating ovarian lesion in the literature. Nakayama et al. observed lower ADC values in mature cystic teratomas compared with other benign and malignant ovarian cystic masses ($p<0.005$) (16). Moteki et al. observed lower ADC values in endometrial cyst and malignant ovarian tumors compared with ovarian cyst, serous cystadenomas and mucinous cystadenomas ($p<0.02$) (17). Another study by Moteki et al. showed lower ADC values in cystic contents of endometrial cysts and malignant cystic ovarian tumors compared with ovarian cysts and serous cystadenomas ($p<0.003$) (18). Bakır et al. investigated the usefulness of DWI in solid or predominantly solid adnexial and ovarian lesions, and observed no significant difference between malignant and benign masses' ADC values (5). Zhang et al. observed a significantly lower mean ADC value of the solid component of malignant tumors compared with benign tumors ($p<0.05$) (6). Another study by Zhang et al. observed lower ADC values in malignant adnexial tumors compared with benign ones ($p=0.000$) (7).

A study by Namimoto et al. reviewed the role of DWI in the diagnosis of gynecological diseases and concluded that ADC can help to differentiate malignant from normal tissue in the uterin cervix and endometrium (19). They also added the utility of this technique is limited in uterine myometrium and ovaries. In the present study we evaluated the accuracy of DWI in differentiation of malignant versus benign gynecologic lesions. We observed significantly lower ADC values in malignant lesions in all *b* values ($p= 0.047$ for *b* 100, $p<0.001$ for *b* 600, $p<0.001$ for *b* 1000). We also evaluated the cut-off points of ADC value for the differentiation of malignant from benign lesions and observed $1.6x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100 with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; $1.4x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 with a

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and $0.9x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000 with a sensitivity of 57% and a specificity of 91%. According to these analyses, ADC value at *b* 1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic masses.

There are some limitations in this study. The total cohort has a sufficient sample size; however, subgroup size is quite small. The lesions included in this study have heterogeneity such as being cystic or solid. However, our purpose was to differentiate malignant lesions from benign ones, independent of lesions' nature and other imaging findings.

In conclusion, we observed significantly lower ADC values in gynecologic malignant lesions in all *b* values with the highest accuracy for ADC value at *b* 1000. According to our study, ADC measurements can be used for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Eng J Med 1996; 335: 640-649.
2. Balan P.Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assesment of pelvic pathology. Eur J Radiol 2006; 58(1): 147-55.
3. Spencer JA, Ghattamaneni S. MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass. Radiology 2010; 256: 677-694.
4. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. J Magn Reson Imaging 2010; 32: 2-16.
5. Bakır B, Bakan S, Tunacı M, Bakır VL, Iyibozkurt AC, Berkman S, Bengisu E, Salmaslıoglu A. Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynecologic adnexal masses: is it useful in the differential diagnosis? Br J Radiol 2011; 84: 600-611.
6. Zhang P, Cui Y, Li W, Ren G, Chu C, Wu X. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5 T. World J Surg Oncol 2012; 10: 237.
7. Zhang H, Zhang GF, He ZY, Li ZY, Zhu M, Zhang GX. Evaluation of primary adnexal masses by 3 T MRI: categorization with conventional MR imaging and diffusion-weighted imaging. J Ovarian Res. 2012; 5: 33.
8. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, Sugihara S, Kaminou T, Terakawa N, Ogawa T. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. Eur Radiol 2008; 18: 384-389.
9. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. J Magn Reson Imaging. 2007; 26: 682-687.
10. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterin cervix. Eur Radiol 2005; 15: 71-78.
11. Chen J, Zhang Y, Liang B, Yang Z. The utility of diffusion-weighted MR imaging in cervical cancer. Eur J Radiol 2010; 74: e101-e106.
12. McVeigh PZ, AM, Milosevic M, Fyles A, Haider MA. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. Eur Radiol 2008; 18: 1058-1064.
13. Anderson AW, Xie J, Pizzonia J, Bronen RA, Spencer DD, Gore JC. Effects of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. Magn Reson Imaging 2000; 18: 689-695.
14. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. Eur J Radiol 2003; 45: 214-222.
15. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. Am J Neuroradiol 2004; 25: 201-109.
16. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T,Nishie A, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the differential diagnosis of ovarian cystic masses: usefulness of detecting keratinoid substances in mature cystic teratomas. J Magn Reson Imaging 2005; 22: 271–278.
17. Moteki T, Ishızaka H. Evaluation of cystic ovarian lesions using apparent diffusion coefficent calculated from reordered turboflash MR images. Magn Reson Imaging 1999; 7: 955–963.
18. Moteki T, Ishızaka H. Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients. J Magn Reson Imaging 2000; 12: 1014–1019.
Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. Eur Radiol 2008; 10: 1185-1195.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Acil Servise Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Olgulara Retrospektif Bir Bakış

A Retrospective Study of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Cases Admitting Emergency Service

Fatih Yıldız[1], Engin Senneraoğlu[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Girne Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Girne, KKTC

Dergiye Ulaşma Tarihi:07/10/2018 Dergiye Kabul Tarihi:15/11/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.90532

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üst gastrointestinal sistem kanamaları halen %10'a yakın ölüm oranıyla önemli bir acil servis başvuru nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmamızda üst gastrointestinal sistem kanamasıyla acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özelliklerini, ölüm oranını, yatış sürelerini belirlemeyi; ölüm ve yatış süresi üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Aralık 2007 – Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye Servisi'nde üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikâyeti, yatış süresi, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, endoskopi bulguları, hastaneye başvuru anındaki yaşamsal bulguları ve hemoglobin değeri, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve ölüm durumları retrospektif olarak incelendi. Ölü ve yaşayan hastalar bu parametreleri içerecek şekilde karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın ortalama yaşı 63.2 (21-96) olarak bulundu. Hastaların 134'ünün (%72.4) en az bir tane ek hastalığı varken; %37.3'ü (n: 69) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, %34.1'i (n: 63) aspirin kullanmaktaydı. Endoskopik tanılarına bakıldığında en sık 69 (%37.3) hastada duodenal ülser ve 45 (%24.3) hastada mide ülseri saptanmıştı. Endoskopik olarak aktif kanaması saptanan 33 (%17.8) hastanın 25'ine (%13.5) endoskopik olarak müdahale edilmiş, 8 (%4.3) hasta ise yalnızca medikal tedavi ile izlenmişti. Kanama nedeniyle cerrahi yapılan hasta yoktu. Tüm hasta grubunda hastanede yatış süresi ortalama 5.5 (1-21) gün iken; bu süre özofagiyal varisi olanlarda 8 (6-10) gün, duodenal ülseri olanlarda 5.4 (1-8) gün ve mide ülseri olanlarda ise 5.5 (2-7) gün olarak bulundu (p: 0.56). Hastaların 14'ü (%7.5) ölmüştü. Yaşayan ve ölü olan hastalar karşılaştırıldığında; ölmüş olan hastaların ortalama yaşının daha yüksek olduğu (p: 0.02) ve daha yüksek oranda komorbiditesi olduğu (p: 0.01) görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları halen önemli bir acil servis başvuru sebebi olmaya devam etmektedir. Özellikle ileri yaştaki ve ek hastalığı olan hastalarda, ölüm oranının arttığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal kanama, peptik ülser, endoskopi

ABSTRACT

Introduction: The mortality rate in upper gastrointestinal system bleeding is still close to 10% and remains an important cause of emergency service admission. In this study, we aimed to evaluate the epidemiologic features, duration of hospitalization, mortality rate and factors that might affect mortality and length of stay in patients with upper gastrointestinal system bleeding.

Methods: Between December 2007 and March 2010, the patients who were hospitalized with the diagnosis of upper gastrointestinal system bleeding in Ankara Numune Training and Research Hospital were included in the study. The demographic characteristics of the patients, the cause of admission to the hospital, duration of hospitalization, comorbidities, drug use, endoscopy findings, vital signs and hemoglobin values, blood transfusion and mortality were retrospectively analyzed. Deceased and living patients were compared to include these parameters.

Results: The mean age of 185 patients included in the study was 63.2 (21-96). The rate of patients with at least one comorbidity was 72.4% (n: 134) and 69 (37.3%) patients were using non-steroidal anti-inflammatory drugs and 34.1% (n: 63) aspirin. The cause of bleeding was found as duodenal ulcer in 69 patients (37.3%) and gastric ulcer in 45 (24.3%) patients. 33 (17.8%) patients had active bleeding and sclerotherapy or band ligation was performed in 25 (13.5%) of these patients. The mean duration of hospitalization was 5.5 (1-21) days for all cohort, 8 (6-10) days for esophageal varices, 5 days for bleeding, 5.4 (1-8) days for duodenal ulcer and 5.5 (2-7)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

days for gastric ulcer (p: 0.56). The mortality rate was 7.5% (n: 14). Patients who were dead had higher mean age (p: 0.02) and more comorbidities (p: 0.01).
Discussion and Conclusion: Acute upper gastrointestinal system bleeding continue to be an important cause of emergency department admission. It is seen that the mortality rate increases especially in patients with advanced age and comorbid diseases.
Keywords: Gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, endoscopy

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları acil servise başvuruların önemli nedenlerinden biri olup, yıllık insidansı 100,000 'de 36-172'dir. GİS kanamalarının çoğunluğu üst gastrointestinal kanaldan yani Treitz ligamenti üzerinde bir noktadan olurken daha az kısmı alt gastrointestinal kanaldan olmaktadır (1-5).
Batıda Helikobakter Pilori (HP) insidansının azalması ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan hastalarda alınan koruyucu tedbirler sayesinde üst GİS kanaması sıklığı azalmaktadır (6-8). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı ise son 50 yılda önemli ölçüde değişmemiştir (9-11).
Üst GİS kanamalarının en sık nedenleri arasında; mide ve duodenal ülserler, özofagus varisleri, eroziv özofajit, eroziv gastrit ve duodenit, maligniteler, anjiyodisplazi ve daha nadir görülen diğer nedenler yer almaktadır (12-15). Vakaların bir kısmında kanama kendiliğinden durmakta, bir kısmında ise devam etmekte veya tekrarlamaktadır (16-17).
Bu çalışmanın amacı; gastroenterolojik aciller içerisinde ön sıralarda yer alan üst GİS kanamalı hastaların demografik özelliklerini, hastanede yatış sürelerini, ölüm oranını, ölüm ve yatış süresi ile ilişkili olabilecek faktörleri değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Aralık 2007 – Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye Servisi'nde üst GİS kanaması tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Endoskopik yöntemler sonucunda alt GİS kanaması tanısı konulanlar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.
Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikâyeti, yatış süresi, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, alkol ve sigara alışkanlığı, başvuru anındaki yaşamsal bulguları, endoskopi bulguları ve endoskopik olarak uygulanan tedaviler, hastaneye başvuru anındaki hemoglobin değeri, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı ve ölüm durumları retrospektif olarak incelendi. Ölmüş olan ve yaşayan hastalar bu parametreleri içerecek şekilde karşılaştırıldı.
Verilerin değerlendirilmesi için SPSS ("*SPSS 15.0*) programı kullanıldı. Sayılabilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma (Ort±SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olmayan değerleri karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yüzdelik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 09/02/2011 tarih, 105/2011 numaralı onayı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan üst GİS kanamalı 185 hastanın özellikleri Tablo-1 de görülmektedir.

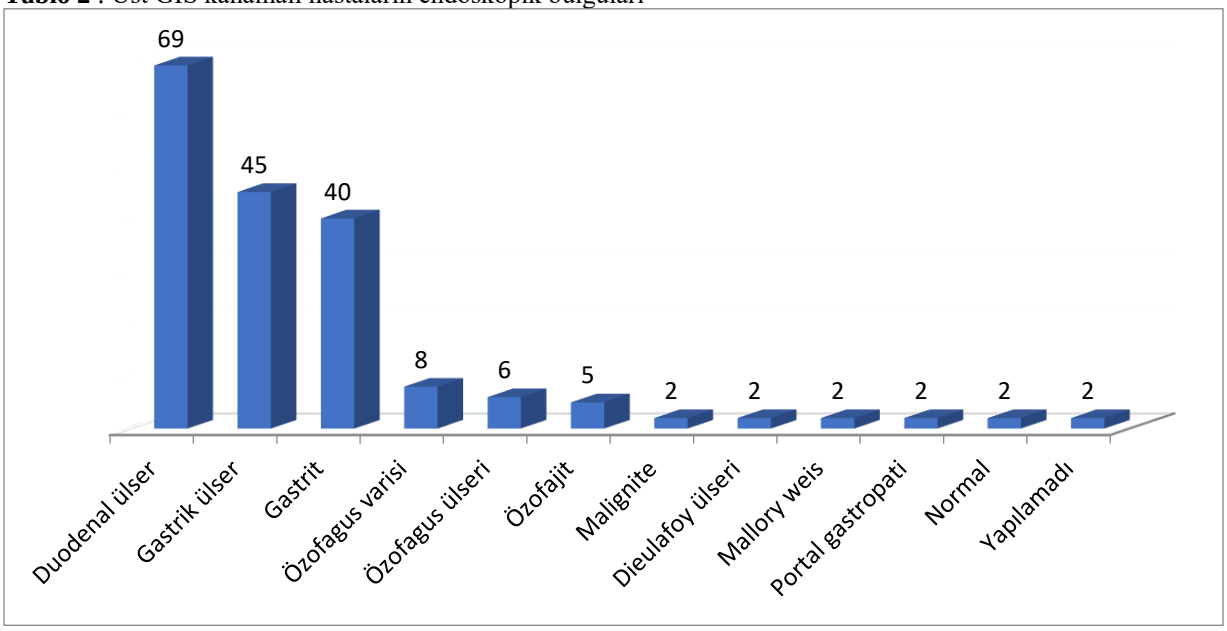
Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1: Hasta özellikleri

	n:185	%
Yaş (Ortalama)	63.2 (21-96)	
Cinsiyet		
Erkek	111	60.0
Kadın	74	40.0
Başvuru şikâyeti		
Melena	112	60.5
Hematemez	56	30.3
Hematemez ve Melena	17	9.2
Ek hastalıklar		
Hipertansiyon	72	38.9
Diyabetes Mellitus,	30	16.2
Koroner Arter Hastalığı	30	16.2
Serebrovaskuler Olay	29	15.7
İlaç kullanımı		
Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç	69	37.3
Aspirin	63	34.1
Warfarin	24	13.0
Sigara		
Evet	56	30.3
Alkol		
Evet	18	9.7

Hastaların %98.9'una (n:183) tanısal amaçlı üst GİS endoskopisi yapılmıştı. Endoskopi sonucunda 69 (%37.3) hastada duodenal ülser, 45 (%24.3) hastada mide ülseri, 40 (%21.6) hastada gastrit, 8 (%4.3) hastada özofagiyal varis, 6 (%3.2) hastada özofagus ülseri, 5 (%2.7) hastada özofajit, 2 (%1.1) hastada malignite saptanmıştı (Tablo-2).

Tablo 2 : Üst GİS kanamalı hastaların endoskopik bulguları



Endoskopik olarak 33 (%17.8) hastanın aktif kanaması olduğu görülürken; bu hastaların 25'ine (%13.5) endoskopik olarak müdahale edilmiş, 8 (%4.3) hasta ise yalnızca medikal tedavi ile izlenmişti. Endoskopik tedavi olarak 22 (%11.8) hastaya skleroterapi, 3 (%1.6) hastaya ise bant ligasyonu yapılmıştı. Kanama nedeniyle cerrahi yapılan hasta yoktu.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Medikal tedavi olarak yatış anından itibaren tüm hastalara proton pompası inhbitörü (pantoprazol) verilirken, varis kanaması saptananlarda ek olarak somatostatin kullanılmıştı.

Üst GİS kanaması nedeniyle tedavi edilen hastalarımızın hastanede yatış süresi ortalama 5.5 (1-21) gün olarak bulundu. Endoskopi bulgularına göre yatış süreleri değerlendirildiğinde; özofagiyal varisi olanlarda ortalama 8 (6-10) gün, duodenal ülseri olanlarda 5.4 (1-8) gün ve mide ülseri olanlarda ise 5.5 (2-7) gün olarak bulundu. Özofagiyal varisi olan hastaların yatış süresi daha uzun görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-3; p:0.56). Diğer kanama nedenleri çalışmamızda daha az saptandığı için yatış süresi üzerine olan etkisine bakılamadı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 14'ü (%7.5) ölmüştü.

Yaş ortalaması ölmüş olan hastalar için 81.2 (63-96), yaşayan hastalar için ise 61.7 (21-93) olarak hesaplandı. Ölmüş olanların yaş ortalaması sağ kalanlardan daha yüksek bulundu (p:0.02). Yaşayan hastalardan 120'sinin (%89.6), ölmüş olanların ise tamamının (%100) en az bir tane ek hastalığı olduğu görüldü. Komorbiditesi olanlarda ölüm oranının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi (p:0.012).

Ölmüş olan hastaların endoskopi bulguları değerlendirildiğinde 5 (%2.7) hastada mide ülseri, 5 (%2.7) hastada dudenal ülser ve 4 (%2.1) hastada ise özofagus varis kanaması olduğu görüldü. Özofagus varis kanaması saptanan hastalardaki ölüm oranı (%50) mide ve duodenal ülserli hastalardaki ölüm oranından (%11.1 ve %7.2) daha yüksek olsa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (Tablo-3; p.0.06).

Tablo 3 : Endoskopi bulgularına göre hastanede yatış süresi ve ölüm oranı

	Duodenal ülser (n:69)	Mide ülser (n:45)	Özofagus varis kanaması (n:8)	P değeri
Yatış süresi (ortalama/gün)	5.4 (1-8)	5.5 (2-21)	8 (6-10)	0.56
Ölen hasta sayısı	5 (%7.2)	5 (%11.1)	4 (%50)	0.06

Endoskopik ve medikal tedavi yöntemlerinin yatış süreleri ve ölüm üzerine etkisine bakıldığında (Tablo-4); yalnızca medikal tedavi uygulanan hastaların ortalama yatış süresi 5.3 gün iken, skleroterapi uygulananlarda bu süre 5.6 gün ve endoskopik bant ligasyonunda 7 gün olarak bulundu (p:0.1). Ölüm oranı ise medikal tedavi grubunda %5, skleroterapi grubunda %18.1, endoskopik bant ligasyonu yapılanlarda ise %66'ydı (p:0.5).

Tablo-4 : Tedavi yöntemlerine göre yatış süresi ve ölüm oranları

	Medikal tedavi	Skleroterapi	Bant ligasyonu	P değeri
Tedavi yöntemleri (n:185)	160 (%86.4)	22 (%11.8)	3 (%1.6)	
Yatış süresi (ortalama/gün)	5.3 (1-13)	5.6 (3-18)	7 (6-9)	0.1
Ölüm (ölü)	8 (%5)	4 (%18.1)	2 (%66.6)	0.3
Ölüm (yaşayan)	152 (%95)	18 (%81.8)	1 (%33.3)	0.3

Ölmüş olan hastaların %78.6'sı (n:11), yaşayanların ise %6.4'ü (n:11) hastaneye geldiğinde şok tablosundaydı. Ölmüş olanların istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda şok tablosuyla hastaneye başvurduğu görüldü. (p:0.01)

Hastaların hastaneye başvuru anındaki hemogram değerlendirmelerinde yaşayan hastaların ortalama hemoglobini 9.3 (3.5-16.8) gr/dl, ölmüş olanlarınki ise 7.7 (3.8-13.0) gr/dl olarak hesaplandı. İki grup arasında hastaneye başvuru anındaki hemoglobin açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (p:0.061)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hastalara üst GİS kanamasına bağlı anemi nedeniyle yapılan kan transfüzyonlarının incelenmesinde; yaşayan 135 (%78,9), ölmüş olan 13 (%92,9) hastaya eritrosit transfüzyonu yapıldığı; yaşayanların ortalama 2.7 ünite, ölmüş olanların 4.2 ünite eritrosit replasman ihtiyacı olduğu görüldü. Eritrosit replasman ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı faklılık gözlenmedi (p:0.08).

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımlarının daha önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İskandinavya, Avrupa ve Asya ülkeleri gibi farklı coğrafyalarda ve Türkiye'de yapılmış çalışmalarla benzer olduğu görüldü (1,18,20-22)

Üst GİS kanaması nedeniyle tedavi edilen hastalarımızın ortalama hastanede yatış süresi 5.5 (1-21) gün olarak hesaplanırken, benzer şekilde Türkiye'de 2007 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmalarda bu süre sırasıyla 4.1±6.2 gün (0-52 gün) ve 6.4±6.1 gün olarak saptanmıştır (22-23). Dünya verileri ile karşılaştırıldığında ise; ortalama hastanede kalış süresi İngilitere'de 5 gün, ABD'de 2.6 gün ve Kanada'da 3.9 gün olarak bildirilmiştir (24,25). Ülkemizdekinin aksine bazı ülkelerdeki hastanede kalış sürelerinin kısalığının primer endoskopik girişimlerin yurtdışında daha erken yapılmasından ve Türkiye'deki kliniklerde yatış kararlarının daha liberal verilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Aynı zamanda yurt dışında uygulanan sağlık sigortası sistemi ve geri ödeme ile ilgili kısıtlamalar da yatış sürelerindeki farklılığa sebep olmuş olabilir.

Üst GİS kanamalarının etyolojik dağılımlarına bakıldığında; çalışmamızda önceki yayınlarla benzer şekilde en sık peptik ülsere rastlandı (1,2,4,26). Diğer etyolojik sebeplerin dağılımı da önceki yayınlarla benzer olmakla birlikte özofagus varis kanaması ise hastalarımızın %4.3'ünde gözlenmiştir. Yurt dışında yapılmış çalışmalarda özofagus varis kanamaları tüm üst GİS kanamalarının %13-20'sini, Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise %4.2-12'sini oluşturmaktadır (23,27-31). Çalışmamızda daha düşük oranda varis kanamasına rastlanmasının; özofagus varis kanamalı hastaların çoğunlukla bilinen kronik karaciğer hastalığı tanıları nedeniyle, kliniğimizle aynı bölgede hizmet veren, gastroenteroloji ağırlıklı çalışan diğer bir merkeze yönlendirilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Yatış sırasında hastalarımızın %80'inin eritrosit transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü. Önceki çalışmalara bakıldığında ise yurt dışında üst GİS kanaması nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastaların %30-47'sine transfüzyon yapıldığı; Türkiye'de ise %74-80 oranında transfüzyon gereksinimi olduğu görülmüştür (20,32-34). Çalışmamızda bulduğumuz transfüzyon yapılan hasta oranı Türkiye'deki diğer çalışmalarla benzer olup, diğer ülkelerle kıyaslandığında ise daha yüksektir. Bunun nedeni ülkemizdeki klinikler tarafından transfüzyon için kabul edilen hemoglobin eşik değerinin diğer ülkelere kıyasla daha yüksek olmasıdır. Ülkemizde çoğu merkezde GİS kanamalı hastalarda Hb<10 gr/dl olduğunda transfüzyon yapılırken, diğer ülkelerde daha düşük Hb seviyeleri transfüzyon için alt sınır olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz %7.6'lık ölüm oranı önceki yayınlarla benzerlik göstermekteydi. 2008 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada ölüm oranının son 10 yıldır değişmediği ve %3-14 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Benzer şekilde Loperfido ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları iki fazlı çalışmada ölüm oranı 2002-2004 yılları arası %8.2, İngilitere'de %10 ve Rockall ve arkadaşlarının çalışmasında ise %13.4 olarak saptanmıştır (2,19,25). 2012-2013 ve 2014 yıllarında yapılmış çalışmalarda ise ölüm oranının önceki yıllara kıyasla büyük bir değişim göstermediği bildirilmiştir (9-11).

Üst GİS kanama etyolojisi ile hastanede yatış süresi ilişkisine bakıldığında; özofagus varis kanamalı hastalarda ortalama hastanede yatış süresi 8 gün, mide ve duodenal ülserli hastalarda ise 5.5 ve 5.4 gün olarak bulundu. Özofagus varis kanamalı hastalarda yatış süresi daha uzun görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamı değildi. Literatürde özofagus varis kanamalarındaki yatış süresi diğer kanama etyolojilerine göre daha uzun bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz farkın varis kanamalı hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı düşünülmüştür (35).

Çalışmamızda tedavi modalitelerinin üst GİS kanamalı hastalardaki ölüm ve yatış süresi

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

üzerindeki etkisine bakıldığında; medikal tedavi uygulanan hastalardaki ortalama yatış süresi 5.3 gün, skleroterapi yapılanlarda 5.6 ve bant ligasyonu yapılanlarda 7 gün olarak bulunmuştur. Endoskopik bant ligasyonu yapılanlarda yatış süresi biraz daha uzun görülse de istatistiksel olarak üç grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.1). Literatürde de bant ligasyonu yapılan hastalarda ortalama hastanede kalış süresi çalışmamızla benzer şekilde 7.7-8.5 gün olarak bildirilmiştir (35,36). Çalışmamızda endoskopik bant ligasyonu yalnızca 3 hastaya yapıldığı için diğer tedavi yöntemleri ile yatış süresi açısından fark görülmemesine sebep olmuştur.
Medikal tedavi uygulanan hastalardaki ölüm oranı (%5) skleroterapi (%18.1) ve bant ligasyonu (%66.6) yapılanlara göre daha düşük görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0.3). Endoskopik girişim yapılan hastalar, aktif kanaması olan ve karaciğer sirozu gibi yüksek riskli hasta grubundan oluştuğu için ölüm oranı medikal tedavi uygulanan gruba göre daha yüksek görülmektedir. Ancak hasta sayısının azlığının istatiksel olarak anlamlı farkın oluşmasını engellediği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif oluşu ve daha geniş hasta serileriyle yapılmış çalışmalara kıyasla daha küçük hasta grubu içermesiydi. Aynı zamanda endoskopik girişim yapılan hasta sayısının azlığı da endoskopik tedavilerin hastane yatışı ve ölüm üzerindeki etkisini değerlendirmemizi sınırlamıştır.
Çalışmamıza dahil edilen hastalar 2010 yılı ve öncesine ait olmakla birlikte, güncel çalışmalarla karşılaştırıldığında; bu hasta grubundaki klinik özelliklerin, kanama etyolojilerinin, yatış sürelerinin ve ölüm oranlarının halen benzer olduğu görülmüştür. Özellikle ileri yaştaki ve ek hastalığı olan hastalarda, şok tablosuyla hastaneye başvuranlarda ölüm oranının arttığı dikkati çekmektedir. Erken endoskopik girişimler ve medikal tedavi ile ölüm azaltılmaya çalışılsa da; özellikle NSAİİ, steroid ve antikoagülan kullanan hastalarda kanamayı önlemeye yönelik koruyucu tedbirler alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. Scand J Gastroenterol. 2013; 48(4):439-47
2. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. BMJ. 1995; 311:222–6
3. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. BMJ. 1997; 315:510–14
4. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. Am J Gastroenterol. 2003; 98:1494–9
5. Button LA, Roberts SE, Evans PA et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33:64–76
6. Ahsberg K, Hoglund P, Kim WH, von Holstein CS. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol. 2010;45:1404–15
7. Ahmed Mahmoud El-Tawil. Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: Where are we standing? World J Gastroenterol. 2012 Mar 21; 18(11): 1154–1158
8. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1995; 90:206
9. Palmer K, Atkinson S, Donnelly M et al. Acute upper gastrointestinal bleeding: management. UK National Institute for Health and Clinical Excellence 2012
10. Balaban DV, Strambu V, Florea BG, Cazan AR, Bratucu M, Jinga M. Predictors for in-hospital mortality and need for clinical intervention in upper GI bleeding: a 5-year observational study. Chirurgia. 2014;109(1):48–54
11. Matei D, Groza I, Furnea B et al. Predictors of variceal or nonvariceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary referral center. Journal of gastrointestinal and liver diseases. 2013; 22(4):379
12. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. Gastrointest Endosc. 2004; 59(7):788
13. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. Gastrointest Endosc. 2008; 67(3):422
14. Balderas V, Bhore R, Lara LF, Spesivtseva J, Rockey DC. The hematocrit level in upper gastrointestinal

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hemorrhage: safety of endoscopy and outcomes. Am J Med. 2011;124(10):970
15. Wollenman CS, Chason R, Reisch JS, Rockey DC. Impact of ethnicity in upper gastrointestinal hemorrhage. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(4):343-50
16. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. Med Clin North Am. 2008; 92(3):491
17. Sibtain M.Moledina, Ewaldo Komba. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: a prospective cohort study. BMC Gastroenterology 2017. 17:165
18. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Nov;12(11):1215-20
19. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E et al. Gastrointest Endosc. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. 2009 Aug;70(2):212-24
20. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. Am J Gastroenterol. 1995 Apr;90(4):568-73
21. Mohammad JK, Mohsen Pirastehfar, Ali Azari, Mehdi Saberifiroozi. Etiology and Outcome of Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: A Study from South of Iran. Saudi J Gastroenterol. 2010; 16(4): 253–259
22. Cander B, Ertekin B,Kara H ve ark. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2011; 16(2):051-054
23. Sarı O, Tanoğlu A, Ünal V ve ark. GATA Acil Dahiliye Kliniğinde üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle 1998-2005 yılları arasında takip edilen hastaların sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 226-231
24. Targownik LE, Gralnek IM, Dulai GS, Spiegel BM, Oei T, Bernstein CN. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: comparison of an American and a Canadian medical centre. Can J Gastroenterol. 2003 August; 17 (8): 489-495
25. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. BMJ Journals Gut 2011; 60(10):1327-35
26. Theocharis GJ, Thomopoulos KC, Sakellaropoulos G, Katsakoulis E, Nikolopoulou V. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece. J Clin Gastroenterol. 2008 Feb;42(2):128
27. Di Fiore F, Lecleire S, Merle V et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17(6): 641-7
28. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(2):175-81
29. Zaltman C, Souza HS, Castro ME, Sobral Mde F, Dias PC, Lemos V Jr. Upper gastointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. Arq Gastroenterol. 2002; 39(2):74-8
30. Düğeroğlu H, Kaya Y, Özbilen M. Parameters Affecting Hospitalization and Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Evaluation of 71 cases. Van Medical Journal. 2018;25(3):344-348
31. Koruk I, Çam H, Aydınlı M ve ark. Endoscopically active bleeding in patients referred for upper gastrointestinal bleeding. Endoskopi 2013; 21 (1) : 11-14
32. Paucar SH, Cossio VE, Lizarraga RJ. Upper gastrointestinal bleeding in Cuzco: two years experience. Rev Gastroenterol Peru. 1996;16(3):203-7
33. Gölgeli H, Ecirli Ş, Kutlu O, Başer H, Karasoy D. Evaluation of the patients that followed up for upper gastrointestinal system bleeding. Dicle Medical Journal 2014; 41(3):495-501
34. Göksu E, Erken Ö, Erçetin Y ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi acil servisine üst gastrointestinal sistem kanamasi ile başvuran hastalarda mortaliteyi belirleyen faktörler ve demografik özellikleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2004; 4:121-126
35. Dy SM, Cromwell DM, Thuluvath PJ, Bass EB. Hospital experience and outcomes for esophageal variceal bleeding. Int J Qual Health Care. 2003;15(2):139-46
36. Chen WC, Lo GH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, Lai KH. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding. J Chin Med Assoc. 2006; 69(2):60-7

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Short Term Efficacy of Laparoscopy Assisted vs Open Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer

İleri evre mide kanserinde laparoskopi yardımlı ve açık gastrektomi ile birlikte uygulanan D2 diseksiyonun erken dönem etkinliği

Bulent Aksel, Niyazi Karaman, Lutfi Dogan, Bahadir Ondes, Mehmet Ali Gulcelik

[1]Department of General Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[2]Department of General Surgery, Gülhane Training And Research Hospital, Istnabul, Turkey
[3]Department Of General Surgery, Van Ercis State Hospital, Van, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:23.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.48569

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Erken evre dışındaki mide kanserinin en etkili küratif tedavisi radikal gastrektomi ile birlikte D2 diseksiyon uygulanmasıdır. Bu konuda bir diğer teknik alternatif ise laparoskopi yardımlı gastrektomidir. Her ne kadar minimal ivaziv işlem olarak laparoskopik cerrahinin avantajları iyi bilinse de, bu işlem radikal onkolojik prensiplere ulaşabilmesi ve sonuçların ortaya konması açısından değerlendirilmelidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Evre IIA ve üzeri mide kanserli hastalarda laparoskopi yardımlı (19 hasta) ve açık cerrahinin (23 hasta) erken sonuçları değerlendirilmiştir.
BULGULAR: Laparoskopi yardımlı grupta, hem kanama hem de postoperatif dönmede analjezik ihtiyacı belirgin olarak daha az iken (sırasıyla, 166.9±66.5mL'ye karşılık 264.3±91.3 mL, 6.4±1.5'ye karşılık 9.04±1.7 kez), ameliyat süresi daha uzun olarak bulundu (183± 31.1 dakikaya karşılık 155± 29.5 dakika). Cerrahi sınırlar ve çıkarılan lenf nodu sayısı açısından fark yoktu. Açık cerrahi grubunda akciğer komplikasyonları daha sıktı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Laparoskopi yardımlı radikal gastrektomi ile birlikte D2 diseksiyon erken evre dışı mide kanserlerinde de etkin ve güvenilir bir cerrahi uygulamadır. Erken postoperatif iyileşme döneminde bazı üstünlükleri olduğu düşünülmüştür.
Anahtar Kelimeler: laparoskopi yardımlı gastrektomi, mide kanseri, lenf nodu diseksiyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most effective curative treatment for gastric cancer other than early stage is radical gastrectomy with D2 lymph node dissection. Laparoscopy assisted gastrectomy is one of the technique alternatives on this issue. Although the advantages of laparoscopic surgery as a minimal invasive procedure is well known, it should be evaluated for the reach of radical oncological principles and the results should be revealed.
METHODS: The early results of patients with clinical stage IIA and over gastric carcinoma that had been operated with laparoscopy assisted (19 patients) and open surgery (23 patients) were evaluated.
RESULTS: In laparoscopy assisted group, both the bleeding and the need for analgesics in postoperative period were significantly less (166.9±66.5ml vs 264.3±91.3ml, 6.4±1.5 vs 9.04±1.7, times respectively) but the time needed to complete surgery was longer (183± 31.1 min vs 155± 29.5 min). There was no difference in the numbers of lymph nodes removed and surgical resection margins. The pulmonary complications were more frequent in open surgery group.
DISCUSSION and CONCLUSION: Laparoscopy assisted radical gastrectomy with D2 lymph node dissection is an effective and safe surgical technique for gastric cancers other than early stage. It is thought to have some superiorities in early postoperative healing.
Keywords: laparoscopy assisted gastrectomy, gastric cancer, lymph node dissection.

INTRODUCTION

Laparoscopic gastrectomies (total/assisted) were accepted as an important alternative to open surgery in the surgical treatment of gastric cancer for more than ten years (1,2). The increased popularity of this technique was started with early stage gastric cancer and distal subtotal gastrectomy. The studies about the safety of laparoscopic procedures, the oncological results and advantageous aspects are promising (3,4). Although the rates of early gastric cancer is increasing, the vast majority

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

of the gastric canceres are still diagnosed in advanced stages (5). As the suspicions for the lymph node dissection technique and for early and late results still exist, the widespread use of radical laparoscopic gastrectomies for cancers other than early stages has not been possible (6,7). On the other hand, with the implementation of more complex laparoscopic procedures and advances in auxiliary equipment, the numbers of laparoscopic total gastrectomies have been started to increase (8).

The most important treatment modality in curative treatment of gastric cancer is surgical resection and one of the most important factors for survival advantage of the surgery is lymph node dissection (9). Although the advantages of laparoscopic surgery as a minimal invasive procedure is well known, it should be evaluated for the reach of same radical oncological principles of open surgery.

In this paper, the early results of laparoscopy assisted radical gastrectomies with D2 dissection in gastric cancer other than early stages were presented.

PATIENTS and METHODS

The early results of patients with clinical stage IIA and over gastric carcinoma that had been operated with radical gastrectomy in between February 2013 and February 2014 by the same surgical team were evaluated. The desicion about laparoscopic and open surgery was made with the patients and written informed consent was obtained. In patients decided to be operated with laparoscopic surgery, the upper gastrointestinal endoscopy was repeated by the surgical team. The patients with conversion to open surgery and treated with neoadjuvant chemotherapy were excluded. The age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) scores, tumor localisation, clinical stage, Body Mass Index (BMI), comorbidies (cardiac, respiratory, diabetes mellitus), smoking habits, the amount of intraoperative bleeding and complications, operation time, the need for analgesics in postoperative period, the time needed for passing of first flatus, morbidity and mortalities were recorded.

The numbers of total and metastatic lymph nodes removed, the distance to proximal and distal resection margins were also recorded with the examination of pathology reports. The staging system of American Joint Commission on Cancer (AJCC) 2010 was used for TNM staging.

The patient were called for control examination in 30 and 60 days of surgery. The surgical sites were checked and the patients with the complaint of abdominal pain were examined with abdominal computed tomography (CT). The patients with the complaint of difficulty in swallowing were examined with upper GI endoscopy.

The lymph node stations of perigastric and 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d and 12a were included to the spesimen in patients operated with laparoscopy assisted subtotal gastrectomy. The spesimen was extracted through the extended left lateral 5 mm port site. Roux en Y anastomosis was performed with hand sewn sutures. In total gastrectomy cases, esofagojejunostomy was performed intracorporally with the help of OrVil™ (Covidien, Mansfield, MA, USA). Jejunojejunal anastomosis was performed extracorporally through the extended left lateral 5 mm port site.

Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Continuous data are presented as mean ± SD, and were analyzed using Student's *t* test. Categorical data are presented as proportions, and were analyzed using the $\chi 2$ test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Thirteen subtotal and 6 total gastrectomies were performed among 19 patients operated with laparoscopy assisted gastrectomies (LAG). Thirteen subtotal and 10 total gastrectomies were performed among 23 patients operated with open gastrectomies (OG).

The median age of the patients was 63.4±12.9 and the median BMI was 26±2.3. There was no difference between groups with respect to the age, gender, ASA scores, tumor localisation, BMI, comorbidies (cardiac, respiratory, diabetes mellitus), smoking habits. The general characteristics of patients were summarised in (Table1).

In laparoscopy assisted group, both the bleeding and the need for analgesics in

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

postoperative period were significantly less (166.9±66.5 ml vs 264.3±91.3 ml, 6.4±1.5 vs 9.04±1.7, times respectively). Whereas, the time needed to complete surgery in LAG group was longer (183± 31.1 min vs 155± 29.5 min). Although, the patients in LAG group passed flatus 8 hours earlier and discharged from the hospital 2.5 days earlier than OG group, this difference was not statistically significant. While 23.7±7.3 lymph nodes were dissected in LAG group, this number was 25.8±7.7 in OG group, and this difference was not significant. When the pathology reports were examined for the surgical resection margins, more than 4 cm in proximal and 5 cm in distal margins was achieved in both groups (Table-2).

One surgical site infection (SSI) in early postoperative period and delayed anastomotic stenosis and one bleeding at port site was seen in LAG. Mortality was recorded in one patient due to delayed duodenal leakage at the first month of the surgery. Pulmonary infection in 3 patients, enterocutaneous fistula in 2 patients and SSI in 2 patients were recorded in OG group. There was no mortality in this group. Pulmonary infections were more frequent in OG group and this difference was statistically significant (Table-3).

Table1. Patients characteristics.

		LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Age		59.4±7.4	62.08±8.6	0.06
Gender	Male	10 (52%)	14 (60%)	0.4
	Female	9 (48%)	9 (40%)	
ASA score	2	10 (52%)	10 (44%)	
	3	9 (48%)	13 (56%)	0.2
BMI		25.9±2.8	25.3±1.7	0.3
Smoking(+)		8 (42%)	11 (47.8%)	0.3
Cardiac co-morbidities (+)		4 (21%)	5 (21%)	0.8
Respiratory co-morbidities (+)		2 (10.5%)	4 (17%)	0.2
DM (+)		3 (15.7%)	5 (21.7%)	0.2
Tumor localisation	Antrum	7 (37%)	7 (30%)	0.1
	Corpus	8 (42%)	11 (48%)	
	Cardia	4 (21%)	4 (17.3%)	
	Pyloris	0	1(4.3%)	

LAG: Laparoscopy assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy, ASA: American Society of Anestesiologists, BMI: Body Mass Index, DM: Diabetes Mellitus

Table 2. Surgical outcomes between laparoscopi assisted and open radical gastrectomy groups

		LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Operation time (min)		183± 31.1	155± 29.5	**0.03**
Bleeding (ml)		166.9±66.5	264.3±91.3	**0.01**
Need for analgesics (dosage)		6.4±1.5	9.04±1.7	**0.01**
Flatus (hr)		60.8±10.2	67±12.5	0.07
Hospitalization (day)		7.8±2.4	10.5±6.4	0.07
Lymph nodes removed		23.7±7.3	25.8±7.7	0.3
Resection margins(cm)	proximal	4.5±2.3	4.8± 3.1	0.7
	distal	6.02±3.5	5.1± 4	0.4

LAG: Laparoscopi assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy

Table 3 Postoperative complications between laparoscopic and open radical gastrectomy groups

	LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Pulmonary infection	0	3 (13%)	0.03
Anastomotic leakage/stump fistula	1 (5.2%)	2 (8.6%)	0.7
Bleeding	1 (5.2%)	0	0.4
SSI	1 (5.2%)	2 (8.6%)	0.7
Anastomotic stenosis	1 (5.2%)	0	0.4

LAG: Laparoscopy assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy, SSI: Surgical site infection

DISCUSSION

The advantages of laparoscopic surgery are less pain, less blood loss, the fast return of gastrointestinal functions, shorter hospital stay, less restriction in physical activity and better cosmetic results (10). It is thought that the main reason for this advantages is the less inflammatory response to surgical trauma and better glucose tolerance (11). The first laparoscopic gastrectomy studies were started at the end 90's to obtain these advantages in gastric surgery (12). Although, this technique was started to be accepted among surgeons, it was not so easy and fast as in the case of laparoscopic colon surgery (13). Although, the increased experience with the implementation of more complex laparoscopic procedures and advances in auxiliary equipment, increased the interst to laparoscopic gastric surgery, its concordance to radical oncological principles has raised some questions. It was thought that

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the absence of sense of touch might endanger the completeness of lymph node dissection and surgical margins (10). In fact, lymph node dissection is technically much more difficult than laparoscopic colon surgery (14,15). Therefore, the first surgeries were peformed for early stage (T1-2 and N0) gastric cancer cases. The technical superiority of laproscopic surgery without survival disadvantage in the traeatment of early gastric cancer has been demonstrated (16,179. But, it is also known that more than 60% of gastric cancer has been diagnosed in advanced stage (189. The value of D2 dissection had been evaluated fairly well for the treatment of these patients (19,20). The safety of D2 dissection in the treatment of laparoscopic surgical treatment of gastric cancer is an important research subject. There is no randomised controlled study on this subject and the centers dealing with it should present their own results. The implementation of this technique is only possible after adequate experience on gastric and laparoscopic surgery.

In metaanalysis and patient series focusing on early results of laparoscopic surgery in patients with gastric cancer other than early stages, blood loss has been reported to be 100-220 mL less in laparoscopic surgery. The length of hospital stay is 3-6 days shorter in laparoscopic surgery. The passing of first flatus and the start of oral feeding are earlier and the need for analgesics is less in laparoscopic surgery. On the other hand, the time needed to complete surgery is 40-90 minutes longer in laparoscopic surgery (21-27). Our study supports the evidence about the positive effects of laparoscopic surgery on early wound healing.

The probable reasons for less blood loss in laparoscopic surgery might be the better exposure of camera with magnified and angulated views, the smaller sizes of dissecting instruments and the use of advanced technological sealing devices. Besides, the blood loss from skin and muscles encountered during laparotomy is less in laparoscopic surgery. But, the trocar site bleeding seen in one of our patients remind us the importnce of this issue before the completion of surgery. At the same time, less blood loss means less need for transfusion, the decreased risk for hypothermia, volume overload and acute lung injury. Immunomodulatory effects of transfusion might be one of the factors related with decreased morbidity. The decreased surgical trauma results with early return of bowel motility and decreased need for analgesics.

Indeed, laparoscopic gastric surgery is a time consuming procedure. The time increases even more in learning period (28). The experience of surgeon decreases the time needed. The operation times have been shortened with the recent technological advances in laparoscopic instruments. The difference is becoming less especially in subtotal gastrectomy (29,30). But currently, it does not seem to be possible to reach the operation times of open surgery.

When the subject was evaluated in terms of the ongological safety, it was observed that at the beginnig, the numbers of lymph nodes dissected was higher in open surgery. But this occurance was disappeared with time (21). In recent studies, the numbers of lymph nodes dissected are either similar or slight differences with no statistical significance in favor of open surgery was reported (27). In our series median 23.7±7.3 lymph nodes were dissected in laparoscopic surgery group. There was no statistical difference in numbers of lymph nodes dissected with open surgery. These numbers seem to be sufficient for staging of gastric cancer. The minimum recommended number of lymph nodes for correct staging of gastric cancer is 15 (31). The loss of sense of touch in laparoscopic surgery brings the concern about the safety of resection margins. Intraoperative identification of tumor margins in locally advanced tumors is generally easy. The negative impact of this issue decreased with growing experience in total gastrectomy (32). Besides, the performance of endoscopic procedures by the surgical team is an advantage for the safety of resection margins. There was also no patient in laparoscopic surgery group with less than 2 cm resection margins in our series. The median proximal and distal resection margins in this group was more than 4 cm.

In our series, although the duration of anesthesia was shorter in open surgery group, the incidence of pulmanory infections were higher. The incidence of pulmanory infection was lower in laparoscopic surgery due to the absence of long incision with the low risk of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hypoventilation and atelectasis. It was known that the negative effect of laparoscopic surgey on FVC and FEV1 is less than that of open surgery (33). As it was mentioned earlier, the decreased need for transfusion reduces the risk of hypotermia and lung injury due to volume overload. Although it was reported that the risk of surgical site infection in open surgery is higher (34), there was no statistically significant difference between two groups in our series.

In literature, the difference about the anastomotic complications (leak, stenosis) in between open and laparoscopic surgery was not revealed (23). There was no difference in the incidence of anastomotic complications in our series as well. The single mortality in our series was seen in laparoscopic surgery group at one month of surgery and it was due to the late anastomotic leak seen at duodenal stump. There was no inhospital mortality in both groups.

CONCLUSION

As a result, laparoscopy assisted gastric surgery with D2 dissection in gastric cancers other than early stages is an effective and safe procedure. We believe that laparoscopy assisted gastric surgery has some advantages in the early postoperative healing period without impairing oncologic results.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2010;14:958–64.
2. Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013;23:1–7.
3. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Cao N, Chen Y, Zhao P, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. Surg Endosc. 2013;27:2466–80.
4. Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang JJ. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. J Surg Oncol. 2012;105:297–303.
5. Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 4060-5.
6. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Scandroglio I, Ferrari GC, Di Lernia S, et al. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Surg Endosc. 2007;21:21-7.
7. Strong VE, Devaud N, Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, Coit D. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: A case-control study. Ann Surg Oncol 2009;16:1507-13.
8. Inaba K, Satoh S, Ishida Y, Taniguchi K, Isogaki J, Kanaya S, et al. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. J Am Coll Surg. 2010;211:25-9.
9. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer 2002;5:1-5.
10. Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, et al. Current status of minimal Access surgery for gastric cancer. Surg Oncol. 2007;16:85–98.
11. Kawamura H, Yokota R, Homma S, Kondo Y. Comparison of invasiveness between laparoscopy-assisted total gastrectomy and open total gastrectomy. World J Surg. 2009;33:2389-95.
12. Azagra JS, Goergen M, DeSimone P, Ibañez J. Minimally invasive surgery for gastric cancer. Surg Endosc. 1999;13:351-7.
13. Ibáñez Aguirre FJ, Azagra JS, Erro Azcárate ML, Goergen M, Rico Selas P, Moreno Elola-Olaso A, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Long-term results. Rev Esp Enferm Dig. 2006;98:491-500.
14. Miura S, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, et al. Paroscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. J Am Coll Surg. 2004;198:933-8.
15. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J and Zhang C. Laparoscopic versus open gastrectomy for early distal gastric cancer: a meta-analysis. ANZ J Surg. 2011;81:673-80.
16. Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? Surg Oncol. 2009;18:322-33.
17. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Ann Surg. 2010;251:417-20.
18. Parkin DM. Intemational variation. Oncogene 2004;23:6329-40.
19. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Costanzi A, Ferrari GC, Di Lernia S, et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. Surg Endosc. 2010;24:2594-602.
20. Zilberstein B, Mucerino DR, Yagi OK, Ribeiro-Junior U, Lopasso FP, Bresciani C, et al. Results of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

D2 gastrectomy for gastric cancer: lymph node chain dissection or multiple node resection? Arq Bras Cir Dig. 2012;25:161-64.

21. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc. 2008;22:1781-9.

22. Huang YL, Lin HG, Yang JW, Jiang FQ, Zhang T, Yang HM, et al. Laparoscopy-assisted versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2014;7:1490-9.

23. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Tan CL, Ke NW, Xie SM, et al. Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013;19:8114-32.

24. Li HT, Han XP, Su L, Zhu WK, Xu W, Li K, et al. Short-term efficacy of laparoscopy-assisted vs open radical gastrectomy in gastric cancer. World J Gastrointest Surg. 2014;6:59-64.

25. Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta MA, Escrig-Sos J, Van der Peet D,Hoashi JS, et al. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2011;103:133-41.

26. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, van der Tweel I, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013;27:1509-20.

27. Wei HB, Wei B, Qi CL, Chen TF, Huang Y, Zheng ZH, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011;21:383-90.

28. Fujiwara M, Kodera Y, Kasai Y, Kanyama Y, Hibi K, Ito K, et al. Laparoscopy- assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a phase II study following the learning curve. J Surg Oncol. 2005;91:26-32.

29. Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, Bandoh T, Aramaki M, Kitano S. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy compared with conventinal open gastrectomy. Arch Surg. 2000;135:806-10.

30. Kunisaki C, Makino H, Kosaka T, Oshima T, Fujii S, Takagawa R, Kimura J, Ono HA, Akiyama H, Taguri M, Morita S, Endo I. Surgical outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a case control study. Surg Endosc 2012; 26: 804-10.

31. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. J Gastric Cancer 2011;11:78-85.

32. Choi YY, An JY, Hyung WJ, Noh SH. Comments to young surgeons concerning laparoscopic spleen-preserving D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer on the upper body. Chin J Cancer Res. 2014;26:231-3.

33. McMahon AJ, Baxter JN, Kenney G, O'Dwyer PJ. Ventilatory and blood gas change during laparoscopic and open cholecystectomy. Br J Surg. 1993;80:1252–4.

34. Schwenk W, Bohm B, Muller JM. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections: a prospective randomized trial. Surg Endosc 1998; 12:1131–6.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Stereotactic biopsy in intracerebral lesions: clinical-radiological characteristics, pathological correlation and surgical results in 87 cases

İntraserebral lezyonlarda stereotaktik biyopsi: 87 hastalık seride klinik-radyolojik özellikler, patolojik korelasyon ve cerrahi sonuçlar

İlkay Işıkay[1], Şahin Hanalioğlu[2], Kamil Öge[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:16.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63825

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Stereotaktik beyin biyopsisi yapılan 87 hastada klinik-radyolojik özellikler, patolojik korelasyon ve cerrahi sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2013 ile Haziran 2018 tarihleri arasında çeşitli intraserebral lezyonlara yönelik stereotaktik biyopsi yapılan 87 hastanın radyolojik görüntüleri, yatan hasta kayıtları, patoloji sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Stereotaktik biyopsi işleminin tanı koyduruculuk oranı, histopatolojik sonuçların radyolojik ön tanılarla ve intraoperatif patoloji konsültasyonu bulguları ile uyumu incelendi; işleme bağlı komplikasyonlar değerlendirildi ve tanımlayıcı istatistiki veriler paylaşıldı. Komplikasyon ile ilişkili risk faktörleri çıkarımsal istatistiki araçlar kullanılarak gözden geçirildi.
BULGULAR: Stereotaktik beyin biyopsisi ile olguların %92'sinde bir tanıya ulaşılmıştır. Radyolojik görüntülemeye dayalı ön tanıların %71,3'ü, intraoperatif konsültasyonların da %63,3'ü nihai histopatolojik tanılar ile uyumluydu. En sıklıkla tanı konulan lezyon, santral sinir sistemi lenfomasıydı. İşleme bağlı mortalite oranı %0, toplam komplikasyon oranı ise %9,2 olarak bulundu. İşleme bağlı en sık karşılaşılan komplikasyon biyopsi lojunda kanamaydı. Komplikasyon ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinden sadece derin yerleşimli lezyon biyopsisi marjinal olarak kanama ile ilişkili bulundu (p=0.066).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Stereotaktik beyin biyopsisi intrakranial patolojilerin tanısında güncelliğini koruyan yüksek tanı koyduruculuğa ve görece düşük mortalite ve morbidite oranlarında sahip önemli bir araçtır.
Anahtar Kelimeler: stereotaktik teknikler, görüntü kılavuzluğunda biyopsi, beyin tümörü, tanı, güvenilirlik, güvenlik

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to present clinical-radiological characteristics, pathological correlation and surgical results of 87 patients in whom stereotactic brain biopsy was performed.
METHODS: Radiological workup, patient charts and pathological diagnoses of 87 patients who had stereotactic brain biopsy for various intracerebral lesions between January 2013 and June 2018 were retrospectively reviewed. Diagnotic yield, concordance between histopathological diagnoses, radiological presumptive diagnoses and frozen section results were identified. Procedural complicaiton rates were determined and descriptive statistical data was presented. Risk factors that may be associated with the procedure were evaluated with inferential statistical tools.
RESULTS: Diagnostic yield of procedures was 92%. Overall 71.3% of presumptive radiologic diagnoses and 63.3% of intraoperative consultation results were in accordance with final histopathologic diagnosis. Most commonly encountered diagnosis was central nervous system lymphoma. Procedure related mortality rate was 0%, whereas procedure related complication rate was 9.2%. Most common complication was bleeding at biopsy site. Only the deep seated biopsy site was marginally significant risk factor for bleeding among other possible risk factors.(p=0.066).
DISCUSSION and CONCLUSION: Stereotactic brain biopsy is still a reliable tool with high diagnostic yield and relative low mortality and morbidity rates.
Keywords: stereotaxic technique, image-guided biopsy, brain tumor, diagnosis, reliability, safety

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Beyin lezyonlarının klinik ve radyolojik veriye dayanarak teşhis edilmesi, olguların yaklaşık üçte birinde tanının hatalı olması ile sonuçlanabilmektedir(1). Bunun yanı sıra hemen hemen bütün kemoterapi ve radyoterapi tedavi protokolleri ancak histolojik tanının ortaya konulmasından sonra başlatılabilmektedir(2).

Derin yerleşimli olan veya rezeksiyon imkanı bulunmayan; tanı güçlüğü çekilen şüpheli olguların yanı sıra tedavinin başlatılabilmesinde histolojik tanı gerekliliği olan durumlarda stereotaktik beyin biyopsisi güvenilir bir tanı aracı olagelmiştir(3). Biyopsi, yaşlı veya ileri derecede hastalığı olup kraniotomiyi tolere edemeyecek hastalar için de bir seçenek oluşturmaktadır. Bu prosedürün güvenlik ve etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yayımlanmış olup genel mortalite oranı %0,7, morbidite oranı %3,5 olarak bildirilmektedir. Bu işlem için tanı koyduruculuk oranı da %90 civarındadır(4).

Bu çalışmada amaç, kendi serimizdeki mortalite ve morbidite hızlarını değerlendirmek; histolojik tanı tiplerini ortaya koymak; stereotaktik beyin biyopsisin tanısal gücü hakkında çıkarım yapmak ve komplikasyonlara ait risk faktörlerini belirlemektir

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma dizaynı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2013 ile Haziran 2018 tarihleri arasında çeşitli intraserebral lezyonlara yönelik stereotaktik biyopsi yapılan erişkin ve çocukluk çağındaki 87 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta ve/veya yakınlarından ameliyat öncesinde işleme ait bilgilendirilmiş onam alındı. Histolojik inceleme sonrası biyopsi sonuçlarının ortaya konulmasının ardından, preoperatif MR sonuçları, hastaların klinik izlemleri geriye dönük olarak incelendi. Preoperatif MR raporları ile parafin kesitlerin histolojik inceleme sonuçları arasındaki uyum değelerlendirildi. Benzer şekilde, intraoperatif patoloji konsültasyonları için alınan dokuların yeterliliği ve intraoperatif konsültasyon sonuçları ile parafin kesitler ile elde edilen sonuçların tutarlılığı belirlendi.

Preoperatif değerlendirme, stereotaksi çerçevesinin yerleştirilmesi ve planlama

Ameliyat öncesi tüm hastalar, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler ve kanama zamanı açısından değerlendirildi. İntraserebral lezyonlara bağlı çok ciddi ödem olmadığı müddetçe, hastalara preoperatif kortikosteroid verilmesinden kaçınıldı. Tüm hastalar Leksell Stereotaksi Sistemi ® (Elekta Instruments AB) kullanılarak ameliyat edildi. Çerçeve yerleştirilmesi sırasında *pin* bölgelerine tüm hastalarda lokal anestetik uygulandı, bunun yanı sıra gerekli durumlarda hastalar sedatize edildi. Çerçevenin yerleştirilmesini takiben tüm hastalara kontrastlı T1 ağrılıklı aksiyel volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Rutin preoperatif MRG tetkiklerinde biyopsi yapılacak lezyonun kontrast tutmadığı durumlarda, planlama MRG'sine T2 ağırlıklı ve FLAIR sekansları eklendi. Planlama tetkikin yapılmasının ardından hastalar tekrar ameliyat odasına alındı. Leksell SurgiPlan ® yazılımı kullanılarak biyopsi yapılacak koordinatlar belirlendi (Resim 1).

Cerrahi prosedür

Genel anestezi altında, planlamaya uygun olarak 2 cm'lik cilt insizyonunu takiben hastalara 10 mm genişliğinde *burr hole* açıldı. Biyopsiler 2,1 mm çapında 5 mm açıklığa sahip Sedan tipi (Sedan type side-cutting biopsy needle, Elekta Instrument AB) iğneler ile yapıldı. Frozen incelemenin mümkün olduğu durumlarda ilk alınan bir ya da iki parça, hedeflenen patolojik dokuya ulaşılıp

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ulaşılamadığının teyidi için intraoperatif değerlendirilmeye gönderildi. Hedef noktadaki her dört kadrandan birer örnek alındıktan sonra lezyonun büyüklüğüne göre karar verilerek, iğne 2-5 mm daha ilerletildi ve bu ikinci noktadan da her dört kadrandan olacak şekilde biyopsiler alındı. Biyopsilerin alınması sırasında tek bir doğrultu (*trajectory*) kullanıldı. Biyopsi işleminin tamamlanmasından sonra, kanama kontrolü amacıyla Sedan iğnesi geri çekildikten sonra loja ince bir feeding kateteri ilerletilmek suretiyle biyopsi bölgesi yıkandı. Bu işlemin ardından cilt kapatıldı, çerçeve çıkarıldı ve ameliyata son verildi.

Postoperatif radyolojik çalışma

Ekstübasyonun ardından hasta ayılma ünitesine alındı. Ayılma ünitesinden ayrılır ayrılmaz, ameliyat lojunda kanamayı ekarte etmek için kranial bilgisayaralı tomografi (BT) çekildi. İşlemi takip eden 24. saate ikinci bir beyin BT daha çekildi. Tomografi bulguları normal sınırlarda olan hastalar patoloji sonuçları takip edilmek üzere taburcu edildi.

İstatistik analiz

İstatistik analiz için SPSS v. 22.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama ± standart sapma ve yüzde kullanıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.Bulgular

BULGULAR

Demografik ve klinik veriler

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Seksen yedi (37 kadın, 60 erkek) hastada toplam 87 biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Hastaların ortalama yaşı 51,4±16,4 olarak bulundu.

İşlemin tanı koyduruculuğu

Biyopsi için alınan örnek hacmi olguların %100'ünde yeterliydi. Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi, planlama MRG tetkiki, cerrahi işlem ve ameliyat sonrası BT tetkikinin elde olunması dahil toplam prosedür süresi ortalama 182 ± 42 dakika olarak bulundu. Biyopsi yapılan olguların %92'sinde, patolojik bir tanı konulması mümkün olmuştu. Hastalarda alınan biyopsi sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. En sık konulan tanı merkezi sinir sistemi lenfoması (n=27, %31,0), en sıklıkla biyopsi alınan bölge ise frontal lob olarak bulundu (n=24, %27,6).

Radyolojik tanılar ve patoloji sonuçları arasındaki uyum

Hastaların 62'sinde (%71,3) MRG tetkikine dayanan bir ön tanı ile nihai histopatolojik tanı arasında uyum mevcuttu. Geri kalan 25 (%28,7) hastada, MRG tanısı işe histopatolojik inceleme sonucu uyumsuzdu. Olguların 60'ında (%69,0) intraoperatif patoloji konsültasyonu istendi. Bunların 38'inde (%63,3) elde edilen tanılar parafin kesitler ile elde edilen sonuçlar ile uyumluydu.

Kesin tanının yüksek dereceli glial tümör ve lenfoma olduğu durumlarda, radyolojik tetkikler lezyonları sırasıyla %66,3 ve %74,0 oranında doğru tahmin etmişti. Bu sonuçlar da dahil olmak üzere MRG'nin tanı koyduruculuğu hiçbir histolojik tanı grubu için anlamlı olarak yüksek bulunmadı (p=0.374).

Cerrahi komplikasyonlar

İşleme bağlı mortalite gelişmedi. Toplam komplikasyon oranı %9,2 (n=8) olarak bulundu. Altı hastada (%6,9) operasyonu takip eden ilk saatte çekilen BT'de biyopsi lojunda kanama (> 5mm) tespit edildi. Bu kanamalardan sadece bir tanesi semptomatikti (hematomun en büyük çapı 27,9 mm) ve hastada yeni gelişen hemipareziye yol açtı (Resim 2). Nörolojik defisit gelişen bu hasta da

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

dahil olmak üzere, biyopsi lojunda kanama oluşan hiçbir hastaya kanama nedeniyle bir girişim uygulanmadı, hepsi medikal olarak yönetildi. Takiplerinde kanamaların rezorbe olduğu teyit edildi. Hemiparezi gelişen hastanın, bulguları düzelmekle beraber hemiparezisi sebat etti. Kanama gelişen hastalarda değelendirilen klinik özelliklerden hiçbiri (yaş, cinsiyet, histolojik tip, kontrastlanma miktarı) kanama için belirgin bir risk faktörü olarak bulunmadı. Buna karşın kanama gelişen 6 hastadan 5'inde biyopsi loju derin, 1'inde ise subkortikal yerleşimliydi (Tablo 3). Kanam oluşan bu iki grup arasında anlamlı bir fark olmasa da derin yerleşimli tümörlerde artmış kanama riskine eğilim mevcuttu (p=0.066). Bir hastada subkortikal biyopsi lojunda cerrahi enfeksiyon gelişti. Bu hasta 6 hafta intravenöz antibiyotik tedavisi sonrası ek morbidite gelişmeden taburcu edildi. Bifrontal yüksek dereceli glial tümörü olan bir hastada perioperatif dönemde gelişen derin ven trombozu subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilip hasta sorunsuz taburcu edildi.

TARTIŞMA

İleri nöroradyolojik görüntüleme çağında bile stereotaktik beyin biyopsisi halen nöroşirürjiyen için değerli ve vazgeçilmez bir araç olmaya devam etmektedir. Bu işlem, stereotaktik çerçeve ile yapıldığı gibi, çerçevesiz nöronavigasyon sistemlerinin geliştirilmesinden sonra stereotaktik çerçeveye gerek duyulmadan da yapılabilmektedir. Görüntü kılavuzluğunda navigasyon sistemleri, genellikle ağrılı bir uygulama olan çerçeve yerleştirme işlemine gerek kalmadığından popülerlik kazanmakta ve çerçeve bazlı sistemler ile kıyaslanabilir düzeyde doğruluk oranları bildirilmektedir(5).

Çerçeveli sistemler ile, modern serilerde aralığın daha yüksek kısmında olmak üzere %81 ile %99 arasında değişen oranlarda tanı koyduruculuk bildirilmiştir(3, 5-7). Sunulan çalışmada biyopsi yapılan olguların %92'sinde histolojik tanıya ulaşılmış olup bu oran genel literatür ile uyum göstermektedir. Bu işlem ile tanı konulabilme olasılığını arttırabilmek için akılda bulundurulması gereken bazı konular mevcuttur. Öncelikle hedeflenmesi gereken nokta, lezyonun merkezi değil marjini olmalıdır. Bu sayede, özellikle merkezi nekrotik olan lezyonlardan alınan spesimenler tümörün biyolojik ve histolojik özelliklerini temsil eden canlı dokunun örneklenmesini sağlayabilir. Buna karşın lezyonun merkezinden periferine doğru çok uzaklaşmak, lezyon ve beyin dokusu arasındaki gliotik sınırın örneklenme riskini de beraberinde getireceğinden örneklenecek alan seçilirken dikkatli olunmalıdır. Biyopsi işlemi ile ilgili bir diğer nokta da eğer lezyon kontrastlanıyorsa, özellikle yoğun kontrast tutulumunun olduğu bölgenin hedeflenmesidir. Özellikle heterojen karakterdeki glial tümörlerde yüksek dereceli lokalizasyonun hedeflenmesi uygun tedavi planlanması açısından önem taşır. Kontrast tutmayan lezyonlar hedeflenirken, FLAIR, T2 ağrılıklı sekanslar ve diğer görüntülerle füzyon yapılmış MR spektroskopisinden faydalanılabilir(8). Bir doğrultudan farklı derinliklerde ya da farklı doğrultular kullanılarak farklı noktalardan alınan biyopsiler de tanı elde edilmesi ihtimalini yükseltmektedir. Gerçekten de, farklı doğrultular ile tek bir doğrultudan alınan biyopsilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk yöntem kullanıldığında işlemin daha yüksek oranda tanı sağladığı gösterilmiştir(9). Buna karşın bizim serimizde tüm hastalar için sadece bir doğrultu kullanılmış ve yine de oldukça yüksek bir tanı koyduruculuk oranı (%92) elde edilebilmiştir.

Literatürde radyolojik bulguların stereotaktik biyopsi sonuçları ile uyumunu inceleyen birkaç çalışma mevcuttur(10-12). Örneğin Callovini MRG bulgularına dayalı radyolojik ön tanının, yüksek dereceli glial tümör olgularında %87 oranında uyumlu olduğunu, söz konusu düşük dereceli glial

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tümörler olduğunda ise bu oranın %63'e kadar gerilediğini göstermiştir (11). Sunulan seride de preoperatif radyolojik tetkikler vakların %71'inde histopatolojik bulgular ile uyumlu olup, literatür ortalamasına yakındır. İntraoperatif patoloji konsültasyonu sonuçları ise benzer şekilde hatta daha yüksek oranda nihai patoloji ile uyumludur. Geriye dönük olarak 5000 biyopsi vakasının değerlendirildiği bir çalışmada intraoperatif konsültasyon sonuçlarının %90'lara varan oranda isabetli olduğu bildirilmiştir (13). Tümörlerin sınıflanmasında, tümöre ait genetik ve epigenetik özelliklerin giderek daha sık kullanılacağını kabul etmek yanlış olmaz; bu nedenle radyolojik tanı araçları ne kadar gelişirse gelişsin stereotaktik biyopsi yalnızca tümörün morfolojik özellikleri hakkında fikir vermekle kalmayacak, tümörün genetik yapısı hakkında bilgi verip tümöre özgül tedavi geliştirilmesi konusunda da yönlendirici olacaktır(11). Bu bağlamda, tümörü gerçek anlamda temsil eden lokalizasyonun örneklenmesi ya da belki büyük hacimli lezyonlarda, lezyonun pek çok yerinin birden örneklenmesi önem taşıyacaktır.

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) tanısında, stereotaktik beyin biyopsisi önemli bir yer tutar (14). Sunulan seride de biyopsi yapılan olguların %31 gibi büyük bir kısmında PSSSL teşhis edilmiştir. Primer santral sinir sistemi lenfoması, intrakranial yer kaplayan şüpheli lezyonların ayırıcı tanısından çoğu zaman yer alır ve pek çok patolojiyi taklit edebilir (15). Bunun yanı sıra beyin cerrahisi pratiğinde sıklıkla kullanılan potent bir glukokortikoid olan deksametazon, PSSSL'nin hızla remisyona girmesine (Resim 3) ve biyopsi ile elde edilen dokunun tanısallığının azalmasına neden olabilmektedir (16). Bu nedenle, kliniğimizde beyin biyopsisi planlanan hastalarda, lezyon çevresinde hayatı tehdit edecek miktarda ödem olmadığı sürece rutin glukokortikoid kullanımından kaçınmaktayız. Biyopsi sonrası %92 gibi yüksek bir tanı oranı elde edilmesinde bu yaklaşımın da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Stereotaktik beyin biyopsisinin uygulanma nedenlerinden biri de tanı konulması sağlanırken daha az invaziv bir işlem olduğundan kraniotomiye kıyasla daha düşük morbidite ve mortalite oranlarının olmasıdır. Bu nedenle perioperatif dönemde meydana gelen komplikasyonlarda özellikle önem taşımaktadır. Literatürde perioperatif komplikasyonların %6 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir; buna karşın mortalite ya da kalıcı morbidite oranları sırasıyla %0 ile %2 ve %3 ile %6 arasında değişmektedir (17). Stereotaktik biyopsi sonrası karşılaşılan en sık komplikasyon operasyon lojunda kanamadır. Cerrahi enfeksiyonlar ve yara ile ilgili komplikasyonlar kanamaya kıyasla çok daha nadir görülür (17).

Sunulan çalışmada herhangi bir mortalite vakası ile karşılaşılmamış, toplam komplikasyon oranı ise %9,2 olarak bulunmuştur; ancak asemptomatik kanamalar dışarıda tutulacak olursa toplam morbidite %3,4, semptomatik kanama oranı da %1,1 kabul edilebilir. Bu bulgular genel olarak literatürle uyumlu olup, çerçeve bazlı stereotaktik biyopsi işleminin görece güvenli bir işlem olduğu söylenebilir.

Literatürdeki pek çok çalışma, stereotaktik biyopsiye bağlı kanama için risk faktörlerini araştırmıştır. Tek merkezden 355 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada beyin sapında yerleşen lezyonların örneklenmesinin kanama riskini arttırdığı; ancak bakılan diğer klinik özelliklerin (yerleşim, ödem varlığı, alınan örneklerin sayısı ve önceden varolan nörolojik defisit) kanama ile ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır (18). Yine tek merkezli başka bir çalışmada, 299 hasta geriye dönük değerlendirilmiş ve kanamayı arttıran tek bir risk faktörü olarak karaciğer sirozu gösterilebilmiştir (19). Shakal et al. tarafından yürütülen 150 hastalık bir çalışmada

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

glioblastom, anaplastik astrositom ve metastatik melanomda kanama riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Bu çalışmanın sonucunda malin tümörlerde kanama riskinin yüksek olduğu vurgulansa da herhangi bir istatistiksel veri bu çalışmada mevcut değildir. Yalnızca bazal ganglion yerleşimli lezyonlara yönelik biyopsilerin incelendiği bir çalışmada ise Farahmand et al. santral sinir sistemi lenfomasının kanama için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (21). Tek merkezli bu çalışmalara ek olarak 'Nationwide Inpatient Sample'a kayıtlı 7514 hastalık yakın tarihli bir veritabanı çalışmasında kanama riskinin artmış yaş, hidrosefali ve beyin ödemi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. İlginç olarak, bu çalışmanın sonuçlarına göre primer malin neoplaziler kanama riskini azaltmaktadır (17). Bu verilere dayanılarak, literatürde stereotaktik biyopsiye bağlı intraserebral kanamaların ilişkilendirilebildiği risk faktörleri arasında bir fikir birliği olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamazıda da literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak klinik değişkenlerin biri hariç hiçbirinin kanama ile ilişkisi gösterilememiştir. Derin yerleşimli lezyonların örneklenmesinin kanama ile ilişkisi ise ancak marjinal olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.066).

SONUÇ

İntrakranial patolojilerin tanısında radyolojik ve klinik değelendirme her zaman yeterli olamamakta ve vakaların yaklaşık üçte birinde, tanı zorluğu yaşanmaktadır. Stereotaktik beyin biyopsisi toplam morbiditesi %10'un altında, cerrahi sonrası kanama riski de %5'in altında olan değerli bir yöntem olarak nöroşirürji alanında yerini korumaktadır. Biyopsi öncesi rutin glukokortikoid uygulamasından kaçınılması, PSSSL olgularında tanı güçlüğü yaşanmaması için önem taşımaktadır. Biyopsi sonrası en sık karşılaşılan cerrahi komplikasyon olan kanama için öne sürülen risk faktörleri olsa da bunlarla ilgili bir fikir birliği mevcut olmayıp, daha çok hasta verisinin derlendiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. Hastaların klinik özelliklerinin özeti

Klinik özellik	Sayı	Yüzde
Hasta sayısı	87	-
Erkek	50	57
Kadın	37	43
Ortalama hasta yaşı	51,4	-
Ortalama işlem süresi	182 ± 42 dakika	-
Tümör yerleşim yeri		
Frontal	23	26,4
Parietal	9	10,3
Temporal	6	6,9
Parahipokampal	3	3,4
Yaygın hemisferik	4	4,6
Talamik	29	33,3
Bazal ganglia	8	9,2
Periventriküler	4	4,6
Kapsüla interna	1	1,1

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

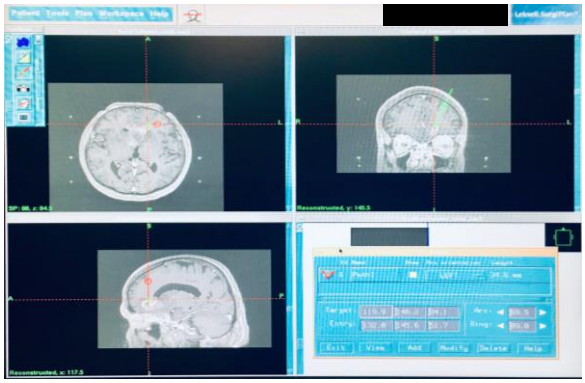
Tablo 2. Biyopsi örneklerinin histopatolojik sonuçları ve dağılımları

Histopatolojik tanı	Sayı	Yüzde
Glioblastoma	17	19,5
Anaplastik astrositom	4	4,6
Diffüz infiltratif astrositom	9	10,3
Oligodendrogliom	4	4,6
Anaplastik oligoastrositom	2	2,3
Büyük B hücreli lenfoma	27	31,0
Adenokarsinom metastazı	5	5,7
Malin melanom metastazı	2	2,3
Germinom	2	2,3
Eksüda	2	2,3
Demiyelinizan hastalık	3	3,4
Amiloid birikimi	1	1,1
Nekrotik tümör dokusu	2	2,3
Tanısal olmayan	7	8,0

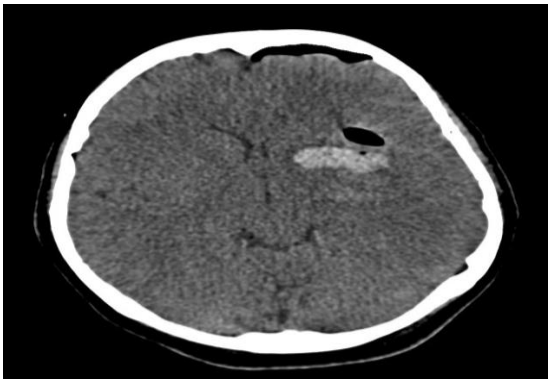
Tablo 3. Kanama komplikasyonu gelişen hastaların klinik özellikleri

Histopatolojik tanı	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Yerleşim yeri	Maks. kanama boyutu
Yüksek dereceli glial tümör	56	K	Yeni gelişen hemiparezi	Derin	27,9 mm
Büyük B hücreli lenfoma	41	E	Asemptomatik	Derin	9,3 mm
Yüksek dereceli glial tümör	44	K	Asemptomatik	Derin	15,1 mm
Demiyelinizan hastalık	50	K	Asemptomatik	Derin	10,0 mm
Düşük dereceli glial tümör	68	E	Asemptomatik	Subkortikal	13,0 mm
Büyük B hücreli lenfoma	36	E	Asemptomatik	Derin	10,9 mm

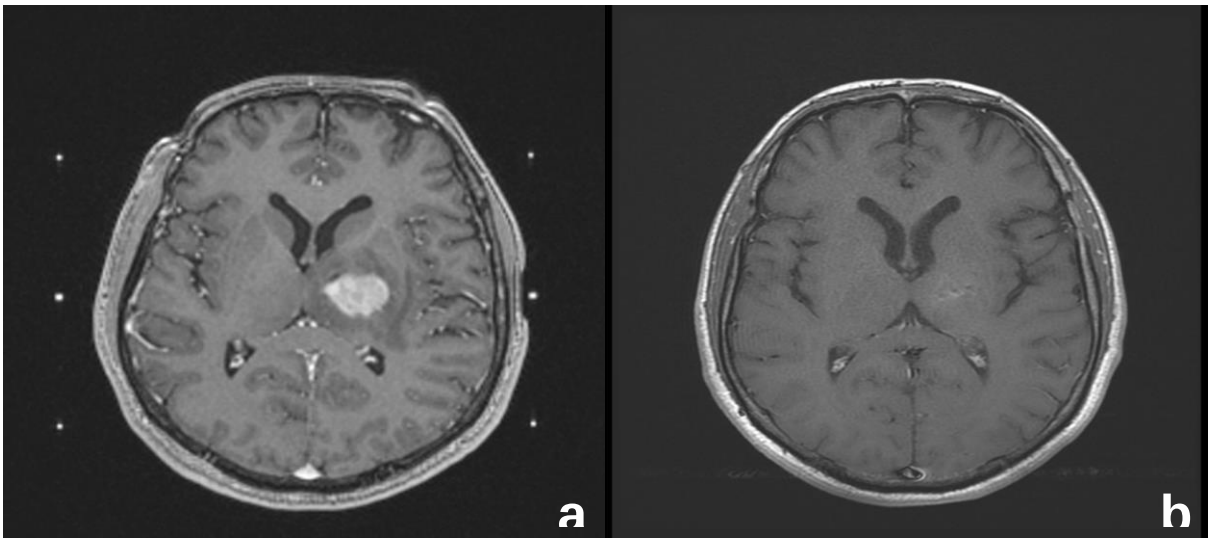
Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1. Leksell SurgiPlan® yazılımına ait planlama ekranından görüntü.
BT



Resim 2. Biyopsi sonrası kanamaya bağlı hemiparezi gelişen hastanın işlemden hemen sonra çekilen beyin



Resim 3. Biyopsi sonucu santral sinir sistemi lenfoması teşhis edilen hastanın deksametazon tedavisi öncesi (a) ve sonrasında (b) elde edilen aksiyel kontrastlı T1A kranial MRG tetkikleri. Resim 3a'da görülen sol talamik lezyonun, tedavi sonrası dramatik şekilde remisyona girdiği görülmektedir.

REFERANSLAR

1. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. J Neurosurg. 2006 Feb;104(2):233-7. PubMed PMID: 16509497. Epub 2006/03/03.
2. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jun;75 Suppl 2:ii18-23. PubMed PMID: 15146035. Pubmed Central PMCID: PMC1765656. Epub 2004/05/18.
3. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Cancer. 1998 May 1;82(9):1749-55. PubMed PMID: 9576298. Epub 1998/05/12.
4. Rajshekhar V. Current status of stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg. 2001;76(3-4):137-9. PubMed PMID: 12378089. Epub 2002/10/16.
5. Georgiopoulos M, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Efficacy, Safety, and Duration of a Frameless Fiducial-Less Brain Biopsy versus Frame-based Stereotactic Biopsy: A Prospective Randomized Study. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2018 Jan;79(1):31-8. PubMed PMID: 28605819. Epub 2017/06/13.
6. Vaquero J, Martinez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? Surg Neurol. 2000 May;53(5):432-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 10874141. Epub 2000/06/30.
7. Aker FV, Hakan T, Karadereler S, Erkan M. Accuracy and diagnostic yield of stereotactic

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimens. Neuropathology. 2005 Sep;25(3):207-13. PubMed PMID: 16193837. Epub 2005/10/01.

8. Patel KS, Carter BS, Chen CC. Role of Biopsies in the Management of Intracranial Gliomas. Prog Neurol Surg. 2018;30:232-43. PubMed PMID: 29241178. Epub 2017/12/15.
9. Gulsen S. Achieving Higher Diagnostic Results in Stereotactic Brain Biopsy by Simple and Novel Technique. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Mar 15;3(1):99-104. PubMed PMID: 27275204. Pubmed Central PMCID: PMC4877797. Epub 2015/03/15.
10. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. Neurosurgery. 1989 Aug;25(2):180-4. PubMed PMID: 2671781. Epub 1989/08/01.
11. Callovini GM. Is it appropriate to redefine the indication for stereotactic brain biopsy in the MRI Era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas. Minim Invasive Neurosurg. 2008 Apr;51(2):109-13. PubMed PMID: 18401825. Epub 2008/04/11.
12. Silva EU, Vasconcellos LP, Lara NA, Jr., Veiga JC, Lancellotti CL, Shiozawa P. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: clinical-pathological compatibility in 60 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2009 Dec;67(4):1062-5. PubMed PMID: 20069220. Epub 2010/01/14.
13. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis--influence of clinical factors. Neurosurgery. 2005 Feb;56(2):257-65; discussion -65. PubMed PMID: 15670374. Epub 2005/01/27.
14. Cordone I, Masi S, Carosi M, Vidiri A, Marchesi F, Marino M, et al. Brain stereotactic biopsy flow cytometry for central nervous system lymphoma characterization: advantages and pitfalls. J Exp Clin Cancer Res. 2016 Aug 27;35(1):128. PubMed PMID: 27567676. Pubmed Central PMCID: PMC5002320. Epub 2016/08/29.
15. Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, Cistaro A, Soffietti R, Ruda R. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. Biomed Res Int. 2018;2018:3606970. PubMed PMID: 30035121. Pubmed Central PMCID: PMC6033255. Epub 2018/07/24.
16. Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. J Neurooncol. 1997 Mar;32(1):63-9. PubMed PMID: 9049864. Epub 1997/03/01.
17. Malone H, Yang J, Hershman DL, Wright JD, Bruce JN, Neugut AI. Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors. World Neurosurg. 2015 Oct;84(4):1084-9. PubMed PMID: 26008141. Epub 2015/05/27.
18. Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. Acta Neurochir (Wien). 2005 Jun;147(6):627-31; discussion 31. PubMed PMID: 15821863. Epub 2005/04/12.
19. Chen CC, Hsu PW, Erich Wu TW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, et al. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Dec;111(10):835-9. PubMed PMID: 19765887. Epub 2009/09/22.
20. Shakal AA, Mokbel EA. Hemorrhage after stereotactic biopsy from intra-axial brain lesions: incidence and avoidance. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2014 May;75(3):177-82. PubMed PMID: 23526202. Epub 2013/03/26.
21. Farahmand D, Keil F, Gohring M, Dinc N, Seifert V, Marquardt G, et al. Prognostic risk factors for postoperative hemorrhage in stereotactic biopsies of lesions in the basal ganglia. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Nov;174:180-4. PubMed PMID: 30261475. Epub 2018/09/28.

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Does The Type Of Nephrectomy Affect Oncologic Outcomes İn Pathological Stage pTt1 Renal Cell Carcinoma With High Fuhrman Grade?

Yüksek Fuhrman Dereceli Patolojik pT1 Evre Renal Hücreli Karsinomda Nefrektomi Şekli Onkolojik Sonuçları Etkiler Mi?

İsmail Selvi[1], Erdem Öztürk[2]

[1]Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Karabük, Türkiye
[2]SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 05.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.82787

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Klinik evre I renal hücreli karsinom(RHK) olgularında, günümüzde öncelikli olarak önerilen cerrahi teknik parsiyel nefrektomidir (PN). Ancak tümöre ait olumsuz patolojik özellikler varlığında, daha kötü bir prognoz gözlenebilmektedir. Çalışmadaki amacımız, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli(derece 3-4) pT1 evre RHK gelen olgularda, cerrahi teknik olarak parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) uygulanmış olmasının, postoperatif dönemde lokal nüks, uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2009-Temmuz 2016 tarihleri arasında, PN veRN yapılan hastalar içerisinden, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli pT1 evre RHK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, histolojik tümör tipi, tümörün Fuhrman derecesi, nefrektomi sonrası sağkalım, lokal nüks ve metastaz verileri kaydedilerek, hastalar RN (Grup I) ve PN(Grup II) uygulananlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 57.67±10.23 olup,ortanca 57(6-102) aylık takip süresi boyunca 6(%9.1) hastada lokal nüks, 8(%12.1) hastada uzak metastaz, 8(%12.1) hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir.PN grubunda daha yüksek lokal nüks oranı (%11.1, p=0.532),uzak metastaz oranı (%18.9, p=0.630) ve kansere özgü sağkalım süresi (94.16 ay, p=0.560) saptanırken; öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 ay, p=0.433) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 ay, p=0.617) daha düşük bulundu. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Çok değişkenli analizde, hipertansiyon lokal nüksü; Fuhrman derece 4, kadın cinsiyet, VKI>27 olması uzak metastazı; tahmini glomerüler filtrasyon hızı<90 olması ise kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yüksek Fuhrman dereceli pT1 evre RHK olgularında cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanmış olmasının, izlemde onkolojik sonuçları anlamlı olarak değiştirmediğini saptadık. Bu nedenle tümör boyutu ve lokalizasyonu uygun olan olgularda, nefron koruyucu teknik olan PN'yi kullanmak daha uygun gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Onkolojik sonuçlar, parsiyel nefrektomi, renal hücreli karsinom, T1 evre, Yüksek Fuhrman derecesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In clinical stage I renal cell carcinoma (RCC), partial nephrectomy (PN) is actual recommended surgical technique. However, poor pathological tumor features have more negative prognosis. We aimed to evaluate the effects of performing partial or radical nephrectomy(RN) on local recurrence, distant metastasis and cancer-specific survival in stage pT1 RCC with high Fuhrman grade.

METHODS: Data of patients who underwent PN or RN due to pathological stage pT1 RCC with high Fuhrman grade, between January 2009 and July 2016 were retrospectively evaluated. 66 of them whose datas were fully accessible, were included to study. Demographic datas, histological tumor types, Fuhrman grading, local

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

recurrence, distant metastasis and survival rates after nephrectomy were recorded. The patients were divided into two groups as RN (Group I) and PN (Group II).
RESULTS: Mean age of patients was 57.67±10.23. Among them, 6(9.1%) patients had local recurrence, 8(12.1%) had distant metastasis and 8(12.1%) had cancer related death. Group II had higher local recurrence rate (11.1%, p=0.532), distant metastasis rate (18.9%, p=0.630), cancer-specific survival (94.16 months, p=0.560); lower predicted recurrence-free survival (89.46 months, p=0.433) and metastasis-free survival (84.94 months, p=0.617). But there were no significantly difference. In multivariate analysis, hypertension for local recurrence; Fuhrman grade 4, female gender, BMI>27 for distant metastasis, and estimated glomerular filtration rate<90 for cancer-specific survival were independent predictive factors.
DISCUSSION and CONCLUSION: We found that PN or RN did not significantly alter the oncologic outcomes in follow-up of patients with high Fuhrman grade, stage pT1 RCC. For this reason, it is more appropriate to use nephron sparing technique.
Keywords: High Fuhrman grade, oncologic outcomes, partial nephrectomy, renal cell carcinoma, T1 stage

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomun (RHK), günümüzde rastlantısal olarak saptanma sıklığı görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sonucu giderek artmaktadır (1). Çoğunlukla küçük boyutta, lokalize evrede (evre I-II) saptanan RHK, tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmakta olup, altıncı ve yedinci dekatta görülme oranı daha fazladır (2). Özellikle lokalize evre tümörlerde nefrektomi çoğu kez küratif tedaviyi sağlasa da, uzun dönem takiplerde lokal nüks veya uzak metastaz gelişme oranlarının % 20-40 olduğu bilinmektedir (3).
Son yıllarda nefron koruyucu yaklaşımın postoperatif dönemde hem kardiyovasküler hem de genel sağkalım açısından öneminin anlaşılması sonucu, özellikle klinik evre I tümörlerde parsiyel nefrektomi (PN) tekniği giderek popüler hale gelmiştir. Parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) kararını vermede en önemli yol gösterici bulgu tümör çapı ve konfigürasyonudur (4). Bu evrede PN'nin hem fonksiyonel nefron yapısını koruduğu hem de RN olgularıyla benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğu bilinse de, literatürde yüksek Fuhrman derecesine sahip pT1 evre olgularda iki cerrahi yöntemin onkolojik sonuçlarını birbiriyle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır (5). Çalışmamızda patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli (derece 3-4) pT1 evre RHK gelen olgularda, cerrahi teknik olarak PN veya RN uygulanmış olmasının, postoperatif dönemde lokal nüks,uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde Ocak 2009-Temmuz 2016 tarihleri arasında, klinik evre I RHK tanısıyla parsiyel veya radikal nefrektomi yapılan, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli (derece 3 ve 4), pT1 evre RHK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 66 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sigara kullanma durumu, diyabet, hipertansiyon varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), histolojik tümör tipi, tümörün Fuhrman derecesi, nekroz varlığı, sarkomatoid komponent varlığı, tümör tarafı, lokalizasyonu, boyutu, operasyon şekli, nefrektomi sonrası takip süresi, lokal nüks, metastaz ve sağkalım oranları kaydedildi. Preoperatif kreatinin, cinsiyet yaş ve ırk faktörlerini kullanarak, kısa Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı. RN uygulanan 30 hasta Grup I, PN uygulanan 36 hasta Grup II olarak isimlendirilerek, hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Gruplar onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Cerrahi Yöntem

RN, böbreğin mevcut tümöral kitle ile birlikte, etraf organ ve dokulardan serbestlendikten sonra renal arter, ven ve varsa aksesuar dalları da bağlanarak Gerota fasiası ile birlikte çıkarılmasıdır. PN ise, tümörün yerleştiği böbrek polüne ait segmental damarların bulunarak bağlanmasının ardından veya ana renal arterde gecici bir klempleme işlemi ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra, tümör etrafında en fazla 5 mm'lik sağlam parankim dokusunu da içerecek şekilde enükleasyon veya rezeksiyon ile tümörlü yapının

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

çıkarılması ve kalan sağlam böbrek parankiminin korunmasıdır. Her iki cerrahi yöntem de günümüzde açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımlarla yapılmakla birlikte, çalışmaya dahil ettiğimiz 66 hastada belirtilen tarihlerde tüm cerrahiler açık yaklaşımla yapılmıştır.

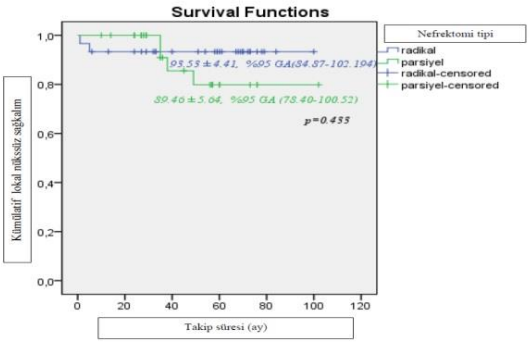
İstatistiksel Analiz

İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi; sürekli değişkenler için Independent sample t test veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier, buna etkili olan değişkenleri belirlemede Cox regresyon analizi kullanıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

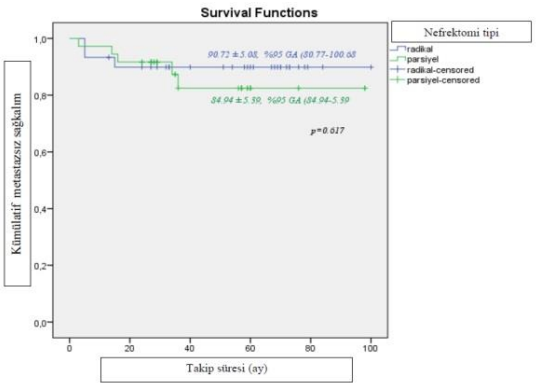
Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın ortalama yaşı 57.67±10.23 olup, hastaların 44 (%66.7)'ü erkek, 22 (%33.3)'si kadındı. Ortanca 57 (6-102) aylık takip süresi boyunca 6 (%9.1) hastada lokal nüks, 8 (%12.1) hastada uzak metastaz, 8 (%12.1) hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Uzak metastazlar 4 hastada akciğere, 2 hastada kemiğe, 2 hastada karaciğere olmuştur. Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

PN grubunda daha yüksek lokal nüks oranı (%11.1 vs. %6.6, p=0.532) ve uzak metastaz oranı (%18.9 vs. %10, p=0.630) gözlenmekle beraber, anlamlı bir farklılık saptanmadı. PN grubunda öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 vs. 93.53 ay, p=0.433) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 vs. 90.72 ay, p=0.617) daha düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1 ve 2). Öngörülen kansere özgü sağkalım süresi ise, PN grubunda daha fazla bulunsa da (94.16 vs. 88.43 ay, p=0.560) iki grup arasında yine anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil 3).



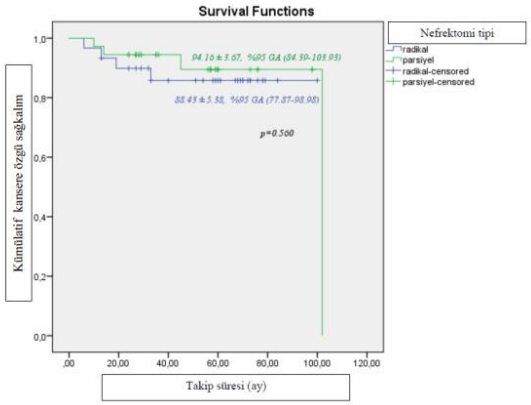
Şekil 1: İki grup için öngörülen nükssüz sağkalım süreleri

Tek değişkenli analizde, eGFR ve hipertansiyon varlığının hem lokal nüks, hem uzak metastaz gelişimi ve hem de kansere özgü sağkalımı öngören bağımsız prediktif faktörler olduğu bulunurken; Fuhrman derece 4 varlığı derece 3'e göre uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalımı daha anlamlı olarak etkilemektedir. Çok değişkenli analizde ise, hipertansiyon lokal nüksü; Fuhrman derece 4, kadın cinsiyet, VKI>27 olması uzak metastazı; eGFR<90 olması ise kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı (Tablo 2). Bu bulgulara göre cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanması onkolojik sonuçları anlamlı olarak etkileyen bir faktör değildir.



Şekil 2: İki grup için öngörülen metastazsız sağkalım süreleri

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Şekil 3: İki grup için öngörülen kansere özgü sağkalım süreleri

Tablo 1: Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları

Parametreler	**Grup I (n:30)**	**Grup II (n:36)**	**Toplam (n:66)**	**p değeri**
Yaş, ortalama±standart sapma	59.40±10.0	56.22±10.16	57.67±10.23	† 0.211
Cinsiyet (n,%) erkek kadın	 19(63.3) 11(36.7)	 25(69.4) 11(30.6)	 44(66.7) 22(33.3)	‡ 0.600
VKI (kg/m^2) (median, 25.-75. persentil)	24.45 (23.57-27.72)	25.05 (23.50-27.87)	24.6 (23.50-27.82)	§ 0.752
Sigara içme evet hayır	 14(46.7) 16(53.3)	 19 (52.8) 17 (47.2)	 33 (50) 33 (50)	‡ 0.621
Hipertansiyon var yok	 12(40) 18(60)	 11 (30.5) 25 (69.5)	 23(34.8) 43(65.2)	‡ 0.423
Diyabet var yok	 7(23.3) 23(76.7)	 12(33.3) 24(66.7)	 19 (28.8) 47 (71.2)	‡ 0.372
Tümör tarafı sağ sol	 18(60) 12(40)	 16 (44.4) 20(55.6)	 34 (51.5) 32 (48.5)	‡ 0.208
Tümör lokalizasyonu üst pol orta pol alt pol hiler	 8(26.7) 5(16.7) 7(23.3) 10(33.3)	 13(36.1) 8(22.2) 11(30.6) 4(11.1)	 21(31.8) 13(19.7) 18(27.3) 14(21.2)	‡ 0.184
Patolojik tümör boyutu(cm) (median, 25.-75. persentil)	5.50 (4.87-6.50)	3.10 (2.50-4.00)	4.20 (3.00-5.50)	§ <0.001 *
Histolojik alt tip (n,%) Şeffaf hücreli Papiller Kromofob Diğer	 23 (76.6) 3(10) 2(6.7) 2(6.7)	 20 (55.5) 10(27.8) 1(2.8) 5(13.9)	 43(65.1) 13(19.7) 3(4.6) 7(10.6)	‡ 0.116
Fuhrmann derece (n,%) 3 4	 26(86.7) 4(13.3)	 31 (86.1) 5 (13.9)	 57 (86.3) 9 (13.7)	‡ 0.948
Patolojik evre (n,%) T1a T1b	 4(13.3) 26(86.7)	 27 (75) 9(25)	 31(46.9) 35(53.1)	‡ <0.001 *

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Nekroz varlığı (n,%) var yok	 11(36.7) 19(63.3)	 15 (41.7) 21 (58.3)	 30 (45.5) 36 (54.5)	‡ 0.679
Sarkomatoid komponent varlığı (n,%) var yok	 8(26.7) 22(73.3)	 15(41.7) 21(58.3)	 23(34.8) 43(65.2)	‡ 0.203
eGFR, ortalama±standart sapma	86.39±17.99	86.07±14.53	86.21±16.07	† 0.937
Takip süreleri, median (min-max) ay	59.5 (6-100)	50.5 (10-102)	57 (6-102)	§ 0.221
Lokal nüks oranı (n,%)	2(6.6)	4(11.1)	6 (9.1)	‡ 0.532
Uzak metastaz oranı (n,%)	3 (10)	5(18.9)	8 (12.1)	‡ 0.630
Kansere özgü sağkalım oranı (%)	86.7	88.9	87.9	‡ 0.783

† Independent sample t test ‡ Ki-kare § Mann-Whitney U
* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark var)

Tablo 2: Lokal nüks gelişimi, uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalımı öngören faktörler

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Lokal Nüks Gelişimi		Alt	Üst			Alt	Üst	
eGFR<90	0,906	0,828	0,991	***0.031***				
Hipertansiyon	1,079	1,029	1,131	***0.002***	1,126	1,037	1,222	***0.005***

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Metastaz Gelişimi		Alt	Üst			Alt	Üst	
Fuhrman derecesi 4	7,404	1,850	29,638	***0.005***	10,537	2,241	49,541	***0.003***
Nekroz varlığı	4,730	0,954	23,451	***0.047***				
Sarkomatoid komponent	6,021	1,213	29,896	***0.028***				
Kadın cinsiyet	5,703	1,146	28,375	***0.033***	7,434	1,129	48,948	***0.037***
Diyabet varlığı	4,489	1,072	18,796	***0.040***				
VKI>27	1,747	1,282	2,381	***<0.001***	1,747	1,282	2,381	***<0.001***
Hipertansiyon	1,079	1,029	1,131	***0.002***				
eGFR<90	0,903	0,835	0,976	***0.010***				

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Kansere Özgü Sağkalım		Alt	Üst			Alt	Üst	
Fuhrman derecesi 4	4,992	1,114	22,371	***0.036***				
eGFR<90	0,896	0,822	0,977	***0.013***	0,896	0,822	0,977	***0,002***
Hipertansiyon	1,068	1,015	1,124	***0.012***				

Cox Regresyon Analizi

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

TARTIŞMA

RHK'da prognozu etkileyen etkenler arasında tümöre ait anatomik ve histolojik faktörler (tümör-nod-metastaz (TNM) evresi, Fuhrman derecesi, histolojik tümör tipi, tümör boyutu, nekroz varlığı, sarkomatoid komponent varlığı vs.) ve hastaya ait faktörler (genel sağlık durumu, semptomlar, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, moleküler faktörler) bulunmaktadır. Bunlar arasında patolojik TNM evresi en önemli etken olarak belirtilmiş olup (6), patolojik evre T1a ve T1b için bildirilen 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %90-95 ve %80-85'tir (7).

Patolojik T evresine bakılmaksızın sadece Fuhrman derecesi incelendiğinde, derece I, II, III, IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %64, %34, %31 ve %10 olarak bildirilmiştir. Bu derecelemenin lokalize T1-T2 hastalıkta da önemini koruyan prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir (8). Çok merkezli 5009 hastalık bir seride, median 105 aylık izlemde, nefrektomiden 5 yıl sonra lokal nüks görülme oranları T1a ve T1b için sırasıyla %17.1 ve %23.9 olarak gözlenirken, bu nükslerin çoğu Fuhrman derece 3-4 olgularda saptanmıştır (9).

Klinik T1 evre RHK'larda son yıllarda nefron koruyucu yaklaşımlar popüler hale gelmiştir. Ancak T1 evredeki hangi olguların PN'ye daha uygun olabileceği hususunda araştırmalar devam etmektedir. Bu konuda en önemli yol gösterici bulgu tümör çapı ve konfigürasyonudur. Bu amaçla geliştirilmiş olan nomogramlardan günümüzde en yaygın olarak kullanılanı RENAL nefrometri skorudur (RNS). Tümör çapı, tümörün ekzofitik / endofitik oluşu, tümörün toplama sistemine veya sinüse yakınlığı, anterior / posterior yerleşimi, polar hatlara göre lokasyonu ve hiler yerleşimli tümörün ana böbrek arterine veya venine olan yakınlığı göz önüne alınarak yapılan RNS' na göre 4-6, 7-9, 10-12 arası değerler sırasıyla düşük, orta ve yüksek riskli grup olarak yorumlanmaktadır (4). Yüksek riskli gruptaki T1 evre tümörde cerrahi esnasında kanama, inkomplet enükleasyon, cerrahi sınır pozitifliği riski, postoperatif takipte lokal nüks gelişme oranının daha fazla olabileceği öngörülmekte ve bu olgularda RN tercihi daha çok öne çıkmaktadır (10).

RHK olgularında PN kararını vermede RNS'nin kullanım yaygınlığı 2007 öncesinde %36 düzeyinde iken, bu oran 2010-2012 yılları arasında %73'e kadar çıkmıştır. Bu süreçte tümör boyutu ve anatomik lokalizasyonun patolojik evre up-staging ve onkolojik sağkalım sonuçları açısından önemi daha iyi anlaşıldığından, orta ve yüksek RNS'ye sahip hastalara uygulanan PN oranlarında giderek bir azalma gözlenmiştir (11).

Klinik T1 evre RHK'da PN yapılan 830 olgunun (pT1, pT2, pT3 oranları sırasıyla %86.8, %1.6, %11.6) takibinde, yüksek pT evresi, yüksek Fuhrman derecesi, pozitif cerrahi sınır varlığı ve yüksek RNS'nin lokal nüks oranlarını artırarak hastalıksız sağkalımı anlamlı olarak azalttığı; pT evresi ve Fuhrman derecesinin metastaz gelişimi açısından bağımsız prediktif faktör olduğu gözlendi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %91 ve %94 saptanırken; lokal nüks gelişimine kadar geçen median süre 13 ay, metastaza kadar geçen median süre 22 ay olarak gözlendi (12).

Robotik PN yapılan klinik T1 evredeki 1096 RHK hastasının incelendiği başka bir çalışmada, yüksek RNS (özellikle de artan tümör çapı ve hiler lokalizasyon) patolojik evre up-staging açısından anlamlı bulundu. Daha kötü tümör karakteristiklerini içeren pT3a evre hastaların iki yıllık izleminde nükssüz sağkalım oranı %91.8 iken, pT1-pT2 için %99.2 bulundu (13). pT3a evre 43 hastadan takiplerinde lokal nüks görülen iki hastanın da yüksek Fuhrman derecesine (derece 3) sahip olduğu saptandı.

Mouracade ve ark. 1042 olguluk serilerinde, klinik T1 evre RHK nedeniyle PN yapılan hastaların %10.8 'inde pT3a evreye up-staging saptadılar. Yüksek RNS, yüksek Fuhrman derecesi ve erkek cinsiyette olmak pT3a evresine up-staging'i artıran faktörler olarak gösterildi. pT3a evre hastalarda pT1 evre ile kıyaslandığında, nükssüz sağkalım oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlendi (%78.5 vs. %94.6) (14).

Brookman ve ark. nın 5009 hastalık çok merkezli çalışmasında, RHK olgularında nükslerin yaklaşık %10-20'sinin, nefrektomi sonrası 5 yıldan daha uzun sürede geliştiği gözlenmiştir. 105 aylık takipte geç nüksü

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

öngören bağımsız risk faktörleri; lenfovasküler invazyon, yüksek (3-4) Fuhrman derecesi, patolojik evrenin >T1 olmasıdır. Nükslerin %40'ı T1 evrede saptanmış olup yüksek Fuhrman derecesinde daha fazladır. Uzak nüks oranları, RN yapılan grupta PN'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Kansere bağlı mortaliteyi öngören faktörler arasında ise, bu üç faktöre ek olarak artan yaş ve kadın cinsiyette olmak gösterilmiştir (9).

Böbrek biyopsisi sonucu yüksek (3-4) Fuhrman derecesi saptanan, non-metastatik evredeki 76 olgunun 35'ine PN, 41'ine RN uygulanan güncel bir çalışmada, PN uygulanan olgularda daha fazla oranda hastalıksız sağkalım ve kansere özgü sağkalım olduğu gözlenmiştir. Her ne kadar yüksek Fuhrman derecesinin onkolojik sonuçları kötüleştirdiği bilinse de, bu hastalarda dahi uygulanacak PN'nin gözlenebilecek lokal nüks ve kansere bağlı mortalite oranlarını artırmadığı gösterilmiştir (5). Ancak bu çalışmada pT1 evre olgulara ait alt grup analizi yapılmadan, non-metastatik T1-T4 evredeki tüm hastalar incelenmiştir. Ayrıca günümüzde bazı özel endikasyonlar haricinde RHK'da böbrek biyopsisi rutin önerilen bir yöntem olmayıp, görüntüleme bulgularına göre yapılan klinik evrelemeye göre nefrektomi kararı verilmektedir.

Çalışmamızda yüksek Fuhrman derecesine sahip pT1a ve pT1b hastalarda median 64 (6-102) aylık izlemde gözlenen lokal nüks oranları sırasıyla %9.67 ve %8.57, uzak metastaz oranları %6.45 ve %17.14, kansere özgü sağkalım oranları %93.55 ve %82.86 olup onkolojik sonuçlarımız mevcut literatür verileriyle uyumludur. Tüm pT1 evre hastalar incelendiğinde, PN uygulanmış grupta lokal nüks oranı (%11.1) ve uzak metastaz oranı (%18.9) RN uygulananlardan daha yüksek olsa da anlamlı bir fark gözleyemedik. Yine PN grubunda öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 ay) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 ay) daha düşük, kansere özgü sağkalım süresi (94.16 ay) daha fazla olmakla beraber, iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Literatür incelendiğinde, RN uygulanmış hastalarda Brookman ve ark. lokal nüks oranını, Goldberg ve ark. ise lokal nüks ve kansere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak daha fazla saptamış olsalar da bu çalışmalarda hastaların tamamı pT1 evre değildi (5,9). Olgular klinik evre I RHK nedeniyle opere edilmiş olup patoloji sonucuna göre pT2, pT3 ve pT4 evreye up-grading olan hastaları da içermekteydi. Bu nedenle mevcut çalışmamızın diğer çalışmalardan ayrılan yanı, pT1 evre, yüksek Fuhrman dereceli RHK olgularında RN ve PN sonrası izlem sonuçlarının incelenmesidir.

PN'de korunan nefron miktarının daha fazla olmasının ileriki yıllarda kronik böbrek hastalığına (KBH) gidişi azaltacağı bilinmektedir. Üçüncü derece KBH olarak kabul edilen eGFR 45-60ml/dk/1.73 m^2 değeri, RN sonrası olguların %65'inde, PN sonrası %20'inde görülmektedir. Dördüncü ve beşinci derece KBH (eGFR<45ml/dk/1.73 m^2) gözlenme oranı ise RN sonrası %36, PN sonrası %5'tir (15). Nefrektomi sonrası eGFR'de oluşan azalma kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranlarında artışa, genel sağkalımda azalmaya yol açabilmektedir (16,17). Ahmedov ve ark. preoperatif hesaplanan eGFR değeri daha düşük hastalarda, nükssüz sağkalımın ve kansere özgü sağkalımın olumsuz olarak etkilendiğini göstermiştir (18). Çalışmamızda hastaların hepsinde preoperatif eGFR>60ml/dk/1.73 m^2 olup, iki grup arasında ortalama eGFR değerleri (86.39±17.99 vs. 86.07±14.53) açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak tek değişkenli analizde, preoperatif eGFR düzeyinin<90 olmasının lokal nüks ve metastaz görülme oranlarını etkilediğini gözlerken; tek ve çok değişkenli analizlerde, eGFR<90 olmasının kansere özgü sağkalım açısından bağımsız prediktif faktör olduğunu saptadık.

Çalışmamızda nefrektomi patolojisi pT1 evre RHK olan yüksek Fuhrman dereceli hastalarda cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanmasının onkolojik sonuçları anlamlı olarak etkilemediğini, bu özel alt grupta asıl önemli etkenlerin hipertansiyon varlığı ve eGFR olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, düşük hasta popülasyonu içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, izlem sonuçlarının tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir.

Sonuç olarak pT1 evre RHK olgularında, yüksek Fuhrman derecesi sağkalım sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediğinden, rutin olarak nefrektomi

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

öncesi biyopsi yapıp çıkacak Fuhrman derecesine göre PN veya RN kararı vermek çok gerekli gözükmemektedir. Bu nedenle güncel uygulamalarla da uyumlu olarak, biyopsi yapmak yerine, tümör boyutu ve lokalizasyonu uygun olan hastalarda nefron koruyucu PN uygulamasına öncelik vermenin daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Yine de çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun izlem sonuçlarının olduğu başka çalışmalarla, sonuçların desteklenmesi ve konunun aydınlatılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Rendon RA, Kapoor A, Breau R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. Can Urol Assoc J 2014;8:398-412.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-2358.
3. Rodriguez-Covarrubias F, Gomez-Alvarado MO, Sotomayor M, et al. Time to Recurrence after Nephrectomy as a Predictor of Cancer-Specific Survival in Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Urol Int. 2011; 86: 47-52.
4. Tobert CM, Kahnoski RJ, Thompson DE et al.RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon's use of nephron-sparing surgery.Urology. 2012;80(1):157-61.
5. Goldberg H, Chandrasekar T, Klaassen Z et al. Does Partial Nephrectomy for Biopsy Proven Fuhrman Grade 3/4 Renal Cell Carcinoma Confer Worse Outcomes Compared to Radical Nephrectomy? J Urol Supp 2018;199(4):e631.
6. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2018 update. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
7. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. J Urol 2004; 172:2167-2171.
8. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6:655-663.
9. Brookman-May S, May M, Shariat SF et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project).Eur Urol. 2013;64(3):472-7.
10. Boylu U, Güzel R, Turan T et al. Predictive value of R.E.N.A.L. nephrometry score in robotic assisted partial nephrectomy. Turkish Journal of Urology 2011;37(2):81-85.
11. Lane BR, Golan S, Eggener S et al.Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates.J Urol. 2013;189(6):2047-53.
12. Mouracade P, Kara O, Maurice MJ et al. Patterns and Predictors of Recurrence after Partial Nephrectomy for Kidney Tumors. J Urol 2017;197(6):1403-1409.
13. Gorin MA, Ball MW, Pierorazio PM et al. Outcomes and predictors of clinical T1 to pathological T3a tumor up-staging after robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. J Urol. 2013;190(5):1907-11.
14. Mouracade P, Kara O, Dagenais J et al. Perioperative morbidity, oncological outcomes and predictors of pT3a upstaging for patients undergoing partial nephrectomy. World J Urol. 2017;35(9):1425-1433.
15. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. Urol Clin North Am 2008; 35:635-643.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296.
17. Kambara T, Tanimoto R, Araki M, et al.Renal Function after Nephrectomy Influences the Risk of Cardiovascular Events.Acta Med Okayama. 2018;72(3):241-247.
18. Ahmedov V, Kızılay F, Cüreklibatır İ.Prognostic Significance of Body Mass Index and Other Tumor and Patient Characteristics in Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma. Urol J. 2018;15(3):96-103.

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Are the erythrocyte distribution width, mean erythrocyte volume and neutrophil/lymphocye ratio predictive values in the evaluation the response of treatment in locally advanced non small cell lung cancer?

Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomunda tedavi yanıtı değerlendirmede eritrosit dağılım genişliği, ortalama eritrosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oradnı prediktif değerler midir?

Tolga Köşeci[1], Ömer Kaya[2], Veysel Haksöyler[3], Ali Murat Sedef[4]

[1]Hatay Devlet Hastanesi, Tıbbı Onkoloji Bölümü, Hatay, Türkiye
[2]Ceyhan Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adana, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
[4]Tarsus Medikal Park Hastanesi, Tıbbı Onkoloji Bölümü, Mersin, Mersin, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.27879

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı almış olan hastalarda tedavi sonrası tümör boyutu yanıtını değerlendirmede ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve nötrofil/lenfosit oranının prediktif bir değer olup olamayacağını araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Lokal ileri (Evre III) küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı olan ve kemoradyoterapi tedavisi almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan, nötrofil, lenfosit, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği verileri değerlendirildi. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası pozitron emisyon tomografi (PET-BT) raporlarında belirtilen primer tümör boyutları ve bu lezyonların suv-max değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 61 olup (dağılım 43-78) 38 hasta erkek, 1 hasta kadındı. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22, stabil yanıtı olan 17 idi. Yirmi bir hasta skuamöz hücreli karsinom (%53.8), 18 hasta (%46.2) ise adenokarsinom tanısı almıştı. Cut-off değerleri nötrofil/lenfosit oranı için 2,99, eritrosit dağılım genişliği için 14,65, ortalama trombosit hacmi için 9,5 olarak saptandı. Her üç parameter için bakılan cut-off değerler istatiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu nedeni ile kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede bakılan parametreler içerisinde prediktif bir değer elde edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu, kemoradyoterapi, ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil / lenfosit oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: We investigated whether the mean platelet volume, erythrocyte distribution width and neutrophil / lymphocyte ratio can be a predictive values for the evaluation of tumor size response after treatment in patients with local advanced non-small cell lung carcinoma.

METHODS: The data of 39 patients with local advanced (stage III) non-small cell lung carcinoma who had received chemoradiotherapy treatment were retrospectively reviewed., Neutrophil, lymphocyte, mean erythrocyte volume, erythrocyte distribution width datas which noted before and after treatment were evaluated. In addition, pre and post-treatment the primary tumor size and the suv-max values of these lesions were recorded which is noted in positron emission tomography (PET-CT) reports

RESULTS: The mean age of the patients was 61 (range 43-78), 38 patients were male and 1 were female. The number of patients with partial response to treatment was 22 and with stable response was 17. Twenty-one patients had squamous cell carcinoma (53.8%) and 18 (46.2%) had adenocarcinoma. Cut-off values were 2.99 for neutrophil / lymphocyte ratio, 14.65 for erythrocyte distribution width and 9.5 for mean platelet volume. The cut-off values for each of the three parameters were not statistically significant

DISCUSSION AND CONCLUSION: In patients who received chemoradiotherapy treatment for local advanced lung carcinoma, a predictive value could not be obtained within the parameters evaluated in response of treatment.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Keywords: Local advanced non-small cell lung carcinoma, chemoradiotherapy, mean platelet volume, erythrocyte distribution width, neutrophil / lymphocyte ratio

GİRİŞ

Küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80'nini oluşturmaktadır ve tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebidir (1). Kemoradyoterapi (KRT) tedavisi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavi ajanlarına rağmen prognoz hala kötü olmakla birlikte 5 yıllık survey %15 den az olarak saptanmaktadır (2). Lokal ileri KHDAK tedavisinde standart yaklaşım KRT tedavisidir. Eritrosit dağılım genişliği (EDG), tam kan sayımında bakılan ve eritrositlerdeki boyut farklılığını gösteren bir parametredir (3). Erken evre KHDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda EDG değerlerinin hastane morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (4). Ortalama trombosit hacmi (OTH), platelet volum indeksini gösteren bir parameter olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). İnflamasyonun tümör genezisi ve progresyonunda önemli bir rol aldığı, ayrıca sistemik tedavilere yanıtı etkilediği gösterilmiştir (7). Lenfositlerin ise kanser hücrelerinin baskılanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (8). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) rutin pratikte kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olup solid tümörlerde prognoz ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (9-10). Biz de bu çalışmada lokal ileri hastalık nedeni ile KRT tedavisi almış olan ve yanıtı olan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede EDG, NLO ve OTH prediktif olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Ocak 2016-Haziran 2018 yılları arasında Hatay Devlet Hastanesi Tıbbı Onkoloji kliniğine başvuran histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış olan hastalar alındı. Hastaların evrelemesinde TNM (tumor-node-metastasis) sınıflama sistemi kullanıldı ve bu sınıflama sistemine göre evre III hastalığı olan hastalar alındı. Hastaların tedavi öncesi evrelemesinde ve tedavi bitiminden sonra yanıt değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografi (PET-BT) kullanıldı. Hastalara evre III hastalıkları nedeni ile definitif KRT tedavisi uygulandı. PET-BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt veren 39 hasta çalışmaya alındı. Her bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasında çekilen PET-BT dönemindeki hemogram parametresinde yer alan nötrofil, lenfosit, OTH ve EDG parametreleri kaydedildi. Hastalar tedavi sonrasında RECIST1.1 kriterine göre yanıt açısından değerlendirildi.

İstatiksel analiz:

Tüm sonuçlar sürekli değişkenler için kategorik değerler veya ortalama ve medyan oran olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki klinik ve istatistiksel anlamlı korelasyon, Spearman'ın sıra korelasyon testi, rs (spearman korelasyon katsayısı) ve p değeri ile hesaplandı. Tahminler için Düzeltilmiş Risk Oranı (HR) ve %95 güven aralığı (% 95 CI) kullanıldı. EDG, OTH, NLO cut-off değerleri belirlemek için Roc analizi yapıldı. Tüm istatistikler SPSS 17.0 versiyon kullanılarak analiz edildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri tablo 1 de yer almaktadır. Ortalama hasta yaşı 61 idi (minimum: 43, maximum78). Hastaların 38'i (%97,4) erkek, 1 hasta (%2,6) kadın idi. Hastaların hepsinin evre III hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların hepsine definitif KRT tedavisi uygulandı. Primer tümör boyutu medyan 63 mm idi (39-120mm). Histopatolojik sınıflamada 21 hasta skuamöz hücreli karsinom (%53.8), 18 hasta (%46.2) ise adenokarsinom ile uyumlu idi. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22 (%56.4), stabil yanıtı olan hasta sayısı 17 (%43.6) idi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) için cut-off değer 2,99 olarak saptandı. 18 hastanın (%46,2) NLR oranı <2,99 iken 21 hastanın (%53,8) ise >2,99 idi. EDG için cut-off değer 14,65 ve hastaların 19'unda (%48,7) <14,65, 20 (%51,3) hastada ise >14,65 olarak saptandı. OTH için cut-off değer 9,5 olarak saptandı. 17 hasta (%43,6) <9.5 iken 22 hastada (%56,4) >9,5 olarak saptandı. Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada EDG değeri

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

<14.65, 12 hastada >14.65 idi. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 9'unda <14.65, 8'inde >14.65 saptandı. EDG için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0,64).

Tablo 1. Hasta özellikleri

ÖZELLİKLER	**n (%)**
Ortalama yaş	61 (39-83)
Cinsiyet Erkek Kadın	 38 (97.4) 1 (2.6)
Histoloji Skuamöz hücreli karsinom Adenokarsinom	 21 (53.8) 18 (46.2)
Primer tümör boyutu	63 mm (35-120 mm)
Primer tümör SUV max Tedavi öncesi Tedavi sonrası	 19, 13 8, 49
Yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık	 22 (56,4) 17 (43,6)
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) RDW<14.5 RDW>14.5	 19 (48.7) 20 (51.3)
Ortalama trombosit hacmi(MPV) MPV<9.5 MPV>9.5	 17 (43.6) 22 (56.4)
Nötrofil lenfosit oranı(NLO) NLO<2.9 NLO>2.9	 18 (46.2) 21 (53.8)

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 7 hastada OTH değeri <9.5 iken, 15 hastada >9.5 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 10 hastada <9.5, 7 hastada> 9.5 idi. MPV için bu cut-off değeri tedaviye yanıtı tümör boyutu yanıtı değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı değildi (p: 0.09).

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada NLO değeri <2.99 ve 12 hastada >2.99 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 8'inde <2.99 iken, 9'unda >2.99 saptandı. NLO için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtı değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0.92)

TARTIŞMA

KHDAK akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80 nini oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda prognostik açıdan prediktif parametreleri ele alan çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek prediktif parametreler ile ilgili çok fazla yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

EDG, etkilenmiş eritropoezi anormal eritrosit yaşam süresini göstermektedir. EDG birçok hastalık tanısında negative prediktif değeri olduğu bilinmekle birlikte, kardiyovaküler ve trombotik hastalıklar gibi benign durumlarda prognozu değerlendirmede de kullanıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

EDG'nin birçok solid tümörde prognostik ve diagnostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak özefagus kanserinde prognostik önemi olduğunu gösteren yapılmış beş çalışma bulunmaktadır (12-14). Ayrıca diğer solid tümörler ve hematolojik malignensilerde de yapılmış çalışmaları bulunmaktadır.

Richard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda EDG nin hastanedeki morbidite ve mortalite oranları için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ise EDG için belirlenen cut-off değerin tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir parameter olamayacağı gösterildi.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda platelet aktivasyonunun metastaz ve karsinogenez gelişiminde önemli bir biyolojik davranış olduğu gösterildi. OTH, platelet volum indeksini gösteren bir parameter olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). OTH'nin lokal ileri akciğer kanseri tanılı hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede prediktif olup olmadığı ile yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda bu amaçla bakılan parametrelerden biri olup elde edilen cut-off değer istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Bizim çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması bunda etmen olabilir. Ayrıca yüksek OTH değerlerinin metastatik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamıza ise lokal ileri hastalığı olan hastalar alınmış olup OTH değeri normal referans aralığında saptandı.

Birçok kanser vakasında epitelyal orjinli kronik inflamasyon söz konusudur (16). İnflamasyonda esas olarak nötrofiller rol almaktadır. Ayrıca nötrofiller direk ya da antikor aracılı olarak tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri bulunmaktadır. Alttaki mekanizması net olmamakla birlikte nötrofil sayısı yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır (17-18). NLO le ilgili KHDAK olan hastalarda prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda NLO yüksek olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise NLO için belirlenen cut-off değere göre tedaviye tümör boyutunu değerlendirmede parsiyel ya da stabil yanıtı olan toplam 21 hastada NLO oranı yüksek saptanırken, 18 hastada belirlenen cut-off değere göre düşük saptandı. Ancak bu cut-off değer istatiksel olarak anlamlı saptanmadı.

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede predikte edebilecek cut-off değerle birlikte herhangi bir parameter saptanamamıştır. Bu sonuç, çalışmamıza alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle çok merkezli daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;271-89.
2. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in non-small cell lung cancer: challenges faced and steps forward. J Natl Compr Canc Netw. 2015;1151-61.
3. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;659-66.
4. Wardrick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distirbution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio Thoracic Surgery. 2014;108-13.
5. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2015;197-201.
6. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2014;97-101.
7. Bambury RM, Teo MY, Power DG et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. Journal of Neuro-Oncology 2013;114:149-54.
8. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT et al. IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 2001;410:1107-11.
9. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju124.
10. Hong C, Wei Y, Jiang J et al. Associations between lifestyles and neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in colorectal cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2014;10:168-74.
11. Salvagano GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;86-105.
12. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern china. Oncotarget. 2016; 42650-60.
13. Wan GX, Chen P, Cai XJ, et al. Elevated red cell distribution width contributes to a poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. Clin Chim Acta 2016;199-203.
14. Hirahara N, Matsubara T, Kawahara D, Mizota Y, Ishibashi Y, Tajima Y. Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2016;909-19.
15. Kılınçkalp S, Ekiz F, Başar O ve ark. Mean platelet volume coud be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. Platelets. 2014; 25:592-4.
16. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, Lopez AM, McTiernan A. Women's health initiative research group: Prospective study of leukocyte count as a predictor of incident breast, colorectal, endometrial, and lung cancer and mortality in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2007;167:1837.
17. Caruso RA, Bellocco R, Pagano M, Bertoli G, Rigoli L, Inferrera C. Prognostic value of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy. Mod Pathol. 2002;15:831-7.

18. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of haemostatic parameters in patients with lung cancer. Respir. Med. 2004;98:93-8.

19. Kemal Y, Yucel I, Ekiz ve ark Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014;15:2651-4.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hernia Repair Via Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Method: Our Clinical Outcomes in County State Hospital

Laparoskopik Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Yöntem ile Fıtık Onarımı; İlçe Devlet Hastanesi Klinik Sonuçlarımız

Ahmet Erdoğan, Ahmet Türkan, Uğur Kılınç, Mehmet Kağan Katar

Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:06.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63325

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İnguinal herni onarımı, genel cerrahide en sık yapılan ameliyatlardan birisidir. Çok sayıda yöntem tanımlanmıştır. Laparoskopik fıtık onarımı 1990'lı yıllardan sonra yapılmaya başlanmış ve birçok merkez tarafından benimsenmiştir. Çalışmamızın amacı, ilçe devlet hastanesinde yaptığımız laparoskopik transabdominal preperitoneal fıtık onarımı sonuçlarımızı literatür eşliğinde değerlendirmektir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2015- Ağustos 2017 tarihleri arasında laparoskopik transabdominal preperitoneal yöntem ile inguinal herni onarımı yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak incelendi.
BULGULAR: 30'u erkek, 3'ü kadın olmak üzere 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ortanca değeri 46(19 ile 75 arası) idi. 18(%54,6) hastada sağ, 4(%12,1) hastada sol ve 11(%33,3) hastada bilateral herni olmak üzere toplam 44 onarım yapıldı. Hastanede kalış süresi ortalama 1,09(±0,29) gün ve 1 ile 2 arasında idi. Ameliyat sonrası 2(%6,1) hastada psödonüks(seroma), 1(%3) hastada hematom, 2(%6,1) hastada orşit gözlendi. Hastaların takip süresi 6 ile 27 ay arası olup ortalama 13,76(±5,84) idi. 33 hastanın takibinde 1(%3,1) hastada nüks tespit edildi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Laparoskopik fıtık onarımının; küçük kesiler yapılması, daha erken iyileşme, daha az ağrı ve günlük aktiviteye erken dönüş sağlaması gibi avantajları olduğu bilinmektedir. Ancak öğrenme süreci açık yönteme göre daha uzundur. Uzmanlık eğitiminde veya daha sonraki süreçte laparoskopik yöntemin eğitimini alan kişilerde nüks oranında farklılık gözlenmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak laparoskopik yöntem eğitimini almış kişiler tarafından ilçe hastanelerinde de bu yöntemin güvenle yapılabileceği kanatindeyiz.
Anahtar Kelimeler: İnguinal Herni, Laparoskopi, Transabdominal Preperitoneal Onarım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inguinal hernia repair is one of the most commonly performed operations in general surgery. A great number of methods has been described. Laparoscopic hernia repair was initiated to be performed after 1990s and adopted by many centers. The objective of this study is to evaluate our outcomes in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair which we performed in the county state hospital in the light of the literature.
METHODS: Outcomes of patients for whom inguinal hernia repair was performed via laparoscopic transabdominal preperitoneal method between the dates of November 2015 and August 2017 were evaluated retrospectively.
RESULTS: 33 patients were included in the study, 30 being male and 3 being female. Median age value was 46 (ranging between 19 and 75). A total of 44 repairs were performed, being right-sided inguinal hernia in 18 (54.6%) patients, left-sided in 4 (12,1%) patients and bilateral in 11 (33.3%) patients. Mean duration of hospital stay was 1,09 (±0,29) days and ranging between 1 and 2. Postoperatively, 2(6.1%) patients were observed to develop pseudorecurrence (seroma), 1 (3%) patient to develop hematoma and 2 (6.1%)patients to develop orchitis. Mean follow-up duration of the patients was varying between 6 to 27 months, with a mean of 13,76(±5,84). During follow-up of 33 patients, 1 (3,1%) patient was determined to develop recurrence.
DISCUSSION and CONCLUSION: Laparoscopic hernia repair has been known to have some advantages, including smaller incisions, more rapid recovery, less pain and earlier return to daily activities. However, process of learning takes longer compared to the open method. It was reported that no difference occurred in recurrence rates in individuals who received a training on the laparoscopic method during specialization training or during further educational processes. In conclusion, we considered that this method can also be safely performed in county hospitals by individuals who received training on the laparoscopic method.
Keywords: İnguinal Herni, Laparoskopi, Transabdominal Preperitoneal Onarım

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

İnguinal herni onarımı, genel cerrahide en sık yapılan ameliyatlardan birisidir. Dünya genelinde yıllık 20 milyondan fazla herni onarımı yapıldığı tahmin edilmektedir[1]. İnguinal herni, üzerinde en çok tartışılan ve en fazla teknik tarif edilen konulardan bir tanesidir. İlk modern cerrahi tedavi tarifini 1884 yılında Bassini yapmıştır. Bassini tekniği, kişinin kendi dokusu kullanılarak yapılan ve uzun yıllar başarılı bir şekilde uygulanan bir tekniktir. Daha sonraları birçok teknik tarif edilmiştir[2]. 1980'lerde Lichtenstein'ın protez materyal kullanarak gerilimsiz anterior yaklaşımı yaygınlaştırması, doku onarımı ile yapılan tekniklerin kullanımını geride bırakmıştır[3]. İlk laparoskopik inguinal herni onarımı 1982 yılında Ger tarafından uygulanmıştır. Ger, başka nedenler ile operasyonlar yaparken, herni tespit ettiği hastaların defektini de onarmıştır[4].
1990'lı yıllarda tarif edilen ve birçok fıtık cerrahı tarafından tercih edilen transabdominal preperitonel (TAPP) ve total ektraperitoneal (TEP) fıtık onarım yöntemleri en sık kullanılan laparoskopik yöntemlerdir[5]. TAPP yöntemi periton boşluğuna girilerek yapılır, alan kısıtlaması yoktur, bunun için TEP'e göre daha az tecrübe gerektirir. TEP yönteminin ise, kısıtlı ve alışık olunmadık bir alanda yapıldığı için, daha fazla tecbüre gerektireceği ve TAPP'a göre kısmen daha zor bir teknik olduğu düşünülür. Ancak TEP'te karın boşluğuna girilmediği için; organ yaralanması, yapışıklık ve enfeksiyon gibi riskler TAPP'a göre daha azdır[1].

Bir ilçe devlet hastanesinde görev yapan genel cerrahi ekibi olarak günümüzdeki en modern tedavi tekniklerinden biri olan TAPP onarım tekniğini uygulamaktayız. İlçe devlet hastanesi olarak bu konudaki deneyim ve sonuçlarımızı literatür eşliğinde paylaşmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Kahramanmaraş-Elbistan İlçe Devlet Hastanesinde Kasım 2015- Ağustos 2017 tarihleri arasında, üç genel cerrahi uzmanı tarafından, laparoskopik TAPP yöntemi ile inguinal herni onarımı yapılan 33 hastanın dosya verilerine göre retrospektif olarak yapılmıştır.

Cerrahi teknik: Ameliyat öncesi tüm hastaların miksiyon yapması sağlandı ve intravenöz 1gr sefazolin ile proflaksi yapıldı. Ameliyatlar genel anestezi altında, supin ve 10^0-15^0 trendelenburg pozisyonda gerçekleştirildi. Cerrah fıtık alanının karşı tarafında operasyonu yaparken cerrahın olduğu tarafta hastanın kolu kapatıldı. Göbek altından batına yerleştirilen 10 mm'liktrokar ile CO2 insuflasyonu yapılarak pnömoperitoneum oluşturuldu. Bazı vakalarda 0^0 ve bazılarında da 30^0 kamera kullanıldı. Umbilikus seviyesinde sağ ve sol midklavikular hattan birer adet 5 mm'lik trokarlar yerleştirildi. İnguinal bölgede periton açılarak bogros alanı, prevezikal alan ve erkekte spermatik yapılar ile kadında round ligament diseke edilerek her üç herni alanı ortaya kondu. Büyük herni keselerinde kese bir miktar diseke edildikten sonra bağlanarak kesildi. 10-12x15 cm boyutunda polipropilen mesh pubise, Cooper ligamanına ve batın ön duvarına emilebilir mesh sabitleyici ile tespit edildi. Bazı vakalarda periton süture edilerek bazılarında ise emilebilir mesh sabitleyici ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

BULGULAR

Hastaların 30'u erkek, 3'ü kadın olarak izlendi. Yaş ortanca değeri 46, yaş aralığı 19 ile 75 arasında idi. 18(%54,6) hastada sağ, 4(%12,1) hastada sol ve 11(%33,3) hastada bilateral herni olmak üzere toplam 44 onarım yapıldı. 1 hastaya aynı seansta kolesistektomi, 1 hastaya da aynı seansta böbrek kisti eksizyonu yapıldı. Hastaların 1(%3)'i nüks herni, 32(%97)'si primer herni idi. Onarımların 23(% 52,3)'ü direkt herni, 19 (%43,2)'u indirekt herni ve 2'si (%4,5) femoral herni idi. Herni tanısı 18(%54,5) hastada preoperatif ultrason ile desteklenmişti, 15(%44,5) hastanın ultrasonu yoktu. 1 hastada perioperatif kanama olduğu için açığa geçilerek anterior herniorafi yapıldı. Hastanede kalış süresi ortalama 1,09(±0,29) gün olarak saptandı. Ameliyat sonrası 2(%6,1) hastada psödonüks, 1(%3) hastada hematom, 2(%6,1) hastada orşit gözlendi. Hematom ve orşit olan hastalar nonoperatif olarak tedavi edildi. Hastaların takip süresi 6 ile 27 ay arası olup ortalama 13,76(±5,84) idi. 33 hastanın

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

takibinde 1(%3,1) hastada nüks tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, fıtık lokalizasyonu ve tipi, komplikasyon durumu, yapılan ek girişimler ve nüks durumu

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	30	91
	Kadın	3	9
Fıtık Lokalizasyonu	Sağ	18	54,6
	Sol	4	12,1
	Bilateral	11	33,3
Fıtık Tipi	Direkt	23	52,3
	İndirekt	19	43,2
	Femoral	2	4,5
Perioperatif Komplikasyon	Kanama	1	3
Postoperetif Komplikasyon	Pseudonüks (Seroma)	2	6,1
	Hematom	1	3
	Orşit	2	6,1
Ek Girişim	Kolesistektomi	1	
	Böbrek Kist Eksizyonu	1	
Fıtık Oluşumu	Primer	32	97
	Nüks	1	3

TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi ilk uygulanmaya başlandığı günden bu yana ilgi odağı olmuş ve hızla birçok ameliyat için laparoskopik teknikler tanımlanmıştır. Cerrahi pratikte en sık uygulanan ameliyatlardan biri olan fıtık cerrahisinde de başarılı bir şekilde uygulanmıştır[6].

Çeşitli teknikler tanımlansa da en sık TAPP ve TEP uygulanmaktadır. Bizim serimizde hastalara TAPP yöntemi uygulandı. Cerrahi ekibin TEP deneyimi olmasına rağmen TAPP onarımının tercih edilme nedeni, TEP yöntemi için balon trokar gibi ek malzemelere ihtiyaç olması ve ilçe devlet hastanesinde, bu ve benzeri malzemelerin temini için gerekli olan prosedürlerin aşılmasının zor olmasıdır.

Anterior yaklaşım sonrası oluşan nüks vakalarda, ameliyata sekonder doku değişikliklerinin posterior alanda beklenmemesi ve aynı trokar girişlerinden her iki inguinal alana hakim olunabilmesi nedeni ile nüks ve bilateral inguinal hernide laparoskopik onarım öncelikli olarak önerilmektedir[7]. Çalışmadaki olgularımızın 1'i nüks herni, 32'si primer herni nedeni ile opere edilirken, 11'inin de hernisi bilateral idi.

Laparoskopik yaklaşımın; küçük kesiler yapılması, daha erken iyileşme, ameliyat sonrası daha az ağrı, erken mobilizasyon ve günlük aktiviteye erken dönüş sağlaması gibi avantajları olduğu bilinmektedir. Bizim serimizde de hastanede yatış süresi ortalama 1,09 gün olup literatürle uyumlu bulunmuştur[8].

Laparoskopik onarım sırasında açık tekniğe dönülme oranı %2-3 düzeylerinde bildirilmiştir[9, 10]. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak 1 olguda intraoperatif kontrol edilemeyen kanama nedeni ile açık tekniğe dönülmüştür.

Seroma, hematom, testiste iskemi veya ağrı, hidrosel, epididimit, orşit ve kronik ağrı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [11, 12].

Çalışmamızda, ameliyat sonrası erken dönemde inguinal bölgede şişlik şikâyeti ve fıtığın tekrarladığı endişesi ile başvuran 2 olguda seromaya bağlı psödonüks tespit edildi. Direkt herni nedeni ile onarım yapılan bu hastalarda, Reddy ve arkadaşlarının tarif ettiği gibi gevşek transvers fasya cebini inverte ederek cooper ligamanına fikse edilmemesinin psödonükse sebep olduğu düşüncesindeyiz [13].

Erken dönemde ağrı şikâyeti ile başvuran 1 hastanın yapılan USG'sinde, rektus kası posteriorunda ekstraperitoneal alanda hematom tespit edildi. Hematom tespit edilen olgu nonoperatif olarak takip edildi ve hematomun yaklaşık bir ayda spontan rezorbe olduğu görüldü. 2 olguda orşit görüldü. Orşit olan vakalar medikal tedavi ile düzeldi.

Herni onarımı için laparoskopik yaklaşım ile açık anterior yaklaşımın karşılaştırıldığı çalışmalarda nüks oranlarında farklılık görülmemiştir. Ancak açık cerrahi tekniklere göre laparoskopik tekniğin öğrenme süresinin daha uzun olduğu ve öğrenme sürecini tamamlamış deneyimli ellerde yapıldığında nüks oranlarının aynı olduğu da önemle vurgulanmıştır[6]. Matsumoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik herni onarımında nükslerin beklenenden fazla görülmesi üzerine cerrahlara eğitim kursları verilmiş ve sonrasında nüks oranlarının beklenen seviyelere kadar gerilemiştir[14]. Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde TAPP tekniği uygulanmış 1336 hastada nüks oranı %3,8 olarak bildirilmiş ve açık teknik ile

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

karşılaştırıldığında nüks açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir[5]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 1(%3,1) hastada nüks gözlenmiştir.

Öğrenme sürecinin devam ettiği dönemde genç, zayıf, nüks olmayan erkek vakaların seçilmesi hem anatomik yapıların daha kolay seçilebilmesine hem de düşük nüks oranlarına katkı sağlayabilir[10, 15].

Sonuç olarak; yeterli sayıda laparoskopik fıtık onarımı tecrübesi olan cerrahlar tarafından, ilçe hastanelerinde de laparoskopik fıtık onarımının güvenle yapılabileceği kanısındayız. Bu konuda farklı merkezler tarafından benzer çalışmalara gereksinim vardır.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Wei FX, Zhang YC, Han W, Zhang Y, Shao Y, Ni R. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) for laparoscopic hernia repair: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2015;25:375-383.
2. Read RC. The development of inguinal herniorrhaphy. Surg Clin North Am**.** 1984;64:185-196.
3. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL. A survey of non-expert surgeons using the open tension-free mesh patch repair for primary inguinal hernias. Int Surg.1995;80:35-36.
4. Ger R. The management of certain abdominal herniae by intra-abdominal closure of the neck of the sac. Ann R Coll Surg Engl. 1982;64:342-344.
5. Wu JJ, Way JA, Eslick GD, Cox MR. Transabdominal Pre-Peritoneal Versus Open Repair for Primary Unilateral Inguinal Hernia: A Meta-analysis. World J Surg. 2017:1-8.
6. Cavazzola LT, Rosen MJ. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair. Surg Clin North Am. 2013; 93:1269-1279.
7. Feliu X, Jaurrieta E, Vinas X, Macarulla E, Abad JM, Fernández-Sallent E. Recurrent inguinal hernia: a ten-year review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2004;14: 362-367.
8. Wauschkuhn CA, Schwarz J, Boekeler U, Bittner R. Laparoscopic inguinal hernia repair: gold standard in bilateral hernia repair? Results of more than 2800 patients in comparison to literature. Surg Endosc. 2010;24:3026-3030.
9. Swadia ND. Laparoscopic totally extra-peritoneal inguinal hernia repair: 9 year's experience. Hernia. 2011;15: 273-279.
10. Gökçal F, Çallı İ, Almalı N, Akkurt G. Laparoskopik Total Ekstraperitoneal Fıtık Onarımı: İlk Deneyimlerimiz. Van Tıp Dergisi. 2015;22: 256-259.
11. Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: lessons learned from 3,100 hernia repairs over 15 years. Surg Endosc. 2009;23:482-486.
12. Dickinson KJ, Thomas M, Fawole AS, Lyndon PJ, White CM. Predicting chronic post-operative pain following laparoscopic inguinal hernia repair. Hernia. 2008;12: 597-601.
13. Reddy Reddy VM, Sutton CD, Bloxham L, Garcea G, Ubhi SS, Robertson GS. Laparoscopic repair of direct inguinal hernia: a new technique that reduces the development of postoperative seroma. Hernia. 2007;11:393-396.
14. Matsumoto S, Hayakawa T, Kawarada Y et al. Proper training in laparoscopic hernia repair is necessary to minimize the rising recurrence rate in Japan. Asian journal of endoscopic surgery. DOI: 10.1111/ases.12433 Published Online 2017.
15. Schouten N, Elshof JWM, Simmermacher RKJ et al. Selecting patients during the "learning curve" of endoscopic Totally Extraperitoneal (TEP) hernia repair. Hernia. 2013;17: 737-743.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Sexual Satisfaction and Quality of Life in Breast Cancer Patients and Their Partners Izmir Oncology Group (IZOG) Study

Meme Kanserli Hastalarda ve Eşlerinde Adjuvan Kemoterapinin Seksüel Doyum ve Yaşama Kalitesi Üzerine Olan Etkileri-İzmir Onkloji Grubu (İZOG) Çalışması

Utku Oflazoğlu[1], Umut Varol[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Nuri Aşık1, Tarık Salman[1], Halil Taşkaynatan[1], Yüksel Küçükzeybek[1], Yaşar Yıldız[1], Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Resarch Hospital, Izmir, Turkey
[2]Department Of Medical Oncology, Institute Of Oncology, Dokuzeylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:21.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:01.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.29494

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri tedavisi gören kadınların ameliyat ve kemoterapi ile sıklıkla cinsel işlev bozuklukları yaşadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Çalışmamızın bir parçası olarak, yaşam kalitesini (YK) ve cinsel doyum düzeylerini ve ayrıca kemoterapinin Türk meme kanseri hastalarının ve partnerlerinin cinsel doyum üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık

YÖNTEM ve GEREÇLER: Otuz iki meme kanseri hastasından ve partnerlerinden elde edilen verileri topladık. Üç form kullandık: biri hastaların sosyodemografik özellikleri, EORTC-QoL-C30 ve Cinsel Tatmini Golombok-Rust Envanteri (GRISS) hakkında bilgi içeriyor

BULGULAR: Meme kanseri hastalarının GRISS'e göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası cinsel memnuniyetlerinin karşılaştırıldığında, sıklık, kaçınma, dokunma ve anorgazmi için istatistiksel olarak anlamlı alt ölçekler osaptanmıştır (sırasıyla p <0.0001, <0.0001, 0.007 ve 0.001). Buna karşılık, sadece sıklık parametreleri partnerlerinde belirgin olarak yüksekti (p: 0.001). Ayrıca, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve bilişsel işlevsellik açısından hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk (sırasıyla p = 0.023, 0.022 ve 0.035).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kemoterapinin genel yaşam kalitesi puanlarını düşürmeden cinsel doyum oranlarını düşürdüğünü bulduk. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirirken, cinsel doyumlarının kötüleşebileceği ihtimaline dikkat edilmelidir. Tüm onkoloji uzmanları, uygun tavsiyeleri yapmanın yanı sıra hastalarıyla açık diyaloğu teşvik etmeleri için çok önemlidir; kemoterapinin zararlı etkilerini en aza indirgemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için antikanser tedavisi öncesi, sırasında ve sonrasında izlenmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, cinsel doyum, meme kanseri, bilişsel fonksiyon, kemoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: There is growing evidence suggesting that women treated for breast cancer with surgery and chemotherapy commonly experience disturbances in sexual functioning. As part of the present study, we aimed to investigate quality of life (QoL) and sexual satisfaction levels, as well as the effects of chemotherapy upon the sexual satisfaction of Turkish breast cancer patients and their partners.

METHODS: We collected data were from thirty-two breast cancer patients and their partners. We used three forms: one is covering information about socio-demographic characteristics of the patients, EORTC-QoL-C30 and the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS).

RESULTS: A comparison of the pre-treatment and post-treatment sexual satisfaction of breast cancer patients with respect to GRISS showed statistically significant subscores of frequency, avoidance, touch and anorgasmia (p: <0.0001, <0.0001, 0.007 and 0.001 respectively). In contrast, only the frequency parameter was significantly high in their partners (p: 0.001). Also, we found statistically significant differences in our patients in terms of emotional functioning, social functioning, and cognitive functioning (p: 0.023, 0.022 and 0.035, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We found that chemotherapy reduced sexual satisfaction rates without lowering overall quality of life scores. While assessing patients' quality of life, one should pay sufficient attention to the possibility that their sexual satisfaction may get worse. It is of crucial importance for all the oncology professionals to encourage open dialogue with their patients in addition to making appropriate

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

referrals; and they should be monitored before, during, and after anticancer treatment to minimize the deleterious effects of chemotherapy and improve their quality of life.
Keywords: Quality of life, sexual satisfaction, breast cancer, cognitive functioning, chemotherapy.

INTRODUCTION

With an increasing incidence, breast cancer is the most common type of cancer among women, and it comprises 18% of all female cancers. (1,2) The adjuvant chemotherapy is commonly used because of this frequency and high resectability rate. Thanks to the adjuvant therapy modalities being developed, patients present increased survival rates and they are at the same time exposed to side effects associated with the treatment. Alongside the better-known ones, these side effects include the less-investigated ones such as the quality of life and sexual dysfunction.

Breast cancer is the cancer of an organ that symbolizes femininity and has been mostly investigated in terms of its aspects related to sexuality and intimacy. (3) In addition, the importance of quality of life (QoL) has become prominent in breast cancer survivors due to the increasing number of effective treatments. Therefore, physical and psychological aspects of QoL are important factors in survival and overall patient health. (4,5)

Breast cancer treatment creates a stressful situation, not only from the physical but also from the psychological point of view. There is growing evidence that women treated for breast cancer with surgery and chemotherapy commonly experience disturbances in sexual functioning. Recent studies have revealed that breast cancer and its treatment methods (chemotherapy or hormone therapy) have had a negative effect on the sexual life of breast cancer survivors. (6-9) The research shows that the reason for the sexual problems associated with breast cancer patients appears to be much more related to the chemotherapy treatment than the type of surgery. (10) The most common sexual disturbances experienced by these patients were decreased sexual desire and arousal, painful intercourse, and anorgasmia. (11,12) Sexuality includes a need for touch, desire for sexual activities, communication to a partner and the ability to engage in satisfying sexual activities. However, for many women, sexuality does not only signify the ability to have intercourse but also includes the phenomena of femininity, attractiveness, ideas of body image and motherhood. It can also encompass an emotional and intellectual connection and sociocultural relationship. (13)

Despite the increase in the number of studies examining the psychosocial factors in breast cancer patients, few studies have focused on the changes in both the cancer patients and their partners. Partners need psychosocial support during the treatment and examination period, as they take greater responsibility for their home and family. Partners of cancer survivors were found to have problems like fatigue, sleep disturbance, eating and mood disorders, relationship difficulties, sexual morbidity and work disruption. (14)

There are limited data available on the extent to which the adjuvant therapy (anthracycline plus taxane combination), which is utilized frequently in breast cancer, affects the patients' sexual status. No single study has so far been able to clarify how the chemotherapeutics with a high emetogenic potential and side effects such as neuropathy, fatigue and exhaustion affect the quality of life and sexual satisfaction. The aim of the present study was therefore to investigate the effect of adjuvant chemotherapy on the quality of life and sexual satisfaction of the Turkish breast cancer patients and their partners.

Materials and methods

Data collection

Thirty-two premenopausal and sexually active breast cancer patients, who received adjuvant chemotherapy in Medical Oncology Clinics of Izmir Katip Celebi University Ataturk Research and Training Hospital between May 2015 and September 2016, and their partners, were enrolled in this study. The data were collected using a series of forms covering information about the sexual satisfaction and QoL of the breast cancer patients and their husbands, which were completed by a psychologist of the clinic during face-to-face

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

interviews. Out of 44 patients, twelve were excluded from the study, since ten patients and two partners refused to complete the questionnaire. Patients with any comorbidity and history of any chronic drug use were excluded from the analysis. Therefore, the data were analyzed based on a total of 32 patients and their partners. The participants were informed of the study and they provided oral and written consents.

The first form contained questions about the socio-demographic characteristics of the patients. The second form was the"European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30" (EORTC-QoL-C30). It included 30 items measuring the QoL of cancer patients into three major domains: functional scales, global health/QoL and symptom scales. (15) The quality of life scale consists of two items and there are nine symptom scales associated with fatigue (three items), nausea and vomiting (two items), pain (two items), dyspnea, insomnia, loss of appetite, diarrhea, financial and constipation (one item each). Functional scales consist of physical (five items), social (two items), emotional (four items), role (two items) and cognitive (two items) items. (16)

The third form was the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). The GRISS consists of a 28-item questionnaire used to evaluate the presence and extent of sexual morbidity. It has two different versions intended for males and females. The GRISS features 12 subscales evaluating impotence, premature ejaculation, orgasmic disorder, vaginismus, lack of communication, avoidance in males and females, non-sensuality, insensitivity in males and females and dissatisfaction in males and females. A score of five points or higher in any category indicates sexual dysfunction. (17) In the present study, we used the female versions of GRISS for breast cancer patients and male versions for their partners. Five subscales (touch, satisfaction, avoidance, communication, and frequency) are common in both versions. We compared these five subscales. The other two subscales (vaginismus and anorgasmia in females; impotence and premature ejaculation in males) were not compared. A validation and reliability study of The Golombok-Rust Inventory in Turkish population was conducted by Tuğrul et al. (18).

In the present study, we administered both EORTC-QoL-C30 and GRISS forms to our patients and their partners at the beginning of the treatment and after the end of it in order to compare the difference in the quality of life and sexual satisfaction of this cohort owing to an adverse effect of chemotherapy.

Statistical analysis:

All data were analyzed using SPSS for Windows version 20.0. Descriptive statistics summarized frequencies and percentages for categorical variables, the mean and standard deviation for continuous variables. For independent samples, T-tests were used to compare categorical variables. A value of $p<0.05$ was considered to indicate significance.

RESULTS

The mean age of breast cancer patients and their partners were 42.7±6.4 (range:35-48) and 46.6±8.3 (range:42-57), respectively. About 45% of the patients and 55% of the partners were university graduates. Nearly half of the patients (55%) and their husbands (45%) received primary education. 40% of the patients underwent a total mastectomy. All patients received four cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide (every 21 days) and then a weekly paclitaxel therapy for a period of 12 weeks.

A comparison of the pre-treatment and post-treatment sexual status of breast cancer patients with respect to GRISS revealed significantly high levels of the frequency, avoidance, touch and anorgasmia subscores among the patients (p:<0.0001, <0.0001, 0.007, and 0.001, respectively). When we compared the pre-treatment and post-treatment GRISS subscores of their partners, we found statistically significant high levels of the frequency (p: 0.001). The GRISS scores of patients and partners are shown in *Table 1*.

On the other hand, we analyzed the quality of life for only breast cancer patients in pre- and post-treatment periods, and we found statistically significant differences in emotional functioning, social functioning, and cognitive functioning (p: 0.022, 0.023, and 0.035, respectively). The comparison of pre-treatment and post-treatment EORTC-QoL-C30 scores of the patients is shown in *Table 2*.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Comparison of pre-treatment and post-treatment EORTC-QoL-C30 scores of the patients

QoL	Pre-treatment(n:32) Mean± SD	Post-treatment(n:32) Mean± SD	P value
Functional Scale			
Physical functioning	80.1±14.4	82.0±11.0	0.427
Role functioning	84.0±21.2	84.0±15.3	0.99
Emotional functioning	72.4±22.7	78.4±18.3	**0.023**
Social functioning	71.6±22.05	66.0±18.3	**0.022**
Cognitive functioning	84.5±17.3	77.4±17.8	**0.035**
Symptom Scale			
Nausea and vomiting	11.7±17.0	22.3±16.1	**0.013**
Fatigue	34.0±21.8	34.0±17.3	0.99
Pain	26.5±19.3	18.7±17.3	**0.037**
Dyspnea	10.4±17.8	8.3±18.9	0.536
Insomnia	24.9±25.3	23.9±17.8	0.57
Appetite loss	20.8±23.5	24.9±16.9	0.35
Constipation	10.4±17.8	6.2±13.1	0.16
Diarrhea	10.4±17.8	20.8±21.9	**0.005**
Financial problems	28.1±32.9	32.2±36.3	0.35
Global quality of life	66.9±20.6	67.4±12.7	0.85

EORTC-QLQ-C30, European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30. The bold values are statistically significant.

Table 2. Comparison of pre-treatment and post-treatment GRISS scores of the patients and their partners

GRISS	Pre-treatment(n:32) Mean± SD	Post-treatment(n:32) Mean± SD	P value
Patients			
Frequency	4.96±1.46	6.18±1.78	**<0.001**
Communication	5.71±2.64	6.00±2.25	0.14
Satisfaction	3.46±1.96	3.68±1.83	0.37
Avoidance	4.21±2.22	5.80±1.88	**<0.001**
Touch	4.87±2.44	5.56±2.07	**0.007**
Vaginismus	4.87±1.58	5.34±1.51	0.08
Anorgasmia	3.37±1.47	3.87±1.53	**0.001**
GRISS total	1.46±0.50	1.62±0.49	**0.002**
Partners			
Frequency	4.43±1.24	5.62±1.58	**0.001**
Communication	5.28±2.45	4.90±2.46	0.07
Satisfaction	2.96±1.44	3.28±1.37	0.25
Avoidance	1.90±1.72	1.78±1.40	0.63
Touch	3.71±2.09	3.53±2.10	0.53
Premature Ejaculation	6.21±1.31	6.09±1.27	0.45
Erectile dysfunction	4.12±1.69	4.09±1.57	0.32
GRISS total	1.71±0.45	1.78±0.42	0.32

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction

DISCUSSION

Cancer surgery and chemotherapy have the potential to make along-lasting impact on body image and self-respect. Social roles of the cancer patients may also be affected throughout the cancer treatment. In addition to breast cancer treatments, the traumatic nature of the cancer experience may also bring about sexual difficulties. These sexual difficulties especially appear to be commonly observed in breast cancer patients experiencing body image disturbances. (19)

Given the fact that the sexual dysfunction is a common problem among breast cancer survivors who had received chemotherapy, women should be properly informed at an early stage of treatment. (6) Much of the studies conducted so far have investigated the long-term effects of chemotherapy in terms of sexual dysfunction. However, the present study examined, in a cross-sectional manner, the effect of a specific chemotherapy protocol on the patients' quality of life and sexual satisfaction both at the beginning and end of the treatment. When we compared pre-treatment and post-treatment sexual satisfaction, we found statistical significance levels for the frequency, avoidance, touch and

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

anorgasmia subscores among patients, and we determined statistical significance levels for the frequency of their partners.

In a study conducted by Alicikus et al., forty-one percent of sexually active breast cancer patients had experienced a deterioration of sexual functioning after treatment. This sexual dysfunction was found to be mainly due to loss of libido (80%), loss of interest in the partner (54%), and sexual dissatisfaction (59%). Sexual problems tended to develop in the early course of treatment. (20) Another study further showed that the adjuvant chemotherapy (FEC plus docetaxel) in young breast cancer patients had a strong negative impact on different QoL domains; especially on menopausal symptoms, sexuality and body weight.

Malinovszky et al. treated sexually active breast cancer patients at baseline with either high-dose or conventional chemotherapy and compared the groups of patients with respect to their post-treatment sexual activity. The changes from baseline were not significantly different between the changes at 6 months or 12 months in the patients treated with conventional-dose chemotherapy. (21) In contrast, Joly et al. did not find any difference in the sexual functioning of breast cancer survivors (as measured by EORTC-QoL-C30) after chemotherapy treatment. (22) After an average period of 10 years, patients included in this study were randomized in a trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) to no adjuvant chemotherapy. They found and concluded that the negative effects of chemotherapy on sexual satisfaction may diminish over time.

In the present study, we found that standard chemotherapy regimens negatively affected the cognitive, emotional and social functioning of breast cancer patients. However, conflicting data were reported in the literature on cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. This difference in the cognitive functioning scores of cancer patients may be due to the utilization of different chemotherapeutics as part of those studies. While some recent studies indicated a cognitive impairment in 15–50% of adult solid tumor survivors who had received chemotherapy, Nicoletta et al. demonstrated that chemotherapy did not influence cognitive functions. (23,24) The reason for the occurrence of cognitive dysfunction after chemotherapy remains unknown. There may be different mechanisms involved, such as direct toxic injury to neurons, DNA damage, oxidative stress, menopausal status, cytokine release, and arterial or venous thrombosis in central nervous system. A study conducted by Lôbo et al. on women with breast cancer who received chemotherapy reported a significant decrease in physical, social and cognitive functioning between the beginning and end of treatment (six complete cycles of chemotherapy). (25) On the other hand, in another study, women in all treatment groups reported good emotional functioning but decreased physical functioning at the end of primary treatment for breast cancer, which was the case particularly among women who had a mastectomy or received chemotherapy (26).

The reduced sexual satisfaction scores found part of the present study were considered to be associated with the deteriorated emotional, cognitive and social functions of the patients, which refer to the quality of life scores. One should also take into account the possibility that the process associated with direct effects of chemotherapy may also play a role in this regard.

Breast cancer is a phenomenon that may have psychosocial and psychosexual effects on both patients and their partners. Although there are many studies on the sexuality and quality of life of breast cancer patients in the literature, they rather focus on a single aspect of the breast cancer. The present study includes all the treatment-related quality of life parameters including sexual satisfaction as well. However, the limited number of cases included in the present study constitutes a major limitation; and the study continues given the consideration that it will be more appropriate to evaluate the long-term findings of the study in order to reveal the long-term effects of chemotherapy on sexual satisfaction.

All these data support the need for an evaluation and management of sexual difficulties in breast cancer survivors, particularly if the patients receive treatments with a potential to alter sexual functioning. Therefore, sexual morbidity should be a regular part of the clinical care of those female breast cancer patients treated with chemotherapeutics.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Cetin I, Topcul. M triple negative breast cancer: Asian Pac J Cancer Prev, 2014; 15, 2427-31
2. Alteri R, Bandi P, Brinton L, et al (2011). Breast Cancer Facts & Figures, American Cancer Society, Atlanta, Georgia.
3. Hassan I, Cima RR. Quality of life after rectal resection and multimodality therapy: J SurgOncol 2007; 96:684–92.
4. De Aguiar SS, Bergmann A, Mattos IE. Quality of life as a predictor of overall survival after breast cancer treatment: Qual Life Res 2014; 23:627–37.
5. Li TC, Li CI, Tseng CH, et al. Lin CC. et al. Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer: BMC Public Health 2012; 12:790.
6. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer. Understanding women's health-related quality of life and sexual functioning: J ClinOncol1998; 16:501–14.
7. Meyerowitz BE, Sparks FC, Spears IK. Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: psychosocial implications: Cancer 1979; 43:1613–18.
8. Anllo LM. Sexual life after breast cancer: J Sex Marital Ther2000;26:241–48.
9. Berglund G, Nystedt M, Bolund C, et al. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study: J ClinOncol2001; 19:2788–96.
10. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in longterm, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study: J Natl Cancer Inst 2002; 94:39–49.
11. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy: Cancer Nurs1996; 19:308–19.
12. Rogers M, Kristjanson LJ. The impact on sexual functioning of chemotherapy-induced menopause in women: Cancer Nurs2002; 25:57–65.
13. Akyolcu N. Meme kanserinde cerrahi girişim sonrasi cinsel yasam. Meme Saglıgi Dergisi, 2008; 4, 77-83.
14. Hodgkinson K, Butow P, Hunt GE, et al. Life after cancer: couples and partners psychological adjustment and supportive care needs. Support Care Cancer, 2007; 15, 405-15.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-c30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology: J Natl CancerInst 1993; 85:365–76.
16. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
17. Rust J, Golombok S. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction: Arch Sex Behav 1986; 15:157–65.
18. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin standardizasyon çalısması: TürkPsikiyatriDergisi 1993; 4:83–8
19. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, et al. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance: Psychooncology. 2016; Jan;25(1):66-76.
20. Alicikus ZA, Gorken IB, Sen RC, et al. Psychosexual and body image aspects of quality of life in Turkish breast cancer patients; a comparison of breast conserving treatment and mastectomy: Tumori. 2009; 95(2): 212-8.
21. KM Malinovszky, A Gould, E Foster, et al, on behalf of the Anglo Celtic Co-operative Oncology Group. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer: British Journal of Cancer 2006; 95(12), 1626 – 1631
22. Joly F, Espié M, Marty M, J-F Héron, and M Henry-Amar. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy: Br J Cancer. 2000; 83:577-582.
23. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Ann Oncol 2004; 15:896–905.
24. Nicoletta Biglia, Giulia Moggio, Elisa Peano, et al. Effects of Surgical and Adjuvant Therapies for Breast Cancer on Sexuality, Cognitive Functions, and Body Weightjsm: J Sex Med 2010; 7:1891–1900.
25. Lôbo AS, Fernandes AFC, Almeida PC, Carvalho CML, Sawada NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. Acta Paul Enferm 2014; 27(6):554-9
26. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: First results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 376–387.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Cyberknife Radiotherapy for Pituitary Adenomas: Monitoring Response Using Magnetic Resonance Imaging

Hipofiz Adenomlarında Cyberknife Tedavisine Yanıtın Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi

Ali Fırat Sarp[1], Mustafa Fazıl Gelal[2], Ali Ölmezoğlu[3], Melda Apaydın[2], Mehmet Coşkun[2], Engin Uğur Yardımcı[4]

[1] Department Of Radiology, Faculty Of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey
[2] Department Of Radiology, Faculty Of Medicine, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
[3] Department Of Radiation Oncology, Faculty Of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
[4] Department Of Radiology, Van Bolge Training And Research Hospital, Van, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:24.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.35467

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Cyberknife tedavisi almış hipofiz adenomlu olgularda tedaviye yanıtın MR ile değerlendirilmesi

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 2010 ile 2014 yılları arasında, hipofiz adenomu tanısıyla Cyberknife tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Cyberknife tedavisinden en az 6 ay sonra takip MR'ı bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. 38 hastanın (erkek/kadın=1) tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak incelendi. Tümör hacimlerindeki değişiklikler, lokal kontrol oranı, hacim değişikliğinin izlem süresi ile ilişkisi ve olası çevre beyin parankim değişiklikleri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil 38 hastanın ortalama takip süresi 25 ay (dağılım, 6-51 ay) idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama tümör hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı (sırasıyla 4722 mm3 ve 3475 mm3). Otuzsekiz hastanın 2 tanesinde radyolojik progresyon, 18 tanesinde stabil hastalık, 18 tanesinde ise regresyon saptandı. Tümör lokal kontrol oranı %94.7 olarak hesaplandı. Ayrıca, stabil ve regresyon grupları arasında yapılan analizde izlem süresinin uzamasının daha anlamlı hacim düşüşüne neden olduğu görüldü. Hasta cinsiyeti, ek tıbbi tedavi, hasta yaşı, önceki ameliyatların sayısı gibi durumların tedavi sonucunu etkilemediği saptandı. Hiçbir vakada çevre dokularda patolojik sinyal ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Cyberknife hipofiz adenomlu olgularda etkili bir tedavi yöntemidir. Bu sonuçlar Cyberknife radyoterapisinin çevre dokularda radyopatolojik değişiklik oluşturmaksızın oldukça tatmin edici lokal tümör kontrol oranları sağladığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: CyberKnife Radyocerrahisi, MRG, Hipofiz Adenomu, Stereotaktik Radyocerrahi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Our aim is to determine treatment response to Cyberknife based on follow-up MRI in patients with pituitary adenoma.

METHODS: We retrospectively identified the patients with pituitary adenoma treated with Cyberknife between 2010 – 2014. Patients with postreatment eligible follow-up MRI scan after at least 6 months of Cyberknife treatment were included in this study. Pre- and posttreatment MRI scans of 38 patients (male/female=1) were retrospectively analysed to evaluate tumor response. Volumetric changes of the tumors, local control rate, volumetric changes over time and signal alterations on the surrounding brain parenchyma were assessed.

RESULTS: The mean follow-up time of 38 patients was 25 months (range, 6-51 months). Significant mean tumor volume reduction was found between pre- and posttreatment mean tumor volumes, which were 4722 mm3 and 3475 mm3, respectively. There were 2 cases with radiological progression, 18 cases with stable disease and 18 cases with regression. Thus, tumor local control rate was calculated as 94.7% in our study. There was also a significant follow-up time difference between stable and radiological regression groups which indicates that increased follow-up time may be related with better volume decrease. Patient gender, additional medical treatment, age, the number of previous surgeries did not affect treatment response. Lastly, there was no case with signal alteration on the surrounding brain parenchyma.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: Cyberknife is a known and effective treatment method in patients with pituitary adenoma. Our results also support that Cyberknife provides excellent local tumor control without any radiological obvious side effects on surrounding tissues.
Keywords: CyberKnife Radiosurgery, MRI, Pituitary Adenoma, Stereotactic Radiosurgery.

INTRODUCTION

Pituitary adenomas (PAs) are common sellar tumors with a prevalence around 20% (1,2). PAs are clinically important due to their mass and/or hormonal effects and symptoms are often associated with these effects. According to hormonal activity status PAs can be divided into two groups: functional and non-functional. Another classification is based on maximum tumor dimension: microadenomas (smaller than 1 cm) and macroadenomas (equal or greater than 1 cm).

Although surgical resection is the method of choice for treatment of PAs except prolactinoma, stereotactic radiosurgery (SRS) has gained popularity in recent years. SRS can be an effective treatment for medically inoperable or recurrent - residual tumor cases. Tumor control rates with surgical treatment alone range from 50 to 90% and SRS can be a treatment option for recurrent or residual tumors(1,2).

For more than fifty years, SRS techniques have been used to treat PAs. A newly developed SRS method called CyberKnife gained popularity for PA treatment in the last decades and thriving results have been published recently (3-11).

In this study, we aimed to demonstrate magnetic resonance imaging (MRI) findings of CyberKnife treatment; such as effect of the treatment on the volume of the tumor, relationship between volume difference and follow-up time, local control rate and potential signal alterations on the surrounding brain parenchyma.

MATERIALS and METHODS

This retrospective study includes 38 PAs which were treated with CyberKnife between 2010-2014 at Izmir Katip Celebi Ataturk Training and Research Hospital. The average dose given was 25,4 Gy (range, 20 – 32 Gy) in five or seven fractions.

Patient inclusion criteria were pretreatment adequate MRI scans and the presence of eligible follow-up MRI scan after at least 6 months of CyberKnife. We would like to state that there was no particular follow up schedule in our hospital due to lack of patient cooperation after CyberKnife.

Pre-treatment MRI scans, obtained for CyberKnife treatment planning, were retrospectively analysed and compared with latest routine follow-up MRI scans available in our PACS archive. MRI scans were obtained with 1,5 Tesla Signa Excite (GE, Milwaukee, WI) MRI scanner. High resolution, volumetric, postcontrast T1-weighted (BRAVO) images were obtained in addition to routine brain MRI sequences. Pre-treatment and latest follow-up MRI scans were evaluated to measure tumor volume and to note any emerging signal anomaly on brain parenchyma. We used post-contrast axial volumetric T1-weighted (BRAVO) images to measure tumor volume. These images were recruited from our PACS archive and loaded into our radiology workstation (A.W. 4.1, General Electric). On axial sections, PAs were carefully separated from surrounding tissues by manually drawn ROIs. After this manual segmentation process, tumor volumes were measured by the software. In order to standardise statistical tests and to avoid measurement mistakes, tumors smaller than 1000 mm^3 were excluded from the study.

We assessed radiologic treatment responses as follows: radiologic progression (20% or more volume increase), radiologic regression (20% or more volume decrease) and stable disease (less than 20% volume difference).

Lastly, brain parenchyma, in particular parasellar structures and cerebral white-matter, was evaluated in terms of signal abnormalities. When necessary, pre- and posttreatment images were compared side by side to determine if there were any differences.

All statistical analyzes were performed using SPSS 17.0 software. All statistical tests were performed at 95% confidence interval and a P value <0.05 was considered to indicate statistical significance. Mann Whitney-U Test was used to compare the mean of two different groups. We compared categorical variables

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

using Chi-square test. Finally, Spearman correlation analysis was performed to analyse the relationship between different numeric variables.

RESULTS

The mean age of 38 patients (male/female=1) included in this study was 47.1 ± 13.7 years. The mean and median follow-up times were 25 and 27 months, respectively (range, 6-51 months). Among 38 patients, 3 (7.9%) patients had prolactin-secreting, 12 (31.6%) patients had non-functional and 23 (60.5%) patients had growth hormone-secreting adenomas. Median number of previous surgical resection was 1 (range 0-4). Twenty-one of 38 patients were receiving medical treatment. Among these, 4 patients were under cabergolin, 11 patients were under ocreotid, 1 patient was under lantreotid, 4 patients were under cabergolin and ocreotid and 1 patient was under ocreotid - lantreotid treatments. Demographic profiles, additional medical treatment regimes and PA types of the patients can be seen in Table 1.

Pre- and post treatment mean tumor volumes were 4722±3679 mm^3 and 3475±2579 mm^3 respectively, which indicated statistically significant ($p<0.001$) mean tumor volume reduction after CyberKnife treatment (Table 2).

Among 38 patients, there were 2 cases with radiologic progression (20% or more volume increase) , 18 cases with stable disease and 18 cases with radiologic regression (20% or more volume decrease). Tumor volumes were successfully controlled in 36 of 38 patients after CyberKnife. The sum of stable and regressed tumors was assessed as local control. Therefore, the local control rate in our study was 94,7% (36/38). A comprehensive summary of the patients can be seen in Table 3. A representative case (case number 30) with obvious radiologic regression is available in Figure 1.

There were 18 cases with radiologic regression. Four of them were followed up shorter than 24 months and 14 of them were followed up longer than 24 months. There were 18 cases with stable disease. Twelve of them were followed up shorter than 24 months and 6 of them were followed up longer than 24 months. The relationship between volume difference and follow-up time was statistically significant ($p = 0.007$) (Table 4).

The correlations between the volumetric differences and the other variables were examined. There was no significant correlation between volumetric difference and age ($r=-0.195$, $p=0.241$). Similarly, there was no significant correlation between the number of previous surgical operations and volumetric difference (0.149, $p=0.371$). When the correlation between volumetric difference and follow-up time was examined, we noticed a moderate positive correlation ($r=0.477$, $p=0.002$) (Table 5).

There was no significant difference in the volumetric difference between the sexes ($p=0.619$). Similarly, there was no significant difference in the volume difference between those who received additional medical treatment and those who did not ($p=0.369$) (Table 6).

Lastly, brain parenchyma, in particular parasellar structures and cerebral white-matter, was evaluated in terms of potential signal abnormalities. When necessary, pre- and posttreatment MRI scans were compared side by side. However, none of the cases showed posttreatment newly developed signal abnormalities.

Tablo 1: Demographic Profiles, Additional Treatments and Adenoma Types of the Patients

AGE (Mean, SD)	47.1	13.7
SEX (n, %)		
MALE	19	50
FEMALE	19	50
FOLLOW-UP DURATION (MONTHS) (Median, Min.-Max.)	27	6-51
Previous Surgical Resections (Median, Min-Max)	1	0-4
Additional Medical Therapy (n, %)		
None	17	44.7
Cabergolin	4	10.5
Ocreotid	11	28.9
Lantreotid	1	2.6
Cabergolin and Ocreotid	4	10.5
Ocreotid - lantreotid	1	2.6
ADENOMA TYPE (n, %)		
Prolactin Secreting	3	7.9
Non - Functional	12	31.6
Growth hormone secreting	23	60.5

SD: Standart Deviation, min: Minimum, max: Maximum

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: Comparison of pre- and posttreatment mean tumor volumes

	Mean (mm^3)	Standart Deviation	p[a]
Pretreatment	4722.5	3679.9	**<0.001**
Posttreatment	3475.7	2579.0	

a: Mann Whitney U Test

Table 3: A comprehensive summary of the patients

Case	PA Type	Age and Gender	Fractions - Dose (Gy)	Follow-up (Months)	Pre-Treatment Volume (mm^3)	Post-treatment Volume (mm^3)
1	GH	30 F	7 - 28	42	7398	2888
2	GH	47 F	5 - 25	48	1570	1379
3	GH	32 M	5 - 25	45	3269	1360
4	GH	61 F	7 - 28	27	9440	4188
5	GH	47 F	5 - 25	46	3040	1489
6	GH	30 F	5 - 25	39	3329	1993
7	GH	59 M	5 - 25	24	5695	5919
8	GH	55 F	5 - 25	42	2093	1359
9	GH	46 F	5 - 25	39	3028	2521
10	GH	63 M	5 - 25	29	3766	3364
11	GH	46 F	5 - 25	9	2748	3041
12	GH	47 M	7 - 28	35	9141	7937
13	GH	47 E	5 - 25	27	3274	3979
14	GH	56 M	5 - 25	14	2339	2573
15	GH	27 M	5 - 25	35	4765	2253
16	GH	31 M	5 - 25	32	2523	1511
17	GH	33 F	5 - 25	26	2641	1507
18	GH	64 M	7 - 28	31	4608	3137
19	GH	53 F	5 - 25	19	1529	672
20	GH	54 F	5 - 25	6	2800	3100
21	GH	32 M	5 - 25	13	1589	1491
22	GH	39 M	5 - 25	13	2834	2296
23	GH	36 F	5 - 25	9	3802	3001
24	PRL	37 F	5 - 25	26	5505	5324
25	PRL	63 M	5 - 23	10	9702	8026
26	PRL	76 M	5 - 20	8	8636	9352
27	NON	45 M	5 - 25	50	2525	2254
28	NON	38 F	7 - 28	40	17069	12154
29	NON	52 M	7 - 28	33	9121	5412
30	NON	55 M	7 - 32	22	15962	7250
31	NON	30 M	5 - 25	8	3122	2638
32	NON	58 F	5 - 25	36	2196	952
33	NON	31 F	5 - 25	17	4969	4485
34	NON	71 F	5 - 25	8	3583	4357
35	NON	23 F	5 - 25	11	2159	1478
36	NON	44 M	5 - 25	12	2326	1876
37	NON	40 F	5 - 25	28	2806	1493
38	NON	73 M	5 - 25	10	2554	2066

NON: Non-Functional, GH: Growth Hormone Secreting, PRL: Prolactin Secreting, M: Male, F: Female

Table 4: The relationship between volume difference and follow-up time

	Radiologic Regression		Stable Disease		p[b]
	n	**%**	**n**	**%**	
≤24Months	**4**	**22.2**	**12**	**66.7**	**0.007**
>24Months	14	77.8	6	33.3	

b: Chi-Square Test

Table 5: Correlations between the volumetric differences and other variables

	Volume Difference r	p[c]
Age	-0.195	0.241
Previous Surgeries	0.149	0.371
Follow-up (Months)	**0.477**	0.002

c: Spearman Correlation Analysis

Table 6: Volume differences between genders and additional medical treatments

	Volume Difference Mean	Standart Deviation	p[a]
Male	1312.4	2048.6	0.619
Female	1352.2	1650.4	
With Medical Treatment	1814.0	2415.2	0.369
Without Medical Treatment	942.3	1098.1	

a: Mann Whitney U Test

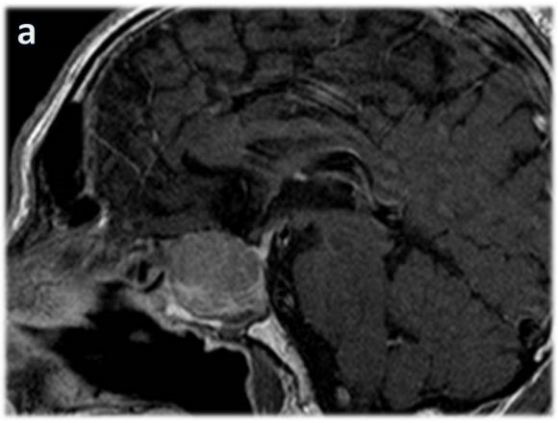


Figure 1a: A representative case (case number 30) with radiologic regression. Sagittal contrast-enhanced T1 Weighted image before Cyberknife treatment.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

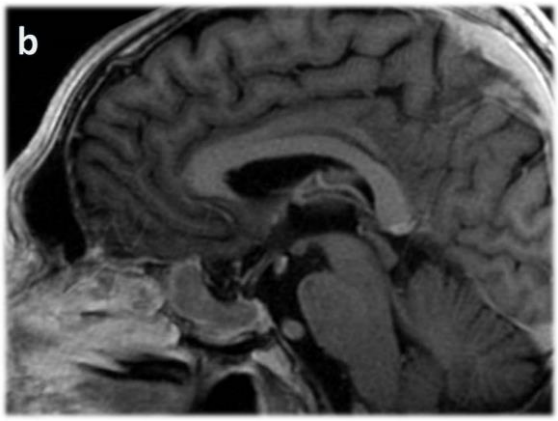


Figure 1b: Sagittal contrast-enhanced T1 Weighted image after 22 months of Cyberknife treatment.

DISCUSSION

PAs are frequent brain tumors in adults and represent approximately 10-15% of all brain neoplasms (1,2). Surgical resection is the first line treatment for PAs, except prolactinoma. However, total surgical resection is usually not possible if there is extrasellar extension, dural or cavernous sinus invasion or close proximity to the surrounding critical structures. Postsurgical residual PA tissue is a potential threat for recurrence. Tumor control rates range from 50 to 90% in surgical treatment alone (1). Consequently, stereotactic radiotherapy methods have been increasingly used in cases of residual or recurrent PAs (1,2). While there are numerous studies related to efficacy of other stereotactic radiosurgery methods for PAs, such as Gammaknife or LINAC, only a few studies have investigated the efficacy of CyberKnife (1,3-11).

Shortly after the introduction of CyberKnife, PA treatment with CyberKnife began. After a while treatment results and side effects published in some articles (1,3-11). In these articles, various criterias were used to determine local control. For instance, Cho et al. used the guideline proposed by the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan, according to this guideline 25% or more growth of Gadolinium enhanced area is defined as progression (3). In the study of Iwata and colleagues, the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria was used to define treatment response (4). In our study we determined local control as the sum of stable (less than 20% volume difference) and regressed (more than 20% volume decrease) tumors according to their volumetric changes.

In the very first study about CyberKnife treatment results of PAs published by Kajiwara et al. in 2005; CyberKnife radiotherapy was applied to 21 patients with PA (5). The study group included 14 cases with non-functioning, 3 cases with prolactin-secreting, 2 cases with adrenocorticotropic hormone-secreting and 2 cases with growth hormone-secreting PAs. The follow-up time ranged from 18 to 59 months (mean 35.3 ± 10.7 months). Tumor size decreased in 4 patients and remained stable in 16 patients according to the guidelines of the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan. In 1 case, cystic enlargement of PA and associated visual field loss was reported. The tumor control rate was 95.2%. No other radiologically apparent side effect was reported in the study.

In a study about CyberKnife treatment for acromegaly which was published in 2007, Roberts et al. released retrospective review of 9 patients with growth hormone-secreting PA. After a mean follow-up time of 25.4 months (range, 6-53 months) no case with tumor enlargement was reported according to MRI results. In addition, there was no side effect such as stroke, secondary malignancy or brain necrosis (6).

In the study of Cho et al., 26 patients with PA, who received CyberKnife, were followed up for a mean of 30 months (range, 7 to 47 months). 17 patients had non-functioning, 3 patients with prolactin-secreting and 6 patients with growth hormone-secreting adenomas. The authors used the guidelines of the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan and the tumor control rate in this study was 92,3%. Except two patients with cystic tumor enlargement, no other radiologically detectable side effects reported (3).

In the study of Iwata and colleagues which was published in 2011; 100 non-functioning PAs were followed up between 12 and 118,5 months (mean: 33 months) after CyberKnife treatment. RECIST criteria were used to assess local control response in this study. 3- year local control rate was reported as 98%. No brain necrosis or any other radiologically detectable side effects on surrounding tissues were reported. The authors concluded that CyberKnife radiotherapy with 21 Gy in 3 fractions or 25 Gy in 5 fractions is a safe and

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

effective treatment option for non-functioning PA (4).

In the article of Chen et al. which was published in 2013; CyberKnife treatment results of 22 PAs were released. PAs treated with 25 Gy total dose in 5 sessions were followed up for a median of 30.8 months. Since there was no case with progressive disease, local control rate was found as 100% in this study (7).

Killory et al. released their CyberKnife results of 20 patients with perichiasmatic recurrent or residual PA (8). The radiologic mean follow-up time was 29.3 months (range 10.2-40.5 months). Only 1 patient was treated with 3x5 Gy and the rest of the patients were treated with 5x5 Gy in this study. They reported that none of the tumors enlarged, which indicated 100% local control.

Puataweepong et al. reported 40 perioptic PAs treated with CyberKnife (9). The median dose was 25 Gy in 5 fractions and the median follow-up period was 38.5 months (range, 14-71 months). Among 40 patients, the authors reported only 1 case with radiologic tumor progression. According to this, tumor control rate could be calculated as 39/40 (97.5%).

Avci et al. reported the outcomes of 7 patients with PA treated with CyberKnife (10). In this study median follow-up period was 18 months (range 14-55 months) and the median dose was 22 Gy, given in 3 or 5 fractions. In this study, there was only 1 case with radiologic progression, hence local control rate in this study was 6/7 (86%).

Long-term results of 52 patients with growth hormone-secreting PAs who were treated with CyberKnife were published by Iwata et al. After a median 60 months (range 27-137 months) follow-up, Iwata et al. reported 100% 5- year local control rate. However, they reported 3 cases with local recurrence after 5 years follow-up (11).

In our study, after 27 months median follow-up; there were only 2 cases with more than 20% volume increase (case number 13 and 34). Thus, the local control rate in our study was 94.7% which is consistent with the studies mentioned above. Moreover, this local control rate is also compatible with other SRS methods, such as GammaKnife and LINAC based radiosurgery (1).

In addition, statistically significant tumor shrinkage findings were detected when the mean tumor volumes before and after CyberKnife treatments were compared in 38 patients. There were no statistically significant differences between the number of previous operations, patient age or gender and volumetric change of the tumor. However, when the relation between the volume difference and the follow-up time was examined, it was noticed that volume difference becomes statistically significant as follow-up time increases.

Like the other SRS methods, CyberKnife is very capable to concentrate radiation beams on specific target. Thus, potential side effects to surrounding tissues are minimized. In this study, no case with a side effect on surrounding tissues was detected.

As a limitation of our study, only most recent MRI scans of the patients were evaluated. Therefore, we could not assess whether there were any temporary volume increase or cystic dilatation in the PAs.

In conclusion, CyberKnife is a highly effective treatment modality for local control of PA. In addition, tumor control appears to be a time-dependent process. Brain parenchymal signal alteration should not be expected after CyberKnife treatment. Further studies with more patients and longer follow-up periods are necessary to support our results.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

Acknowledges

The corresponding author would like to thank Dr. Christopher Lord for English editing of the manuscript.

REFERENCES

1- Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. Surg Neurol Int. 2012;3(Suppl 2) S79-89. doi:10.4103/2152-7806.95419. PMID: 22826820; PMCID: PMC3400491.

2- Jagannathan J, Kanter AS, Sheehan JP, Jane JA, Laws ER. Benign brain tumors: sellar/parasellar tumors. Neurol Clin. 2007 Nov;25(4) 1231-49, xi. doi:10.1016/j.ncl.2007.07.003. PMID: 17964033.

3- Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CyberKnife for Pituitary Adenomas. J Korean Neurosurg Soc. 2009 Mar;45(3) 157-163. doi:10.3340/jkns.2009.45.3.157. PMID: 19352477; PMCID: PMC2666117.

4- Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. Neuro Oncol. 2011 Aug;13(8) 916-922. doi:10.1093/neuonc/nor055. PMID: 21665918; PMCID: PMC3145469.

5- Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. Minim Invasive Neurosurg. 2005 Apr;48(2) 91-96. doi:10.1055/s-2004-830261. PMID: 15906203.

6- Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. Pituitary. 2007;10(1) 19-25. doi:10.1007/s11102-007-0004-3. PMID: 17273921.

7- Chen YH, Chang SD, Ma HI, et al. Multisession CyberKnife radiosurgery for post-surgical residual and recurrent pituitary adenoma: preliminary result from one center. J Radiosurg SBRT. 2013;2(2) 105-117. PMID: 29296349; PMCID: PMC5658882.

8- Killory BD, Kresl JJ, Wait SD, Ponce FA, Porter R, White WL. Hypofractionated CyberKnife radiosurgery for perichiasmatic pituitary adenomas: early results. Neurosurgery. 2009 Feb;64(2 Suppl) A19-25. doi:10.1227/01.neu.0000341630.42160.18. PMID: 19165069.

9- Puataweepong P, Dhanachai M, Hansasuta A, et al. The Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy With CyberKnife Robotic Radiosurgery for Perioptic Pituitary Adenoma. Technol Cancer Res Treat. 2016 Dec;15(6) NP10-NP15. doi:10.1177/1533034615607113. PMID: 26424501.

10- Avci GG, Guney YY, Inan GA,et al. Cyberknife® Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: Clinical Outcomes. Acta Oncol Tur.. 2014; 47(3): 16-19. doi: 10.5505/aot.2014.35744

11- Iwata H, Sato K, Nomura R, et al. Long-term results of hypfractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth hormone-secreting pituitary adenoma: evaluation by the Cortina consensus. J Neurooncol. 2016 Jun;128(2) 267-275. doi:10.1007/s11060-016-2105-1. PMID: 26961771.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluating Sexual Satisfaction and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancer

Jinekolojik Kanserli Hastalarda Cinsel Doyum ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşar Yıldız[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Umut Varol[1], Yüksel Küçükzeybek[1], Nuri Aşık1, Tarık Salman[1], Halil Taşkaynatan[1], Utku Oflazoglu[1], Murat Akyol[1], Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
[2]Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:30.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.04834

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Jinekolojik kanser tedavileri, hastaların psikoseksüel durumlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilir. Bu çalışmamızın amacı jinekolojik kanserli (JK) hastalarda cinsel doyum durumlarını değerlendirmektir. Ayrıca cinsel doyum durumları ile birlikte psikolojik durumları (anksiyete ve depresyon) ve yaşam kaliteleri değerlendirildi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kemoterapi alan ve izlemdeki JK'li hastalarının verileri, yüz yüze anketler yapılarak bilgiler toplanmıştır. Görüşmeler sırasında dört form kullanılmıştır. İlk form sosyo-demografik özelliklerden oluşmaktadır. Diğer formlar, Golombok-Rust Cinsel Doyum Anketini (GRISS), European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires-C30 Yaşam Kalitesi Anketini (EORTC-QoL-C30), Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI), Beck Depresyon Envanteri (BDI) idi.

BULGULAR: Bu çalışmaya, JK'li 62 hasta dahil edildi. Toplam GRISS skoru 37.54±11.71 olup, 33 hastada (%53) GRISS cut-off skoru > 35'e göre cinsel tatminsizlik görülmüştür. Toplam GRISS skoru düşük olan hastalar (<35), total GRISS skoru (≥35) olan hastalarla karşılaştırıldığında depresyon skorları (p=0.010) ve STAI-II skorları (p=0.044) anlamlı olarak yüksekti ve EORTC-QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçekleri (fiziksel işlevler (p=0.004), bilişsel işlevler (p=0.021), duygusal işlevler (p=0.019) ve global yaşam kalitesi (p=0.022) anlamlı olarak daha düşüktü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Cinsel olarak doyumsuz olan hastalar kötü yaşam kalitesine sahiptirler ve genellikle endişeli ve depresiftirler. Jinekolojik hastaların onkolojik tedavilerinin yanı sıra, cinsel rehabilitasyon ve psikolojik duygu durumlarının rutin değerlendirmelerde entegrasyonunun sağlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel doyum, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Treatments in gynecologic cancer can affect a patient's psychosexual status and quality of life. The aim of this study was to evaluate the sexual satisfaction levels in patients with gynecological cancer (GC). We also evaluated the relationship between sexual status of these patients with the psychological status (anxiety and depression) and quality of life.

METHODS: The data for GC patients treated with chemotherapy or in surveillance were collected by using four forms completed during face-to-face interviews. The first form consists of socio-demographic features. Other forms were Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QLQ-C30), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI) scoring system.

RESULTS: In this study, 62 patients with GC were included. The mean total GRISS score was 37.54±11.71 and sexual dissatisfaction was seen in 33 patients (53%) according to GRISS cut-off score>35. Depression scores (p=0.010) and STAI-II scores (p=0.044) were significantly higher, and EORTC-QLQ-C30 function subcales (physical functioning (p= 0.004), cognitive functioning (p=0.021), emotional functioning (p=0.019)) and the global quality-of-life (p=0.022) were significantly lower in patients with high total GRISS scores (≥35) when compared with the patients with low total GRISS scores (<35).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Patients with sexual dissatisfaction have poor quality of life, and they are generally anxious and depressive. Besides the oncological treatments of the GC patients, it is necessary to make integration of sexuality rehabilitation and physiological status into their routine assessment.

Keywords: sexual satisfaction, anxiety, depression, quality of life.

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Gynecological cancers are one of the most common cancer and a major public health problem. Gynecological cancer patients are often diagnosed at advanced stages. The 5 year survival rates are approximately 45% for ovarian cancer, 83% for uterine corpus cancer and 70% for uterine cervix cancer and the 15–20% of these cases are in women under the age of 40. (1) Standard treatment modalities may include hysterectomy, bilateral salpingooophorectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy and/or pelvic radiation. All of these treatments have a detrimental effect on female reproductive potential, patient's self-esteem, quality of life and psychosexual status. (2)

The diagnosis of gynecological cancer has a devastating effect on psychological and emotional well-being for woman. Surgical treatment can result in distortions of female anatomy for patients with gynecologic cancers. Additionally, in premenopausal women the removal of the ovaries results to premature menopause with changes in hormonal and physical status that can alter several domains of sexual function (3). Chemotherapy can lead to systemic effects that dampen both sexual desire and arousal. Chemotherapy may also induce ovarian failure with an acute and sudden loss of estrogen in addition to alopecia that can affect a patient's self-perception of sexual attractiveness. Radiotherapy to the pelvis may cause vaginal or rectal mucosal toxicity (4), vaginal fibrosis or stenosis that limits a woman's capacity for vaginal intercourse as well as affects her genital pelvic and clitoral sensitivity during sexual activity. All of these may have significant impact on sexual activity from functional to emotional effects (5).

Sexuality is defined a state of physical, emotional, mental and social well-being; it is not merely the absence of disease, dysfunction or infirmity. Sexual satisfaction is defined as the level of happiness and pleasure of an individual's sexual relations and is determined by the sexual and non sexual aspects of the relationship. Sexuality is an integral element of human life and has been identified as an important QoL component (6,7,8). There are a variety of factors that affect individual sexual satisfaction such as social relationships, general conditions, the gender, age, the cultural environment, and physical and mental health (9). As a result, sexuality are affected with a diagnosis of cancer, the treatment componential of cancer, side effects related with treatment, psychological stress following therapy and relationship with partner during treatment (6).

The most common psychological morbidities experienced by patients with cancer are depression and anxiety (10). It is known that symptoms of depression and anxiety impair quality of life. Quality of Life is a multidimensional property that may include physical, material, social and emotional well-being, and development and activity. Quality of life can also be affected by sexual satisfaction. This study aimed to evaluate in detail the sexual satisfaction levels of GC patients and its relationship with the psychological status (anxiety and depression) and quality of life.

PATIENTS and METHODS

Patient Selection

Sixty-two GC patients treated in Izmir Katip Celebi University Atatürk Research and Training Hospital Clinics of Medical Oncology between November 2014 and February 2016 were participated in this study. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0-1. Patients with poor performance status (ECOG≥2) and age 65 and older were excluded. Patients treated with radiotherapy were also excluded. The patients were informed about the study and then informed consent was applied. The 4 questionnaires used in the study were explained verbally in detail and asked to fill in the surveys were delivered to the patients who agreed to participate.

Data collection

There were four forms which were completed by the participants. The first form consisted of questions regarding the demographic characteristics of the patients. The second form was the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). The GRISS is composed of 28–item questionnaire used to evaluate the presence and extend of sexual problems. It includes 7 subscales evaluating frequency, lack of communication, satisfaction, avoidance, touch, vaginismus and anorgasmia. In any category; a score of 5 points and the total scores

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

35 or higher points shows sexual dysfunction and. Tugrul at al did the validation and reliability study of the GRISS in Turkish population (11). The third form was European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QoL-C30). In this form, there are 30 items divided into three major domains that measure the quality of life of cancer patients: symptom scales, functional scales and global health/quality of life (12). Functional scales consist of physical well-being (five items), role wellbeing (two items), emotional well-being (four items), cognitive well-being(two items), social well-being (two items) and quality of life scale(two items) (12). We didn't include symptom scales (nine item) in our analysis. It is a five point Likert Scale ranging from 0 points (never) 3 to 4 points (always) for each question and high scores show higher quality of life. The fourth form was related to physiological status; Beck Depression Inventory (BDI) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). BDI is a series of questions designed to measure the severity, intensity and depth of depression in patients with psychiatric disorders. BDI was developed in 1961 by Beck (13). It includes 21 questions, each with 4 possible responses. Each response is assigned a score ranging from zero to three, indicating the severity of the symptom. Individual questions of the BDI evaluate mood, pessimism, guilt, punishment, sense of failure, self dissatisfaction, self-dislike, self-accusation, suicidal motions, crying, irritability, social withdrawal, body image, work difficulties, insomnia, fatigue, appetite, weight loss, bodily preoccupation, and loss of libido. Questions 1 to 13 assess symptoms that are psychological in nature, while questions 14 to 21 assess more physical symptoms (14). BDI was translated into Turkish and reliability was recalculated by Tegin and Hisli (15,16). For the Turkish population, a score of 17 or over points out depression by Hisli. We used these cut-off scores to describe the levels of depression. STAI questionnaire provides a reliable measure of anxiety. STAI, originally developed by Spielberger in the 1970s, consists of two subscales: state anxiety and trait anxiety. The STAI-1 subscales (20 questions) measure the state anxiety by asking the subjects to feel "right now". The STAI-II subscales (20 questions) measure trait anxiety by asking subject show they 'generally' feel. Each response is given a score ranging from one to four indicating the symptom severity. State/trait anxiety is scored separately and scores range from 20 to 80, high scores represent a greater level of anxiety. It has been translated and validated in Turkish language by Oner (17). The cutt-off value is 35 or over for trait anxiety.

Statistical analysis

All data were analyzed using SPSS for Windows version 20.0. Descriptive statistics summarized frequencies and percentages for categorical variables, mean and standard deviation for continuous variables. For independent samples, T tests were used to compare categorical variables. A value of $p < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS

The mean age of the 62 patients was 52.88 (range: 22-65). Thirty-three (53%) of 62 patients was been receiving chemotherapy and the others were under surveillance. Of the patients, 77% of them were primary school graduated, while only 16% were graduated from college. Most of the patients (71%) were married. Ninety-eight percent of the patients were non-smokers and none of the patients had regular use of alcohol. Eighty-nine percent (n = 55) of patients had ovarian cancer, and 11% (n = 7) had uterus cancer. Seventeen patients (27%) 4 had local disease, 19 patients (31%) had locally advanced disease and 26 patients (42%) had relapsing/metastatic disease. Demographic and disease-related characteristics are shown in Table 1.

Forty-five patients responded to STAI-II, and 48 patients responded to the BDI questionnaire. Hisli at all has defined the depression limit point in the Beck depression scale as 17 above for the Turkish population. According to this point, 16.6 % of the patients were found to be depressive. Anxiety limit point in the Trait Anxiety Inventory scale has accepted as 35 above for the Turkish population. Nearly half of the patients had anxiety (57%) according to this cut-off value in STAI-II.

The mean scores of the GRISS subscales were shown in Table 2. The mean total GRISS score of the GC patients was 37.54±11.71. Sexual dissatisfaction was seen in

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

33 patients (53%) according to the Turkish validation value. The accepted cut-off value of GRISS for Turkish people is 35 and accordingly, it was determined that 43 patients (69%) had problems with communication, 54 (87%) with frequency, 23 (37%) with satisfaction, 40 (64%) with avoidance, 42 (67%) with touch, 56 (90%) with vaginismus and 30 (48%) with anorgasmia.

Depression, anxiety, quality of life and the total GRISS scores were compared and the comparison was shown in Table 3. When the GC patients' total GRISS scores and depression levels were compared we found that patients with high total GRISS scores (≥35) was found to have high depression levels (p=0.010). Similarly, we compared the anxiety scores with the scores of total GRISS. Patients with a high total GRISS score (≥35) were found to have high levels of trait anxiety which was statistically significant (p=0,044).

In addition, we compared total GRISS scores and sociodemographic characteristics. There was not any statistical significance between total GRISS scores and sociodemographic characteristics such as marital status, education status, monthly income and chemotherapy receiving or surveillance status.

Sixty-two patients answered the EORTC-QLQ-C30 questionnaire and 62 patients responded to the GRISS questionnaire. The total GRISS scores and the EORTC-QLQ-C30 function subcales and global QoL was compared. In patients with total GRISS scores ≥35, physical functioning (p=0.004), cognitive functioning (p=0.021), emotional functioning (p=0.019) and global Quality of Life (p=0,022) were statistically significantly low. The social functioning levels of the patients were also significant at the border (p=0,050). There was no statistical significance between GRISS score of patients and role functions.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

	Patients (n=62)
Age (Range)	52.88 (22-65)
Marital status	
Single	29% (18)
Married	71% (44)
Education	
Primary Education	77% (48)
High School	16% (10)
University	7% (4)
Smoking	
Yes	2% (1)
No	98% (61)
Receiving chemotherapy	
Yes	53,2% (33)
No	46,8% (29)
Monthly income	
0-250($)	68% (42)
250 ($) above	32% (20)

1 $ =3,86 TL

Table 2. The mean scores of GRISS, EORTC-QLQ-C30, anxiety and depression of gynecological cancer patients

GRISS (n=62)		EORTC-QoL-C30 (n=62)		BDI (n=48)	STAI-II (n=45)
Frequency	6.46±1.92	Physical functioning	75.27±17.42	9.20±7.87	39.95±11.62
Communication	6.12±3.04	Role functioning	87.71±17.94		
Satisfaction	3.80±2.18	Emotional functioning	84.78±18.29		
Avoidance	5.24±2.73	Cognitive functioning	83.00±22.53		
Touch	5.69±2.69	Social functioning	83.77±19.59		
Vaginismus	5.82±1.29	Global quality of life	73.39±24.91		
Anorgasmia	4.54±2.19				
Glombock total	37.54±11.71				

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction, EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30, BDI: Beck Depression Inventory, STAI: State-Trait Anxiety Inventory

Table 3. Comparison of total GRISS scores with anxiety, depression and quality of life subscales

	Total GRISS Scores			
	n (<35/ ≥ 35)	<35	≥ 35	p
STAI-II	23/22	36.52±8.55	43.54±13.41	**0.044**
BDI	25/23	6.44±6.75	12.21±8.04	**0.010**
Physical functioning	29/33	81.75±11.94	69.57±19.55	**0.004**
Role functioning	29/33	88.94±15.89	86.63±19.75	0.617
Cognitive functioning	29/33	90.27±11.08	79.95±21.88	**0.021**
Social functioning	29/33	88.82±13.66	79.33±22.92	0.050
Emotional functioning	29/33	89.96±16.48	76.89±25.45	**0.019**
Global QoL	29/33	81.03±24.38	66.67±23.73	**0.022**

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction, BDI: Beck Depression Inventory, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, QoL: quality of life

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION

Cancer disease and all these treatment paradigms may cause sexual morbidity. A healthy sexual relationship needs a balanced interaction between sexual structures and neuronal, vascular and hormonal systems and a healthy mental state (9). The experience of cancer diagnosis and its treatment may deeply affect a woman's body image and sense of sexuality (18). In addition to the direct effects of radiation on the gonads, chemotherapy and radiation alter the hormonal milieu by disrupting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Several studies were focused especially on sexual satisfaction in cancer patients. Currently, discussion of psychological problems is the main subject for sexual evaluation. Many different cancer survivors (colorectal, breast, prostate, testis cancer) can be effected by sexual problems after cancer treatment (19-22). This Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction survey evaluate how women relate to their own body and to their partner's, the level of interest in sexual activity, sexual frequency, quality of communication with the partner, and the ability to achieve orgasm. The mean total GRISS score was 37.54±11.71 and sexual dissatisfaction was seen in 33 patients (53%) of the patients in our study. Giorno et al. also found similar mean total score for postmenopausal women (38.64±16.82) (23). Chan et al. evaluated the rate of sexual satisfaction including 228 women with localized cervical cancer and 125 with localized ovarian cancer. The satisfaction with Life scale was used in this study. Sexual dissatisfaction was reported 49% of the patients surveyed in this study (24). In another study, sexual satisfaction was found to be lower (41%) in ovarian cancer patients (25).

Sexuality has been recently recognized as an important component of Quality of life (26). The effect of sexual satisfaction on quality of life was evaluated in our study. We found that patients with a high total GRISS score had also poor quality of life scores. Studies evaluating the effect of sexual satisfaction on the quality of life in gynecological cancer patients are very limited in the literature. Levin et al. similarly found that sexual status is a significant unique predictor of the psychological QoL (p=0.011) in gynecological cancer patients (27). Kim at al. compared the quality of life and sexuality between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women (28). In total, 73 ovarian cancer survivors and 73 healthy women were included. Satisfaction, sexuality, desire, orgasm, in terms of interest in sex, sexual activity and enjoyment of sex were similar between the groups (28). There was also no significant difference between the two groups in terms of EORTC QLQ-C30 subscores (28).

In our study, the mean anxiety value was 39.95±11.62 and the mean depression value was 9.20±7.87. We found that 57% of the patients showed results above the cut-off for anxiety and 16.6% of the patients had high depression values above the cut-off. Linden at al. (29) declared the anxiety and depression rate of patients after cancer diagnosis. In this study, for gynecological cancers the level of anxiety was 56.2% (subclinical) and 28.4% (clinical), and the levels of depression rate was 38.8% (subclinical) and 16.5 (clinical) (29). Sam et al (30) reported that the rate of depression was 25.3% and the rate of anxiety was 19.1% before the initiation of treatment in ovarian cancer patients. In the Turkish study, Evsen et al. revealed that the mean anxiety value was 43.1±9.77 for GC patients receiving chemotherapy (31). In another study conducted by Chittrakul et al. (32) the prevalence of anxiety was 7.1 and the prevalence of depression was 3.6 in Thai ovarian cancer patients following treatment.

The rates were very low when compared to patients with other nationalities. The rates of anxiety and depression were investigated in different types of cancer. Akyol at al reported that 44% of patients with 105 colorectal cancer had depression and 29% of patients had high anxiety (19). In another study, Alacacioglu at al. investigated the rate of depression and anxiety in the testicular cancer survivors (22) and they found 29.2% and 55.2% respectively. Depression and anxiety rates are exactly different for the patients of GC when compared to other tumors. The reason of this difference between different populations for the same cancer and also for different cancer types can be assumed that the general characteristics of these populations and patient composition are different (33).

There are studies showing that sexual dissatisfaction increases depression and anxiety

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

rates. Sexual morbidity was a significant predictor for the depressive symptoms (p = 0.044) and body change stress (p = 0.008) (27). In another study, sexual dissatisfaction potentially caused high levels of depression and anxiety (33). As a result, gynecological cancer is a disease that may have psychosocial and psychosexual effects on patients. Thus, it is important to take precautions including psychoeducational support, group therapy, sexual counseling, marital counseling, or psychotherapy to reduce this psychosocial and psychosexual contagion of the patients, thus improving the quality of life.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin [Internet] 2015;65(1):29. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/pdf
2. Chan JL, Wang ET. Gynecologic Oncology Oncofertility for women with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol [Internet] 2016;(144(3):631–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.013
3. Falk SJ, Dizon DS. Sexual dysfunction in women with cancer. Fertil Steril 2013;100(4):916–21.
4. Krychman ML, Carter J, Aghajanian CA, Dizon DS, Castiel M. Chemotherapyinduced dyspareunia: a case study of vaginal mucositis and pegylated liposomal doxorubicin injection in advanced stage ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004;93:561–3.
5. Katz A. The Sounds of Silence: Sexuality Information for Cancer Patients. J Clin Oncol 2017;23(1):18–21.
6. For M. sexuality: a qualıty-of-lıfe ıssue for cancer survıvors. Semin Oncol Nursing, 2008;24(2):71–9.
7. Bae H, Park H. Sexual function, depression, and quality of life in patients with cervical cancer. Support Care cANCER 2016;(24):1277–83.
8. Bradford A, Fellman B, Urbauer D, et al. Assessment of sexual activity and dysfunction in medically underserved women with gynecologic cancers. Gynecol Oncol 2015;139:134–40.
9. Gül IG, Kartalci Ş, Cumurcu BE, Karincaoğlu Y, Yoloğlu S, Karlidağ R. I Behçet's disease with or without depression. J Eur Acad Dermatology Venereol 2013;27(10):1244–51.
10. Massimo Pasquini*1 2 and Massimo Biondi1. Depression in cancer patients: a critical 8 review. Clin Pract Epidemiol Ment Heal 2007;12(3,2):1–10.
11. Ceylan TUĞRUL, Nedret ÖZTAN DEK. Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin Standardizasyon Çalışması. Türk Psikiyatr Derg 1993;4:83–8.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: A Quality -of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365–76.
13. Beck at, ward ch, mendelson m, mock j, erbaugh j. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry [Internet] 1961;4:561–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369
14. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. J Clin Psychol 1984;1961:1979–81.
15. Tegin B. Cognitive disorders in depression: A review according to Beck model. Psychol J 1987;(6):116–23.
16. Hisli N. Validation of the BDI with a Group of Turkish Psychiatric Outpatients. 1988;(July):22:118-116.
17. Oner N. State/trait Anxiety inventory Bogazici University Publ Istanbul. 1998;2–26.
18. Ana Begovic-Juhant PhD a, Amy Chmielewski BA b SIP a & LACM a. Impact of body image on depression and quality of life among women with breast cancer. 2012;446–60.
19. Akyol M, Ulger E, Alacacioglu A, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life among Turkish colorectal cancer patients [Izmir Oncology Group (IZOG) study]. Jpn J Clin Oncol [Internet] 2015;45(7):657–64.
20. Can H. Depression, Anxiety and Sexual Satisfaction in Breast Cancer Patients and their Partners-Izmir Oncology Group Study. Asian Pac J Cancer Prev 2014;(15(24)):10631–6.
21. Gilbert SM, Dunn RL, Wittmann D, et al. Quality of life and satisfaction among prostate cancer patients followed in a dedicated survivorship clinic. Cancer 2015;121(9):1484–91.
22. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. Med Oncol [Internet] 2014;31(7):43. 9
23. del Giorno C, da Fonseca AM, Bagnoli VR, de Assis JS, Soares JM, Baracat EC. Effects of Trifolium pratense on the climacteric and sexual symptoms in postmenopause women. Rev Assoc Med Bras 2010;56(5):558–62.
24. Jessica L. Chan a, b, Joseph Letourneau a, c, WaelSalema, Aylin Pelin Cil a, d, SaiWing Chan a, Lee-may Chen a MPR a. Sexual satisfaction and quality of life in survivors of localized cervical and ovarian cancers following fertility-sparing surgery. Gynecol Oncol 2015;139(1):141–7.
25. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJS, Green H, Cohen PA. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2016;
26. Tierney DK. Sexuality: A Quality-of-Life Issue for Cancer Survivors. Semin Oncol Nurs 2008;24(2):71–9.
27. Anna O. Levin, MA*, Kristen M. Carpenter, PhD*, Jeffrey M. Fowler, MD†,‡ BM, Brothers, PhD‡, Barbara L. Andersen, PhD*,‡, and G. Larry Maxwell M. Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynecological cancer survivors. Int J Gynecol Cancer 2010;20(3).
28. Kim SI, Lee Y, Lim MC, et al. Quality of life and sexuality comparison between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women. J Gynecol Oncol 2015;26(2):148–54.
29. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis:

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prevalence rates by cancer type, gender, and age. J Affect Disord [Internet] 2012;141(2–3):343–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.025

30. Watts S, Prescott P, Mason J, Mcleod N, Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. BMJ [Internet] 2015;30:(5(11)). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/

31. Nazik E, Arslan S, Nazik H, Narin MA, Karlangic H, Koc Z. Anxiety and symptom assessment in turkish gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Asian Pacific J Cancer Prev 2012;13(7):3129–33.

32. Chittrakul S, Charoenkwan K, Wongpakaran N. Prevalence of Anxiety May Not be Elevated in Thai Ovarian Cancer Patients Following Treatment. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(June 2013):2013–6. 10

33. Roland KB, Rodriguez JL, Patterson JR, Trivers KF. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. Psychooncology 2013;22(11):2408–18.

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Real-Life Evidence From Gallbladder Cancer: A Single Center Experience

Safra Kesesi Kanserlerinde Tek Merkez Deneyimimiz

Fatih Yıldız[1], Emrah Eraslan[1], Ferit Aslan[2], Hüseyin Kanmaz[3], Gülnihal Tufan[1], Umut Demirci[1], Ömür Berna Öksüzoğlu[1]

[1]University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey
[2]Siirt State Hospital, Siiert, Turkey
[3]Balıkesir State Hospital, Balikesir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:17/09/2018 Dergiye Kabul Tarihi:13/11/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.40412

ÖZET

Giriş ve Amaç: Safra kesesi kanserleri nadir fakat ölümcül kanserlerdendir. Literatürde genellikle safra yolu kanserleri ile birlikte sınıflandırılmıştır. Bu yazıda safra kesesi kanserli hastaların klinik özelliklerini, adjuvan ve metastatik tedavi rejimleri ile sağ kalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2011-Ekim 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne safra kesesi tanısı ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri,cerrahi türleri, adjuvan ve metastatik tedavi rejimleri, tedavi yanıt durumları, genel sağkalım (OS) oranı ve hastalıksız sağ kalımları (DFS) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 34'ü (%58.6) lokalize veya lokal ileri evredeydi. Metastatik olmayan hastaların 13'ü (% 38.2) herhangi bir adjuvan tedavi almamıştı. Kemoradyoterapi en çok tercih edilen adjuvan tedavi seçeneğiydi (rezeke edilen hastaların% 35.2'si). Adjuvan tedavi alan hastalarda median DFS ve OS, sırasıyla 24.8 (% 95 CI: 1.5-48.1) ve 28 (% 95 Cl: 20.6-35.4) ay iken adjuvan tedavi almayan hastalarda median DFS ve OS'ye ulaşılamadı.

Tartışma ve Sonuç: Rezeke edilen safra kesesi kanserlerinde adjuvan tedavinin etkinliğini göstermek ve en uygun tedavi modalitesinin seçimi için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: safra kesesi kanseri, safra yolu kanserleri, adjuvan tedavi

ABSTRACT

Introduction: Gallbladder cancer (GBC) is an uncommon and highly fatal carcinoma. It is usually classified with biliary tract cancers in the literature. In this report we have planned to evaluate the clinical characteristics, adjuvant and metastatic treatment options and the survival of GBC patients.

Methods: A retrospective analysis of GBC patients treated in University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology between January 2011 and October 2017 was performed. The files of 58 patients with GBC were screened retrospectively. Treatment regimens, response rates, overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) of the patients were evaluated.

Results: A total of 58 patients of whom 34 (58.6%) were presented as non-metastatic stage. Thirteen (38.2%) of non-metastatic patients did not receive any adjuvant treatment. Chemoradiotherapy was the most preferred adjuvant treatment option (35.2% of resected patients). Median DFS and OS were 24.8 (95% CI: 1.5- 48.1) and 28 (%95 Cl: 20.6-35.4) months respectively in patients who received adjuvant treatment however both were not reached in patients who did not receive any adjuvant treatment.

Discussion and Conclusion: In resected GBC, it is needed to prospective, randomized controlled trials for adjuvan treatment efficacy and choice of treatment modalities.

Keywords: gallbladder cancer, biliary tract cancers, adjuvant treatment

INTRODUCTION

Gallbladder cancer (GBC) is a rare and fatal tumor (1).The incidence of GBC in Turkey is 1.7 / 100,000 and it is quite similar to USA (2). It ranks sixth among all gastrointestinal system cancers, but it is the most frequent tumour of all the biliary tract (3,4). Most of the patients are diagnosed incidentally (5). The majority of patients have poor prognosis as they are in advanced stage at the time of diagnosis (4).The only curative treatment option of early stage GBC treatment is surgery. Despite R0 resection, the majority of patients develop metastases. The efficacy of adjuvant

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

chemotherapy and radiotherapy remains uncertain (6).

The GBC is usually grouped with biliary tract cancers, and therefore the clinical characteristics of the disease are not widely reported in the literature. In addition, the benefit of adjuvant treatment for resected GBC is not clear. Observation, adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy are the options reported in the guidelines because of insufficient number of randomized trials.

In this report, we have planned to evaluate the clinical characteristics, adjuvant and metastatic treatment options and the survival of GBC patients from a single research oncology center.

MATERIALS and METHODS

Between January 2011 and October 2017, a retrospective analysis of patients with GBC treated in University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology, was performed. The demographic characteristics of the patients (sex, age), smoking history, presence of cholelithiasis, date, and stage of diagnosis (localized, locally advanced, metastatic), type of surgery (cholecystectomy, extended liver resection), details of adjuvant and palliative therapy, date of last control and exitus status were evaluated from the hospital registry system, retrospectively.

The 7th edition of the AJCC TNM staging for GBC was used. Stage I/II was defined as localized, stage III as locally advanced and stage IV as metastatic disease.

SPSS version 24 was used for statistical analysis. DFS was defined as the time from diagnosis until the date of recurrence (local, regional or distant metastasis) or death. PFS was defined as the time from onset of chemotherapy to progression or death.OS was defined as the time from diagnosis to death. The Kaplan-Meier method was used to construct survival curves. Survival curves compared by log-rank test. The value of p <0.005 was statistically significant.

RESULTS

Of the 58 GBC patients with a median age of 61 years (range:36-85), 45 (77.6%) were female. The characteristics of patients are shown in table 1.

Table 1: Patient Characteristics

	n:58	*%*
Age -years (Median)	61 (Range:36-85)	
Sex		
Female	45	77.6
Male	13	22.4
Smoking Status		
Smoker	15	25.8
Non-smoker	43	74.1
Gallstones		
Yes	42	72.4
No	16	27.6
Histology		
Adenocarcinoma	55	94.8
Adenosquamous carcinoma	2	3.4
Ring cell carcinoma	1	1.7
Stage		
Localized (Stage I/II)	18	31
Locally advanced (Stage III)	16	27.6
Metastatic (Stage IV)	24	41.4

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Surgery		
Cholecystectomy	10/34	29.4
Extended hepatic resection	24/34	70.5
Adjuvant treatment		
Chemoradiotherapy	12/34	35.2
Chemotherapy	5/34	14.7
Radiotherapy	4/34	11.7
No treatment	13/34	38.2
Adjuvant treatment		
Stage I/II	9/18	50.0
Stage III	12/16	75.0

The majority of early-stage patients were diagnosed incidentally (82.3%). All localized stage patients (n:18) were completely resected (R0) and only two in 16 locally advanced stage patients were R1 resected (12%). Extended hepatic resection was performed in 70.4% of non-metastatic patients.

All of non-metastatic patients had ECOG performance score 1 and half of metastatic patients had ECOG performance score 2. Half of the patients had at least one comorbid disease.

Thirteen of non-metastatic patients did not receive any postoperative treatment. Nine (69%) of the patients who did not receive postoperative treatment had early stage disease. For the 21 patients who received postoperative treatment, 12 of them had stage III disease and 10 of them were lymph node positive. Chemoradiotherapy was the most preferred adjuvant treatment option (35.2% of resected patients). All of the patients in the chemoradiotherapy group were administered 5-fluorouracil based chemotherapy and radiation target volume was 45 Gy at 1.8 Gy/fraction. Cholecystectomy was performed 29.4% of adjuvant treatment group and extended hepatic surgery was performed 38.2% of non-adjuvant treatment group.

The duration of median follow-up of nonmetastatic patients was 23.7 months. Median DFS was 24.8 months (95% CI: 1.5-48.1) in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive any postoperative treatment (Fig.1; p=0.103). Two-year DFS was 42.2% for patients who received postoperative treatment, and 57.1% for patients who did not receive postoperative treatment.

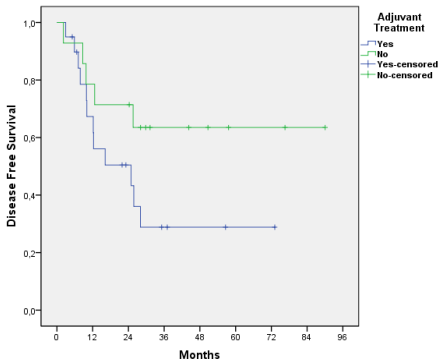


Fig.1: Disease Free Survival For Adjuvant Treatment in Resected Patients (n=34)

In the metastatic stage, 80% of the patients received at least one line of chemotherapy however 25% of patients underwent second-line treatment. Cisplatin/gemcitabine combination was the most preferred regimen in the first-line treatment of choice. Median PFS was 4.3 months (1-12.2) for the first-line chemotherapy.

The median follow-up was 15.3 months for the whole cohort (follow-up for metastatic disease 10.7 months versus non-metastatic disease 26.9 months) Median OS was 38.9 months (95% CI: 9.8-68) for localized stage, 30.6 months (95% CI: 18.7- 42.5) for locally advanced stage and 9.5 months (95% CI: 5-13.9) for metastatic patients. There was no difference between localized and locally advance stages in terms of OS (p:0.68). Overall survival of the metastatic patients was worse than the other two groups (Fig 2; p<0.001)

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

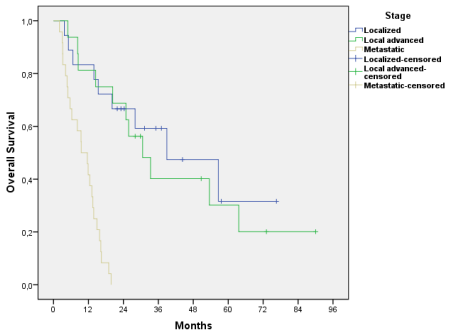


Fig. 2: Overall Survival For Localized, Locally Advanced and Metastatic Stage

Median OS was 28 months (%95 Cl: 20.6-35.4) in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive postoperative treatment. Two year OS was 54% (SE: 11.4%) for patients who received postoperative treatment and 66.7% (SE: %12.2) for patients who did not receive postoperative treatment (Fig 3; p:0.097)

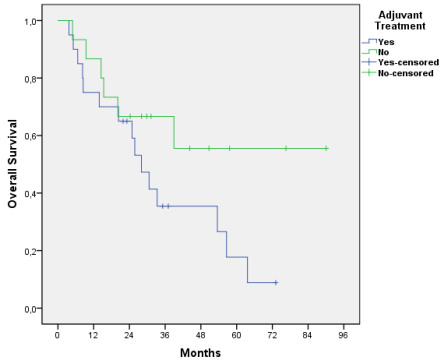


Fig.3 Comparison of overall survival according to adjuvan treatment

DISCUSSION

GBC is a rare and highly fatal carcinoma with different clinical features compared to other biliary tract cancers. In previous studies, GBC was generally assessed with biliary tract cancers. In addition, the benefit of adjuvant treatment in the resected GBC patients is not clear. There is no consensus on the use of adjuvant treatment for completely resected GBC. In this study, we have aimed to evaluate the single center experience with GBC retrospectively.

Similar to previous studies, the median age of 58 patients, of whom 77% were women, was 61 (6,7).The rates of smoking (76.9% for men, 11.1% for women) and cholelithiasis (72.4%) for GBC patients were found to be similar to the other studies which were conducted in different geographic areas (8,9).

In this study, 29.4% of non-metastatic patients underwent cholecystectomy. These patients were not considered as candidates for re-exploration by the surgeon. Due to different reasons (physician preference, co-morbidities), 38.2% of the completely resected patients did not receive adjuvant treatment (50% (n: 9/18) of stage I-II patients and 25% (4/16) of stage III).

Median DFS was 24.8 months in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive postoperative treatment (p=0.103). Two-year OS was %66.7 for adjuvant treatment group and was %54 for patients who did not receive postoperative treatment. Similarly, Duffy and colleagues found that poorer survival was obtained when adjuvant therapy was added to curative surgery (6).In another study adjuvant chemoradiation had a modest early survival advantage in locally advanced tumors; however, in the long term it was seen that this OS benefit did not continue (10).On the other hand, in the study of Park at al., adjuvant chemotherapy alone group showed a statistically significant improvement in OS compared to no adjuvant treatment or chemoradiotherapy groups (11).In a recent study of patients with gallbladder and biliary tract cancer, it was reported that adjuvant therapy improved DFS of about 3.2 months, but this result was not statistically significant. It was also reported that adjuvant treatment did not result in an OS benefit in this study (12).

In our study, for the non-adjuvant treatment population, despite reaching better DFS and OS outcomes numerically, it was not statistically significant. This may be explained by the low number of patients. Patients were stratified into adjuvant chemoradiotherapy, chemotherapy and radiotherapy arms, but none subgroup analysis were performed due to small number of patients. However, patients who received adjuvant treatment had higher relapse risk than patients who did not receive adjuvant treatment. Additionally, extended hepatic resection ratio was not similar in adjuvant treatment and non-adjuvant treatment group.

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

In the metastatic group median PFS was 4.3 months and OS was 9.5 months. These results were similar to previous studies (13,14).

The limitations of this study include retrospective study nature and the small number of patients for the evaluation of adjuvant treatment efficacy for the adjuvant treatment group who has a higher risk of relapse. However, it represents real world data.

In conclusion, it is needed to prospective, randomized controlled trials for adjuvan treatment efficacy and choice of treatment modalities, in resected GBC.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Nemunaitis JM, Brown-Glabeman U, Soares H et al. Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of New Mexico. BMC Cancer. 2018; 18:665
2. Graphproduction: IARC(http://gco.iarc.fr/today), GLOBOCAN 2018
3. Shen HX, Song HW, Xu XJ et al. Clinical epidemiological survey of gallbladder carcinoma in northwestern China, 2009–2013: 2379 cases in 17 centers. Chronic Dis Transl Med. 2017; 3(1):60–66
4. Hamrick RE Jr, Liner FJ, Hastings PR, Cohn I Jr. Primary Carcinoma of the Gallbladder. Ann Surg. 1982;195(3):270-3
5. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med. 1991;324(16):1073-8
6. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC).J Surg Oncol. 2008;98(7):485-9
7. Ostwal V, Swami R, Patkar S et al. Gemcitabine–cisplatin (GC) as adjuvant chemotherapy in resected stage II and stage III gallbladder cancers (GBC): a potential way forward. Medical Oncology. 2018; 35:57
8. Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y et al. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: A prospective cohort study in Japan. Int. J. Cancer.2008;122(4),924-9
9. Shaffer EA. Gallbladder Cancer: Gastroenterology&Hepatology. 2008; 4(10):737–741
10. Mantripragada KC, Hamid F, Shafqat H, Olszewski AJ. Adjuvant Therapy for Resected Gallbladder Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. J Natl Cancer Inst. 2016; 109(2)
11. Park HS, Lim JY, Yoon DS et al. Outcome of adjuvant therapy for gallbladder cancer. Oncology. 2010;79(3-4):168-73
12. Tugba Kos F, Aksoy S, Odabas H et al. Adjuvant therapy for gallbladder and bile duct cancers: retrospective comparative study. J BUON. 2011;16(3):464-8
13. Singh SK, Talwar R, Kannan Net al. Chemotherapy Compared with Best Supportive Care for Metastatic/Unresectable Gallbladder Cancer: a Non-randomized Prospective Cohort Study.Indian J Surg Oncol. 2016;7(1):25-31
14. Kim BJ, Hyung J, Yoo C et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(1):209-215

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation of Electron Density and Hounsfield Unit Values for 4DCT, NormalCT and BreathHoldCT in Lung SBRT Plan

Akciğer SBRT Planlamada 4DCT, NormalCT ve BreathHoldCT için Elekton Yoğunluğu ve Hounsfield Unit Değerlerinin İncelenmesi

İsmail Faruk Durmuş, Bora Taş

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2018.45712

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Radyoterapide tedavinin başarısı hedefe uygulanan dozun doğruluğu ile doğrudan ilişkilidir. Hedef volümün ve etrafındaki sağlıklı doku ve organların dozunu doğru hesaplamak kritik öneme sahiptir. Hesaplama algoritmalarının dozimetrik hesaplamalardaki en önemli etkeni, etkileşime girilen maddenin fiziksel özellikleridir. Solunum kaynaklı hareket ile tümör ve sağlıklı akciğer dokusu etkilenmektedir ve bu nedenle tomografi görüntülerinde tümörün ve akciğerin şekli, pozisyonu, yoğunluğu değişebilmektedir. Bu solunum kaynaklı değişimler, tümör hacminin büyüklüğünü, tedavi bölgesinin Hounsfield Unit ve elektron yoğunluğu değerlerini değiştirebilmektedir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda 13 akciğer SBRT hastası için NormalCT, BreathHoldCT ve AverageCT (4DCT) taramaları yapıldı. Her bir teknikle taraması yapılan 13 hasta için; Gross tümör hacimleri (GTV) incelendi. Doz hesaplamasında önemli olan elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri üç tarama için karşılaştırıldı.

BULGULAR: BreathHoldCT'ye göre NormalCT de %19.3, AverageCT de %31.3 GTV daha büyük bulundu. NormalCT ve AverageCT ile GTV de yoğunluk azalırken, etrafında sağlıklı akciğer dokusunda yoğunluk artmaktadır. NormalCT ve AverageCT'de elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri sağlıklı akciğer dokusu için benzer bulunurken, GTV için NormalCT de daha yüksek değerler bulundu. GTV de elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri bakımından su eşdeğeri ortama benzer sonuçlar BreathHoldCT ile bulundu. AverageCT de ise en büyük farklar bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Solunum hareketinden kaynaklı distorsiyon ve artifaklar BreathHoldCT ile minimize edilmektedir. BreathHoldCT ile daha solid ve sınırları daha belirgin görüntüler elde edilmektedir. BreathHoldCT ile elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri solunum kaynaklı hareketten bağımsız olarak daha doğru hesaplanabilmektedir. BreathHoldCT'ye göre NormalCT ve AverageCT de akciğer yoğunluğu artmakta ve bu durum sağlıklı akciğerdeki doz dağılımını etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: 4DCT Akciğer SBRT, Hounsfield Unit, Elektron Yoğunluğu

ABSTRACT

INTRODUCTION: The success of radiotherapy treatment is related with accuracy of dose delivery directly. The exact dose calculation of target volume and healthy organs surround are critically important. The most important effect of calculation algorithms on dosimetric calculations is the physical properties of the material being interacted. Tumor and healthy lung tissue are affected by respiratory motion. therefore, the shape, position, density of the tumor and lung could change in tomography images. The serespiratory variations could change the size of tumor volume, the Hounsfield Unit and electron density of the treatment region.

METHODS: In our study, normalCT, BreathHoldCT and AverageCT (4DCT) scans were performed for 13 lung SBRT patients. The tumor volumes (GTV) were investigated for 13 patients patients who were scanned with each technique. The electron density and Hounsfield Unit values which are important for dose calculation were compared for three scanning techniques.

RESULTS: We determined Tumor volume (GTV) 19.3% larger at NormalCT and 31.3% larger at AverageCT than BreathHoldCT. Density of GTV decreased in NormalCT and AverageCT, while healty lung tissiues's density were increasing. Electron density and Hounsfield Unit values at NormalCT and AverageCT were similar with healthy lung tissue. We obtained higher values For GTV, in NormalCT. In terms of electron density and

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hounsfield Unit values at GTV were equivalent the water results with BreathHoldCT. The biggest difference was found in AverageCT.
DISCUSSION and CONCLUSION: Distortion and artifacts were caused by respiratory movement which were minimized by BreathHoldCT. More solid and clear boundary images could obtain with BreathHoldCT. Electron density and Hounsfield Unit values could be calculated more accurately, independent of respiratory motion With BreathHoldCT. Lung density is increasing in NormalCT and AverageCT, which affects the dose distribution in healthy lung.
Keywords: 4DCT Lung SBRT, Hounsfield Unit, Electron Density

GİRİŞ

Akciğer SBRT tümöre birkaç fraksiyonda yüksek radyasyon dozlarının uygulandığı bir tedavi yöntemidir (genellikle akciğerde 3-6 fraksiyonda 48-60 Gy). Hastaya uygulanan toplam doz, konvansiyonel radyoterapideki (genellikle 25-33 fraksiyonda 50-66 Gy) ile aynı olmasına rağmen SBRT'de fraksiyon başına yüksek radyasyon dozları, biyolojik olarak çok daha büyük radyasyon dozlarına eşdeğerdir. Bu sayede konvansiyonel Radyoterapiye göre biyolojik etkin doz (BED) daha fazladır (50-66 Gy'e karşılık ≥100 Gy). Akciğer SBRT'de non-koplanar ışın demetleri ve küçük alan boyutları kullanılarak hedef dışında keskin bir doz düşüşü ve tümörün şekline uygun doz dağılımı elde edilebilmektedir.

Akciğer SBRT de iki önemli problem vardır. Bunlardan biri solunum kaynaklı hareket, diğer önemli problem ise doku inhomojenitesidir. İnhomojen ortamlarda doz dağılımında farklılıklar olmaktadır. Bunlar akciğer ortamında soğurulmanın zayıflaması, yanal menzilin artması, yüklü parçacık dengesizliği, re-buildup etkileridir. Solunum kaynaklı hareket ise hedefi ıskalama ihtimali doğurmakta ve ayrıca hareket, hedef ve etrafındaki sağlıklı dokunun elektron yoğunluğu (ED) ve Hounsfield Unit (HU) değerlerinin farklı hesaplanmasına neden olmaktadır. Bu iki problem kaynaklı belirsizlikler ve zorluklar özellikle küçük alanlarda daha da artmaktadır. EORTC'a göre akciğer planlama ve uygulanmasında üç boyutta tümör hareketi hesaba katılmalı ve ona göre değerlendirilmelidir. Planlanan Target Volüm (PTV) marjlarını azaltmak içinde IGRT sistemleri kullanılmasını önerilmektedir (2). Akciğer RT'si için hareketi göz önünde bulundurularak; yavaş modda CT çekilebilir, nefes tutma veya diyafram kompresyonu uygulanabilir ya da son olarak solunumun herhangi bir fazında CT çekilip tedavi uygulanabilir (1, 2, 3).

Radyoterapi de tedavi planlaması, tomografi taramalarından elde edilen geometrik ve yoğunluk bilgisine dayanmaktadır. Tarama sırasında solunum hareketinin hasta anatomisini, pozisyonunu ve yoğunluğu değiştirdiği bilinmektedir. Solunuma bağlı olarak tümör, sağlıklı doku ve organlar büyük ölçüde hareket edebilirler, hareket miktarı ise hastanın anatomik ve fizyolojik durumuna, tümörün boyutu ve konumuna göre de değişmektedir. Tümör üç eksende (koronal, sagital ve transvers) de büyük hareketler yapabilmektedir. Bu durum planlanan ve gerçekte verilmek istenen doz dağılımları arasında önemli farklılıklara yol açabilmektedir. Tümör ve organ hareketliliğindeki belirsizliklerden dolayı, ICRU'nun 62 nolu raporuna göre konformal planlamalarda PTV geliştirilmiştir. PTV; solunum, kalp atımı gibi fizyolojik nedenlere bağlı iç organ hareketlerinden ve RT sırasında oluşabilecek hasta hareketleri, hastayı konumlandırma hatalarından kaynaklanan belirsizlikleri kapsamaktadır (3, 4).

Çalışmamızda akciğer SBRT tedavisinde solunum kaynaklı hareketin tümör büyüklüğünü, tümör, sağlıklı doku ve organlarının elektron yoğunluğu ile HU değerlerini nasıl etkilediği araştırıldı.

Bilgisayarlı Tomografi;
Bilgisayarlı tomografi (BT), x-ışın tüpü ve hastanın karşısındaki detektörler ile senkronize hareket ederek tarama yapmaktadır. Temel olarak kolime edilmiş x-ışını kullanılarak incelenmek istenen bölgenin kesitsel görüntüsünü elde eden bir görüntüleme sistemidir. Bu kesitsel görüntüler birleştirilerek üç boyutlu görüntü oluşturulur. Ayrıca kesitler halinde ki görüntüler sayesinde iki boyutlu görüntülemede (röntgen) oluşan görüntülerin süperpoze (üst üste binme) olmasını

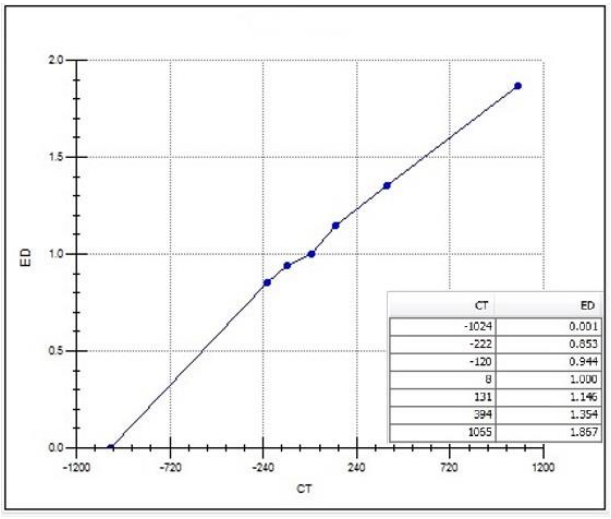
Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

önlemektedir. Bununla birlikte kolimasyon sayesinde foton saçılması en aza indirilerek doku yoğunluk farklılıklarının daha belirgin hale gelmesi sağlanmaktadır. Görüntüler, incelenmek istenen bölgeden geçen her bir ışının, o bölge boyunca her bir noktadaki doğrusal azaltma katsayıların toplamı ile elde edilir. Sonuç olarak elde edilen kesitsel görüntüler ise doğrusal azalım katsayılarının nümerik dağılımıdır. Tek bir geçirgenlik ölçümüyle her bir atenüasyon katsayıları belirlenemez. Çünkü fraksiyonel geçirgenlik eşitliğinde μ_{doku} tam olarak belli değildir. Fakat x ışını kaynağının ve detektörün farklı yönelimlerinden elde edilen çoklu x ışını geçirgenliği her bir atenüasyon katsayılarının hesaplanmasını sağlar (5,6). Hesaplanan attenuasyon katsayıları HU sayısıyla temsil edilir. HU skalası -1024 ile +3071 aralığında değerler alır. Hava eşdeğeri ortamların HU değeri -1000 veya biraz daha büyük değer alırken kemik yapıları HU değeri +1000 civarında değer almaktadır. Hounsfield Unit (HU):

$$HU_{(x,y,z)} = 1000\, x\, \frac{\mu_{doku}(x,y,z) - \mu_{su}}{\mu_{su}}$$

Burada x,y,z bir vokselin koordinatıdır ve μ lineer atenüasyon katsayısıdır. HU sayısı, gri skalaya dönüştürülerek görüntü meydana gelmektedir (5,6,7,8).

HU, atenüasyon katsayısıyla ilişkili olduğu için, elektron yoğunluğu hesaplanabilir. Elektron yoğunluğu birim hacim başına düşen elektron sayısı olarak tanımlanmaktadır. HU, elektron yoğunluğuyla lineer bir ilişkiye sahiptir. Ancak HU sayısı 150'nin üzerinde, kemik gibi yüksek atom numaralı dokular atenüasyonu etkilediği için bu lineer ilişki bozulmaktadır (Şekil1) (5,6,7,8**).** Belirli bir dokunun HU değeri sabit değildir. Tüp voltajına (kVp), çekim görüş alanına (FOV), saçılma koşullarına ve üretici firmanın reconstruction algoritmasına bağlı olarakta minimal düzeyde değişebilmektedir (9,10).



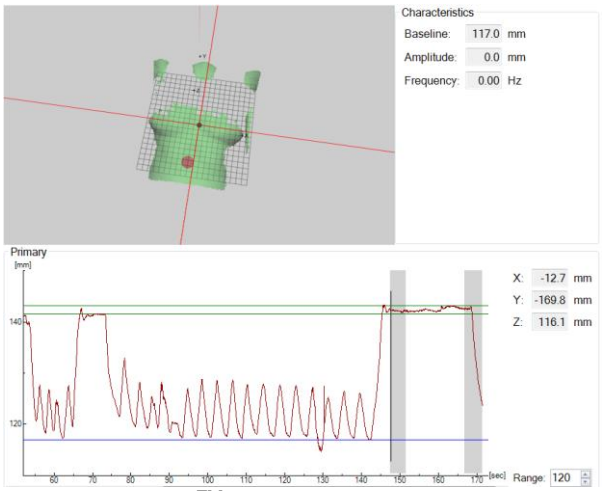
Şekil 1. Monaco Tedavi Planlama Sistemine yüklenen HU-ED eğrisi

MATERYAL ve METOD

13 Akciğer SBRT hastası için 1mm kesit aralıklarında 120kVp, 75mAs de normal CT (nCT), BreathHold CT (BHCT) ve Average CT (AvCT)'leri Siemens® Biograph mCT (Knoxville, TN, USA) cihazı ile taramalar yapıldı. Her bir hasta için üç taramada aynı gün ve ardışık olarak yapıldı. 13 akciğer SBRT hastasının tümör lokalizasyonu sağ-sol ve üst-orta-alt lob olarak gruplandırıldı.

nCT'ler tomografi cihazında yavaş modunda kesit başına 0.13sn olacak şekilde taramalar yapıldı. AvCT için solunum döngüsünü 10 eşit zaman aralığına bölmekte ve solunumun %10'luk dilimlerle maksimum soluk alma ve maksimum soluk verme arasındaki tüm fazlarda görüntüler elde edilmektedir. Solunumun tüm fazlarının taramasını yapılarak elde edilen 4DCT görüntülerinden ortalama bir tomografi görüntüsü (AvCT) elde edildi. BHCT çekerken Catalyst™ (C-RAD AB, Sweden) yüzey tarama sistemiyle hasta belirlenen faz aralığına kadar nefes almakta ve solunumu o faz aralığında kısıtlanarak tomografi çekilmektedir (Şekil2). Derin solunum sonucu akciğer hacmi artmaktadır. Aynı zamanda soluk tutma ile akciğerler ve tümörün hareketi kısıtlanmaktadır.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



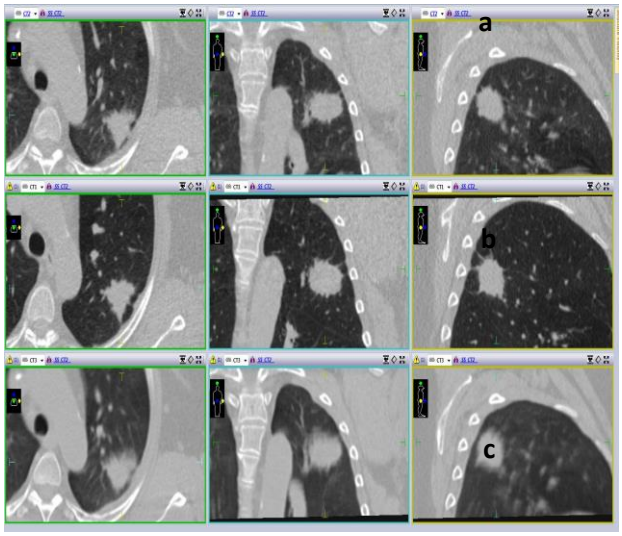
Şekil 2. Catalyst^{TM} yüzey tarama sistemiyle derin solunum faz aralığının ayarlanması

Optik yüzey tarama sistemi olan Catalyst^{TM} (C-RAD AB, Sweden); LED (Light-emitting diode) ve CCD (Charge Coupled Device) kamera sistemi olan iki komponentten oluşur. Tedavi masasının ayak tarafına tavana monte edilir. Hastanın cildini taramak için, yakın görünür bölgede elektromanyetik dalga gönderip sonra hastanın cildinden yansıyan ışık, kamera tarafından toplanır. Hastanın pozisyonu kamera tarafından toplanan ışığın optik üçgenleme mantığıyla hesaplaması sonucu belirlenir. Catalyst^{TM} yüzey tarama sisteminin özellikleri; frekansı 47-63 Hz, tarama ışığının dalga boyu 405nm (mavi), 528nm (yeşil), 624nm (kırmızı) dır. Tarama alanı; 800mm x 1300mm x 700mm (X, Y, Z). Ölçüm tekrarlanabilirliği; 0.2mm. Pozisyon doğruluğu 1mm den daha küçüktür (11, 12).

Tümör volümleri (GTV) 13 hasta için 3 farklı teknik ile taranan tomografi görüntüleri üzerine, Monaco 5.11 tedavi planlama sisteminde akciğer pencere aralığında radyasyon onkoloğu tarafından konturlandı. Her üç teknik için ayrı ayrı konturlanan GTV için elektron yoğunluğu ve HU değerleri tedavi planlama sisteminde hesaplatıldı. Ayrıca tümörün merkezinden 10cm çapında küre oluşturularak, tümör ve çevresindeki sağlıklı doku ve organların elektron yoğunluğu ve HU değerleri de hesaplatıldı. BHCT, AvCT, nCT ile yapılan karşılaştırmalar Friedman testi ile istatistik analizi yapıldı.

BULGULAR

13 hasta için ortalama tümör hacim BHCT ile 17.04mL hesaplandı. nCT ile ortalama tümör hacmi 20.33mL hesaplandı. AvCT ile ortalama tümör hacmi 22.39mL hesaplandı.



Şekil 3. nCT (a), BHCT (b), AvCT (b) ile koronal,sagital ve transvers eksende tümör görüntüsü.

BHCT ile solunum kaynaklı hareketi kısıtlanan tümör, daha solid bir haldedir ve sınırlar daha keskin olarak belirlenir. BHCT'ye göre 13 hastada ortalama tümör hacmi nCT de %19.3, AvCT de %31.3 daha büyük hesaplanmıştır. Friedman istatistik analizine göre üç CT çekim tekniğine göre tümör hacimleri arasında bulunan farklar anlamlıdır ($p<0.001$).

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. 13 hasta için Tümör hacimleri (GTV) ve lokalizasyonları

		Breath Hold CT	Normal CT	Average CT
Hasta	**Tümör Lokalizasyonu**	**Hacim (mL)**	**Hacim (mL)**	**Hacim (mL)**
1	RLL	0,31	0,52	0,66
2	LML	0,82	0,86	1,99
3	LUL	1,03	1,30	1,42
4	LML	1,22	1,29	1,60
5	LLL	1,38	1,50	1,78
6	RUL	1,63	1,78	2,22
7	LLL	3,60	4,05	6,96
8	LML	5,73	5,90	6,31
9	RUL	15,38	17,19	20,17
10	LUL	16,30	17,32	20,30
11	RUL	18,21	19,67	19,79
12	RML	45,15	48,40	59,49
13	RLL	110,75	144,45	148,39
Ortalama		17,04	20,33	22,39

Elektron yoğunluğu; hedef hacim için ortalama değerler BHCT 0.85, nCT 0.82 ve AvCT 0.79 hesaplandı (p:0.11). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için ortalama değerler BHCT 0.51, nCT 0.61, AvCT 0.61 olarak hesaplandı (p: 0.01). Hedef hacim için median değerler BHCT 0.94, nCT 0.92 ve AvCT 0.84 hesaplandı (p:0.006). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için median değerler BHCT 0.45, nCT 0.60, AvCT 0.54 olarak hesaplandı (p: 0.002).

Tablo 2. 13 hasta için tümör (GTV) ve 10cm çapındaki bölgede elektron yoğunluğu değerleri

	Tümör Volümü						10cm Çapında Bölge					
	TV-Mean ED			TV-Median ED			10cm-Mean ED			10cm-Median ED		
Hasta No	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**
1	0,76	0,63	0,681	0,866	0,618	0,716	0,248	0,355	0,378	0,121	0,203	0,215
2	0,818	0,57	0,715	0,985	0,573	0,728	0,433	0,625	0,65	0,209	0,447	0,515
3	0,68	0,655	0,816	0,723	0,66	0,902	0,641	0,634	0,704	0,41	0,512	0,939
4	0,78	0,795	0,801	0,91	0,903	0,961	0,231	0,217	0,425	0,121	0,342	0,425
5	0,786	0,743	0,788	0,949	0,745	0,92	0,541	0,681	0,681	0,268	0,591	0,381
6	0,785	0,789	0,797	0,919	0,923	0,926	0,637	0,597	0,549	0,943	0,611	0,313
7	0,949	0,863	0,856	1,004	0,898	0,977	0,773	0,796	0,872	0,979	0,967	0,988
8	0,964	0,873	0,87	1,015	0,894	0,973	0,665	0,76	0,743	0,826	0,902	0,879
9	0,745	0,739	0,759	0,878	0,788	0,826	0,343	0,475	0,304	0,193	0,304	0,334
10	0,927	0,873	0,89	0,993	0,958	0,981	0,53	0,818	0,681	0,278	0,359	0,682
11	0,842	0,878	0,85	0,978	0,987	0,98	0,347	0,463	0,441	0,191	0,281	0,266
12	0,993	0,885	0,927	1,021	0,986	1,015	0,551	0,652	0,698	0,291	0,557	0,82
13	0,976	0,954	0,934	1,011	1,007	0,996	0,741	0,794	0,829	0,971	0,975	0,996
ORT	**0,85**	**0,79**	**0,82**	**0,94**	**0,84**	**0,92**	**0,51**	**0,61**	**0,61**	**0,45**	**0,54**	**0,60**
STD	0,10	0,11	0,07	0,08	0,14	0,09	0,17	0,18	0,17	0,33	0,25	0,28

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hounsfield Unit; hedef hacim için ortalama değerler, BHCT -179.3, nCT -212.3 ve AvCT -253.3 hesaplandı (p:0.02). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için ortalama değerler, BHCT -505.7, nCT -416.5, AvCT -427.8 hesaplandı (p:0.09). Hedef hacim için median değerler, BHCT -89.62, nCT -125.15 ve AvCT -208.92 hesaplandı (p:0.06). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için median değerler, BHCT -582.3, nCT -353.6, AvCT -342.6 hesaplandı (p:0.02).

Tablo 3. 13 hasta için tümör (GTV) ve 10cm çapındaki bölgede Hounsfield Unit değerleri

	Tümör Volümü						**10cm Çapında Bölge**					
	TV-Mean HU			**TV-Median HU**			**10cm-Mean HU**			**10cm-Median HU**		
Hasta No	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**
1	-278	-422	-373	-208	-443	-351	-782	-681	-656	-911	-834	-823
2	-206	-489	-333	-27	-486	-340	-595	-405	-378	-828	-604	-540
3	-365	-390	-233	-344	-404	-167	-384	-391	-321	-477	-543	-126
4	-256	-240	-230	-158	-166	-82	-801	-821	-607	-911	352	-607
5	-245	-308	-247	-109	-324	-147	-486	-345	-344	-773	-469	-424
6	-258	-254	-247	-148	-143	-140	-382	-424	-473	-121	-450	-730
7	-65	-194	-173	11	-171	-45	-248	-231	-149	-41	-68	-19
8	-48	-173	-160	21	-176	-54	-247	-265	-281	-247	-168	-193
9	-290	-309	-280	-194	-283	-247	-692	-562	-739	-843	-739	345
10	-93	-161	-137	-9	-88	-36	-498	-255	-347	-763	383	-383
11	-185	-149	-178	-43	-21	-38	-686	-571	-594	-845	-760	-775
12	-12	-143	-88	26	-25	21	-493	-379	-328	-751	-501	-253
13	-31	-62	-88	17	14	-1	-280	-231	-197	-59	-50	-69
ORT	**-179,38**	**-253,38**	**-212,85**	**-89,62**	**-208,92**	**-125,15**	**-505,7**	**-427,8**	**-416,5**	**-582,3**	**-342,4**	**-353,6**
STD	111,41	119,97	83,27	110,16	159,45	117,71	186,82	175,89	175,19	329,81	385,75	329,69

TARTIŞMA

Akciğer Radyoterapisinde solunum kaynaklı hareket büyük problemdir. Akciğer SBRT gibi yüksek dozların birkaç fraksiyonda uygulandığı ve küçük alanların kullanıldığı tedavilerde çok daha büyük belirsizliklere yol açmaktadır. Hem hedefi ıskalamamak için hem de hedef ve etrafındaki doz dağılımının doğru hesaplanmasındaki belirsizlikleri belirleyip ona göre planlama yapmak kritik öneme sahiptir.

Doz dağılımını hesaplamak için HU değerlerinin elektron yoğunluğuna dönüştürülerek hesaplama yapılmaktadır. HU veya elektron yoğunluğundaki belirsizlikler direkt tedavi planında doz dağılımını etkilemektedir. Hem hedef bölge hem de hedef bölgenin etrafında (özellikle yüksek doz alan bölgede) bu değerlerdeki belirsizliğin azaltılması gerekmektedir. BHCT ile solunum kaynaklı hareket kısıtlandığı için GTV elektron yoğunluğu ve HU değerleri su eşdeğeri ortamlara daha yakın bulundu. Su için elektron yoğunluğu yaklaşık 1.0 gr/cm^3. 13 Hasta için mean elektron yoğunluğu BHCT için 0.85, AvCT için 0.79 ve nCT için 0.82 bulundu. Median elektron yoğunluğu ise BHCT için 0.94, AvCT için 0.84 ve nCT için 0.92 bulundu. HU değeri ise su için yaklaşık 0 dır. 13 Hasta için mean HU değeri BHCT için -179.3, AvCT için -253.3 ve nCT için -212.8 bulundu. Median HU değeri ise BHCT için -89.6, AvCT için -208.9 ve nCT için -125.1 bulundu. GTV de HU ve elektron yoğunluğu değerleri bakımından su eş değeri ortama en yakın sonuçlar BHCT taramaları ile elde edildi.

Eksternal Radyoterapide hedef optimum belirlenen doz ile ışınlanırken, etrafında bulunan sağlıklı doku ve organları

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

maksimum seviyede koruma amacına yönelik uygulanan bir tedavidir. Bu amaca yönelik olarak planlama sırasında hedefin ve etrafının doz dağılımını doğru hesaplamak için radyasyonun etkileşime girdiği her bir noktanın elektron yoğunluğu ve HU değerinin doğruluğu önemlidir. Doz hesaplama algoritmalarının doğru hesaplaması için ışının görüş alanındaki yani etkileşime girdiği tüm doku ve organların fiziksel özellikleri doğru belirlenmeli ve varsa belirsizlikler azaltılmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda GTV'yi merkez alarak 10cm çapında küre oluşturuldu. Bu kürenin elektron yoğunluğu ve HU değerleri üç farklı BT çekimleri için incelendi. 10cm çapında küre daha çok akciğer dokusu içerdiği için HU ve elektron yoğunluğunun düşük olması beklenmektedir. Çalışmamızda HU değerleri BHCT de en düşük değerler elde edildi. AvCT ve nCT de daha yüksek değerler bulundu. Akciğer dokusunun ED ve HU en yakın sonuçlar BHCT taramaları ile elde edildi.

Hanley ve ark. akciğer tümörlerinin tedavisinde derin nefes nefes tutma (BH-CT) tekniğinin dozimetrik yararlarını ve fizibilitesini değerlendirmişlerdir. Tekniğin iki farklı özelliği vardır: Akciğer yoğunluğunu azaltan derin nefes alma ve akciğer tümörlerini hareketsiz kılan nefes tutma, böylece PTV marjlarını azaltmamızı sağlamaktadır. Daha küçük hacimde belirlenmiş ve ve akciğer yoğunluğu diğer tekniklere göre daha düşük bulunmuş CT ile daha doğru daha hassas tedavi uygulanabileceğini vurgulamışlardır (13).

Aarup ve ark. sanal akciğer fantomunda farklı akciğer yoğunluklarında, farklı doz hesaplama algoritmalarının 6MV ve 18MV enerjilerinde doz dağılımlarını karşılaştırmışlardır. Akciğer lobunun merkezinde 2cm çapında tümör oluşturulmuş ve akciğer yoğunluğunu 0.01, 0.1, 0.2, 0.4gr/cm^3 ayarlayarak hesaplamalar yapmışlar. Akciğer yoğunluğunu 0.1-0.4gr/cm^3 arasında değiştirdiklerinde, Monte Carlo (MC) algoritmasında 6MV için hedef doz %89.2-%74.9 arasında, 18 MV için %83.3-%61.6 arasında değiştiğini bulmuşlardır. Pencil Beam (PB) algoritmasında akciğer yoğunluğu değişimi ile anlamlı bir fark bulamamışlar (14).

Sonuç olarak, Solunum hareketinden kaynaklı distorsiyon ve artifaklar BHCT ile minimize edilmektedir ve daha solid, ve sınırları daha belirgin görüntüler elde edilmektedir. BHCT ile elektron yoğunluğu ve HU değerleri solunum kaynaklı hareketten bağımsız olarak daha doğru hesaplanabilmektedir. BHCT'ye göre nCT ve AvCT de akciğer yoğunluğu artmakta ve böylece sağlıklı akciğerin aldığı dozu etkilemektedir (15). nCT ve AvCT arasında sağlıklı akciğerde yoğunluk farkı çok azdır, elektron yoğunluğu ve HU değerleri ise benzerdir(16, 17). GTVde elektron yoğunluğu ve HU, BHCT de su eşdeğeri ortama en yakın bulunurken, nCT de AvCT'ye göre daha düşük elektron yoğunluğu ve HU değerleri elde edildi. BHCT referans alındığında, nCT de hedef hacim %19.3, AvCT de %31.3 daha büyük olarak hesaplanmıştır (18).

REFERANSLAR

1. Bezjak A, Bradley J, Gaspar L, Timmerman R.D, Papiez L, Gore E, Kong P. Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radıotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) In Medically Inoperable Patients. Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0813; 2012
2. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in highdose radiotherapy for lung cancer. Radiother Oncol; 2004: 71: 139–146
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy; 1999: (supplement to ICRU report 50) Report No: 62. Washington DC.
4. Keall, Paul J.; Mageras, Gig S.; Balter, James M.; Emery, Richard S.; Forster, Kenneth M.; Jiang, Steve B.; Kapatoes, Jeffrey M.; Low, Daniel A.; Murphy, Martin J.; Murray, Brad R.; Ramsey, Chester R.; Van Herk, Marcel B.; Vedam, S. Sastry; Wong, John W.; Yorke, Ellen. "The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a)." Medical Physics; 2006: 33(10): 3874-3900.
5. Kalendar W. Computed Tomography. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2005.
6. Mundt AJ, Roeske JC. Intensity Modulated Radation Therapy A Clinical Perspective. Hamilton, USA: BC Decker Inc, 2005
7. Hendee WR. Ibbott SG, Hendee GE. Radiation Therapy Physics.3nd edition. New Jersey:Published by John Wiley& Sons,Inc, 2005.
8. Knöös T. Dose Planning and Dose Delivery in Radiation Therapy, PhD. Thesis. Lund University, Malmö, Sweden. 1991.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

9. Das, IJ, Cheng, CW, Cao, M et al, CT imaging parameters for inhomogeneity correction in radiation treatment planning. J Med Phys. 2016;41:1–11.
10. Mahur M, Gurjar OP, Grover RK, Negi PS, Sharma R, Singh A, Singh M. Evaluation of Effect of Different Computed Tomography Scanning Protocols on Hounsfield Unit and Its Impact on Dose Calculation by Treatment Planning System. Iran J Med Phys 2017; 14: 149-154.
11. Walter F, Freislederer P, Belka C, Heinz C, Söhn M, and Roeder F, "Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (CatalystTM)," Radiat. Oncol; 2016: vol. 11, no. 1, p. 154.
12. CatalystTM 4D Tedavinin Değerlerndirilmesi'Teknik notlar: http://c-rad.se/content/uploads/2017/08/A4_C-RAD_folder_Catalyst_pages.pdf
13. Hanley, J, Debois, M.M, Mah, D et al, Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors (The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:603–611
14. LR Aarup, AE Nahum, C Zacharatou, etal: The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumour coverage Radiother Oncol 91: 405– 414,2009
15. Hedin E, Back A, Chakarova R.Impact of lung density on the lung dose estimation for radiotherapy of breast cancer.Phsyics and Imaging in Radiation Oncology;2017:3;5-10
16. Tian, Y. et al. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. Med. Phys;2012: 39, 2754–2760.
17. Zvolanek K, Ma R, Zhou C, Liang X, Wang S, Verma V, Zhu X, Zhang Q, Driewer J, Lin C, Zhen W, Wahl A, Zhou SM. Zheng D. Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms. (In press) Medical Physics;2017: DOI 10.1002/mp.12193.
18. Rietzel E. Chen GT. 4D imaging and treatment planning. In New Technologies in Radiation Oncology;2006: pages 81–97. Springer, Berlin-Heidelberg, Germany.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Effect of N-Acetyl Cysteine on acute kidney injury in patients with colistin used in intensive care; retrospective study

Yoğun bakımda kolistin kullanılmış hastalarda mukolitik doz N-Asetil Sisteinin akut böbrek hasarına etkisi; retrospektif inceleme

Arif Timuroğlu, Selda Muslu, Saadet Menteş, Süheyla Ünver
Doktor Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi:08.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.65002

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut böbrek hasarı (ABH) intravenöz kolistin kullanan kritik hastalarda sıklıkla görülebilen bir durumdur. Oluşan nefrotoksisite doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür, kalıcı böbrek hasarı nadiren görülür. N-Asetil Sistein (NAC) kullanımının böbrek hasarından koruyucu etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde intravenöz kolistin kullanmış olan hastalarımızda beraberinde mukolitik amaçlı NAC kullananlarda akut böbrek hasarını incelemeyi amaçladık.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Onkoloji Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında antimikrobiyal tedavi olarak intravenöz yoldan beş gün ve üzeri kolistin kullanan 18 yaş üzeri otuz beş hasta çalışmaya alındı. Hastalar mukolitik dozda NAC kullanıp kullanmamalarına göre retrospektif olarak incelendi ve iki gruba ayrıldı. NAC kullanan yirmi üç hasta kullanmayan on iki hasta tespit edildi. Mukolitik dozda kullanılan NAC'ın akut böbrek hasarı ile ilişkisi incelendi. Elde edilen veriler SPSS 24.0 programında frekans, çapraz tablolar ve Mann Whitney-U analizleri ile değerlendirildi.
BULGULAR: Kolistin kullanan hastaların yirmi altısında KDIGO kriterlerine göre ABH gelişti (%74,3). NAC kullanan ve kullanmayan grup arasında ABH oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi arasında fark bulunamadı. Yatış sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrası ABH gelişimi arasında ilişki bulunamadı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu retrospektif çalışmada mukolitik amaçlı NAC kullanımının kolistin nefropatisini engellemede başarısız olduğu bulundu. Hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda yüksek doz NAC'ın kolistinin böbrek hasarı etkisinden koruyuculuğu gösterilmiş olmasına rağmen, yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda mukolitik dozda kullanılan NAC'ın kolistine bağlı oluşan ABH'dan koruyucu etkisi görülmedi.
Anahtar Kelimeler: kolistin, akut böbrek hasarı, N-Asetilsiste

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney injury (AKI) is a common condition in critically ill patients using intravenous colistin. Nephrotoxicity is dose-dependent and usually reversible. The protective effect of the use of N-Acetyl Cysteine (NAC) on kidney injury has been the subject of research for many years. In this study, we aimed to investigate the AKI in our patients who have used intravenous colistin in our intensive care unit with N-Acetyl Cysteine for mucolytic use.
METHODS: In the Intensive Care Unit of Ankara Oncology Hospital between June-December 2017, thirty-five patients over 18 years of age who were using colistin via intravenous route for five days and above as antimicrobial therapy were included in the study. Patients were retrospectively examined and divided into two groups according to whether they were using NAC in the mucolytic dose. Twelve patients who did not use NAC and twenty-three patients who used NAC were detected. The relationship of NAC with AKI was investigated. The data were analysed by frequency, cross-tables and Mann Whitney-U analysis in SPSS 24.0 program.
RESULTS: In twenty-six of the patients who were using colistin, AKI developed according to the criteria of KDIGO (74.3%). There was no significant difference between AKI rate, mortality rate, number of days of mechanical ventilation and ICU length of stay among the NAC group and non-NAC group. There was no relationship between eGFR level during hospitalization and development of AKI after use of colistin.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: It was found that mucolytic use of NAC was unsuccessful in inhibiting the nephropathy of the colistin. Although high doses of NAC have been shown to be protective against kidney damage in animal studies and in vitro studies, no protective effect of NAC due to colistin was observed in patients who were in intensive care.
Keywords: colistin, acute Kidney Injury, N-Acetylcysteine

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı intravenöz kolistin kullanan kritik hastalarda sıklıkla görülebilen bir durumdur. Oluşan nefrotoksisite doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür, kalıcı böbrek hasarı nadiren görülür (1). Klinik görünümde kreatinin klerensinde azalma, proteinüri, silindirüri veya oligüri oluşabilir (2). N-Asetil Sistein (NAC) kullanımının böbrek hasarından koruyucu etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Özellikle radyo kontrast nefropatisinden korunmak amaçlı kullanımı son yıllara kadar süregelmiştir (3). Yüksek doz NAC'ın kolistin nefropatisinde böbrek koruyucu etkisi hayvan çalışmasında denenmiş ve olumlu sonuç elde edilmiştir (4). Kolistin nefrotoksisitesinde NAC kullanımı ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma literatürde bulunamadı.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde intravenöz kolistin tedavisi uygulanmış olan hastalarda mukolitik amaçlı NAC kullanımının akut böbrek hasarına etkilerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Ankara Onkoloji Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında antimikrobiyal tedavi olarak intravenöz olarak beş gün ve üzeri kolistin kullanan 18 yaş üzeri otuz beş hasta çalışmaya alındı, verileri retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı olan hastalar, radyolojik görüntüleme amaçlı kontrast madde uygulanan hastalar, beş günden daha az kolistin kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mukolitik NAC dozu (400-1200 mg), Seetal D ve ark.'larının (5) yaptığı çalışmaya göre tanımlandı ve hastalar mukolitik dozda NAC kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldı.

NAC kullanan yirmi üç hasta kullanmayan on iki hasta tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, primer hastalıkları, kemoterapi-radyoterapi uygulanması, APACHE-II (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi-*acute physiology and chronic health evaluation*)**,** SOFA (ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi-*sequential organ failure assessment*)**** skoru, albümin-total bilirubin düzeyleri hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından incelendi. Mukolitik dozda kullanılan NAC'ın ABH **(**akut böbrek hasarı) ile ilişkisi incelendi. Hastaların yoğun bakıma kabul edildiği zaman ve kolistin kullanırken eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı-*estimated glomerular filtration rate*) değerleri hesaplandı. eGFR hesaplanması için CKD-EPI (kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji iş birliği-*chronic kidney disease epidemiology collaboration***)** formülü kullanıldı (6). ABH tanısı için günümüzde kullanılan KDIGO (böbrek hastalığı; küresel sonuçların iyileştirilmesi-*kidney disease: improving global outcomes***)** tanı kriterleri kullanıldı (7). Çalışma verileri işlendikten sonra KDIGO kriterleri kullanılarak elde edilen sonuçlar incelendi.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çalışmamızdaki ABH oranlarının literatür verilerine göre daha yüksek çıkması üzerine literatürdeki verilerin ABH tanı kriterlerini nasıl kabul ettikleri araştırıldı. İncelenen çalışmalarda ABH tanısı için kabul edilmiş standart bir yöntem olmadığı görüldü ve KDIGO kriterlerinin kabulünden önce kullanılan RIFLE (risk, hasar, yetmezlik, böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği-risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage kidney disease**)** kriterleri kullanılarak hasta verileri tekrar değerlendirildi (8**).** RIFLE ve KDIGO kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Elde edilen veriler SPSS 24.0 programında frekans, çapraz tablolar, Mann Whitney-U analizleri ile değerlendirildi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kolistin kullanan hastaların yirmi altısında KDIGO kriterlerine göre ABH gelişti (%74,3). NAC kullanan ve kullanmayan grupların demografik verileri, APACHE II, SOFA skorları, serum albümin ve total bilirubin düzeyleri, 24 saatte kullanılan toplam furosemid dozu, 24 saatlik ortalama idrar miktarı ve sıvı dengesi arasında fark bulunamadı (Tablo 2). NAC kullanan ve kullanmayan gruplar arasında akut böbrek hasarı oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi arasında fark bulunamadı (Tablo 3). ABH tanısı için RIFLE kriterlerinin "failure" ve üzeri basamakları kullanıldığı zaman ABH oranı %17,1 olarak bulundu. RIFLE-F basamağına benzer olan KDIGO evre 3 ABH tanısı için kullanıldığında ise ABH oranı %22,9 olarak bulundu (Tablo 4). Yatış sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrası ABH gelişimi incelendi. Yoğun bakım yatışı sırasında, eGFR' si 50'nin altında olan on iki hastadan kolistin kullanımı sonrası yedisinde ABH gelişirken (%58,3) yatış eGFR' si 50 ve üzerinde olan yirmi üç hastadan on dokuzunda ABH gelişti (%82,6). Yoğun bakım yatışı sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrasında oluşan nefropati arasında ilişki bulunamadı ($p=0,22$) (Şekil 1). ABH gelişen yirmi altı hastadan on sekizinde bir malignite varken sekizinde malignite saptanmadı ($p=0,68$).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, mukolitik amaçlı NAC kullanımının kolistin nefropatisinden koruyuculuğu incelendi ve NAC'ın kolistin nefropatisini engellemede başarısız olduğu bulundu.

Kolistin, çoklu ilaç direnci olan gram negatif bakterilere karşı kullanılan bir ilaçtır. Özellikle acinetobacter baumannii, pseudomonas aeroginosa ve klebsiella pneumoniae'ya karşı etkin bir şekilde kullanılmaktadır ve son yıllarda uygulama sıklığı giderek artmıştır (9,10,11). Kolistin kullanımı ile ilgili endişe oluşturan durumlardan sıklıkla görüleni nefrotoksisitedir. Kolistin ile oluşan akut böbrek hasarı sıklığı literatürde %11 ile %53,5 arasında değişmektedir (12). Literatürdeki nefrotoksisite oranları arasındaki farklılıklar ABH tanısının farklı yöntemler ile konulmasına bağlıdır. Bazı çalışmalar ABH tanısı için RIFLE kriterlerinin her aşamasını kullanırken, bazıları sadece "F-failure" ve daha ileri aşamaları kullanmışlardır. Serum kreatinin

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

düzeyinin 2 mg/dL'den yüksek olmasını böbrek hasarı için kriter olarak kabul eden yayınlar da mevcuttur (13). Çalışmamızda ABH tanısı için KDIGO kriterleri kullanıldı ve ABH oranı %74,3 olarak bulundu. Çalışmamızdaki ABH oranının literatüre göre oldukça yüksek çıkmasının sebebinin ABH tanısı için KDIGO kriterlerini kullanmamız olduğunu düşünmekteyiz. Bunu desteklemek için çalışmamızdaki verileri tekrar değerlendirip RIFLE kriterlerinden "F-failure" ve daha sonraki basamaklardaki hasta sayısını hesapladık ve toplam 6 hastanın (%17,1) bu gruba girdiğini bulduk. Yeniden hesaplanarak bulunan bu oran literatür ile benzerdir. RIFLE-F kriteri ile benzerlik gösteren KDIGO evre 3 hastaların sayısı ise 8 (%22,9) olarak bulundu (Tablo 4). Ülger ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, ABH tanısı sıklığının KDIGO kriteri kullanıldığında RIFLE kriterine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Tsai ve ark'larının 167 ECMO hastasını incelediği bir diğer çalışmada da KDIGO kriterleri ile 142 hastada ABH tanısı varken RIFLE kriterleri ile bu sayı 126'ya inmektedir (15). Bu da bizim bulgularımızdaki KDIGO evre 3 ile RIFLE-F kriterleri kullanılarak ABH tanısı düşünülen hastaların sayısının farklı olması ile uyumludur.

N-asetil sistein (NAC), 50 yıl önce mukolitik ajan olarak kullanıma girmiş ve asetaminofen toksisitesi, doksurobisinin indüklediği kardiyotoksisite ve radyokontast nefropatisi tedavisi için sıklıkla 600 mg/gün ile 150mg/kg/gün doz aralığında kullanılmıştır (16,17,18,19). NAC, inflamatuar sitokinleri baskılar, glutatyon metabolizmasında rol alır, anti-inflamatuar ve antioksidan etki mekanizmasına sahiptir (15,20). Antioksidan özelliklerinin yanı sıra oksijenasyonu iyileştirir, serbest radikal hasarını azaltır, mikrodolaşımı olumlu etkileyerek organ perfüzyonunu artırır (16,21). Yapılan hayvan çalışmalarında NAC kullanımının vankomisin, gentamisin, ifosfamid, lityum, sisplatin ve kontrast madde uygulanmasına bağlı nefrotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (22,23,24,25,26,27). Kontrast madde nefropatisini önlemek amaçlı NAC kullanımı ile ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar içeren çeşitli yayınlar mevcuttur (3). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde NAC'ın kontrast madde nefropatisinden koruyuculuğu artık tartışmalı hale gelmiştir (28).

Kolistin kullanan hastalarda NAC uygulanması ile nefrotoksisite arasındaki ilişki daha önce iki deneysel çalışmada incelenmiştir. Özyılmaz ve ark'ları yaptıkları bir hayvan çalışmasında 150 mg/kg dozunda NAC kullanmış ve nefrotoksisite açısından olumlu sonuç elde etmişlerdir (4). Ceylan ve ark'larının yaptığı bir diğer hayvan çalışmasında ise 300 mg/kg dozunda NAC kullanılmış ve kolistin kullanımına bağlı böbrek hücresi apopitozunda azalma gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda günlük ortalama uygulanan NAC dozu 816,3 mg olarak hesaplandı. Bu da yaklaşık 10-12 mg/kg'lık bir doza denk gelmektedir. Mukolitik amaçlı düşük dozda NAC kullanımı ile oluşan nefropati arasında NAC kullanılmayanlara göre bir fark bulamadık. Yapılan hayvan çalışmalarında çok daha yüksek dozlarda NAC kullanılmış ve nefrotoksisite koruyucu etki elde edilmiştir. Böbrek hasarı oluşturma

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ihtimali olan ilaç kullanımı öncesi profilaktik NAC kullanım süresi ile ilgili literatürde bir öneri bulunmamakla beraber yapılan çalışmalar incelendiğinde, NAC'ın nefropatik ajan verilmeden hemen önce veya yaklaşık 6 saat önce uygulandığını gördük (30). Bizim çalışmamızda hastaların ne kadar süredir NAC kullandığı ile ilgili bir veriye ulaşılamadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve sadece yoğun bakımda yatan hastaları içermesi elde edilen verilerin genellemesini kısıtlamıştır. Hastaların verilerine ulaşmadaki kısıtlılıklar dolayısıyla vazopressör kullanımı, kan basıncındaki değişiklikler, santral venöz basınç gibi nefrotoksisiteyi etkileyecek durumlar değerlendirilmeye alınamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda yüksek doz N-Asetil Sisteinin kolistinin böbrek hasarı etkisinden koruyuculuğu gösterilmiş olmasına rağmen, yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda mukolitik dozda kullanılan N-Asetil Sisteinin kolistine bağlı oluşan akut böbrek hasarından koruyucu etkisi görülmedi. Daha farklı doz ve sürede NAC kullanımının etkisini araştıran çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1. RIFLE ve KDIGO kriterleri

	Serum kreatinin		İdrar çıkışı
	RIFLE	KDIGO	
Tanım	SCr artışı ≥ %50, 7 gün içerisinde	SCr artışı ≥ 0,3 mg/dL, 48 saat içerisinde veya ≥ %50, 7 gün içerisinde	<0,5 mL/kg/sa, 6 saat boyunca
Evreleme			
RIFLE-Risk KDIGO evre 1	SCr artışı ≥ %50 veya GFR'de %25'ten fazla azalma	SCr artışı ≥ 0,3 mg/dL, 48 saat içerisinde veya ≥ %50, 7 gün içerisinde	<0,5 mL/kg/sa, 6 saat boyunca
RIFLE-Injury KDIGO evre 2	SCr artışı ≥ %100 veya GFR'de %50'den fazla azalma	SCr artışı ≥ %100	<0,5 mL/kg/sa, 12 saat boyunca
RIFLE-Failure	SCr artışı ≥ %200 veya GFR'de %75'ten fazla	SCr artışı ≥ %200 veya SCr ≥ 4 mg/dL veya	<0,3 mL/kg/sa, 24 saat boyunca

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

KDIGO evre 3	azalma veya SCr ≥ 4 mg/dL (akut sürede ≥0,5 mg/dL artışla beraber)	RRT ihtiyacı	veya Anüri 12 saat boyunca
RIFLE-Loss	> 4 hafta RRT ihtiyacı		
RIFLE-End stage	> 3 ay RRT ihtiyacı		

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome; SCr, serum kreatinin, GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT: renal replasman tedavisi

Tablo 2. N-Asetil Sistein kullanan ve kullanmayan grupların karşılaştırılması (Ortalama±SD)

		NAC var (n=23)	NAC yok (n=12)	p
Yaş (yıl)		64,5±14,5	53,7±19,7	0,88
Cinsiyet	Kadın (n)	12	8	0,48
	Erkek (n)	11	4	
BKİ (kg/m^2)		27,6±7,4	28,3±7,2	0,53
APACHE II		19,7±6,4	17,8±3,2	0,23
SOFA		6,4±2,5	6,0±3,3	0,51
Albümin (g/dL)		2,3±0,5	2,6±0,5	0,36
Total bilirubin (mg/dL)		1,2±1,2	1,0±0,7	0,83
Günlük ortalama idrar miktarı (mL)		2286±872	1870± 1378	0,48
Günlük ortalama sıvı dengesi (mL)		1435±920	1395±1037	0,91
Furosemid 24 saatlik ortalama dozu (mg)		50,8±33,0	41,0±41,2	0,33
Nefrotoksik ilaç kullanımı (n)		23	12	0,90
NAC 24 saatlik ortalama dozu (mg)		816±217	0	-

Veriler ortalama değerlerdir, ± standart sapma değerleridir, n; hasta sayısı olarak verildi, p<0,05 anlamlı kabul edildi. BKİ: beden kitle indeksi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NAC: N-Asetil Sistein

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3. N-asetil sistein kullanan ve kullanmayan grupların akut böbrek hasarı oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi bakımından karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	NAC var (n=23)	NAC yok (n=12)	Toplam (n=35)	p
ABH (n, %)	19 (82,6)	7 (82,6)	26 (74,3)	0,22
Mortalite (n, %)	19 (82,6)	8 (66,7)	27 (77,1)	0,40
Mekanik ventilatör süresi (gün)	19,7±14,1	16,1±12,9	18,5±13,7	0,49
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	23,8±12,4	19,8±11,5	22,4±12,1	0,36

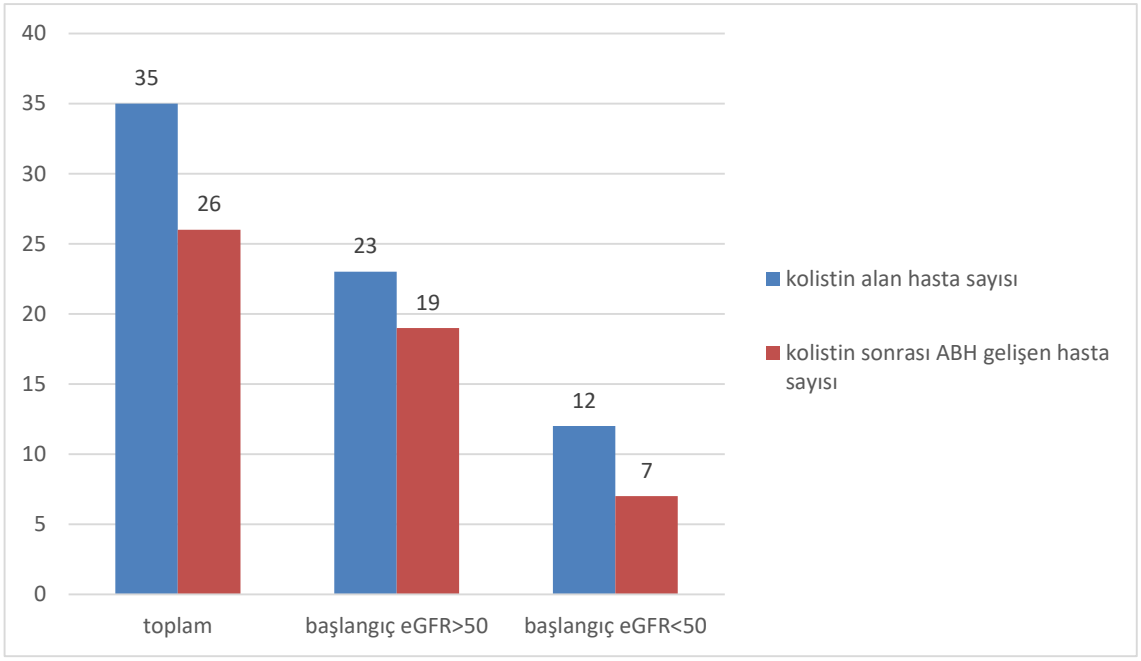
Veriler ortalama değerlerdir, ± standart sapma değerleridir, n; hasta sayısı olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi, NAC: N-Asetil Sistein, ABH: akut böbrek hasarı

Tablo 4. Farklı yöntemlere göre çalışmamızdaki ABH tanısı oranları

	ABH var	ABH yok
KDIGO (n, %)	26 (74,3)	9 (25,7)
RIFLE-F (n, %)	6 (17,1)	29 (82,8)
KDIGO-evre 3 (n, %)	8 (22,9)	27 (77,1)

n; hasta sayısı olarak verildi, ABH: akut böbrek hasarı,
KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes,* RIFLE-F: Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease Failure

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Şekil 1. Kolistin kullanımı sonrası ABH gelişen hastalar, hastane yatış günündeki eGFR değerine göre dağılımları
(ABH: akut böbrek hasarı, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı-estimated glomerular filtration rate)

REFERENCES

1. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. Ann Intensive Care (2011). 1(1):1–7
2. John E, Bennett RD, Blaser MJ Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8 edn. Elsevier Saunders, Canada, 2015, pp 549–555
3. Jo SH. N-acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Narrative Review. Korean Circ J. 2011 Dec;41(12):695-702.
4. Ozyilmaz E, Ebinc FA, Derici U, Gulbahar O, Goktas G, Elmas C ve ark.Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? Intensive Care Med 2011 Jan;37(1):141-6.
5. Seetal Dodd, Olivia Dean, David L Copolov, Gin S Malhi, Michael Berk. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. Expert Opin. Biol. Ther. (2008) 8(12).
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter, Suppl. 2012; 2: 1–138.
8. Rinaldo B, Claudio R, John AK, Ravindra LM, Paul P and the ADQI work group. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Critical Care2004 8:R204
9. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. (2006) Lancet Infectious Diseases, 6 (9), pp. 589-601.
10. Alejandro A, Sergio M, Gisela R, Helia B, Mariana D, Gerardo GR. Colistin in the post-antibioticera. Revistachilena de infectología, (2016). 33(2), 166-176.
11. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: Re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent. J Postgrad Med 2013; 59:208-15
12. Serdar G, Ferit K, Hande A, Dogan BO, Ozcan D, Fazilet D ve ark. Original Article Risk Factors for Colistin-Associated Acute Kidney

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Injury: A Multicenter Study from Turkey. Jpn. J. Infect. Dis. 2016. 69, 109–112

13. *Yahav D, Farbman, L. Leibovici, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. Clinical Microbiology and Infection ,2012, Volume 18, Issue 1, 18- 29*

14. Ülger F, Pehlivanlar Küçük M, Küçük A, İlkaya N, MuratN, Bilgiç B,Abanoz H. Evaluation of acute kidney injury (AKI) with RIFLE, AKIN, CK, and KDIGO in critically ill trauma patients. Eur J Trauma Emerg Surg 2018 Aug;44(4):597-605.

15. Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY, Lee SY et al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. J Formos Med Assoc. 2017 Nov;116(11):844-851.

16. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(8):4117-4129.

17. Atkinson MC. Theuse of N-acetylcysteine in intensive care. Crit Care Resusc. 2002;4(1):21-27.

18. Aitio ML. N-acetylcysteine. passe-part out or much ado about nothing? Br J Clin Pharmacol. 2006;61(1):5-15.

19. M. Gawenda, A. Möller, G. Wassmer, J. Brunkwall. N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie Prophylaxis of Contrast-Induced Nephropathy with N-Acetylcysteine. Zentralbl Chir 2007;132(3): 227-231 DOI: 10.1055/s-2007-960756.

20. Emet S, Memis D, Pamukcu Z. The influence of N-acetyl-L cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. Crit Care. 2004;8(4): R172-R179.

21. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? Chest. 1998;113(6): 1616-1624.

22. Luo J, Tsuji T, Yasuda H, Sun Y, Fujigaki Y, Hishida A. The molecular mechanisms of the attenuation of cisplatin-induced acute renal failure by N-acetylcysteine in rats. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:2198–2205.

23. Efrati S, Averbukh M, Berman S, Leonid F, Dishy V, Kachko L et al. N-Acetylcysteine ameliorates lithium-induced renal failure in rats. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20:65–70.

24. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats. Br J Pharmacol. 2009; 153:1364–1372

25. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S,Celik S, Erdogan S.Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007;100: 328–333.

26. Borisenok OA, Bushma MI, Baraban OV, Zimatkin SM. Therapeutic effect of acetylcysteine on rats with gentamicin-induced nephropathy. Eksp Klin Farmakol. 2012; 75:10–13.

27. Odabasi Z, Karaalp A, Cermik H, Mohr J, Tigen ET, Koc M et al. Reduction of amphotericin B-induced renal tubular apoptosis by N-acetylcysteine. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53:3100–3102.

28. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS et al. PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018; 378:603-614.

29. Ceylan B, Ozansoy M, Kılıç Ü, Yozgat Y, Ercan Ç,Yıldız P et al. (2018) N-acetylcysteine suppresses colistimethate sodium-induced nephrotoxicity via activation of SOD2, eNOS, and MMP3 protein expressions. Renal Failure, 40:1, 423-434

30. Mei Mei MM, Hong-Wen Zhao MD, Qian-Guang Pan MM, You-Min Pu MM, Mao-Zhi Tang MM & Bing-Bing Shen MD: Efficacy of N-Acetylcysteine in Preventing Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis Study, Journal of Investigative Surgery. J Invest Surg. 2018 Feb;31(1):14-23 DOI: 10.1080/08941939.2016.1269853

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation of complications according to the modified Clavien system adapted for percutaneous nephrolithotomy

Perkütan nefrolitotomi için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre komplikasyonlarımızın değerlendirilmesi

Osman Murat İpek

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:02.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.21347

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: 1980'lerden günümüze kullanılan ekipmanların teknolojisindeki gelişmelerle perkütan nefrolitotomiyle (PNL) taşsızlık oranlarında artış, operasyon süresinde kısalma, hastanede kalış süresinde azalma ile daha güvenilir ve etkin hale gelmiştir. Ancak peroperatif ve postoperatif komplikasyon oranları zaman içerisinde azalmış ancak kaybolmamıştır. PNL, minimal invaziv bir yöntem olarak açık taş cerrahisinin yerini almıştır. Bu çalışmamızda olgularda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre inceleyip farklılıkları saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Kasım 2004 ile Ocak 2013 tarihleri arasında kliniğimizde PNL operasyonu uygulanmış 928 hastadaki 980 renal üniteye uygulanan 1011 PNL operasyonu dahil edildi. Her ünite için preoperatif, operatif, postoperatif veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırıldı.

BULGULAR: Tüm vakalarda komplikasyon oranı %18.29 olarak bulundu. Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 143 komplikasyon (%14.14), derece 3A'da 11 komplikasyon (%1.08), derece 3B'de 6 komplikasyon (%0.59), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39), derece 4B'de 15 komplikasyon (%1.48) görülürken, derece 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir. PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 144 komplikasyon (%14.24), derece 3A'da 22 komplikasyon (%2.17), derece 3B'de 9 komplikasyon (%0.89), derece 4A'da 4 komplikasyon (% 0.39) görülürken, derece 4B ve 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmalarda düşük dereceli komplikasyonlarda fark saptanmazken; yüksek dereceli komplikasyonlarda düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmanın daha objektif olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PNL, Komplikasyon, modifiye Clavien sistemi, Böbrek taşı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) in technology today with the development of the equipment used from 1980, the stone-free rate increase, reduction in operation time, with a reduction in length of hospital stay has become more reliable and efficient. However, the perioperative and postoperative complication rates decreased over time but did not disappear. PNL has substituted of open stone surgery as a minimally invasive method. In this study, we aimed to determine the differences in the complications developed according to the modified Clavien system and the modified Clavien system adapted for PNL.

METHODS: The study included 1011 PNL operations performed in 980 renal units in 928 patients who underwent PNL operation between November 2004 and January 2013 in our clinic. Preoperative, operative and postoperative data were evaluated retrospectively for each unit. Complications developed in patients were classified according to the modified Clavien system and the modified Clavien system adapted for PNL.

RESULTS: The complication rate was %18.29 in all cases. According to Clavien's classified, there were 23

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

(%2.27) complications in grade 1, 143 (%14.14) complications in grade 2, 11 (%1.08) complications in grade 3A, 6 (%0.59) complications in grade 3B, 4 (%0.39) complications in grade 4A, 15 (%1.48) complications in grade 4B were seen, but no complication according to grade 5 was observed. According to the modified Clavien classified for PNL, 23 (%2.27) complications in grade 1, 144 (%14.24) complications in grade 2, 22 (%2.17) complications in grade 3A, 9 (%0.89) complications in grade 3B, There were 4 (%0.39) complications in grade 4A, but no complications according to grade 4B and 5.
DISCUSSION AND CONCLUSION: Classification according to modified Clavien system adapted to PNL did not show any difference in low-grade complications; there was a decline in high-grade complications. Therefore, we think that classifying according to modified Clavien system adapted to PNL is more objective.
Keywords: PNL, Complication, modified Clavien system, renal stone

GİRİŞ

Böbreğe perkütan girişimin ilk olarak 1955 yılında Goodwin tarafından uygulanmaya başlanmasından sonra renal taşların tedavisi için perkütan cerrahi yöntemi Fernstrom ve Johansson tarafından 1976'da tarif edilmiştir (1,2). 1980'lerden günümüze kullanılan ekipmanların teknolojisindeki gelişmelerle perkütan nefrolitotomide (PNL) taşsızlık oranlarında artış, operasyon süresinde kısalma, hastanede kalış süresinde azalma ile daha güvenilir ve etkin hale gelmiştir. Ancak peroperatif ve postoperatif komplikasyon oranları zaman içerisinde azalmış ancak kaybolmamıştır. PNL, minimal invaziv bir yöntem olarak açık taş cerrahisinin yerini almıştır.

PNL'nin en sık karşılaşılan komplikasyonları; ateş (%21-32.1), kan transfüzyonu gerektiren kanama (%11.2-17.5) ve ekstravazasyondur (%7.2). Septisemi (%0.3-4.7), kolon yaralanması (%0.2-4.8) ve plevral yaralanma (%0-3.1) ise nadir karşılaşılan majör komplikasyonlardır. Çok sayıda PNL komplikasyonlarını değerlendiren çalışma olmasına rağmen standardize edilmemiştir. Uzun süredir cerrahi komplikasyonları standardize edip sınıflayan Clavien sistem kullanılmaktadır. 2004 yılında Clavien ve arkadaşları, 1992 yılında yaptıkları sınıflandırmayı modifiye ettiklerini bildirmişlerdir. Buna göre derece 1 komplikasyonlar, farmakolojik, endoskopik veya cerrahi müdahaleye gerek duyulmayan postoperatif dönemdeki normal dışı değişiklikleri kapsar. Derece 1'de kullanılabilen ilaçlar diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, antiinflamatuarlar ve elektrolitlerdir. Derece 2 komplikasyonlar ise diğer medikal ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Örneğin total parenteral nütrisyon (TPN) ürünleri, kan transfüzyonu veya diğer antihipertansif ilaçlar. Derece 3 komplikasyonlar ise artık cerrahi veya endoskopik müdahale gerektiren durumları kapsar. Bunun ise 2 alt sınıfı mevcuttur. 3A lokal anestezi altında müdahale edilen komplikasyonlarken, 3B ise genel anestezi altında müdahale edilen durumlardır. Derece 4 komplikasyonlar ise organ bozukluklarını kapsar. 4A tek organ bozukluğuyken, 4B ise çoklu organ bozukluğudur. Derece 5 ise hastanın kaybıdır (3). Clavien sisteminin geçerliği ve güvenirliği perkütan nefrolitotomi operasyonu için uyarlanmamıştır. CROES (The Clinical Research Office of the Endourological Society) PNL çalışma grubu perkütan nefrolitotomiye özgü komplikasyonları uluslararası anket ile 74 uzman üroloğun görüşleriyle Clavien derecelendirmesine göre yeniden sınıfladı (4). Bu çalışmamızda olgularda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre inceyip farklılıkları saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2004 ile Ocak 2013 tarihleri arasında kliniğimizde PNL operasyonu uygulanmış 1011 renal ünite dahil edildi. Her ünite için preoperatif [cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi(VKİ), operasyon tarafı, daha önce taş nedeniyle yapılan işlemler, ektazi ve derecesi,

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

taş lokalizasyonu, taş alanı ve hacmi], operatif (operasyon süresi, skopi süresi, giriş sayısı, giriş yapılan kaliks) ve postoperatif (hemoglobin, hemotokrit, komplikasyon, transfüzyon yapılması, taşsızlık, nefrostomi çekilme süresi, hastanede kalış süresi, ek girişim ihtiyacı) retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar göz önüne alındı.

Kanama diatezi, tek böbrekli, aktif üriner enfeksiyonu, retrorenal kolon, renal tümörü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyon öncesi tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Taş alanı, tüm abdomen spiral bilgisayarlı tomografi (BT) üzerinde taşın en uzun çapı ve bunu dik kesen çapın çarpılması ile mm^2 cinsinden hesaplandı. Birden fazla taş olması durumunda her taş için ayrı ayrı hesaplanıp toplam taş yükü ölçüldü. Opak taşlar için operasyon sonrası çekilen direk üriner sistem grafisinde (DÜSG) 4 mm ve altı taşlar klinik olarak anlamsız fragmanlar (CIRF) olarak kabul edildi. Opak olmayan taşların değerlendirmesinde BT kullanıldı. Operasyon öncesi hazırlıkta tüm hastaların idrar kültürünü de içeren laboratuar analizleri ve radyolojik görüntüleme çalışmaları yapıldı. İdrar kültürlerinde üreme olan hastalar, antibiyogramdaki sonuçlara göre uygun antibiyotiklerle tedavi edilip idrarlarının steril olması sağlandı.

Genel anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra litotomi pozisyonu verilen hastalara toplayıcı sistemin boşluklarının opaklaşması ve genişlemesi için kontrast verilmesini sağlayacak olan 6 F açık uçlu üreter kateteri ipsilateral yerleştirilip foley katetere sabitlendi. Daha sonra hastalar, C kolluyla uyumlu masa üzerinde prone pozisyona alınarak floroskopik kontrol altında uygun kaliksin değişik planlarda C kolluyla görüntülenmesi yardımıyla perkütan girişim iğnesi (18G Percutaneous Access Needle, Boston Scientific Corporation, Natick MA) ile giriş yapıldı. Toplayıcı sisteme kılavuz telin (Sensor Guide Wire, Boston Scientific) yerleştirilip tel üzerinden 14 F'e kadar yol dilate edildi. Dual lumen kateter (Dual Lumen Ureteral Access Catheter, Cook Medical) üzerinden ikinci bir kılavuz tel güvenlik amacıyla yerleştirildi. Daha sonra balon dilatatör (NephroMax Microvasive High Pressure Balloon Catheter, Boston Scientific) veya Amplatz dilatatörlerle (Amplatz Renal Dilator Set, Cook Medical, IN, USA) 30 F'e kadar dilatasyon sağlandı. 30 F Amplatz kılıf içinden 26 F nefroskopla (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany) toplayıcı sisteme girilip pnömotik, ultrasonik ya da her iki litotriptör (Swiss Lithoclast, EMS, Nyon, Switzerland) yardımıyla taşlar kırıldı ve kırılan parçalar da endoskopik kavrayıcılarla dışarı alındı. Operasyon sonrasında 14 F nefrostomi tüpü (Malecot Nephrostomy Catheter, Cook Medical) yerleştirilip cilde sabitlendikten sonra işleme son verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 928 hastadaki 980 renal üniteye uygulanan 1011 PNL operasyonu dahil edildi. 928 hastanın 952'sine tek seansta tek taraflı, 28'ine aynı seansta çift taraflı, 31'ine de başka bir seansta tekrar PNL operasyonu olmak üzere toplam 1011 girişim uygulandı. 185 hastada 196 komplikasyon gelişti. Bu hastaların yaş ortalaması 41.87 ± 15.68 yıl (5–81 yıl); VKİ ortalaması 26,86 ± 6,21 kg\m$^{2;}$ 75'i kadın ve 110'u erkekti. Ortalama taş alanı 950,75 ± 712,62 mm^2 (median:707); taş hacmi 3899,03 ± 3351,91 mm^3 (median: 2703); operasyon süresi 135,02 ± 48,08 dak; hastanede kalış süresi 5,88±4,34 gün (median: 6gün); nefrostomi çıkarılma 4,11±2,93 gün (median: 4 gün) olarak saptandı. 89 (%48,1) hasta taşsız olarak kabul edildi. Tüm vakalarda komplikasyon oranı %18.29 olarak bulundu. Operasyonlarda 153 (%15.13) kanama, 3 (%0.29) dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), 1 (%0.09) hemotoraks, 1 (%0.09) akut böbrek yetmezliği (ABY), 2 (%0.19) kolon

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

yaralanması, 1 (%0.09) jejunum yaralanması, 4 (%0.39) toplayıcı sistem perforasyonu, 12 (%1.18) sepsis, 12 (%1.18) postoperatif üriner enfeksiyon, 5 (%0.49) 24 saatten uzun ıslatma nedeniyle dj stent takılması, 1 (%0.09) nefrektomi, 1 (%0.09) lober pnömoni, 3 (%0.29) üretropelvik bileşke darlığı saptandı (Tablo-1).

Çalışmamızda Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 143 komplikasyon (%14.14), derece 3A'da 11 komplikasyon (%1.08), derece 3B'de 6 komplikasyon (%0.59), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39), derece 4B'de 15 komplikasyon (%1.48) görülürken, derece 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir. PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 144 komplikasyon (%14.24), derece 3A'da 22 komplikasyon (%2.17), derece 3B'de 9 komplikasyon (%0.89), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39) görülürken, derece 4B ve 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir (Tablo-2, Tablo-3).

TARTIŞMA

Perkütan nefrolitotominin komplikasyonları sınıflanmamıştır ve çözüm yollarının nasıl olacağı konusunda da görüş birliği yoktur. Dindo modifiye Clavien sistemi, cerrahi dünyasında kalitenin değerlendirilmesi için 6336 hastada düzenlenerek kullanıma girmiştir (3). Clavien derecelendirilmesine göre PNL komplikasyonlarının sınıflandırılması 2007 yılında 811 hasta sonucunun retrospektif incelemesi yapılmıştır. Vakaların %29.2'sinde komplikasyon gelişmiş olup; bunların Clavien sistemi ile sınıflandırıldığında, derece 1'de %4, derece 2'de %16.3, derece 3A'da %6.6, derece 3B'de %2.8, derece 4A'da %1.1, derece 4B'de %0.3, derece 5'de %0.1 oranlarında komplikasyon izlenmiştir (5). 2011 yılında 5724 hastanın retrospektif incelenmesinde vakaların %85.5'nin sorunsuz geçtiği belirtilmiş. Clavien sistemi ile sınıflandırıldığında, derece 1'de %11.1, derece 2'de %5.3, derece 3A'da %2.3, derece 3B'de %1.3, derece 4A'da %0.3, derece 4B'de %0.2, derece 5'de %0.03 oranlarında komplikasyonla karşılaştırıldığı belirtilmiş (6).

Çalışmalar arasında komplikasyonların yorumlanmasından dolayı çok farklı sonuçlarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bundan dolayı derecelendirme sistemini, PNL komplikasyonlarının bildirilmesini güvenilir ve standart hale getirmek için CROES (The Clinical Research Office of the Endourological Society) PNL çalışma grubundan 74 ürologla birlikte perkutan nefrolitotomiye özgü komplikasyonları uluslararası anket ile Clavien derecelendirmesine göre yeniden sınıflanmıştır. Katılımcıların 528 hastada gelişen komplikasyonları değerlendirilmesi sonucu majör komplikasyonlarda görüş birliği sağlanırken minör komplikasyonlarda güvenirliğin düşük olduğu belirtilmiştir (4). Daha az yoruma dayalı olan PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesinde komplikasyonların derecelerinde azalma olduğu görülmüş, ancak minör komplikasyonlarda belirgin artış saptanmamıştır. Literatürdeki komplikasyon oranlarının farklılığının objektiflik yerine yorum kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

153 kanama komplikasyonu gelişen hastanın 130 (%66.32)'una kan transfüzyonu yapılmıştır. 3 (% 0.29) hastada operasyon sonrası nefrostomi kateterinin 24 saat klemplenmesine rağmen hemoglobin ve hematoktik değerlerinde ciddi düşüşe neden olan kanamadan dolayı renal anjiografi yapılmıştır. 2 hastada lasere renal damar ve 1 hastada psödoanevrizma renal anjiografi sırasında tespit edilip metalik koil ile selektif anjioembolizasyon uygulanmıştır. İşlem sonrası kanamada dramatik düzelme görülmüş ve işlemin tekrarına gerek kalmamıştır. Çalışma kanalının renal hilusa yakın geçmesi veya doğrudan posteriora gitmesi vasküler lezyon olasılığını arttırır. Yüksek basınçlı

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

lasere bir arterin düşük basınçlı ven veya parankime akması arteriovenöz fistül veya psödoanevrizma oluşmasına yol açar. 2200 PNL operasyonu sonrasında kontrol altına alınamayan kanaması olan 17 (%0.8) hastada renal anjiografi embolizasyona ihtiyaç duyulmuştur. 15 hastanın kanaması anjioembolizasyon sonrası devam etmemesine rağmen 2 hastaya parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Kanamaya sebep olacak risk faktörü tanımlanamamasına rağmen PNL sonrasında renal anjiografi ve embolizasyon gerektiren durumlar tanımlanmıştır. Bunlar operasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkıp nefrostomi klemplenmesi veya balon tamponad ile kontrol edilemeyen kanamalar; operasyonda replase edilmesine rağmen sonrasında 2. ve 7. günler arasında 3-4 ünite kan transfüzyonu gerektiren kanamalar; operasyon sonrası >7 günde devam eden kanamalar olarak belirtilmiştir (7). Srivastava ve ark. (8) ise vasküler komplikasyonların oluşması öngören en önemli faktörü taş boyutu olarak tanımlamıştır.

Kan transfüzyonu gerektiren kanama komplikasyonu geniş çalışma kanalı, çoklu çalışma kanalı, renal pelvis perforasyonu, operasyon öncesi düşük hemoglobin seviyesi ve kan kaybı ile ilişkilidir. Önceki yıllarda yapılan çalışmaların sonucunda PNL sırasında böbrekten kanamaya bağlı %1-12 oranında kan transfüzyonu gerekmekteydir (6,9-12). Geniş hasta popülasyonuna sahip yayınlarda transfüzyon oranı < %2.5 ve şok belirtilerinin görülebileceği ciddi kanamalar ise hastaların < %3'ünde görülmektedir (9,13-15). Bunun yanında PNL sırasında olan kanama komplikasyonlarını inceleyen 1854 hastalık retrospektif çalışmada ise transfüzyon oranı %12.3 ve kanamanın kontrolü amacıyla hastaların %1.5'e renal anjioembolizasyon uygulandığı belirtilmiştir (16). Böbrek vasküler yapıya sahip olduğundan kanama görülmesi kaçınılmazdır. Arteriyel kanamalar, yüksek hızlı, açık renkli ve işlemi sonlandırabilir düzeyde iken; venöz kanama, irrigasyonla operasyona izin verecek düzeydedir. PNL sırasında aşırı kanama geniş nefrostomi kateteri yerleştirilmesi, klemplenmesi, hidrasyon ve balon tamponadı yapılarak önlenebilir. Kanamaların çoğu venöz kaynaklı olduğundan bu şekilde kontrol altına alınabilir.

12. kosta üzerinden perkütan giriş yapıldığında plevra veya akciğer yaralanma riski % 10 iken, 11. kosta üzerinde bu oran % 35'e çıkmaktadır. 12. kosta üzerinden giriş yapılması gerekiyorsa plevrayı korumak amacıyla BT veya ultrason kontrolünde ekshalasyon sonrası renal giriş yapılması zor durumlarda uygulanabilmektedir. Plevraya giriş yapılması durumunda plevral boşluğa hava girişi veya irrigasyon sıvısının ekstravazasyonu önlenmeli; hidrotoraks ya da hemotoraks oluşması durumunda göğüs tüpü takılarak sualtı drenaj yapılmalıdır. Torakoskopi veya torakotomi çok nadiren gerekmektedir. Bu komplikasyonun olması alt kaliks girişi yapılıp fleksible nefroskop ya da operasyon sonrasında ESWL (Ekstracorporeal Shock Wave Lithotrpsy) ile kombine tedavilerle önlenebilir (9, 17-19). Çalışmamızda 12. kosta üzerinden üst kaliks girişi sırasında 1 (% 0.09) hastada hemotoraks gelişti. Mousavi-Bahar ve ark.'nın 123 hastada yaptıkları 11-12. interkostal giriş sonrası pnömotoraks gelişmesi % 2.4 iken iteratürde suprakostal girişlerdeki pnömotoraks ve hemotoraks oranları % 0-15.3 arasında değişmektedir (20-22). Bizim komplikasyon oranımız düşük olarak görünse de interkostal giriş sayısının yetersiz olması karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Toplayıcı sistem perforasyonu dilatasyon sırasında, taş kırılması ve alınması sürecinde, iyatrojenik, litotriptörün enerjisinin etkisi ya da nefroskopun kendisi ile oluşabilir. İrrigasyon sıvısı bu alandan retroperitona, intravasküler veya plevral alana ekstravaze olabilir. Bunun önlenmesi amacıyla perforasyon tanımlandıktan sonra hızla drenajı sağlanmalıdır. Drenajın sağlanmaması

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

durumunda ürinom, hidrotoraks ve sepsis gibi ciddi problemlere yol açabilir. Modifiye Clavien sistemine göre majör komplikasyonlar içinde yer alan toplayıcı sistem perforasyonu görülme oranı %0.4–11.5 arasında değişmektedir (23,24). Bizim çalışmamızda ise toplayıcı sistem perforasyonu 4 (0,39) hasta gibi düşük orandayken geniş hasta sayısına sahip uluslararası çalışmada ise %3.4 olarak belirtilmiştir (6).

Komşu organ yaralanması için ana risk faktörü, posterior aksiller hattın anteriorundan giriş ve 10. interkostal aralıktan giriş yapılması olarak tanımlanmıştır (25,26). Hasta sayısı 1000 üzerinde olan çalışmalarda kolon, dalak, karaciğer perforasyonu % 0-0.4 oranında nadir rastlanan komplikasyonlardır (6,27). Genellikle tanı koymak belirti ve bulguların değişkenliğinden dolayı zordur. İşlem sonrasında abse ve fistül şeklinde gelişebilir. Yapılan 5039 hastalık çalışmada kolon perforasyonu için risk faktörleri sol böbreğe PNL yapılması, atnalı böbrek (% 5.9), distandü kolon, aşırı zayıflık ve hasta yaşının ileri olması olarak tanımlanmış ve bunların olmasının riski % 1 arttıracağı belirtilmiştir (28,29). Barsak cerrahisi geçirmiş hastada duodenum veya kolon yaralanma olasılığı arttığından dikkatli olunmalıdır. Ekstraperitoneal perforasyon gelişmesi durumunda gastrointestinal sistem üriner sistemden ayrılmalıdır. Bu yüzden kolona kateter yerleştirilip antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Kolon yaralanması olan çoğu vakada konservatif tedavi başarılıyken intraperitoneal perforasyon olan vakalarda hemen açık cerrahi yapılmalıdır. Barsakların ultrasonla kontrolü ve risk faktörlerine sahip hastaların doğru seçilmesiyle kolona giriş riski azaltılabilir (9). Geç dönemde kolokutanöz fistül gelişmesi durumunda 3 ay süre ile kolostomi açılmalıdır. Çalışmamızda PNL yapılan 2 (%0.19) hastamızda kolon yaralanması ve 1 (%0.09) hastamızda jejunum yaralanması gerçekleşti. 1 hasta konservatif yaklaşılarak tedavi edildi. Diğer hastalar opere edilip barsakta perfore alan primer onarılıp kolostomi ve loop jejunostomi açıldı. Sepsis gelişen hastalarda antibiyoterapi sonrasında kür sağlandı. Takipleri süresince kolorenal veya kolokutanöz fistül gelişmedi.

Taşların kırılmasıyla bakterilerin salınımı ve nefrostomiden bakteri girişi PNL sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmesinde temel unsurlardır (30). Enfekte üriner taşa sahip hastalarda operasyon sonrasında ateş anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. PNL sonrasında hastaların %10-35'inde sistemik inflamatuar yanıt gelişirken, az sayıda hastada sepsise ilerler. Böbrekte piyonefroz mevcutsa, PNL öncesinde böbreğin drenajının sağlanıp profilaktik antibiyotik başlanması zorunludur (9). Sepsis ise yıkıcı morbitesinin yanı sıra %25-50 mortaliteye neden olmaktadır (31). Perioperatif profilaksi yapılmasına rağmen PNL sonrası %0.4-3 oranında sepsis gelişebilmektedir (32,33). Hastaya operasyon öncesi tek doz ya da kısa süreli antibiyotik profilaksisi verilmesinin postoperatif enfeksiyon gelişmesi üzerinde etkisi saptanmamıştır (34,35). Yapılan çalışmalarda operasyon sonrası ateş oluşumunda ana risk faktörleri toplam operasyon süresi ve irrigasyon sıvısının miktarı olarak belirtilmiştir (9,36). Toplayıcı sistemde düşük basınçta çalışmak ve operasyon süresinin 90 dakikanın altında bitirilmesi önem taşımaktadır (9). Çalışmamamızda PNL sonrasında 24 hastada (%2.37) postoperatif üriner sistem enfeksiyonu görüldü. Kan/idrar kültür ve antibiyograma uygun olarak antibiyoterapi başlandı. Sonrasında bu hastaların 12 (%1.18) hastada sepsis görülürken, sonrasında 1 (%0.09) hastada sepsis nedeniyle DİC gelişti. Tedavi sonrası hastalarda başka komplikasyon saptanmadı. Hastaların operasyon süreleri operasyon sonrası üriner enfeksiyon gelişenlerde ortalama 123 dakika olurken sepsis gelişenlerde ortalama 156 dakika olması ise mevcut kriterin üzerinde olduğunu göstermektedir.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Fazla komplikasyon görülmesinin başlıca sebepleri operasyonların tek cerrah tarafından yapılmaması, asistan eğitiminin olması, komplikasyon ihtimali yüksek hastaların hastanemize yönlendirilmesinden kaynaklanacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

PNL, minimal invaziv yaklaşım olarak kabul edilsede ölüme kadar oluşabilecek komplikasyon içermektedir. Komplikasyonların oluşumunda taş yükü, lokalizasyonu, cerrahın tecrübesi büyük rol oynasa da diğer faktörlerde gözardı edilmemelidir. Minimal invaziv cerrahi operasyonlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonların standardizasyonu gerekmekte olup bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. PNL'e uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmalarda düşük dereceli komplikasyonlarda fark saptanmazken; yüksek dereceli komplikasyonlarda düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmanın daha objektif ve kullanıma uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 1. Görülen komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	[n (%)]
Kanama	153 (% 15.13)
Dissemine İntravasküler Koagülasyon	3 (% 0.29)
Hemotoraks	1 (% 0.09)
Akut Böbrek Yetmezliği	1 (% 0.09)
Kolon yaralanması	2 (% 0.19)
Jejunum yaralanması	1 (% 0.09)
Toplayıcı sistem perforasyonu	4 (% 0.39)
Sepsis	12 (% 1.18)
Postoperatif üriner enfeksiyon	12 (% 1.18)
24 saatten uzun ıslatma nedeniyle Double J stent takılması	5 (% 0.49)
Nefrektomi	1 (% 0.09)
Lober Pnömoni	1 (% 0.09)
Ureteropelvik Bileşke Darlığı	3 (% 0.29)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. PNL komplikasyonlarının Clavien ve PNL için modifiye Clavien sistemlerine göre derecelendirilmesi

KOMPLİKASYON	CLAVİEN DERECELENDİRMESİ	PNL İÇİN MODİFİYE CLAVİEN DERECELENDİRMESİ
Kan transfüzyonu yapılmayan kanama (n: 23)	Derece 1	Derece 1
Kan transfüzyonu yapılan kanama (n:130)	Derece 2	Derece 2
Anjioembolizasyon (n:3)	Derece 3B	Derece 3B
Dissemine İntravasküler Koagülasyon (n:3)	Derece 4B	Derece 4A
Akut Böbrek Yetmezliği (n:1)	Derece 3A	Derece 4A
Hematoraks (n:1)	Derece 3A	Derece 3A
Kolon yaralanması (n:2)	Derece 4A	Derece 2 (konservatif)
		Derece 3B (kolostomi)
Jejenum yaralanması (n:1)	Derece 4A	Derece 3B
Toplayıcı sistem perforasyonu (n:4)	Derece 3A	Derece 3A
24 saatten uzun ıslatma nedeniyle Double J stent takılması (n: 5)	Derece 3A	Derece 3A
Postoperatif üriner enfeksiyon (n:12)	Derece 2	Derece 2
Sepsis (n:12)	Derece 4B	Derece 3A
Loberpnömoni (n:1)	Derece 2	Derece 2
Nefrektomi (n: 1)	Derece 4A	Derece 3B
Ureteropelvik Bileşke Darlığı (n: 3)	Derece 3B	Derece 3B

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3. Clavienve PNL için modifiye Clavien sistemi derecelendirilmesine göre komplikasyonların görülme sıklığı

DERECE		CLAVİEN DERECELENDİRMESİ	PNL İÇİN MODİFİYE CLAVİEN DERECELENDİRMESİ
1		23 (% 2.27)	23 (% 2.27)
2		143 (% 14.14)	144 (% 14.24)
3	**A**	11 (% 1.08)	22 (% 2.17)
	B	6 (% 0.59)	9 (% 0.89)
4	**A**	4 (% 0.39)	4 (% 0.39)
	B	15 (% 1.48)	-
5		-	-

REFERENCES

1. Goodwin WE, Casey W, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J Am Med Assoc 1955. 157: 891-894.
2. Fernstrom I, Johanson B. Percutaneous pyelolithotomy. Scand J Urol Nephrol 1976. 10: 257-259.
3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004. 240: 205-13.
4. de la Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, et al. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol, 2012. 62:246-55.
5. Tefekli A, Karadağ MA, Tepeler K, et al. Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified clavien grading system: looking for a standard. Eur Urol 2008. 53:184-90.
6. de la Rosette JJ, Assimos D, Desai M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. J Endourol 2011. 25:11-7.
7. Kessaris DN, Bellman GC, Pardalidis NP, et al. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Urol 1995. 153:604-8.
8. Srivastava A, Singh KJ, Suri A, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors? Urology 2005. 66:38-40.
9. Michel MS, Trojan L, Rassweiler J. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol 2007. 51:899-906.
10. Wezel F, Mamoulakis C, Rioja J, et al. Two contemporary series of percutaneous tract dilation for percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2009. 23:1655-61.
11. Agrawal MS, Gupta A, Bansal S, et al. A randomized comparison of tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2008. 22:439-42.
12. Tefekli A, Altunrende F, Tepeler K, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized comparison. Int Urol Nephrol 2007. 39:57-63.
13. El-Assmy AM, Shoekir AA, Mohsen T, et al. Renal access by urologist or radiologist for percutaneous nephrolithotomy--is it still an issue? J Urol 2007. 178: 916-20.
14. Soucy F, Ko R, Duvdevani M, et al. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single center's experience over 15 years. J Endourol 2009. 23:1669-73.
15. Ziaee SA, Karami H, Aminsharifi A, et al. One-stage tract dilation for percutaneous nephrolithotomy: is it justified? J Endourol 2007. 21:1415-20.
16. Srivastava A, Singh KJ, Suri A, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors? Urology 2005. 66: 38-40.
17. Liatsikos EN, Kapoor R, Lee B, et al. "Angular percutaneous renal access". Multiple tracts through a single incision for staghorn calculous treatment in a single session. Eur Urol 2005. 48:832-7.
18. Gupta R, Kumar A, Kapoor R, et al. Prospective evaluation of safety and efficacy of the supracostal approach for percutaneous nephrolithotomy. BJU Int 2002. 90:809-13.
19. Matlaga BR, Shah OD, Zagoria RJ, et al. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 2003. 170:45-7.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

20. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. J Endourol 2006. 20:491-4.
21. Falahatkar S, Enshaei A, Afsharimoghaddam A, et al. Complete supine percutaneous nephrolithotomy with lung inflation avoids the need for a supracostal puncture. J Endourol 2010. 24:213-8.
22. Mousavi-Bahar SH, Mehrabi S, Moslemi MK. The safety and efficacy of PCNL with supracostal approach in the treatment of renal stones. Int Urol Nephrol 2011. 43:983-7.
23. Shin TS, Cho HJ, Hong SH, et al. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy Classified by the Modified Clavien Grading System: A Single Center's Experience over 16 Years. Korean J Urol 2011. 52:769-75.
24. Shalaby MM, Abdalla MA, Aboul-Ella HA, et al. Single puncture percutaneous nephrolithomy for management of complex renal stones. BMC Res Notes 2009. 2:62.
25. El-Nahas AR, Mansour AM, Ellaithy R, et al. Case report: conservative treatment of liver injury during percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2008. 22:1649-52.
26. Shah HN, Hegde SS, Mahajan AP, et al. Splenic injury: rare complication of percutaneous nephrolithotomy: report of two cases with review of literature. J Endourol 2007. 21:919-22.
27. El-Assmy AM, Shokeir AA, El-Nahas AR, et al. Outcome of percutaneous nephrolithotomy: effect of body mass index. Eur Urol 2007. 52:199-204.
28. Wu P, Wang L, Wang K. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2011. 43:67-77.
29. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors. Urology 2006. 67:937-41.
30. Mariappan P, Tolley DA. Endoscopic stone surgery: minimizing the risk of post-operative sepsis. Curr Opin Urol 2005. 15:101-5.
31. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001.29:1303-10.
32. O'Keeffe NK, Mortimer AJ, Sambrook PA, et al. Severe sepsis following percutaneous or endoscopic procedures for urinary tract stones. Br J Urol 1993. 72:277-83.
33. Rao PN, Dube DA, Weightman NC, et al. Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991. 146:955-60.
34. Gallucci M, Fortunato P, Schettini M, et al. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Endourol 1998. 12:509-12.
35. Moslemi MK, Movahed SM, Heidari A, et al. Comparative evaluation of prophylactic single-dose intravenous antibiotic with postoperative antibiotics in elective urologic surgery. Ther Clin Risk Manag 2010. 6:551-6.
36. Dogan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. J Endourol 2002. 16:649-53.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Factors affecting the development of recurrence in stage I low grade - endometrial stromal sarcoma; multicentre retrospective study

Evre I düşük dereceli - endometrial stromal sarkomda nüks gelişimi üzerine etki eden faktörler; çok merkezli retrospektif çalışma

Varol Gülseren, Mustafa Kocaer, Anıl Turhan Çakır, Müge Harma, Mehmet İbrahim Harma, İsa Aykut Özdemir, Muzaffer Sancı, Kemal Güngördük
[1]Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kırşehir, Türkiye.
[2]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye.
[3]Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Zonguldak, Türkiye.
[4]Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye.
[5]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Muğla, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:15.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.94840

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I düşük grade-endometrial stromal sarkom (LG-ESS) hastalarının incelenmesi ve nüks oluşumuna etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında, ameliyat ve takiplerini bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri; endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tipler, evre II,III ve IV ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve takiplere gelmeyen hastalar.
BULGULAR: Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında takipte nüks oluşma riski üzerine etkileri incelendi ve on büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olması nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Prognostik faktörlerin Hastalıksız (DFS) ve toplam sağkalım (OS) sonuçları üzerine etkileri araştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı etki eden faktör olmadığı saptandı. Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: LG-ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır.
Anahtar Kelimeler: Endometrial stromal sarkom, Ameliyat, Nadir tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: To investigate patients with stage I, low-grade endometrial stromal sarcoma (LG-ESS) which is rare and has good prognosis and to evaluate prognostic factors affecting recurrence.
METHODS: Twenty-four patients with stage I LG-ESS diagnosis and followed-up in Tepecik Education and Research hospital and medical faculty of Zonguldak Bülent Ecevit University were investigated as retrospective. Patients who had undergone surgery and had follow-up at these two centers between 1998 and 2016 were included in the study. Exclusion criteria were endometrial stromal nodule or undifferentiated stromal sarcoma histologic types, stage II, III and IV ESS, accompanying malignancies and non-follow-up patients.
RESULTS: The effects of age, adjuvant radiotherapy (RT), myometrial invasion (MI), tumor size and number of mitotic figures on the recurrence risk of patients with stage I LG-ESS in follow-up were analyzed according to logistic regression analysis and it was found that there was a significant correlation between the risk of recurrence and presence of ≥5 mitosis in 10 microscopic high power fields. The effects of prognostic factors on disease free (DFS) and overall survival (OS) outcomes were investigated, but there was no statistically significant factor. 5-year OS and 10-year OS for Stage I, LG-ESS patients were calculated as 100% and 86.2%, respectively; 5-year DFS and 10-year DFS for those patients were 91.7% and 85.1%, respectively.

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: LG-ESS patients have excellent prognosis and adjuvant RT therapy has no effect on prognosis. These patients have long survival time, adjuvant RT treatment should be considered in recurrence treatment.
Keywords: Endometrial stromal sarcoma, Surgery, Rare tumor

GİRİŞ

Endometrial stromal sarkom (ESS), uterin sarkomlar arasında en sık görülen 2. sarkom tipidir [1]. ESS, tüm uterin malignitelerin %0.2-4'ü, tüm uterin sarkomların %6-20'si kadardır [2-4]. ESS'ler genellikle leiomyom ön tanısıyla ameliyat edilir. Tanı histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. ESS, genellikle uterin sarkomlu hastalara göre daha genç (45-57 yaş ortalaması) yaşta ve premenopozal dönemde saptanır [3,5,6].

ESS, ilk olarak 1966'da Norris ve Taylor tarafından tanımlandı ve sınıflandırıldı [7]. Endometrial stromal tümörler, son olarak 2014 yılında dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre: benign formu endometrial stromal nodül (ESN); malign formları düşük dereceli (low grade; LG-ESS), yüksek dereceli (high grade; HG-ESS) ve farklılaşmamış stromal sarkom (undifferentiated; U-ESS) olmak üzere alt gruplara ayrıldı [8]. Histopatolojik tanısı, parmak şeklinde myometrial invazyon alanları içeren, genellikle lenfovasküler alan invazyonuna sahip olan ve düşük mitotik aktiviteye (<5 mitoz / 10 büyütme) sahip olması ile konur. Nükleer atipi ve nekroz yokluğunda, eğer mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında ondan fazlaysa yine ESS tanısı konulur [9].

Patogenezi net değildir, ancak bazı vakalarda tamoxifen kullanımı ve karşılanmamış östrojen maruziyeti olduğu bildirilmiştir [10]. Primer tedavide östrojen maruziyetini azaltmak için bilateral salfingoooferektomi (BSO) yapılmalıdır [2,5]. ESS yüksek oranda östrojen ve progesteron reseptörü içerdiği için, hormonoterapiye iyi yanıt verir [3,6]. ESS'de prognostik faktörler; tümör boyutu, mitoz sayısı, evre, histolojik grade, cerrahi marjin tutulumu, menopozal durum ve yaşdır [4,5]. Bu tümörler genellikle yavaş büyüme paternine sahiptir ve geç nüks ederler [6].

Bu çalışmanın amacı, çok merkezli olarak nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I LG-ESS hastalarının incelenmesi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında ESS tanısı alan, evre I olan ve ameliyatı ve takipleri bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; tümörün endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tiplerinde olması, evre II, III ve IV LG-ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve hastaların takiplere gelmemesi olarak belirlendi.

Hastaların ameliyat öncesi yaş, tam kan sayımı ve ultrasound görüntüleri ve tümör boyutları incelendi. Hasta dosyalarından ameliyat tipleri, patoloji sonuçları, pelvik ve para-aortik lenf nodu sayıları, hastalıksız ve toplam sağkalım süreleri, adjuvan tedavi ve takiplerde nüks görülüp görülmediği analiz edildi. Taramalar retrospektif olarak yapıldı. Tüm ameliyatlar jinekolojik onkoloji uzmanları tarafından yapıldı ve kendi merkezlerinde bulunan uzman jinekolojik patologlar tarafından incelendi. 2014 yılından önce yapılan ameliyatlar 2014 dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre revize edildi [8]. 2009 FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evreleme sistemine göre evrelemeler tekrar gözden geçirildi [11]. Bu evrelendirme sisteminde bizim çalışmamızda yer alan evre I: sadece uterusa sınırlı tümörlerin (adneks tutulumu olmadan) olması olarak tanımlanmıştır. Evre IA ≤5 cm,

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

evre IB >5 cm tümörün olması şeklinde alt gruplara ayrıldı. Hastalara ekstrafasiyal histerektomi ve bilateral salfingo-ooferektomi işlemi uygulandı. Pelvik lenfadenektomi eksternal, ana iliak damarlar ve obturator fossa üzerinde bulunan lenfatik dokuların alınma işlemi olarak tanımlandı. Para-aortik lenf nodu diseksiyonu inferior vena kava ve aort üzerinde bulunan sol renal damarlar ile bifurkasyon arasındaki lenf nodunun toplanmasıdır. Hastalar takiplerde ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir sonraki yıllarda ise yılda bir kontrol edildi. Her kontrolde pelvik muayene, tüm batın ultrasonografi görüntülemesi ve tam kan sayımı yapıldı. Yılda bir batın ve toraks tomografisi çekilerek metastaz açısından tarama yapıldı.

İstatistiksel analiz

Sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ve log-rank testi ile analiz edildi. Hastalıksız sağkalım (DFS) hastalığın tanı anından nüks anı veya son muayene anına kadar geçen süredir. Toplam sağkalım (OS) tanı ile ölüm veya son muayene tarihine kadar geçen süreyi ifade eder. Non-parametrik ve parametrik değerler karşılaştırılırken $\chi 2$ (Ki-kare) ve Student t-testleri kullanıldı. Prognostik faktörlerin nüks oluşumu üzerine etkileri lojistik regresyon analizi kullanılarak analiz edildi. Cox regresyon analizi sağkalım üzerine etki eden faktörleri saptamak için kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Windows için MedCalc sürüm 14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Evre I LG-ESS hastalarının klinik özellikleri tablo 1'de anlatıldı. Hastaların tamamında tümör sadece uterusa sınırlı (evre I) olarak saptandı ve hastalarda adneks tutulumu görülmedi. Hastaların 9 (%37.5) tanesinde tümör boyutunun 5 cm ve daha küçük (evre IA) ve 15 (%62.5) tanesinde tümör boyutunun 5cm'den daha büyük (evre IB) olduğu raporlandı. Hastaların %66.6'sının premenopozal dönemde olduğu tespit edildi. Hastaların %70.8'ine sadece cerrahi tedavi verilirken, %29.2 hastaya cerrahinin yanında adjuvan radyoterapi verildi. Adjuvan tedavi olarak hiçbir hastaya internal radyoterapi verilmezken, 6 hastaya 4.5 Gy ve 1 hastaya 5.4 Gy eksternal radyoterapi verildi. Adjuvan kemoterapi verilmediği görüldü. Hormonoterapi olarak, 3 (%12.5) hastaya megestrol asetat (1*160mg) verildi. Rekürrenslerin tedavisinde; inguinal lenf nodu metastazı olan hastaya sisplatin + farmarubisin (6kür), akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalara doksorubisin + dakarbazin (6 kür) tedavisi verildi.

Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında nüks oluşma riski üzerine etkileri tablo 2'de özetlendi. On büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olmasının, nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu hesaplandı (tablo 2).

Prognostik faktörlerin DFS ve OS üzerine etkileri tablo 3'de anlatıldı. DFS ve OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki eden prognostik faktör olmadığı saptandı (Tablo 3). Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çok merkezli çalışmada, evre I LG-ESS tanılı 24 hasta araştırıldı ve prognostik faktörler ve sağkalım verileri incelendi. Erken evre LG-ESS hastalarının prognozunun mükemmel olduğu saptandı. Nüks riskini belirlemede incelenen faktörlerden, mitoz sayısının istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Literatürde LG-ESS hastalarına verilen adjuvan RT'nin nüks

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

oluşumunu engellediği veya azalttığına dair tartışmalı sonuçlar mevcuttur ve bizim çalışmamızda ise adjuvan RT'nin nüks oluşumu ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Literatürde LG-ESS tanılı hastaların ortalama tanı yaşının 42.0-51.5 olduğu, %60.0-85.7'ü premenopozal dönemde tanı aldığı raporlanmıştır [2-6]. Hastaların %62.9-70.5'i evre I olarak saptanmıştır [2,4-6]. Hastaların %17.5-57.1'ine BSO işlemi uygulanmamıştır [3,4]. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşının 45.6 ± 6.2 olduğu ve hastaların %70'inin premenopozal dönemde olduğu saptandı. Hastaların tamamında operasyona BSO işlemi eklendiği tespit edildi. Behtash ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre I LG-ESS hastalarının ortalama OS süresi 73.5±35.09 ay ve 5 yıllık OS oranı %95.0 olarak belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda ortalama DFS süresi 99.3 ± 11.2 ay ve OS süresi 105.2 ± 10.0 ay olarak hesaplandı. Beş ve on yıllık DFS %91.7-85.1 olarak ve beş ve on yıllık OS %100.0-86.2 olarak saptandı.

Adjuvan radyoterapi ve hormonoterapinin ESS hastalarında nüks oluşumunu azaltmadaki etkisi hakkında net konsensus yoktur ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Adjuvan RT ve hormonoterapinin rekürrens gelişimini azaltmadığını belirten çalışmalar azınsanmayacak derecede çoktur [2,5,12]. Hatta pelvik nüksü kontrol altına almada dahi yetersiz olduğunu gösteren veriler mevcuttur [4]. Bilateral salfingo-ooferektomi yapılmayan hastalarda hormonoterapiye rağmen %80 hastada nüks, overlerde meydana gelmiştir [6]. Bizim çalışmamızda %12.5 hastada metastaz meydana geldi ve adjuvan tedavi alan %29.2 hasta mevcuttu. Lojistik regresyon analizine göre, adjuvan tedavi alan hastaların nüks oluşma riskini azaltmada istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı. Nüksler 8-15 ve 93. aylarda meydana geldi. Bu verilere bağlı olarak, adjuvan tedavinin ESS hastalarında nüks riskini azaltmadığı sonucuna varıldı. Özellikle hormonoterapinin artan popülaritesine aldanarak bilateral salpingo-ooferektomiden kaçınılması eksik tedavi sonucu; nüks ve hastalıkla ilişkili ölüm oranlarında artışa neden olabilir.

Endometrial stromal sarkomlu hastaların sağkalımları genellikle çok iyidir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan evre I hastalar gibi erken evreler için özellikle mükemmel prognoza sahiptirler. Literatürde yer alan çalışmalarda sağkalım süresi ve nüks oluşumu üzerine etki eden faktörler incelenmiştir. Derin myometrial invazyon varlığı, ooferektomi yapılmaması ve pelvik lenfadenektomi işleminin cerrahi prosedüre eklenmemesinin sağkalımı negatif etkilediği gösterilmiştir [4,5]. Nüks gelişimini öngörmede anlamlı bulunan prognostik faktörlerin; tümör boyutu ve artmış mitotik aktivite varlığı olduğu önceki çalışmalarda bulunmuştur [2,9]. Bizim çalışmamızda, 10 büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olması, nüks gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı. Ancak cox regresyon analizine göre, prognostik faktörlerin DFS ve OS süreleri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı bulundu.

Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar bulunmaktadır. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının doğal sınırlamalarına sahiptir. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan veya bilgisayar kayıtlarından ulaşılamayan verilerin olması çalışmayı negatif yönde etkilemektedir. Ek olarak, 18 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilemeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir. Bu kısıtlamalara rağmen, bizim çalışmamız, spesifik endometrial stromal sarkom grubu nedeniyle önemli bulgulara sahiptir. Bu çalışmanın güçlü yönleri, çok merkezli ve güvenilir veriler içermesidir. Diğer güçlü yönü ise tüm cerrahi örneklerin uzman

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır. Ancak hormonoterapinin prognoz üzerine etkileri yeterli sayıda hasta grupları ile prospektif çalışmalarla incelenmelidir.

Finansal destek veya çıkar çatışması: Yoktur

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri

Yaş (Ort ± std); yıl	45.6 ± 6.2
Tümör boyutu (Ort ± std); cm	5.6 ± 2.7
Cerrahi; sayı (%)	17 (%70.8)
Cerrahi + Radyoterapi; sayı (%)	7 (%29.2)
Histerektomi + BSO; sayı (%)	16 (%66.7)
Histerektomi + BSO + PPLND; sayı (%)	8 (%33.3)
10 Hfr <5 mitoz; sayı (%)	19 (%79.2)
≥5 mitoz; sayı (%)	5 (%20.8)
PLN sayısı (Ort ± std)	23.8 ± 5.7
PaLN sayısı (Ort ± std)	8.5 ± 2.1
Evre; sayı (%)	
IA	9 (%37.5)
IB	15 (%62.5)
Nüks; sayı (%)	
Akciğer	1 (%4.2)
Karaciğer	1 (%4.2)
İnguinal lenf nodu	1 (%4.2)
Hastalıksız sağkalım (Ort ± std); ay	99.3± 11.2
Toplam sağkalım (Ort ± std); ay	105.2± 10.0

(Ort ± std. = Ortalama ± standard sapma, BSO= Bilateral salfingo-ooferektomi, PPLNÖ=Pelvik paraaortik lenf nodu örneklemesi, 10Hfr=10 büyük büyütme alanı, PLN=Pelvik lenf nodu, PaLN=Paraaortik lenf nodu)

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. LG-ESS'de lojistik regresyon analizi ile nüks üzerine prognostik faktörlerin etkisi.

	Univaryant Analiz			Multivaryant Analiz		
	OR	**95.0% CI**	**P**	**OR**	**95.0% CI**	**P**
Yaş (≥48)	0.7	0.1-8.5	0.755	-2.5	-0.4-0.0	0.189
Adjuvan radyoterapi	0.2	0.1-2.1	0.162	-1.6	-0.4-0.0	0.998
Myometriyal invazyon (>1/2)	1.2	0.1-15.8	0.873	-0.4	-0.3-0.2	0.096
Tümör boyutu (≥5 cm)	4.0	0.1-39	0.993	0.6	-0.1-0.3	0.998
Mitoz (≥5 mitoz)	6.4	6.0-7.4	0.001	6.2	4.0-6.7	0.010

(OR= Tahmini risk oranı, CI= Güven aralığı)

Tablo 3. Cox regresyon analizi ile prognostik faktörleri DFS ve OS üzerine etkileri.

	Hastalıksız Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	HR	**95,0% CI**	**P**	**HR**	**95,0% CI**	**P**
Yaş (≥48)	18.5	0.0-5.2	0.838	5.9	0.0-2.6	0.340
Adjuvan radyoterapi	8.9	0.0-4.0	0.978	145.7	0.0-1.2	0.954
Myometriyal invazyon (>1/2)	2.2	0.0-8.6	0.922	0.8	0.0-15.3	0.851
Tümör boyutu (≥5 cm)	0.4	0.0-8.4	0.883	189.4	0.0-2.7	0.957
Mitoz (≥5 mitoz)	0.1	0.0-1,8	0.936	0.1	0.0-1.7	0.398

(HR= Tehlike oranı, CI= Güven aralığı, DFS= Hastalıksız sağkalım, OS= Toplam sağkalım)

REFERANSLAR

1. Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S and Morris RT. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? Gynecol Oncol 2010;118(1):8-13.
2. Kim DY, Lim KT and Kwon YS. Endometrial Stromal Sarcomas: A clinico-pathological analysis of 27 patients. Pak J Med Sci. 2013;29(1):72-76.
3. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M and Mosavi A. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:50.
4. He L, Li JD, Xiong Y, Huang X, Huang L, Lin J, Zhou Y and Zheng M. Clinicopathological and molecular markers associatedwith prognosis and treatment effectiveness of endometrialstromal sarcoma: a retrospective study in China. Arch Gynecol Obstet (2014) 289:383–391.
5. Behtash N, Akhavan S, Gilani MM, Mousavi AA, Ghaemmaghami F, and Mazhari MM. Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma of Uterine: Review of 17 Cases. Acta Medica Iranica, 2011; 49(9): 619-624.
6. Yamazaki H, Todo Y, Mitsube K, Hareyama H, Shimada C, Kato H and Yamashiro K. Long-

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

term survival of patients with recurrent endometrialstromal sarcoma: a multicenter, observational study. J Gynecol Oncol, 2015, Vol. 26, No. 3:214-221.

7. Norris HJ and Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. Cancer. 1966;19:755–766.

8. Ali RH and Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. J Clin Pathol 2015;68:325–332.

9. Feng W, Malpica A, Skaland I, Gudlaugsson E, Robboy SJ, Dalen I, Hua K, Zhou X and Baak J. Can Proliferation Biomarkers Reliably Predict Recurrencein World Health Organization 2003 Defined EndometrialStromal Sarcoma, Low Grade? Plosone 2013 vol 8

10. Feeley KM, Burton JL, Wells M. A diagnosticapproach to endometrial biopsies: selected topics. Curr Diagn Pathol 2000;6(1):13-20.

11. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam E, Powell M, Ray I, Siddiqui N, Sykes P, Westermenn A and Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24: S67-72.

12. Landreat V, Paillocher N, Catala L, Foucher F, Descamps P and Leveque J. Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus: Review of 10 Cases. AnticancerResearch, 2008, 28: 2869-2874.

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Early Wound Complications And Influencing Factors For The Breast Cancer Patients After Oncoplastic Surgery

Onkoplastik Cerrahi Uygulanan Meme Kanseri Hastalarında Erken Yara Komplikasyonları Ve Etki Eden Faktörler

Gamze Kızıltan[1], Cihangir Özaslan[2], Niyazi Karaman[2], Lütfi Doğan[2]

[1]Department of Surgery, Kırıkkale Yuksek Ihtisas Hospital, Kırıkkale, Turkey
[2]Department of Surgery, Ankara Oncology Hospital, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi:07.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.85520

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış ve onkoplastik cerrahi teknikleri ile tedavi edilmiş hastalarda gelişen erken dönem yara komplikasyonları ve bu komplikasyonlara etki eden faktörler araştırılmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Superior ve inferior pedikül onkoplastik cerrahi tekniklerinden biri uygulanarak opere edilmiş 77 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait veriler ile yara komplikasyonlarının gelişip gelişmediği kayıt altına alındı.
BULGULAR: Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda ileri yaş, hipertansiyon ve doku ağırlığının yara komplikasyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Çıkarılan doku ağırlığı ve hipertansiyon bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Meme kanseri nedeni ile ameliyat edilen hastalardan oluşan serimizde minör komplikasyonlar %23.4 oranında görülmüştür.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızdaki minor komplikasyon oranı literatürde belirtilmiş komplikasyon oranları ile uyumludur. Hasta yaşı, yara iyileşmesini etkileyen komorbid hastalıklar ve çıkarılan doku hacmi arttıkça komplikasyon oranlarının arttığı bilinmektedir. İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığı komplikasyonları arttıran bir faktör olmakla birlikte ameliyat için kontrendikasyon teşkil etmez.Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler de onkoplastik meme cerrahisinin, meme kanseri olan hastalarda klasik meme koruyucu cerrahi tekniklerinden daha geniş eksizyon imkanı sağladığı ve komplikasyon oranlarını arttırmadan güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler: meme kanseri, onkoplastik meme cerrahisi, yara komplikasyonları

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, early wound complications and factors affecting these complications were investigated in patients diagnosed with breast cancer and treated with oncoplastic surgery techniques.
METHODS: The data of 77 patients who underwent surgery with superior or inferior pedicle oncoplastic breast surgery techniques were retrospectively analyzed. The patients' data and the information about wound complications were recorded.
RESULTS: As a result of statistical evaluations, it was determined that age, hypertension and removed tissue weight increased the risk of wound complications. The removed tissue weight and hypertension were found to be independent risk factors. In our series, our minor complication rate is 23.4%.
DISCUSSION and CONCLUSION: Minor complication rate of our series is similar with the literature. It is known that the complication rates increases with patient age, comorbid diseases and the amount of removed tissue volume. Age and the presence of comorbid diseases are some of the factors that increase complications, but not a contraindication for the surgery. The data obtained from our study showed that; since oncoplastic breast surgery provides wider excision than classical breast-conserving surgical techniques, it can be used safely without increasing complication rates in the patients.
Keywords: Breast cancer, oncoplastic breast surgery, wound complications

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Breast-conserving surgery (BCS), which is becoming widespread all over the world, is safe and effective for improving aesthetic outcomes and broadening the indication for BCS surgery towards larger tumors (1). The percentage of deformities requiring surgical correction, after standard BCS techniques and radiotherapy were found as 30% (2). These results not only make BCS deviate from its goal but also limits the application of this technique. Poor cosmetic results and development of asymmetry are frequently observed, especially in large breasts and when large tissues are removed with BCS. Radiotherapy after BCS in ptotic breasts becomes more difficult, and BCS may be contraindicated because of the inability to obtain an equal dose in these patients (3).

Oncoplastic surgical techniques allow wider surgical excision especially in cases with macromastia and ptosis and make breast cancer treatment possible with aesthetic satisfaction (4). Besides, patients with macromastia and breast cancer may also eliminate the complaints such as back, neck and shoulder pain due to macromastia.

The most common early wound complications reported after reduction mammoplasty are hematoma, seroma, wound dehiscence, more rarely NAC necrosis and flap necrosis.

The complication rates in literature and classification of surgical complications are very highly variable. Patient age and comorbid diseases are some factors that affects wound healing and increase complications in general. High complication rates may cause adjuvant treatment delays in breast cancer patients.

In this study, we evaluated the early wound complications and the factors affecting these complications among the patients who diagnosed with breast cancer and treated with oncoplastic surgical techniques.

MATERIALS and METHODS

Data of 77 patients, who treated using superior or inferior oncoplastic breast-conserving surgery (OBCS) techniques in our clinic between April 2007-December 2011 with breast cancer were analyzed retrospectively. Patients treated with other oncoplastic methods were not included in this study. Patients with systemic metastases and patients who had OBCS after neoadjuvant chemotherapy were also excluded.

The inferior pedicle technique was preferred primarily for the tumors located in the lateral and medial areas of the breast and also for the tumors located above the nipple areola complex (NAC). The superior pedicle technique was preferred for the tumors located in the lower pole of the breast. The incision scar of the previous diagnostic biopsy was within the excision limits. Resection was performed according to oncological principles. In order to facilitate the planning of postoperative radiotherapy, the tumor localization was marked with titanium clips. A separate axillary incision was used for both SLNB and axillary dissection.

Operations to achieve contralateral breast symmetrization were performed based on patients' decision. Symmetrization procedures were performed at the same session using the same surgical technique.

Wound complications were evaluated in two groups as early and late. Wound dehiscence, areola necrosis, seroma, wound infection and hematoma development were evaluated as early complications.

All patients were called for follow-ups in every months of the first three months. Demographic data (age, sex, BMI(body mass index), comorbidities, tumor type, TNM stage, tumor localization) and surgical data (specimen weight, applied surgical technique) were recorded.

The data were recorded using SPSS version 15.0. For statistical analysis, NCSS (Number Cruncher Statistical System) &PASS (Power Analysis and Sample Size) Statistical Software (Utah, USA) were used. In the evaluation of the study data, Mann Whitney U test was utilized to compare quantitative data, as well as the descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio). Pearson Chi-square test, Fisher's Exact test, Yates Continuity Correction test and ODDS ratios were used to compare qualitative data. Backward Stepwise Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting early complications. The level of significance was evaluated as $p<0.05$.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS

Age of the patients varies between 28 and 71, and the mean age was determined as 51,69 ± 9.42 years. 41.6% (n = 32) of the cases were under the age of fifty years, and 58.4% (n = 45) were over fifty years of age. The tissue weights were varied between 100 and 1400 grams, with an average of 623.05 ± 338.40 g.

Table 1: Demographic data

		Min-Max	**median ±SD**
Age		28-71	51,69±9,42
Specimen Weight (gr)		100-1400	623,05±338,40
		n	**%**
Age	<50	32	41,6
	>50	45	58,4
COPD		5	6,5
DM		11	14,3
HT		22	28,6
Obesity		19	24,7
Smoker		21	27,3
SIDE	**Bilateral**	46	59,7
	Right	14	18,2
	Left	17	22,1
Surgical Technique	**İnferior pedicule**	57	74,0
	Superior pedicule	20	26,0
Specimen Weight (gr)	**<500**	30	39,0
	500-1000	32	41,6
	>1000	15	19,5

It is seen that 6.5% of cases (n = 5) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 14.3% (n = 11) had diabetes mellitus (DM), 28.6% (n = 22) had hypertension(HT), 24.7% (n = 19) had obesity and 27.3% (n = 21) of them were smokers. Patients with BMI 30 and above were defined as obese.

Inferior pedicle was used in 57 (74%) patients, and superior pedicle technique was used in 20 (26%) patients. Symmetrisation was performed with 46 patients (59.7%).

Wound complications during the early period were observed in 18 patients (23.4%). In particular 16.9% of patients (n =13) exhibited wound dehiscence, 3.9% (n = 3) of them exhibited infection and 2.6% (n = 2) had hematoma. Patients with wound infection were treated with oral antibiotics. 4 of 13 patients who developed wound dehiscence treated with primary suture and nine patients showed improvement after medical dressing.

Specimen weights were under 500 grams in 39% of the cases (n = 30), 41.6% (n = 32) were between 500 and 1000 grams, and 19.5% (n = 15) were more than 1000 grams.

In the postoperative period, it is seen that 75.3% of cases (n = 58) were administered with adjuvant chemotherapy and hormonal therapy. The average time it takes for patients to begin adjuvant treatment was determined as 19 days (min: 11 days – max: 27 days).

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed for 88.3% of the patients (n = 68). Concurrent axillary dissection was included in the procedure for 31.2% of the patients (n = 24).

According to the pathology reports of the patients; 7.8% of cases (n = 6) were Tis, 29.9% (n = 23) were T1, 53.2% (n = 41) were T2 and 9.1% (n = 7) were T3 tumors. Also according to the status of axilla; 67.5% of cases (n = 52) were N0, % 24.7 (n = 19) were N1, 3.9% (n = 3) were N2 and the 3.9% (n = 3) were N3.

When cases evaluated by age, a statistically significant difference ($p<0,05$) is determined between age groups. The rate of complications for the patients older than 50 was higher. When we calculated odds ratios by age, it was found as 4.833 (95% CI: 1,265-18,469), and these data shows that risk of early complications in patients over 50 is 4.83 times higher.

The rates of COPD, DM, obesity, and smoking did not cause any statistically significant difference with regard to early stage complication. The incidence of early-stage wound complications is significantly higher in hypertensive patients. The ratio of ODDS in accord with HT was determined as 4,896 (95% CI: 1,589-15,084). Accordingly, the risk of developing early-stage complications in hypertensive patients found 4.89 times higher (Table – 2).

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

When the early stage complication rates of patients who had SLNB evaluated, a statistically significant difference was not found ($p > 0.05$). Similarly, patients who had axillary dissection showed no increase of early stage complication rates ($p > 0.05$).

No statistically significant difference was found between surgical methods applied ($p > 0.05$). It has been shown that the rate of early-stage complication development has not increased in patients undergoing bilateral reduction mammoplasty ($p > 0.05$).

Statistically, a significant difference was found between the weights of the tissues removed from the cases according to the early complication ($p < 0.01$). The weight of tissue removed in patients showing early complication was significantly lower than those without early complication. The early complication rate was significantly lower for the patients whose removed tissue weight was below 500 grams ($p < 0.05$) (Table – 3).

Table 2: Comorbidities – Complication rate

	Early complication		
	No (n=59) n (%)	**Yes (n=18) n(%)**	**p**
COPD	3 (%5,1)	2 (%11,1)	***0,332***
Diabetes Mellitus	6 (%10,2)	5 (%27,8)	***0,116***
+Hypertension	12 (%20,3)	10 (%55,6)	***0,009*****
Obesity	14 (%23,7)	5 (%27,8)	***0,760***
Smoker	14 (%23,7)	7 (%38,9)	***0,235***

Fisher's Exact Test + *Yates Continuity Correction* *p<0,05 **p<0,01

Table 3: Early Complication – Specimen Weight

Complication					
	No (n=59)		**Yes (n=18)**		**+p**
	Mean±SD	**Median**	**Mean±SD**		**Median**
Specimen Weight (gr)	823,89±291,13	765	561,78±329,96	500	***0,003*****
	n (%)		**n (%)**		**++p**
Specimen Weight (gr)					
< 500	28 (%47,5)		2 (%11,1)		
500-1000	22 (%37,3)		10 (%55,6)		***0,017****
> 1000	9 (%15,3)		6 (%33,3)		

+*Mann Whitney U Test* ++*Pearson Ki-kare Test* *p<0,05 **p<0,01

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table – 4: Logistic regression analysis of the factors effecting complication rates

		p	Odds	%95 CI Lower	Upper
Age ≥ 50		***0,183***	2,780	0,618	12,502
DM		***0,784***	1,249	0,255	6,131
HT		***0,046****	3,358	1,024	11,010
Specimen weight	**< 500**	***0,113***			
	500-1000	***0,082***	4,421	0,826	23,653
	> 1000	***0,040****	6,759	1,091	41,860

When we evaluated the effects of DM, HT and weight of removed tissue with the early complications by using Backward Stepwise Logistic regression analysis; it is seen that the model is descriptive and meaningful and its coefficient of determination proved to be at high levels (76.6%). In the model, HT and tissue weight were determined as independent risk factors; and it is seen that the effect of ODDS ratio of HT on early complications has 3,358 times (%95 CI:1,02-11,01) and tissue weight above 1000 g has the ODDS value of 6.759 (95% CI: 1.09-41,86) times higher. Accordingly, the risk of early complication increases with the weight of removed tissue (Table – 4).

DISCUSSION

The number of patients in studies, that investigate wound complications in reduction mammoplasty performed in breast cancer, are relatively low. Eight minor complications and no major complications were identified, in the study of Spear et al. which had performed 22 breast reduction surgeries of breast cancer patients (5). In the same study; during two-year follow-up, no local recurrences, no delays in adjuvant radiotherapy and chemotherapy were reported. In Thornton's series consisting of 6 patients, no complications have developed, and no adjuvant therapy delays were reported (6).

Series which reports the results of surgeries performed for macromastia are larger. For example, in the study of Grant et al., consisting of 444 benign patients, the minor complication rate is 14% (7). The main complications were nipple necrosis in 2 patients and pulmonary embolism in 1 patient.

The complication rates reported in the literature vary between 10 to 91% in the reduction mammoplasty operations performed for both malignant and benign reasons (8-13). A recent systematic review of OBCS reported postoperative complications occurred in 14.3% of patients, including liponecrosis 3.3%, skin necrosis 0.5%, hematoma 2.5%, seroma 1.0%, delayed wound healing 2.2%, nipple necrosis 0.4% and/or infection 1.9% (14). Reporting and classification of surgical complications are very highly variable.

High complication rates may cause adjuvant treatment delays in breast cancer patients. In studies that specify delays in adjuvant therapy, delay rates vary between 1.9% and 6% (15-18). When the patients included in our study were examined, none of the patients showed any delay in their

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

treatment. The average time to start adjuvant treatment was 19 days. Current guidelines recommend that adjuvant treatment should be commenced as soon as clinically possible within 31 days of completion of surgery (19).

Seroma is the most common complication after mastectomy. Dead space forming after removing a large tissue is the mechanism most commonly accused in the seroma pathophysiology. After reduction mammaplasty techniques, in which a fairly wide tissue is removed, the seroma occurance rates are usually acceptable.

Hematoma, deemed as one of the most common wound complications in a similar manner to seroma, can easily be prevented with the appropriate hemostasis. Besides, the preoperative bleeding parameters must most certainly be checked, medications effecting bleeding should be discontinued. Infection is another complication which can be prevented by providing appropriate sterilization conditions before and during the operation.

Wound dehiscence occurs most frequently in T junction regions. Frequent stitches and the tension of tissues may be the reasons of wound dehiscence. Another cause of wound dehiscence and delayed wound healing may be superficial infections that are not recognized. The most common minor complication has been determined to be wound dehiscence at the T junction region, especially for the patients that the inferior pedicle technique was performed (20,21). It was reported in the study of Shah et al. which evaluate the wound dehiscence in patients who had undergone reduction mammoplasty, that smoking and comorbid diseases increase the rate of wound dehiscence (22).

Nipple necrosis is the most severe wound complication seen after OBCS. Mostly technical factors are responsible such as the width of the base of pedicle, enough tissue left behind areola, distance between sternal notch or clavicle and areola (23). In our study, no patient developed flap and NAC necrosis.

Our early complication rate was found to be 23.4%. As the patient age, the number of comorbid diseases that affect wound healing and removed tissue volume increases, complication rates are known to increase as well. Advanced age was defined as an independent risk factor known to delay in wound healing (24). In their study evaluating factors affecting wound healing in patients with breast cancer, Ruvalcaba-Limon et al. have determined that age (> 50y) is an independent factor increasing the risk of wound complications (25). In our study, 50 years and older patients seen in early complication rates to be high.

Similarly, the HT is known to negatively affect wound healing. We also study the incidence of HT in patients with early complications seen significantly higher.

DM and chronic lung diseases negatively affect healing of the wound by causing peripheral circulation disorders, like HT. In our study, the rate of early wound complications in patients with these risk factors was higher than the patients without such comorbidities however no statistically significant difference was not found between these two groups.

In many studies, obesity and high BMI was found to be as complication rate increasing factors in mammoplasty surgery. Gamboa-Bobadilla et al. have determined wound complication rates after mammoplasty to be 21% with overweight patients, 43% with obese patients and 71% with morbidly obese patients (26). Obese patients have more breast volume; therefore, as more breast tissue is removed, it is known to increase the rate of complications (27-29). It is known that vascular perfusion of obese patients is insufficient. This may explain wound dehiscence. Fat necrosis, which is common in obese patients, can also be associated with increased seroma ratios. In our study, patients have an average BMI of 24 ± 3, and only 24.7% of them are evaluated as obese. In the studies which reduction mammoplasty is performed for macromastia, the average BMI is 27 or higher (29).

The most commonly used breast reduction technique for both malignant and benign patients is inferior pedicle technique. Mandrekas et al. (30) have evaluated in their series, the complications on 371 patient, who had this technique applied and total complication rate was found to be 11.4%. In this series, the most common wound complication was specified as wound dehiscence experiencing this problem have been pointed at the T zone area. Besides this

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

inferior pedicle technique has the most satisfying cosmetic results. We also used the inferior pedicle technique more often. Considering that most breast tumors occur in the upper outer quadrant, the inferior pedicle technique is an appropriate approach for many breast tumors. In our study, we compared patient groups who had surgeries with two different OBCS techniques. There was no statistically significant difference in wound complications between these two techniques.

In our study, the patients were divided into three groups as <500g, 500-1000g,> 1000g according to the removed tissue weight. Wound complications were found to be significantly less in the group that underwent tissue removal under 500g. Some studies show that the complication rates increase with excised tissue weight; which is similar with our findings (31).

CONCLUSIONS

In the treatment of breast cancer, OBCS techniques have been preferred more and more with the disappearance of concerns about BCS. Oncoplastic surgery allows for wider excision of breast tumors without compromising good cosmetic results.

Rates of complications, which may arise as a result of many surgical techniques that may be used for breast cancer treatment, can be minimized with detailed preoperative evaluation, a careful surgical technique. Surgical wound complications can be affected by the factors related to the patient, besides the surgical techniques. Therefore, during preoperative evaluation; conditions which may affect wound healing in postoperative period such as obesity, DM, smoking, chronic lung disease and HT should be investigated.

While a consensus was not achieved on this subject (1), OBCS techniques can safely be used without increasing the complication rates.

REFERANSLAR

1. Weber WP, Soysal SD, El-Tamer M, et al. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast concerving surgery. Breast Cancer Res Treat. 2017;165. 139-149.
2. Clough KB. Cosmetic Sequela After Conservative Treatment For Breast Cancer: Classification And Results Of Surgical Correction. Ann Plast Surg (1998); 41:471-481.
3. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, et al. Oncoplastic breast surgery – A Guide To Good Practice. EJSO (2007); 33: 1-23.
4. MG Berry. Oncoplastic Breast Surgery: A Review And Systematic Approach. J Plast Reconst Aest Surg (2010) 63, 1233-1243.
5. Spear SL, Pelletiere CV, Wolfe AJ, Tsangaris TN, Pennanen MF. Experience with Reduction Mammaplasty Combined with Breast Conservation Therapy in the Treatment of Breast Cancer. Plast Reconstr Surg. (2003); 111: 1102–1109.
6. Thornton BP, Stewart DH, McGrath PC, Pu LL. Breast Reduction as an Alternative Treatment Option for Early Breast Cancer in Women with Macromastia. *Ann Plast Surg*. (2006); 56: 26–30.
7. Grant SW, Andrew JL, David A, Elliot M. Outpatient Reduction Mammaplasty: An Eleven Year Experience. Aesth Surg J. (2008); 28: 171-179.
8. J.McIntosh, J.M. O'Donoghue. Therapeutic Mammaplasty – A Systematic Review of the Evidence. ESJO. (2012); 38: 196 – 202.
9. CampbellEJ, RomicsL.Oncological safety and cosm etic outcomes in oncoplastic breast conservation sur gery, a review of the best level of evidence literature. Breast Cancer (Dove Med Press). 2017; 9: 521-530.
10. Mattingly AE, Ma Z, Smith PD, et al. CME Article: Early Postoperative Complications after Oncoplastic Reduction. South. Med. J. 2017;110. 660-666.
11. EmirogluM, SertI, KaraaliC, AksoySO, UgurluL, A ydınC.The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery inpatientswithlocallyadvanced breast cancer.Breast Cancer. 2016;23:463-70.
12. Emiroglu M, Salimoglu S, Karaali C, et al. Oncoplastic reduction mammoplasty for breast cancer in women with macromastia: Oncological long-term outcomes. Asian J Surg. 2017;40:41-47.
13. GulcelikMA, DoganL, CamlibelM,etal.Early compli cations ofa reduction mammoplasty technique inthe t reatment of macromastia with or without breast cancer. Clin Breast Cancer. 2011;11:395-9.
14. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Ann Surg Oncol. 2016;23:3247-58.
15. Fitoussi AD, Berry MG, Fama F et al. Oncoplastic Breast Surgery for Cancer: Analysis of 540 Consequtive Cases [outcomes article]. Plast Reconstr Surg (2010); 125: 454-462.
16. Clough KB, van la Parra RFD, Thygesen HH, et al. Long-term Results After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer: A 10-year Follow-up. Ann Surg. 2018;268:165-171.
17. MeretojaTJ, SvarvarC, JahkolaTA.Outcome of onco plastic breast surgery in 90 prospective patients. Am J Surg. 2010;200:224-8.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

18. Nos C, Fitoussi A, Bourgeois D, Fourquet A, Salmon RJ, Clough KB. Conservative Treatment of Lower Pole Breast Cancers by Bilateral Mammaplasty and Radiotherapy. Eur J Surg Oncol (1998); 24: 508-514.
19. National Institute for Health and Care Excellence, "Nice 2009 Cg80". Available from: https://www.nice.org.uk/guidence/cg80>.
20. Mandrekas AD, Zambacoa GJ, Anastasopoulos A, Hapsas DA. Reduction Mammaplasty With the Inferior Pedicle Technique: Early and Late Complications in 371 Patients. Br J Plast Surg (1996), 49: 442-446.
21. Stevens WG, Gear AJ, Stroker DA, Hirsch EM, Cohen R, Spring M. Outpatient Reduction Mammaplasty: An Eleven Year Experience. Aest Surg J (2008), 28: 171-179.
22. Shah R, Al-Ajam Y, Stott D, Kang N. Obesity in Mammaplasty: A Study of Complications Following Breast Reduction. J Plast Recons Aest Surg (2011); 64: 508-514.
23. Setälä L, Papp A, Joukainen S, et al. Obesity and Complications in Breast Reduction Surgery: Are Restrictions Justified J Plast Reconstr Aesthet Surg. (2009); 62: 195- 199.
24. Gurtner GC, Wong VW. Wound Healing:Normal and Abnormal. Galiano RD, Mustoe TA. Wound Care In: Thorne CH ed. Grabb&Smith's Plastic Surgery, (7th ed). Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins;2014:13-19.
25. Ruvalcaba-Limon E, Robles-Vidal C, Poitevin-Chacon A, Chavez- MacGregor M. Complications After Breast Cancer Surgery in Patients Treated With Concomitant Preoperative Chemoradiation. Breast Cancer Research and Treatment (2006), 95: 147-152.
26. Gamboa-Bobadilla GM, Killingsworth C. Large-Volume Reduction Mammaplasty:The Effect Of Body Mass Index On Postoperative Complications. Ann Plast Surg (2007); 58:246-249.
27. Zubowski R, Zins JE, Foray-Kaplon A, et al. Relationship of Obesity and Specimen Weight to Complications in Reduction Mammaplasty. Plast Reconstr Surg (2000); 106: 998-1003.
28. Cunningham BL, Gear AJ, Kerrigan CL, Collins ED. Analysis Of Breast Reduction Complications Derived From The BRAVO Study. Plast Reconstr Surg. (2005) May; 115: 1597-1604.
29. Nelson JA, Fischer JP, Chung CU, et al. Obesity and early complications following reduction mammaplasty: an analysis of 4545 patients from the 2005-2011 NSQIP datasets. J Plast Surg Hand Surg. 2014;48:334-9.
30. Mandrekas AD, Zambacoa GJ, Anastasopoulos A, Hapsas DA. Reduction Mammaplasty With the Inferior Pedicle Technique: Early and Late Complications in 371 Patients. Br J Plast Surg (1996), 49:442-446.
31. Anzarut A, Edwards DC, Calder K, Guenther CR, Tsuyuki R. Superior Pedicle Breast Reduction Techniques Increase The Risk Of Postoperative Drainage. Ann Plast Surg (2008), 60: 367-371.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Our Preference for Central Venous Intervention in Patients with Haematologic Malignancies Following Intensive Care Unit

Yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensi hastalarında santral venöz girişim bölgesi tercihlerimiz

Süheyla Ünver, Arif Timuroğlu, Saadet Menteş, Sinem Gevenkiriş, Tuğba Aşkın

Doktor Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi:20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.28247

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanser hastalarında damar yolu erişimi hayati önem taşıyan bir konudur. Özellikle santral venöz basınç monitorizasyonu, intravenöz kemoterapi, çoklu antimikrobiyal tedavi, laboratuvar inceleme için kan örneği alma, uzun süreli beslenme, kan ve kan ürünü transfüzyonu gibi işlemlere kolaylık sağlaması sebebiyle sıklıkla ihtiyaç duyulur. Ancak bu grup hastalarda santral venöz kateterizasyon girişimi ciddi komplikasyon riski içerir. Kateter ilişkili enfeksiyonlar ve kanama problemleri bu grup hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Santral venöz kateter uygulama bölgesine karar vermek ve yönetmek hematolojik malignensili hastalar için önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada son bir yıl içinde anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensili hastalardaki santral venöz kateter girişimlerimizi uygulama bölgesi tercihimiz ve ortaya çıkan komplikasyon oranları açısından retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bir yıl içerisinde yoğun bakımda santral ven kateteri yerleştirilmiş hematolojik malignensi olan 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar girişim yeri, kanama, kateter enfeksiyonu ve kateterin kalış günü açısından incelendi. Veriler bir kişisel bilgisayarda SPSS 24.0 versiyon ile frekans, çapraz tablolar, mann whitney-u analizleri ile değerlendirildi.

BULGULAR: Takılan kateterlerin 16 tanesinin internal juguler ven/subklaviyen ven (%40), 24 tanesinin ise femoral ven (%60) olarak tercih edildiği tespit edildi. Takılan kateterlerin üç tanesindeki üreme kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edildi, bu kateterlerin yerleşim yeri femoral dışı girişimdi. Femoral dışı girişim yapılan bir hastada kanama komplikasyonu görüldü. Femoral kateterlerin ortalama kalış süresi 5,8 gün internal juguler ven/subklaviyen venden yerleştirilen kateterlerin ortalama kalış süresi 9,3 gün olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hematolojik maligniteli ve yoğun bakım endikasyonu olmuş hastalarda, gerekli asepsi kurallarına uyulduğunda femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından da güvenle tercih edilebileceğini, hemostaz açısından uygun koşullar oluştuğunda subklaviyen veya internal juguler vene geçilmesini tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kateterizasyon, santral venöz, kateter ilişkili enfeksiyonlar, hematolojik malignensiler

ABSTRACT

INTRODUCTION: Intravenous access in cancer patients is a matter of vital importance. In particular, central venous pressure monitoring, intravenous chemotherapy, multiple antimicrobial treatment, laboratory review of blood sample, long-term nutrition, blood and blood product transfusion as a convenience for such operations are often needed. However, in this group of patients, the central venous catheterization attempt involves a serious complication risk. Catheter-related infections and bleeding problems are a major problem in this group of patients. The decision and management of the central venous catheter is important for patients with haematological malignancies. In this study, we aimed to investigate the use of Central venous catheter interventions in hematologic malignancies patients who have followed anaesthesia intensive care unit in the last year and retrospectively in terms of the complication rate of our choice in the region.

METHODS: In one year, 40 patients with haematological malignancies with a central venous catheter were retrospectively evaluated. The patients were examined in terms of location, bleeding, catheter infection and the day of the catheterization. The data were analysed with SPSS 24.0 version on a personal computer.

RESULTS: 16 of the implanted catheters were preferred as internal jugular vein/subclavian vein (40%) and 24 as femoral vein (60%). Three of the implanted catheters were associated with catheter infection, the placement of these catheters was a non-femoral attempt. A patient with a non-femoral procedure had bleeding complication.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The mean duration of the femoral catheters was 5.8 days and the mean duration of the catheters placed from the internal jugular vein/subclavian vein was 9.3 days.
DISCUSSION and CONCLUSION: In patients with hematologic malignancy and intensive care indications, we recommend that femoral catheterization be safely chosen in terms of infection if the required asepsis rules are followed, and subclavian or internal juguler vene should be recommended when appropriate conditions are established for haemostasis.
Keywords: Catheterization, Central Venous, catheter related infections, haematologic malignancies.

GİRİŞ

Kanser hastalarında damar yolu erişimi hayati önem taşıyan bir konudur. Santral venöz kateter hematoloji ve onkoloji hastalarının yoğun bakım tedavisinde de önemli yer tutmaktadır. Özellikle santral venöz basınç monitorizasyonu, intravenöz kemoterapi, çoklu antimikrobiyal tedavi, laboratuvar inceleme için kan örneği alma, uzun süreli beslenme, kan ve kan ürünü transfüzyonu gibi işlemlere kolaylık sağlaması sebebiyle sıklıkla ihtiyaç duyulur (1). Ancak bu grup hastalarda santral venöz kateterizasyon girişimi ciddi komplikasyon riski içerir. Uygulanan tedaviler ve hastalığın doğal seyri gereği sıklıkla anemi, trombositopeni, koagülopati ve nötropeni görülmektedir. Kanama girişimin en öncelikli komplikasyonudur. Kateter girişim yerinden sızıntı ve cilt altı kanama şeklinde hafif ve önemsiz olabileceği gibi hemomediastinum veya hemotoraks gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddi de olabilir. Bir diğer sorun da kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Santral venöz kateter uygulama bölgesine karar vermek ve yönetmek hematolojik malignensili hastalar için önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada son bir yıl içinde anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensili hastalardaki santral venöz kateter girişimlerimizi uygulama bölgesi tercihimiz ve ortaya çıkan komplikasyon oranları açısından retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Ocak 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında yoğun bakımda santral ven kateteri yerleştirilmiş hematolojik malignensi olan 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar demografik veriler, girişim yeri, kanama, kateter enfeksiyonu ve kateterin kalış günü açısından incelendi. Kliniğimiz protokolü gereği olarak tüm invaziv işlemler bir uzman doktor veya uzman doktor eşliğinde bir araştırma görevlisi tarafından gerçekleştirildi. Kateterler Seldinger yöntemi ile maksimum sterilizasyon kurallarına uyularak, steril eldiven önlük, bone maske eşliğinde yerleştirildi. Kanama komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla hastaların girişim öncesi trombosit sayısı, INR değeri ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kaydedildi. Kateter malpozisyonu akciğer grafilerinden, komplikasyonlar klinik seyirlerden kontrol edildi. Ateşi çıkan her hastanın kateter ve perifer kan kültürü eş zamanlı olarak alındı. Kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilen vakalar enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları ile tespit edildi. Kateter enfeksiyonu olarak kabul edilenler gerekli kan ürünü replasmanı yapılarak çekildi. Veriler bir kişisel bilgisayarda SPSS 24.0 versiyon ile frekans, çapraz tablolar, mann whitney-u analizleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

İncelenen olguların yaş ortalaması 56 (± 16) yıl, hastaların 18'i kadın, 22'si erkek idi. Hastaların ortalama trombosit sayısı 55.000 (± 49.000) /mm^3, INR 1.50 (± 0.57), aPTT 32 saniye (± 8.9), fibrinojen 346 (± 151) mg/dL idi (Tablo 1). Takılan kateterlerin 16 tanesinin internal juguler ven/subklaviyen ven (İJV/SCV) (%40), 24 tanesinin ise femoral ven (%60) olarak tercih edildiği tespit edildi. Takılan kateterlerin üç tanesindeki üreme kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edildi,

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

bu kateterlerin yerleşim yeri İJV/SCV idi (Tablo 2). Femoral kateterizasyon yapılan hastaların ortalama trombosit sayısı 41.000/mm^3 iken, femoral dışı kateterizasyon yapılan hastaların trombosit sayısı 75.000/mm^3 olduğu tespit edildi. İJV girişim yapılan 39.000 /mm^3 trombosit sayılı bir hastada ultrason eşliğinde uygulanan girişim sonrası hematom gözlemlendi. Hiçbir hastada hemopnömotoraks ya da kateter malpozisyonu görülmedi.

TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda santral venöz girişimlerin iki önemli sorunu vardır. Birinci sorun bu grup hastaların koagülopati sorunu olmasıdır. Hemostaz bozukluklarına yol açan sebepler aynı zamanda ciddi immunsupreyona da neden olmaktadır. Bu da hematolojik maligniteli hastalarda santral venöz girişimlerin ikinci büyük sorunu olan kateter ilişkili enfeksiyon kontrolünü zorlaştırmaktadır.

Tecrübeli ellerde geçici santral venöz kateter yerleştirilmesi hemostaz sorunu olan hastalarda bile güvenli bir yöntem olup, kanama komplikasyonu düşüktür (2). Ancak yine de kanama komplikasyonu birçok çalışmalarda %3–20 düzeylerindedir (3). Kanama ve hematom ile ilişki en önemli klinik faktör düşük trombosit düzeyidir. Hatta hemostaz problemi olan hastalarda kanama komplikasyonu ile ilişkili tek klinik faktörün trombositopeni olduğunu bildiren araştırmacılar mevcuttur. Doerfler, santral venöz kateter yerleştirilen ve minör kanama komplikasyonu gelişen hastaların trombosit değerlerinin 6000–37000 /mm^3 (ortalama 22000 /mm^3) arasında olduğunu bildirmiştir (4). Birden fazla girişim, girişimin İJV yoluyla olması, başarısız kateterizasyon, yüksek INR değeri, düşük trombosit değeri de hematom ve kanama için predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (3). Hematolojik malignitesi olup yoğun bakıma kabul edilen hastalarda kemik iliği depresyonu nedeni ile hemostaz problemleri ön plandadır. Bu da santral venöz yol için tercih edilecek bölgeyi zorlaştırmaktadır. Biz de geçmiş tecrübelerimizdeki tercihlerimize baktığımızda femoral kateter tercih oranımızın %60 olduğunu gördük. Bir hastamızda girişim yeri olarak femoral dışı yol tercih etmemize ve girişimin ultrason eşliğinde gerçekleştirilmesine rağmen hematom oluştu. Bu hastanın trombosit sayısı 39000 mm^3 idi. Takiplerinde hematom rezorbe olarak dağıldı.
Santral venöz kateterler ile ilgili ikinci önemli çekince de kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Hematolojik malignensili hastalarda yapılan santral venöz kateterizasyon işlemleri, kullanılan kemoterapotikler ve hatta beraberinde steroid tedavisinin de olması nedeniyle artmış kateter enfeksiyon oranlarına neden olabilir.

Kateter ilişkili enfeksiyonlar incelendiğinde femoral venöz kateterizasyona bağlı artmış enfeksiyon hızları, femoral dışı girişime oranla daha yüksek kabul edilmesine rağmen, femoral girişimin bu açıdan yüksek riske sahip olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Paul E. Marik ve ark.'ın yaptığı bir meta analizde internal juguler, subklaviyen ve femoral venöz girişimler incelenmiş ve kateter ilişkili enfeksiyon hızları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da kateter ilişkili enfeksiyon kabul edilen vakaların tamamı femoral dışı girişim neticesinde gerçekleşmiştir. Ancak oluşan kateter enfeksiyonlarının femoral dışı girişim bölgesinde gerçekleşmesine sebep olarak, yerleştirdiğimiz femoral kateterlerin kalış süresinin diğer gruba göre daha kısa olması da olabileceğini düşünmekteyiz. Girişim esnasında steril örtü, önlük, maske, eldiven kullanımının artması, el hijyenine dikkat edilmesi, cilt dezenfeksiyonu için klorheksidin kullanımı, ultrason rehberliğinde işlem yapılması sonucunda kateter ilişkili enfeksiyon hızı yıllar içerisinde giderek azalmaktadır (6). Galler Sağlık Hizmetleri İlişkili Enfeksiyon Programı da girişim yerleri

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

arasında enfeksiyon hızı açısından anlamlı fark olmadığını belirtmektedir (7). Biz, femoral santral venöz kateteri ortalama 5,8 gün hastada kullandığımızı gördük. Hastanın hemostaz verileri düzeldiği zaman, hala kateterizasyon ihtiyacı mevcut ise femoral dışı santral kateterizasyona geçtik.

Yoğun bakım ünitesinde santral venöz kateterizasyon endikasyonu olduğunda oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak ve hasta için en doğru yeri seçmek zor bir karar olmakla beraber hematolojik maligniteli hastalarda çok daha önemlidir. Biz de klinik deneyimlerimizle geçmişte yaptığımız tercihlerimize baktığımızda hematolojik maligniteli hastalarda femoral kateterizasyonu daha sıklıkla tercih ettiğimizi gördük ancak femoral venöz kateteri femoral dışı kateterlere göre daha kısa süre tuttuğumuzu gördük. Güncel literatürde femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından güvenli olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.

Sonuç olarak biz; hematolojik maligniteli ve yoğun bakım endikasyonu olmuş hastalarda, gerekli asepsi kurallarına uyulduğunda femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından da güvenle tercih edilebileceğini, hemostaz açısından uygun koşullar oluştuğunda subklaviyen veya internal juguler vene geçilmesini tavsiye ediyoruz.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları

	İJV/SC*	Femoral	p
Yaş (yıl)	50,0 (±18,3)	59,9 (±13,6)	0,06
Cinsiyet (n) (E/K)	(8) / (8)	(14) / (10)	0,62
Trombosit (mm^3)	75810 (±55443)	41170 (±41442)	0,03
INR†	1,31 (±0,20)	1,62 (±0,69)	0,99
Fibrinojen (mg/dL)	306 (±115)	373 (±168)	0,18
aPTT‡ (saniye)	29 (±7)	35 (±9)	0,049

p<0,05 anlamlı kabul edildi. n; hasta sayısı olarak verildi, veriler ortalama değerlerdir, parantez içerisindeki veriler (±) standart sapma değerleridir.

* İnternal juguler ven/subklaviyen ven
† İnternational normalized ratio
‡ Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. Komplikasyonlar ve kateter kalış süresi

	IJV/SC[1]	Femoral	p
Kanama komplikasyonu (n)	1	-	0,40
Kateter enfeksiyonu (n)	3	-	0,06
Kateter kalış süresi, gün	9,3 (2-28)	5,8 (2-14)	0,03

p<0,05 anlamlı kabul edildi. n; hasta sayısı olarak verildi, parantez içerisindeki veriler minimum-maksimum değerlerdir
[1]İnternal juguler ven/subklaviyen ven

REFERANSLAR

1. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. Cancer 1997; 79: 1635-45
2. Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous catheterization in patients with coagulopathy. Arch Surg 1992;127(3):273-275.
3. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy-a prospective audit. Intensive Care Med 1999;25:481-48
4. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. Chest 1996;110(1):185-188
5. Paul E. Marik, Mark Flemmer, Wendy Harrison, The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: A systematic review of the literature and meta-analysis. Crit Care Med. 2012 Aug;40(8):2479-85
6. O'GradyAlexander, Burns LA et al: CDC Guidelines for the Prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html 2011 Accessed September 29, 2011.
7. Welsh Healthcare Associate Infection Programme Critical care annual report. 01/09/2018.http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/WHAIPDocs.nsf/3dc04669c9e1eaa880257062003b246b/e4ff93f1d0620dbc80257bc9003cffe5/$FILE/All%20Wales%20Critical%20Care%20CVC%20&%20VAP%20Report%202012.pdf

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Analyze of Physical Activity and Quality of Life on Breast Cancer Patients with Bone Metastases

Kemik Metastazı Olan Meme Kanserli Hastalarda Fiziksel Aktivite Düzeyi Ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Ahmet Yıldırım[1], Mehmet Ali Eryılmaz[2]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:07/10/2018 Dergiye Kabul Tarihi:02/12/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.00922

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, halen kadınlarda dünyada en sık görülen kanser tipi olup; yine gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler yanında, kanserli hastalarda yaşam kalitesinin arttırılması oldukça önemlidir. Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Kemik metastazı olan ve olmayan meme kanseri ile takip edilen 100 hastada Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ve kısa form-36 yaşam kalitesi ölçeği yardımı ile kemik metastazı olan ve olmayan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

Bulgular: Kemik metastazı olmayan hastaların kemik metastazı olan hastalara göre fiziksel olarak daha aktif olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır Kısa Form-36'nın alt ölçeklerine göre karşılaştırılmasında kemik metastazı olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel güçlük, mental sağlık puan ortalamalarının kemik metastazı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Tartışma ve Sonuç: Kanser tedavisi almalarına rağmen kemik metastazı olmayan grupta, kemik metastazı olanlara göre fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi oranının her kategoride anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve patolojik kırıkları olmasa da kemik metastazı sonrası hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitesinin düştüğü anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, metastaz, yaşam kalitesi, egzersiz, fiziksel aktivite

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is still the most common type of neoplasm in the world. It is also the first reason of cancer-related death on women in developed and developing countries. In addition to surgical and non-surgical treatment, it is important to improve the quality of life in cancer patients. The aim of this study is to evaluate the physical activity level and quality of life on breast cancer patients with bone metastasis.

Methods: A cross-sectional studywas done that aimed determining the physical activity levels and quality of life of patients with and without bone metastasis. International Physical Activity Questionnaire (short) and short form-36 quality of life questionnaire were used for 100 breast cancer patients.

Results: It was found that patients without bone metastasis were physically more active than patients with bone metastases. In comparison of subscales of Short Form-36; physical functioning, role functioning, pain, general health, vitality (energy), social function, The mean scores of emotional health and mental health scores were found to be significantly higher in the without bone metastases group ($p <0.001$).

Discussion and Conclusion: In this study, it has been shown that though the cancer treatment, the ratio of physical activity and quality of life was significantly higher in the group without bone metastasis compared to those with bone metastasis and it was found that the physical activity levels and quality of life of the patients after bone metastasis were found to be decreased.

Keywords: Breast cancer, neoplasm metastasis, quality of life, exercise, physical functioning

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Son 30 yıl içinde meme kanserinin erken tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle, meme kanseri tanısı alan pek çok hastaya farklı tedavi seçenekleri sunulmakta ve hastalarda tanı sonrası uzun yaşam süreleri gözlenmektedir (1). Meme kanseri tanısı konulmuş pek çok hastada tedavi sonrası normal aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi beklenmektedir (2). Tedavi seçenekleri her ne kadar gelişme gösterse de meme kanseri, halen kadınlarda dünyada en sık görülen kanser tipi olup; yine gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır (3).

Dünya çapında her yıl yaklaşık 1,7 milyon yeni meme kanseri tanısı konulmakta ve yine yaklaşık yarım milyon insan her yıl meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir (3). Meme kanserinde ölüm nedeni olarak, kansere ait lokal bulgulardan çok uzak organ metastazlarına bağlı komplikasyonlar suçlanmaktadır (4). Meme kanseri uzun süre sessiz kalabilmesi nedeniyle çok uzun yıllar metastaz riski taşımaktadır. Hastaların %5'inde ilk tanı aldıklarında metastaz mevcutken, %70'inde ise tanı sonrası metastaz riski mevcuttur (3-5). Metastaz bölgeleri içerisinde ise kemik ilk sırada yer almakta olup, metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı görülmektedir (6).

Bu kadar sık karşılaşılan ve göreceli olarak aktif nüfusu tutan meme kanserinde hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak cerrahi dışında da pek çok tedavi modalitesi geliştirilmektedir. Son 20 yıl içerisinde meme kanserinin önlenmesi ve meme kanseri tanısı konulan hastalarda yaşam kalitesinin arttırılmasında egzersiz ve fiziksel aktivitenin etkisini araştıran çalışmalar yapılmış olsa da çalışmaların büyük çoğunluğunda metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (2, 7, 8). Metastaz olan bölgeler içerisinde egzersiz ve fiziksel aktiviteyi en yüksek düzeyde etkileyebilecek kemik metastazının mevcut olduğu hasta grubu ile yapılmış çalışmalara ise literatürde yeterince rastlanılmamaktadır. Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız üniversite yerel etik kurul onayının alınmasını takiben iki farklı üniversite hastanesinde prospektif olarak düzenlenen kesitsel bir çalışmadır. 15.08.2018-15.10.2018 tarihleri arasında çalışmaya dahil olan ilgili branş hekimlerinin de aktif olarak çalışmakta olduğu meme kliniği tarafından takip edilen ve meme kanseri tanısı almış 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar kemik metastazı olan ve olmayan katılımcılar olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Çalışmada kemik metastazı olan ve olmayan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ortopedik açıdan değerlendirilmesi için hastalar ortopedi uzmanına yönlendirilmiştir. Hastalara sosyo-demografik bilgilerin yer aldığı anket formu ve fiziksel aktivite düzeylerini saptamak için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi doldurtulmuştur. Yaşam kalitesinin ölçülmesi için kısa form-36 yaşam kalitesi ölçeğinden faydalanılmıştır. Hastalar gönüllük prensibine göre çalışmaya alınmış olup, çalışmaya katılmayı kabul eden meme kanseri tanısı almış olan tüm hastalar gruplardaki hasta sayısı eşit olacak şekilde basit randomizasyon yöntemi kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; gönüllü olmak, patolojik olarak meme kanseri tanısı doğrulanmış olmak, son 6 hafta içerisinde kemoterapötik ajan kullanmamış olmak, son 6 hafta içerisinde radyoterapi almamış olmak, metastatik meme kanseri grubunda en az bir veya daha çok kemikte patolojik kırık riski taşımayan (yüksek gerilim barındıran anatomik bölgelerde metastazı bulunmayan, kemik korteksin % 50'sinden daha az tutulum gösteren, radyoterapi ve/veya kemoterapiye dirençli kemik ağrısı bulunmayan hastalar) kemik metastazı bulunmak, belirtilen anket formlarını kendi başına doldurmuş olmak; olarak belirlenmiştir. Çalışma döneminin 3 ay öncesinden itibaren hastaların fiziksel aktivitesini engelleyecek bir travma geçirmiş olan, metastaza bağlı patolojik kırığı bulunan, patolojik kırığa yönelik tedavi almış olan, son 3 ay içerisinde radyoterapi öyküsü bulunan, efor kapasitesini düşürecek kardiyopulmoner bir hastalığı olan, mental düzeyini etkileyecek santral sinir sistemi tutulumu olan ve ankette cevaplanmamış soru bırakan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

UFAA Kısa Form:

Hastaların fiziksel aktivite düzeyini saptamak için kullanılan, 9 sorudan oluşan, kendi kendine yapılabilen bir anket formudur. Hastaların son 7 gün içinde yapmış oldukları fiziksel aktivitede tükettikleri zamanla alakalıdır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği 2005 yılında Öztürk tarafından yapılmıştır (9). Hastaların fiziksel aktiviteleri; son 7 gün içinde en az 10 dakika fiziksel aktivite (FA) yapıyor olması ölçüt alınarak saptandı. Şiddetli fiziksel aktivite (ŞFA) ile ilgili ağırlık kaldırma, aerobik, kazma, futbol, hızlı bisiklet çevirme gibi aktiviteler dakika cinsinden sorgulanarak hesaplandı. Orta dereceli fiziksel aktivite (ODFA) ise hafif yük taşıma, halk oyunları, dans, masa tenisi ya da bowling gibi aktiviteler dakika cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Yürüme ve 1 gün boyunca oturma süreleri de dakika olarak hesaplandı.

Toplam Fiziksel Aktivite Skoru (TFA); katılımcıların son 1 haftada yaptıkları şiddetli ve orta düzeyde fiziksel aktivite ile yürüme süreleri aşağıda verilen formüller ile dakika, gün sayısı ve yapılan fiziksel aktiviteye uygun MET-dakika skoru ile çarpılarak (MET-dk/hafta) saptandı. Bu fiziksel aktiviteler için standart MET değerleri vardır.

Yürüme skoru (MET-dk/hf) =3.3 *yürüme süresi* yürüme gün sayısı

Orta şiddetli aktivite skoru (MET-dk/hf) = 4.0 * orta şiddetli aktivite süresi * orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Şiddetli aktivite skoru (MET -dk/hf) = 8.0 * şiddetli aktivite süresi * şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Toplam Fiziksel Aktivite skoru (MET-dk/hf) = Yürüme + Orta şiddetli aktivite + Şiddetli aktivite skoru

Hastalar toplam fiziksel aktivite puanlarına göre "düşük, orta ve yüksek" FA yapanlar olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplara göre hastaların aldıkları puanlar; <600 MET-dk/hafta altında ise; düşük düzeyde fiziksel aktivite, 600-3000 MET-dk/hafta arasında ise; orta düzeyde fiziksel aktivite ve >3000 MET-dk/hafta üzerinde ise; yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapmaktadır şeklinde sınıflandırıldı (9)

Kısa Form 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği:

Yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan KF-36 çok sık kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek 1992 yılında Ware ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (10). Türkiye'de geçerlik ve güvenirliği ise Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (11). Bu ölçek toplam da 36 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler ile 8 farklı boyut ele alınmaktadır (12).

Bunlar;

1. Fiziksel fonksiyon
2. Sosyal fonksiyon
3. Fiziksel rol güçlüğü
4. Emosyonel rol güçlüğü
5. Ruhsal sağlık
6. Enerji/Vitalite
7. Ağrı
8. Genel sağlık algısı

Ölçeğin 2. sorusu dışında ki sorular hastaların son dört haftada mevcut hallerini dikkate alarak değerlendirme yapmakta iken, ikinci soru hastaların son bir yıl içinde sağlık durumlarında meydana gelen değişiklik algısını dikkate almaktadır. Ölçeğin dördüncü ve beşinci soruları evet/hayır şeklinde cevaplanırken diğer soruları Likert tipi derecelendirme ile değerlendirme yapmaktadır. Ölçekten alınan 100 puan sağlık durumunun iyi olduğunu, 0 puan ise sağlığın kötü olduğunu ifade etmektedir (13, 14).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packet for The Social Science) 22.0 bilgisayar programından faydalanıldı. Çalışmada ki verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden; frekans (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, min (minimum) – max (maksimum), Q25–Q75 (ortanca değerleri ile 1 ve 3'üncü çeyreklik değerleri) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıklar için; Ki-kare (X^2) testi, normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırılmasında ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak kontrol edildi. Tüm analizler %95 güven aralığında yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık için $p<0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

BULGULAR

Meme kanseri tanısı almış olan hastaların kemik metastazı durumlarının sosyo-demografik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre katılımcıların yaş ortalaması 53.44±7.22 *(min:41, max:66)* yıl olup, çalışmaya meme kanseri tanısı almış olan 100 hasta katılmıştır. Kadın hastaların %67 (n=67)'sinin sigara içmediği, %20 (n=20)'sinin sigara içmeyi bıraktığı, %13 (n=13)'ünün sigara içtiği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların sosyo-demografik özellikleri

Değişken	**Kategori**	**n**	**%**
Yaş Ort±SS(min-max)	**53.44±7.22 (41-66)**		
Yaş Grupları	41-50 Yaş	35	35.0
	51-60 Yaş	40	40.0
	≥ 61 Yaş	25	25.0
Medeni Durum	Evli	75	75.0
	Bekar	25	25.0
Gelir	2000 ve ↓	65	65.0
	2000-4000	25	25.0
	4000 ve ↑	10	10.0
Eğitim Durumu	İlkokul	30	30.0
	İlköğretim	35	35.0
	Lise	10	10.0
	Üniversite ve ↑	25	25.0
Meslek	Ev hanımı	65	65.0
	Emekli	20	20.0
	Memur	15	15.0
Doğum Şekli	Normal Doğum	60	60.0
	Sezaryen	40	40.0
Sigara Kullanımı	Hayır	67	67.0
	Evet	13	13.0
	Bıraktım	20	20.0
Toplam	**100**	**100.0**	

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma.

Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması; 29.77±3.53 (*min:24.98, max:43.28*) kg/m^2 olarak bulunmuştur. Katılımcıların kemiğe metastaz durumlarının VKİ'ye göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Hastaların fiziksel aktivite puan ortalamasının; 828.70±844.28 MET-dk/Hafta olduğu saptanmıştır. Kemik metastazı olmayan hastaların kemik metastazı olan hastalara göre fiziksel olarak daha aktif olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (p<0.001). (Tablo 2).

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2: Hastaların kemik metastazı durumlarına göre VKİ ve fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	KM Var		KM Yok		X^2	*p*
		n	%	n	%		
VKİ Ort±SS(min-max)	**29.77±3.53 (24.98-43.28)**						
VKİ grup	18,5-24,9	4	33,3	8	66,7	1,574	0,455
	25,0-29,9	22	53,7	19	46,3		
	≥30	24	51,1	23	48,9		
Fiziksel Aktivite Puan Ort±SS(min-max) 828.70±844.28 (198-3252)							
Fiziksel aktivite düzeyi	Aktif olamayan	45	90,0	5	10,0		
	Düşük aktivite	5	12,5	35	87,5	64,500	**<0.001**
	Yeterli aktivite	0	0,0	10	100,0		

KM: Kemik metastazı; Ort±SS: Ortalama ± standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi.

KF-36'nın alt ölçekleri ile ilgili ortalama, standart sapma (SS), minimum-maksimum, ortanca ile 1 ve 3'üncü çeyreklik (Q25-Q75) değerleri her iki grup için de çalışılmıştır. Yapılan anketin sonuçlarına göre hastalar en yüksek puanı sosyal fonksiyon (58.75±22.8) alt ölçeğinden alırken, en düşük puanı ağrı (45.87±28.9) alanından almışlardır (Tablo 3).

Tablo 3: Kısa form 36'nın alt ölçeklerinin ortalama ± standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca değerleri

KF-36'nın alt ölçekleri	*Ort±SS*	*Min - Max*	*Ortanca*	Q25- Q75
Fiziksel fonksiyon	50.50±40.1	0-100	55	0-90
Fiziksel rol güçlüğü	52.50±46.2	0-100	50	0-100
Ağrı	45.87±28.9	0-100	45	22.5-74.3
Genel sağlık	50.50±21.3	20-80	50	26.2-70
Vitalite (enerji)	52.00±18.8	20-100	50	45-67.5
Sosyal fonksiyon	58.75±22.8	12.5-100	56.2	50-75
Emosyonel güçlük	48.33±47.9	0-100	33.3	0-100
Mental sağlık	56.80±11.6	44-92	56	48-60

KF-36: Kısa form 36, Ort±SS: Ortalama± standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, Q25–Q75:1 ve 3'üncü çeyreklik değerleri göstermektedir.

Hastaların kemiğe metastaz yapma/yapmama durumlarının KF-36'nın alt ölçeklerine göre karşılaştırılmasında kemik metastazı olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel güçlük, mental sağlık puan ortalamalarınınkemik metastazı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4).

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 4: Katılımcıların kemik metastazı durumları ile kısa form 36'nın yaşam kalitesi alt ölçekleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

KF-36'nın alt ölçekleri	Kemik Metastazı Durumu	*n*	Ort±SS	*Min - Max*	X^2	*p*†
Fiziksel fonksiyon	Var	50	14.00±18.18	0-50	8.808	<0.001
	Yok	50	87.00±14.32	60-100		
Fiziksel rol güçlüğü	Var	50	15.00±23.14	0-50	8.172	<0.001
	Yok	50	90.00±30.30	0-100		
Ağrı	Var	50	27.00±17.00	0-45	7.000	<0.001
	Yok	50	64.75±25.98	25-100		
Genel sağlık	Var	50	33.50±13.74	20-50	8.595	<0.001
	Yok	50	67.50±12.00	50-80		
Vitalite (enerji)	Var	50	39.50±13.06	20-50	7.152	<0.001
	Yok	50	64.50±15.05	45-100		
Sosyal fonksiyon	Var	50	45.00±15.57	25-62.5	7.011	<0.001
	Yok	50	72.50±23.14	12.5-100		
Emosyonel güçlük	Var	50	3.33±10.09	0-33.3	9.439	<0.001
	Yok	50	93.33±20.21	33.3-100		
Mental sağlık	Var	50	51.60±4.93	48-60	4.539	<0.001
	Yok	50	62.00±13.90	44-92		

KF-36: Kısa form-36, Ort±SS: Ortalama± standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, †Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Meme kanseri tanısı alan hastalarda, ölümün yaklaştığı düşüncesiyle birlikte ortaya çıkan depresif bulgular hem hastalığa bağlı semptomların daha hızlı ortaya çıkmasına hem de hastalarda tanı öncesine göre mevcut fiziksel aktivite ve fiziksel kapasitenin düşmesine neden olmaktadır (15-17) Oysa ki sağlık alanında hızla yaşanan gelişmeler meme kanserinde sağ kalımın ve yaşam kalitesinin gittikçe arttığını göstermektedir (2).

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin kronik hastalıklardaki etkisi Farrell ve ark. (18) tarafından gösterilmiş ve kronik hastalıklarda egzersizin yaşam kalitesini arttırdığı anlaşılmıştır. Holmes ve ark. (8) ise orta düzey fiziksel aktivitenin meme kanserinde yalnızca yaşam kalitesini değil aynı zamanda da sağ kalımı arttırdığını göstermişlerdir.

Literatürde meme kanseri ile fiziksel aktivite ve egzersiz arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmalarda kemik metastazı olan hastaların aktivite düzeyi ve aktivite sonrası bu yaşam kalitesi ve sağ kalım oranları daha önce araştırılmamıştır ve bu hastalar sıklıkla çalışma dışı bırakılmıştır (7, 8, 17, 19, 20). Kemik metastazı olan meme kanseri hastalarının ağrı yakınması ve patolojik kırık riski nedeni ile her ne kadar çalışma dışı bırakılması anlamlı görünse de son dönemde meme kanseri ve kemik metastazının tedavisinde kaydedilen ilerlemeler, patolojik kırık gelişmemişse fiziksel aktivitenin bu hastalar içinde olumlu sonuçlarının olabileceğini düşündürmüştür (21, 22). Osteoporoz hastalarında fiziksel aktivitenin olumlu etkileri düşünüldüğünde benzer medikal tedavinin semptomatik amaçlı kullanıldığı bu hastalardaki fiziksel aktivitenin sürdürülebilirliği çalışmamızda araştırılmıştır (23).

Pinto ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada katılımcı sayısı 86, Schmitz ve ark'nın (25) yaptığı çalışmada 85, Schwatz ve ark'nın (26) yaptığı çalışmada ise 66 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir; çalışmamızda 2 farklı grupta 50'şer hasta olacak şekilde toplamda çalışmaya dahil edilen 100 hastanın literatürle benzer ve yeterli olduğu düşünülmüştür. Yine çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları yukarıda belirtilen çalışmalarda sırasıyla 53, 53.1 ve 48.2 bulunmuş, çalışmamızda ise yaş ortalamasının 53.44 olduğu ve yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Yapılan çalışmalarda egzersizin etkisini en iyi gösteren kanıtların fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi ölçeği olduğu belirtilmiş olup (27, 28) çalışmamızda hem UFAA kısa form hem de kısa form 36 yaşam kalitesi ölçeği tüm katılımcılar tarafından doldurulmuştur.

Literatürde metastazı olmayan meme kanserli hastalarda; kanser tedavisinin başlaması sonrasında fiziksel aktivite güçlüğü, vitalite ve fiziksel aktivite puanlarının genel olarak düştüğü ancak sosyal fonksiyonun sınırlı çalışmalarda arttığı gösterilmiş (8, 17, 27) ; yaşam kalitesinin ve sağ kalımın ise arttığı gözlenmiştir (8). Çalışmamızda kemik metastazı olan hastalarda ağrı puanının belirgin olarak kemik metastazı olmayan gruba göre düşük bulunması, hastalarda metastaz sonrası oluşan depresif etki ve mental durumda labilite sonucu ağrı eşiğinin düşmesi ile ve metastaza yönelik semptomatik tedavileri etkin olarak almamaları ile açıklanabilir.

Meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite yanında doğru medikal tedavi, adjuvan tedaviler (kemoterapi, hormanaterapiler ve aromataz inhibitörleri) hem olası kötü semptomların azaltılmasında hem de fiziksel aktivite kapasitesinin arttırılarak daha uzun yaşam süresi elde edilmesinde yardımcı olacaktır; Bachelot ve ark.'nın (29) 3. nesil aromataz inhibitörleri ile yaptıkları çalışmalarda; doğru adjuvan tedavinin klinik yararlanım indeksi ve sağ kalım süresini uzattığı görülmüştür.

Çalışmamızda olası limitasyonlar meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası ortaya çıkabilecek lenfödemin patolojik kırık gibi dışlama kriterleri içerisinde değerlendirilmemesi, hasta sayısındaki yetersizlik ve olası benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmemesidir. Yine katılımcıların kemiğe metastaz durumlarının VKİ'ye göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş olsa da iki gurupta da VKİ yüksek hastaların çalışmaya dahil edilmesinin TFA skorunu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte daha sonra daha yüksek hasta katılımı ile yapılacak çalışmalarda grupların kullanılan kemoterapötikler ve aromataz inhibitörlerine göre alt gruplara ayrılması ve bunun sağ kalıma etkisinin incelenmesi ile sonraki çalışmalarda daha kapsamlı sonuçlara ulaşılabilecektir. Çalışmamız izole olarak meme kanserli hastalarda kemik metastazı olan ve olmayan 2 alt grubun kıyaslandığı bir çalışmadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda kanser tedavisi almalarına rağmen kemik metastazı olmayan grupta, kemik metastazı olanlara göre fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi oranının her kategoride anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve patolojik kırıkları olmasa da kemik metastazı sonrası hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitesinin düştüğü anlaşılmıştır. Literatür ışığında, patolojik kırıkları olmamasına rağmen kemik metastazı olan hastalarda yaşam beklentisindeki azalma ve ölüm düşüncesi olası nedeni ile hastaların fiziksel aktivite kapasitelerinin azaldığı düşünülmektedir. Patolojik kırığı bulunmayan kemik metastazı olan hastalarda ağrı ve metastaza yönelik doğru semptomatik tedavinin fiziksel aktivite ve yaşam kalitesini arttıracağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; istatistik değerlendirme açısından, desteğinden dolayı Uz. Dr. Duygu İlke Yıldırım'a teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi

REFERANSLAR

1. Moulder S, Hortobagyi G. Advances in the treatment of breast cancer. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;83(1):26-36
2. Brown JK, Byers T, Doyle C, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. CA: a cancer journal for clinicians. 2003;53(5):268-91
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108
4. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. Bmj. 2014;348:g366
5. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. Journal of internal medicine. 2013;274(2):113-26
6. Yalçintaş Arslan Ü, Önder Fo, Alkiş N. Meme kanserli hastalarda kemik metastazı tedavisinde bifosfonatlar. Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi. 2011;26(1)
7. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. Medicine and science in sports and

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

exercise. 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10
8. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. Jama. 2005;293(20):2479-86
9. Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2005
10. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Medical care. 1992:473-83
11. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirligi ve gecerliligi. Ilaç ve tedavi dergisi. 1999;12:102-6
12. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000;25(24):3130-9
13. Heuker D, Lengele B, Delecluse V, Weynand B, Liistro G, Balduyck B, et al. Subjective and objective assessment of quality of life after chest wall resection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2011;39(1):102-8
14. Yıldırım Dİ, Yıldırım A, Eryılmaz MA. Sağlık Çalışanlarında Fiziksel Aktivite İle Yaşam Kalitesi İlişkisinin Değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal.44:1
15. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. Bmj. 2005;330(7493):702
16. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. General hospital psychiatry. 2008;30(2):112-2
17. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Medical oncology. 2011;28(3):753-65
18. Farrell SW, Braun L, Barlow CE, Cheng YJ, Blair SN. The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all-cause mortality in women. Obesity Research. 2002;10(6):417-23
19. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(4)
20. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. Cmaj. 2006;175(1):34-41
21. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(35):5132-9
22. Group EBCTC. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 2015;386(10001):1353-61
23. Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlinska MA, Nsir H, Imbesi R, Musumeci G. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. Histology and histopathology. 2016;31(11):1183-94
24. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. Journal of clinical oncology. 2005;23(15):3577-87
25. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2005;14(7):1672-80
26. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B, editors. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Oncology nursing forum; 2007
27. Andria Syka R. The Effect of Exercise in Surviving Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. International Journal of Caring Sciences. 2015;8(2):488
28. Atlantis E, Chow C-M, Kirby A, Singh MF. An effective exercise-based intervention for improving mental health and quality of life measures: a randomized controlled trial. Preventive medicine. 2004;39(2):424-34
29. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(22):2718-24

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Original Article

Which Operations of Musculoskeletal Tumors Should Be Accompanied by A Vascular Surgeon?

Hangi Muskoloskeletal Tümörlerin Cerrahisine Damar Cerrahı Eşlik Etmelidir?

Ahmet Yıldırım[1], Recep Öztürk[2], Şefik Murat Arıkan[2], Ahmet Fevzi Kekeç[3], İlknur Bahar Günaydın[4]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[4]Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:01/07/2018 Dergiye Kabul Tarihi:27/08/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.10337

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kas iskelet sistemi benign ve malign tümörleri, önemli nörovasküler yapılarla ilişkili olabilmektedir ve uygulanan bazı cerrahi prosedürlere damar cerrahı da eşlik etmektedir. Bu çalışmada, nörovasküler yapılarla ilişkili olabilen tümörlerin demografik incelenmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER**: 2010-2014 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesiortopedi ve travmatoloji kliniğinde, kas iskelet sistemi tümörü nedenli ile ameliyat edilen ve ameliyata kardiyovasküler cerrahın eşlik ettiği 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, benign/malign olması, kemik-yumuşak doku yerleşimi, histopatolojik tanı ve tümör lokalizasyonu açısından incelendi. **BULGULAR**: Ortalama yaşı 36± 0,17 (2-76 yaş arası) olan 30 erkek ve 28 kadın hastanın 15 sında benign, 43 sinde malign tümör mevcuttu. En sık görülen tümör malign mezenkimal tümör idi ve 14 vakada görüldü. En sık görülen benign tümör, 6 vakada görülen osteokondromdu. En sık tutulan lokalizasyon, uyluk ve diz bölgesi idi. **TARTIŞMA ve SONUÇ**: Nörovasküler yapılara yakınlık gösteren ve kardiyovasküler cerrahın operasyona eşlik ettiği tümörler, geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. Sıklıkla malign tümörlerdir. En sık uyluk ve diz lokalizasyona yerleşirler.
Anahtar Kelimeler: damar cerrahisi, muskuloskeletal tümörler, nörovasküler tutulum, cerrahi tedavi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Benign and malign tumors of the musculoskeletal system may be related with thecritical neurovascular structures. Therefore, some surgical procedures are applied with cardiovascular surgeons. In this study, demographic examination of the musculoskeletal tumors which might be related with neurovascular structures was aimed.
METHODS: Between 2010 and 2014, 58 patients who were operated with cardiovascular surgeon due to musculoskeletal tumors in orthopedics and traumatology clinic were included in the study. Patients were examined for age, sex, benign / malignant features, bone-soft tissue location, histopathological diagnosis and tumor localization.
RESULTS: Among 30 male and 28 female patients with a mean age of 36 ± 0,17 (2-76 years), 15 patients had benign and 43 patients had malign musculoskeletal tumors. The most common tumor was a malign mesenchymal tumor and it was seen in 14 cases. The most common benign tumor was osteochondroma and it was found in 6 cases. The most common tumor localization with cardiovascular surgeon requirement was thigh and knee.
DISCUSSION and CONCLUSION: Musculoskeletal tumors may be closely related to the neurovascular structures and therefore they are needed to beoperated with cardiovascular surgeons; can be seen in kind of ages. These are often malign tumors. The most common localizations are thigh and knee.
Keywords: cardiovascular surgeon, musculoskeletal tumors, neurovascular involvement, surgical treatment

INTRODUCTION

Vascular invasion of musculoskeletal tumors is rare. In a multicenter study, main vessel involvement was shown as 3.3% in primary bone tumors and 9.0% in soft tissue sarcomas (1). However, in patients who have extremity musculoskeletal tumors, the presence and level of vascular involvement is necessary for determination of surgical treatment (2).

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

Accurate identification of the presence and level of vascular involvement is necessary for determination of surgical treatment in patients who have extremity musculoskeletal tumors. Moreover, some tumors which have rich vascularity own enlarged feeding arteries and therefore they can cause severe bleeding during surgery (3).

Magnetic resonance imaging (MRI) is the primary imaging modality for the evaluation of extremity sarcomas. Today, computed tomography (CT) and contrast-enhanced CT can often be used to determinate of tumor characteristics and resectability in patients who cannot undergo MR or in addition to MR. Several studies have examined musculoskeletal sarcomas using conventional angiography or MR angiography (2-4).

When a musculoskeletal system tumor is diagnosed, orthopeadic surgeons should carefully evaluate the lesion before surgery and should be able to determine whether radiotherapy or chemotherapy is needed to reduce the size of the tumor (5).

In this study, the patients who underwent surgical operation accompanied with cardiovascular surgeons in our clinic were retrospectively analyzed and demographic data of these cases were presented.

METHOD

Between January 2010 and December 2014, 58 patients who were operated accompanied with cardiovascular surgeons because of musculoskeletal tumors in our clinic were retrospectively analyzed.

The study was planned with the patients who had benign and malign musculoskeletal tumors. The patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy treatment also included to the study and the main goal was to identify the cardiovascular surgeon requirement for those cases.

Statistical analysis

All statistical analyzes were performed using IBM SPSS 22.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were expressed as mean ± Standard deviation, frequency and percentage.

RESULTS

30 of the patients were male, 28 were female, and the age range was between 2-76 years. The mean age was 36 ± 0,17 std. 15 patients had benign tumor, 43 patients had malignant tumor. When benign tumors were evaluated, the diagnoses were osteochondroma in 6 patients, fibromatosis in 3 patients, aneurysmal bone cyst in 2 patients, solitary fibrous tumor in 2 patients, giant cell tumor of bone in 1 patient and hemangioma in 1 patient.

When malignant tumors were evaluated, 14 patients had malign mesenchymal tumors (MMT), 13 patients had osteosarcoma, 3 patients had Ewing's sarcoma, 3 patients had chondrosarcoma, 2 patients had angiosarcoma, 1 patient had synovial sarcoma, 2 patients had fibrosarcoma, 1 patient had rhabdomyosarcoma, 1 patient had soft tissue Ewing's sarcoma, 1 patient had chondromyxoid sarcoma, 1 patient had liposarcoma and 1 patient had metastasis.

When the tumor localizations were evaluated, tumor were at bone in 31 patients and were at soft tissue in 27 patients. Tumor's localization was proximal femur in 13 patients and distal femur in 10 patients, popliteal soft tissue region in 7 patients, pelvic soft tissue region in 6 patients, cubital soft tissue region in 5 patients, proximal humerus in 3 patients, distal humerus in 1 patient, axilla in 3 patients, kruris in 3 patients, ankle soft tissue in 2 patients, proximal tibia in 3 patients, proximal fibula in 1 patients and gluteal soft tissue area in 1 patient.

DISCUSSION

Complete resection improves local tumor control and survival in musculoskeletal tumors. Involvement of vascular structures during resection is very important (7). In these days, adequate surgical margins can be achieved with advanced imaging techniques, adjuvant chemotherapy and radiation protocols. Thus, there is no requirement of radical resection or amputation (8,9).

If the sarcomas show vascular invasion, the vessels should be resected (10,11). Soft tissue sarcomassurrounded by a plane of normal tissue can be dissected from major blood vessels. By longitudinally splitting the adventitia opposite the tumor, a rim of normal

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

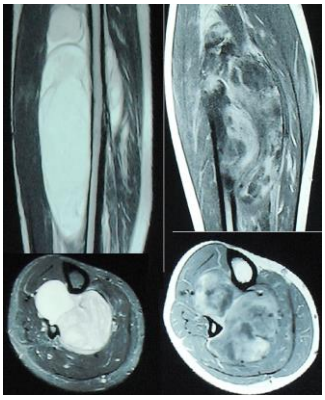
tissue is preserved in the vessel-tumor interface (10,12). However, vascular resection increases the extent of their section margin. Therefore, vascular resection is indicated when a large resection margin cannot be achieved without vascular resection (7,10,11).

In this study,it was aimed that the clinicians should be able to get an idea about that in which localizations, ages or histopathological diagnoses of the tumors are more related to blood vessels. According to our results, it cannot be said that the musculoskeletal tumors have a narrow age range in which vascular involvement is frequent. There are cases between the ages of 2 and 76 in our study.

The most common localizations in our study were thigh, femur and knee. Therefore, we know that the most commonly affected structures are femoral and popliteal vessel-nerve packs. In the literature, there are studies about vessel involvement and treatment of tumors in these localizations (7,10,14,15).

According to our study, the most common vessel-associated tumors are malignant mesenchymal tumors and osteosarcomas. Although osteochondromas are the most common benign tumors, they rarely show vascular complications.


Figure 1a


Figure 1b

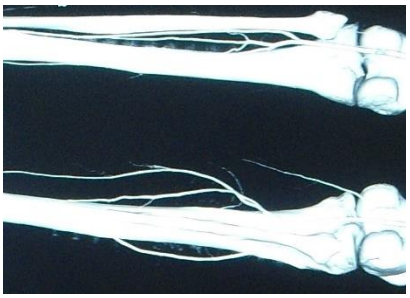

Figure 1c


Figure 1d

Figure 1: 30 years old male patient, liposarcoma located right cruris posterior. a) radio-opacity due to soft tissue mass in direct radiographs b) MRI sections of tumoral mass, connections between neurovascular tissues c) BT angiography images d) macroscopic view of the resected tumor, saphenous vein bypass was performed after extensive resection by orthopedics and cardiovascular surgeons

CONCLUSIONS

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

It is important to know which tumors and which localizations are associated with neurovascular structures. For the tumors that are close to the neurovascular structure; cardiovascular surgeon is obligatory needed. The most common tumors among these cases are malign mesenchymal tumors. The most common localizations are thigh and knee. Correct identification of the tumor and to know tumor's relation with adjacent vascular structures is very important for successful surgical operation.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1- Panicek DM, Go SD, Healey JH, et al. Soft-tissue sarcoma involving bone or neurovascular structures: MR imaging prognostic factors. Radiology. 1997;205:871–5

2- Feydy A, Anract P, Tomeno B, et al. Assessment of vascular invasion by musculoskeletal tumors of the limbs: use of contrast-enhanced MR angiography. Radiology. 2006;238(2):611-21

3- Li Y1, Zheng Y, Lin J, et al. Evaluation of the relationship between extremity soft tissue sarcomas and adjacent major vessels using contrast-enhanced multidetector CT and three-dimensional volume-rendered CT angiography: a preliminary study. Acta Radiol. 2013;54(8):966-72

4- Fujii J, Ozaki T, Kawai A, et al. Angiography for assessment of preoperative chemotherapy in musculoskeletal sarcomas. Clin Orthop Relat Res 1999;360:197–206

5- Canter RJ, Smith CA, Martinez SR et al. Extremity soft tissue tumor surgery by surgical specialty: a comparison of case volume among oncology and non-oncology-designated surgeons. J Surg Oncol. 2013;108(3):142-7

6- Zheng W, Song S, Liang F. Major blood vessel excision and reconstruction in the treatment of retroperitoneal neoplasms. Zhonghua Zhong Liu ZaZhi. 1998;20:225-7

7- Schwarzbach MH[1], Hormann Y, Hinz U, et al. Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessel involvement. J Vasc Surg. 2006;44(1):46-55

8- Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1102-10

9- Öztürk R, Aydın M, Arıkan M, et al. The report of tumor resection prosthesis infection due to Sphingomonaspaucimobilis: A case report. Acta Oncol Tur. 2016;49(1): 57-60

10- Bonardelli S, Nadari F, Maffeis R, et al. Limb salvage in lower-extremity sarcomas and technical details about vascular reconstruction. J Orthop Sci. 2000;5:555-60

11- Öztürk R, Arıkan ŞM, Şimşek MA, et al. Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017;28(2):121-7

12- Ceraldi CM, Wang T-N, O'Donnell RJ, et al. Vascular reconstruction in the resection of soft tissue sarcoma. Perspect Vasc Surg 2000;12:67-83.

13- Hohenberger P, Allenberg JR, Schlag PM, et al. Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures. Cancer 1999;85:396-408

14- Fortner JG, Kim DK, Shiu MH. Limb-preserving vascular surgery for malignant tumors of the lower extremity. Arch Surg. 1977;112(4):391-4.

15- Baxter BT, Mahoney C, Johnson PJ, et al. Concomitant arterial and venous reconstruction with resection of lower extremity sarcomas. Ann Vasc Surg. 2007;21(3):272-9

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

Management of Nora's Lesion: Case Series

Nora Lezyonunun Yönetimi: Vaka Serisi

Recep Öztürk[1], Şefik Murat Arıkan, Galip Beltir, Emin Kürşat Bulut, Ahmet Fevzi Kekeç, Bedii Şafak Güngör

[1]Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
[2]Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
[3]Dortyol State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Hatay, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 23.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.37167

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Nora'nın lezyonu olarak da bilinen bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, kemikten egzofitik büyüme ile kendini gösteren, benign bir lezyondur. Bu çalışmada, 2010-2018 yılları arasında tedavi edilen Nora lezyonuna sahip dört hastanın değerlendirilmesi ve kısa bir literatür taraması yapılarak güncel bilgilerin incelenmesi amaçlandı.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ortalama yaşları 32+24 std (26-37 yaş arası) olan iki erkek ve iki kadın toplam 4 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıya kadar geçen süre ve semptomları, klinik bulguları, kitle boyutu, MRI bulguları, cerrahi tedavileri, tedavi sonuçları ve komplikasyonlar incelendi.
BULGULAR: Tüm hastalara marginal eksizyon yapıldı. En sık kitle lokalizasyonu ön kolun uzun kemikleri idi. Bir vakada post-operatif 24. ayda rekürrens görüldü, nüks rezeksiyonu yapıldı. Diğer üç hastada takiplerinde nüks ya da komplikasyon görülmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, vücudun birçok farklı lokalizasyonunda yerleşebilen, benign karaktere sahip ancak sık rekürrens ile karşımıza çıkabilen, nadir bir kemik lezyonudur. İyi bir preoperatif planlama ile yapılan dikkatli bir marginal eksizyon, nüksün önlenmesinde en önemli anahtardır.
Anahtar Kelimeler: Bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, Nora'nın lezyonu, radius, ulna, poplitea

ABSTRACT

INTRODUCTION and OBJECTIVE: Also known as Nora lesion, bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a benign exophytic lesion originated from the bone. In this study, we aimed to evaluate four patients with Nora lesion who were evaluated between 2010 and 2018, and to review current information through a brief literature screening.
MATERIAL and METHODS: A total of four patients with a mean age of 32 ± 24 years (26-37 years) including 2 female and 2 male patients were included in the study. Patients' time to diagnosis and symptoms, clinical findings, mass size, MRI findings, surgical treatments, treatment outcomes and complications were investigated.
RESULTS: Marginal excision was made to all the patients. The most common mass localization was the long bones of the forearm. Recurrence was developed in one patient at postoperative 24th month, and underwent relapse resection. The remaining three patients did not develop relapse or complications at follow-up.
DİSCUSSION and CONCLUSION: Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation is a rare bone lesion, which may be localized in many different part of the body, has a benign character, but may be encountered with frequent recurrence. A careful marginal excision to performed with a good preoperative planning is the most crucial key in prevention of relapses.
Keywords: Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation, Nora's lesion, radius, ulna, poplitea

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Also known as Nora's lesion or periostitis ossificans, bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare lesion which was described for the first time by Nora et al. in 1983 [1-3]. Although so far BPOP has been reported in the literature many times as case reports, there are less than 10 case series in the literature on this issue [4-13].

BPOP is defined as a lesion containing bone, cartilage or fibrous tissue, and showing exophytic growth from the bone surface [5].

The most commonly involved regions are reported as phalanges, metacarpi and metatarsi, although rarely the lesions may also be seen in the long bones, skull, maxilla [6, 7]. In this study, we analyzed management of four BPOP cases with three localized in the long bones of the forearm, and one in the popliteal region, including the diagnosis, treatment and follow-up in the light of the current literature.

MATERIAL and METHODS

A screening which included only 'Nora' term was made on the Medline database from 2010 through 2018. Various search terms ('nora', 'periostitis ossificans', 'bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP)') were used, including the combination of index and free text terms as recommended by Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The abstracts were screened and the relevant full text articles were further examined in details. References sections of the publications identified were screened for further literature review. All evidence levels were included.

Case Reports

Case 1:

A 29-year-old male patient presented to the outpatient clinic with the complaint of pain in the left forearm and palpable stiff swelling. He stated that the swelling has existed for about one year and increasingly grown. The patient had no history of trauma.

Direct radiograph ordered showed an irregular mass lesion originated from the radius (Figure I). Contrast enhanced forearm MRI revealed a regular and lobulated contoured mass lesion of 27x25x15 mm in the central region of the left forearm, which was in vicinity of the radius central diaphyseal cortex, showed exophytic growth to the soft tissue, and was seen as isointense on T1A sections, and hyperintense on T2A sections and enhanced after gadolinium. (Figure II).

Marginal excision of the mas was performed. Histopathologic examination was compatible with periostitis ossificans. No recurrence or complication was seen at the follow-up for 36 months.



Figure I: Case 1, radius originated, irregular contoured mass lesion is seen on left forearm antero-postero-lateral direct radiography.

Case 2:

A 37-year-old female patient with occasional pain in the knee, stated that she had developed restrictions in her knee movements and her pain had increased in the last 8 months. She had no ~~a~~ history of trauma.

Her radiological investigations revealed a lobulated contoured mass lesion with heterogeneous inner structure, which filled the popliteal fossa, reached to a size of of 47x73x62 mm at the largest part, was seen as isointense on T1A sections, and iso-hyperintense on T2A sections, accompanied by signal free millimetric areas in the central region, and heterogeneously enhanced after the injection of intravenous contrast agent (Figure III).

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

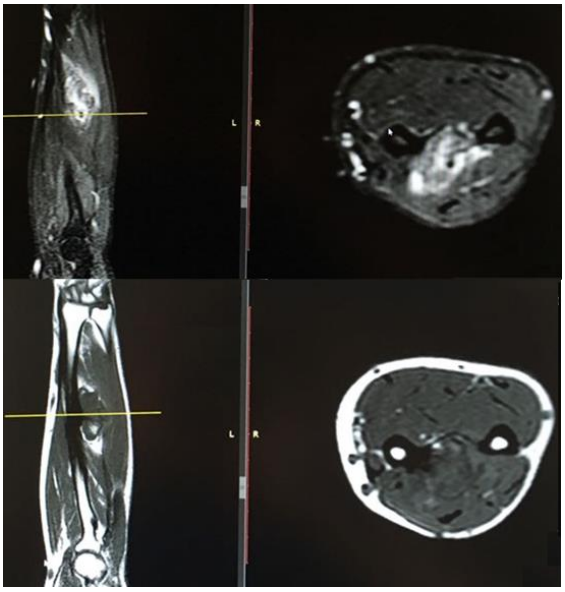


Figure II: Case 2, Magnetic resonance imaging shows a smooth and lobulated contoured mass of 27x25x19 mm with contrast enhancement after gadolinium in the central section of the left forearm, which was isointense with the muscles on T1A sequences, hyperintense on T2A sequences, showing vicinity with radius central diaphyseal cortex, and exophytic growth to the soft tissue.



Figure III: Right knee Magnetic resonance imaging shows a lobulated contoured mass lesion which was isointense with the muscle on T1 sequences, and hyperintense compared to the muscle on T2 sequences.

Atypical condrocytes were observed in examination of the diagnostic biopsy material. The patient underwent wide tumor resection. Histopathological diagnosis was reported as bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. The patient developed recurrence at the 24th month of the follow-up in the postoperative period. Recurrence resection was performed upon recurrent mass was detected in the investigations of the patient who presented with painful swelling localized in the incision line.

Case 3:

A 27-year-old female patient was referred to the orthopedics outpatient clinic with the complaints of swelling and pain in the right forearm. Radiological investigations of the patients revealed a lesion in the central of the right forearm, which was originated from the ulna, showed exophytic growth to the soft tissue, was seen as isointense on T1A sections, and hyperintense enhanced on T2A sections (Figure IV).

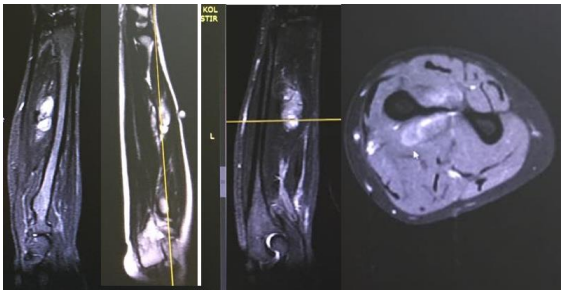


Figure IV: Case 3, right forearm Magnetic resonance imaging shows a lesion in the central section of the right forearm, arisen from the ulna, which which was isointense in T1A sequences, and hyperintense in T2A sequences, showing exophytic growth to the soft tissue.

The patient underwent marginal excision. Pathologic outcome was compatible with Nora's lesion. No recurrence was found at the last follow-up of the patient carried out at the 24th month. The patient was lost from the control in the next periods.

Case 4:

A 40-year-old male patient presented to the outpatient clinic with the complaint of swelling in the volar side of the left wrist. Physical examination revealed a mass lesion of approximately 3 cm2 in the volar side of the wrist. Neurovascular examination was normal. Direct radiography and MRI revealed a mass lesion of about 33x23 mm in the palmar side of the wrist in the middle line interosseous area in distal vicinity of the radius and ulna, which

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

was seen as isointense enhanced on T1A sections and hyperintense on T2A sections.

Tru-cut biopsy was performed, and the diagnosis was reported as chondroid lesion. Then, marginal excision of the mass was carried out. Pathologic outcome was compatible with Nora's lesion. No recurrence was found at the 6th month follow-up of the patients who are currently under our control.

DISCUSSION

There are at least 100 cases that were reported in the literature and one of them extensively evaluated these lesions regarding etiology, cytogenetic aberrations, radiographic interpretation and treatment [5]. Less than 10 of these studies have been presented as case series.

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare, reactive, mineralized mesenchymal benign lesion, affecting bone surfaces [8]. In the present study, we analyzed case reports and case series published on Medline in 2010 and later. This analysis included total 22 articles and 60 cases.

Although BPOP may be seen in any age, the most common age range has been reported as 20-30 years [9]. In our literature screening, age range was between newborn and 65 years old, and the mean age was found as 34.6 years unlike the literature. In the present study, mean age of 4 patients was 33.2 years.

Studies have reported similar rates of BPOP in among the sexes [10]. In our literature review also 29 cases were female and 31 male patients, in the present study.

This tumoral lesion has a benign pathology, although it may be mistaken for malignant lesions. Because it occasionally shows a rapid growth and a high incidence of recurrence [7].

In addition, the differential diagnosis includes parosteal osteosarcoma because of its parosteal localization [11]. Furthermore, it may be confused with osteochondroma because of being localized on the bone surface and having cartilaginous component. It can be distinguished by not showing continuity with medullary canal [12].

Horiguchi et al., suggested that mechanism of BPOP development is a lesion secondary to injury [9]. However, most cases in the literature had no ~~a~~ history of trauma.

Whereas malignancy or metastasis has not been reported in almost all studies about BPOP, Choi et al. described a case of BPOP associated with fibrosarcoma in 2001 [13]. Treatment method is resection with wide margins in aggressive benign and malignant tumors, while marginal excision is performed in benign tumors [14, 15]. No malignancy was found in our recent literature review and in the 4 patients in the current study [2-13, 16-18].

The current treatment method recommended for BPOP is marginal excision of symptomatic lesion. Intralesional excision is highly associated with recurrence [16]. We applied marginal excision in all of our patients after a careful preoperative planning.

High recurrence rates between 29% and 55% at 2-year follow-up have been reported in the literature, and even it has been reported that about half of these recurrent cases were referred again due to a second recurrence [1, 17, 18]. In our study, one of four patients developed recurrence at follow-up, and thus the rate of recurrence was 25%.

This study has several limitations. The study included data of a single center, and the number of patients was low because of the lesion being seen rarely. In addition, we evaluated the cases retrospectively. Further multicenter prospective studies with a larger number of patients are warranted.

CONCLUSION

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare bone lesion which may be localized in many different localizations of the body, and although being of benign character, it may be encountered with frequent recurrence. A careful marginal excision performed with a good preoperative planning, is the most important key in prevention of recurrence.

REFERENCES

1. Nora FE, Dahlin DC, Beabout JW. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferations of the hands and feet. Am J Surg Pathol. 1983;7:245-50.
2. Kershen LM, Schucany WG, Gilbert NF. Nora's lesion: bizarre parosteal osteochondromatous

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

proliferation of the tibia. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2012;25(4):369-71.
3. Chaabane S, Chelli Bouaziz M, Ben Ghars KH, Abid L, Jaafoura MH, Ladeb MF. Bizarre Parosteal Osteochondromatous Proliferation: Nora's Lesion. Iran J Radiol. 2011;8(2):119-25.
4. Sökücü S, Aycan OE, Arıkan Y, Kabukçuoğlu YS. Congenital bizarre parosteal osteochondromatous proliferation in unusual location and age: a case report. Acta Orthop Traumatol Turc. 2016;50(1):120-4.
5. Doganavsargil B, Argin M, Sezak M, Kececi B, Pehlivanoglu B, Oztop F. A bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) of metatarsus, a histopathological and etiological puzzlement Joint Bone Spine. 2014;81(6):537-40.
6. Kumar A, Khan SA, Sampath Kumar V, Sharma MC. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) of phalanx in a child. BMJ Case Rep. 2014:23;2014.
7. Gruber G, Giessauf C, Leithner A, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora lesion): a report of 3 cases and a review of the literature Can J Surg. 2008; 51(6): 486–9.
8. Rappaport A, Moermans A, Delvaux S. Nora's lesion or bizarre parosteal osteochondromatous proliferation: a rare and relatively unknown entity. JBR-BTR. 2014;97(2):100-2.
9. Horiguchi H, Sakane M, Matsui M, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora`s lesion) of the foot. Pathol Int 2001;51:816-23.
10. HussainMM and Arif KS. Bizarre Parosteal Osteochondromatous Proliferation causing angular deformities: A Case ReportJ Orthop Case Rep. 2015; 5(1): 45–47.
11. Lindeque BG, Simson IW, Fourie PA. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of a phalanx. Arch Orthop Trauma Surg 1990;110:58-60.
12. Torreggiani WC, Munk PL, Al-Ismail K, et al. MR imaging features of bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). Eur J Radiol 2001;40:224-31.
13. Choi JH, Gu MJ, Kim MJ, Choi WH, Shin DS, Cho KH. Fibrosarcoma in bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. Skeletal Radiol. 2001;30(1):44-7.
14. 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
15. Toğral G, Arıkan M, Aktaş E, Öztürk R, Güven O, Eksioğlu F. Surgical Management Of Bone Metastases From Urological Malignancies: An Analysis Of 70 Cases. Acta Orthop Traumatol Turc 2015;49(6):634–640
16. Rushing CJ, Rogers DE, Spinner SM, Gajzer DC. A Case Report of Heel Pain Mimicking Plantar Fasciitis and Osteosarcoma: A Unique Presentation of a Nora's Lesion. J Foot Ankle Surg. 2017;56(3):670-3.
17. Meneses MF, Unni KK, Swee RG. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). Am J Surg Pathol 1993;17:691-7.
18. Dhondt E, Oudenhoven L, Khan S, et al. Nora's lesion, a distinct radiological entity? Skeletal Radiol 2006;35:497-502.

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Isolated para-aortic lymph node recurrence of a woman with low-grade serous ovarian cancer: The importance of lymphadenectomy

Düşük grade seröz over kanseri olan bir kadında izole para-aortik lenf nodu rekürrensi: Lenfadenektominin önemi

İbrahim Yalçın, Burak Ersak, Hanifi Şahin, Mustafa Erkan Sarı, Tayfun Güngör

Department of Gynecologic Oncology, Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:07.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.60352

ÖZET

Bu olgu sunumunda evre I düşük grade seröz over kanseri rekürrensi olan bir kadının ayrıntılarını bildirdik. 72 yaşında bir kadın izole paraaortik lenf nodu rekürrensiyle başvurdu. Hastaya 2015 yılında primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştı. Bu cerrahi esnasında pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanmamıştı. Aralık 2017 esnasında uygulanan PET CT görüntülemede belirgin olarak aortokaval alanda paraaortik 2.7x1.8 cm lenfadenopati gösterildi. Bu olgu sunumunda düşük grade seröz over kanseri yönetiminde sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin önemini gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Düşük-grade seröz over kanseri, paraaortik lenfadenektomi, rekürrens

ABSTRACT

In this case report, we reported the details of a woman with stage I low-grade serous ovarian carcinoma recurrence. A 72-year-old woman presented with isolated para-aortic lymph node recurrence. In 2015, she underwent primary cytoreductive surgery. A pelvic/para-aortic lymphadenectomy was not performed during this primary surgery. PET CT Examination on December 2017 clearly demonstrated para-aortic 2.7x1.8 cm lymphadenopathy in the aortocaval region (SUV max: 24.09). This case report shows that importance of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the management of low-grade serous ovarian cancer.

Keywords: Low-grade serous ovarian cancer, para-aortic lymphadenectomy, recurrence.

INTRODUCTION

Primary cytoreductive (i.e. complete resection without any macroscopic post-operative tumor residuals) surgery has the main role in the management of ovarian cancer (1). Despite the standard surgical treatment, another significant factor positively associated with superior outcome is response to systemic treatment (2).

Low-grade serous ovarian cancer represents a minority within the group of invasive serous tumors of the genital tract. This type of serous ovarian carcinoma harbor different molecular abnormalities and have different clinical courses than high-grade serous carcinoma (3). Especially this difference could be seen in chemotherapy response. It was demonstrated that low-grade serous ovarian cancer is relatively insensitive to chemotherapy (4). Due to the decreased response to the chemotherapy, primary cytoreductive surgery transforms to a more crucial position in the management of low-grade serous cancer.

LION study reported that systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy did not neither improve overall nor progression-free survival in advanced ovarian cancer (5). Unfortunately they were unable to analyze only low grade and early stage patients.

In this case we want to demonstrate the importance of retroperitoneal lymphadenectomy in a low-grade ovarian cancer patient who had recurrence only in para-aortic nodal region.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CASE

We present a case of a 72 year-old woman who was referred to our hospital from her primary care provider. In 2015, she underwent midline laparotomy for a 15x14 cm diameter right ovarian cyst. They performed hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy and appendectomy, frozen pathology was low-grade serous carcinoma. There was no evidence of peritoneal implantation and enlarged pelvic/paraaortic lymph nodes. A pelvic/para-aortic lymphadenectomy was not performed during this primary surgery. The final pathology examination showed that low-grade serous carcinoma of the right ovary and there were no infiltration to other dissected uterus, left ovary and omentum. The patient had been managed for FIGO stage IA. Two years after the first operation, recurrence was suspected based on the results of a positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) examination. Patient admitted to our outpatient clinic. CA 125 level was increased to 174 U/ml. PET CT Examination clearly demonstrated para-aortic 2.7x1.8 cm adenopathy in the aortocaval region. Increased FDG uptake was localized in these lymph nodes on the fused PET/CT image (SUV max: 24.09). No other lesions were observed. Patient's physical condition was able to tolerate surgery. We suggest her to perform seconder cytoreductive surgery. Although ovarian cancer recurrence was suspected the patient refused surgical treatment. After refusing surgical treatment, 6 cyles of paclitaxel and carboplatin chemotherapy administration was planned.

DISCUSSION

In this report we describe the isolated paraaortic lymph node recurrence of a low-grade serous ovarian cancer patient. Unfortunately the patient denied undergoing for a secondary debulking surgery. Thus we referred the patient to receive chemotherapy.

Independent of the tumor grade in women with ovarian cancer, it is important to achieve an optimal cytoreduction without residual disease (1). This should include at least total abdomin al hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, lymph node resection, and resection of all visible macroscopic disease. As our knowledge lymphadenectomy and survival for low-grade serous ovarian cancer patients has not been previously reported.

Several authors reported different survival outcomes of lymph node resection in ovarian cancer surgery. Panici et al. demonstrated that systematic lymphadenectomy improves progression-free but not overall survival in women with optimally debulked advanced ovarian carcinoma (6). On the other hand du Bois et al. reported that ovarian cancer patients with and without lymphadenectomy, the median survival time was 103 and 84 months, respectively, and 5-year survival rates were 67 % and 59.2%, respectively (p = .0166) (7). Additionally, Chan et al. suggested that an extensive lymph node resection may lead to an improvement in survival by removing micrometastatic disease within the lymph nodes that may be resistant to chemotherapy (8). Although a recent prospective randomized study from Harter et al. (LION study) reported that systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy did not neither improve overall nor progression-free survival in advanced ovarian cancer, a large epidemiologic study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database suggested that women with stage I non–clear cell ovarian cancers who underwent lymphadenectomy had a significant improvement in survival (9). Also, It should be noted that in the LION trial early stage patients have not been inclued in the study and no analysis was performed according to tumor grade.

To date only one author reported isolated lymph node recurrence recurrence of low-grade serous ovarian cancer (10). But, both the stage and the recurrent lymph node region of low-grade serous ovarian cancer have not been described in detail. When they looked at the whole study group (73 patients,) isolated lymph node recurrence was higher (75.4%) in the patients who were not undergone systematic lymphadenectomy during initial surgery.

This case report shows that importance of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the management of low-grade serous ovarian cancer. In view of the fact that low-grade serous ovarian cancer is less

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sensitive to platinum based chemotherapy (4), it would be more appropriate to perform systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during the initial surgery.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.
2. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl 1):S43-9.
3. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. Oncogene. 2005;24(6):1053-65.
4. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. Gynecol Oncol. 2009;114(1):48-52.
5. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):5500-.
6. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(8):560-6.
7. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol. 2010;28(10):1733-9.
8. Chan J, Urban R, Hu J, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. British journal of cancer. 2007;96(12):1817.
9. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstetrics & Gynecology. 2007;109(1):12-9.
10. Ferrero A, Ditto A, Giorda G, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2014;40(7):891-8.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

The association of the coexpression of c-myc, PTEN and t (14;18) detected by fluorescent in situ hybridization with high proliferation index in diffuse large B cell lymphoma

Diffüz Büyük B hücreli LenfomalardaFluoresan insituHibridizasyon yöntemi ile c-myc, PTEN ve t (14;18) koekspresyonlarının yüksek proliferatifindeks ile ilişkisi

Merih Tepeoğlu[1], Pelin Börcek[1], Nalan Akyürek[2]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye ulaşma tarihi: 04.04.2018 Dergiye kabul tarihi: 30.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.32559

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) ve Burkitt lenfoma (BL), klinik, morfolojik, immünfenotipik ve sitogenetik özellikleri açısından heterojen özellik gösteren matür agresif B hücreli lenfomalardır ve oldukça değişken klinik seyir gösterirler. Bu çalışmada DBBHL ve BL'da görülen immünhistokimyasal ve sitogenetik özellikler ve bunların prognoz ile ilişkileri araştırılmış ve DBBHL ile BL ayrımında kullanılabilecek özellikler tanımlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana bilim dalında 2000-2007 yılları arasında tanı alan 45 DBBHL ve 11 BL olmak üzere toplam 56 olgu dahil edildi. Olgulara immünhistokimyasal olarak bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1 ve Ki-67 antikorları uygulandı ve fluoresan in situ hibridizasyon yöntemi ile c-myc amplifikasyonu, PTEN delesyonu ve t(14;18) translokasyonu değerlendirildi.
BULGULAR: DBBHL olgularında bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonu sırasıyla %55.6, %35.6 ve %25.8 oranında olup, BL olgularının ise tümü bcl-2 negatif olup, bcl-6 ve CD 10 pozitif saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ise DBBHL'da ortalama %63.2 iken, BL'da ortalama %97.2'dir ($p=0.001$). BL olgularında c-myc amplifikasyonu %80 oranında görülmüş olup, DBBHL'da %43.7 oranındadır ($p<0.05$). t (14;18) ve PTEN delesyonu, DBBHL'da sırasıyla %7.7 ve %26.7 iken, BL'da %20 ve % 9.1 oranında görülmüştür ($p>0.05$).
TARTIŞMA ve SONUÇ: DBBHL ile BL ayrımında immünhistokimyasal olarak CD10, Bcl-6, Bcl-2 ve Ki-67 panelinin uygulanması yararlı bir yöntemdir. Ki-67 proliferasyon indeksinin %95'in üzerinde olması da BL tanısı için oldukça faydalıdır. C-myc amplifikasyonu özellikle BL olgularında yüksek oranda saptanmakla birlikte, DBBHL olgularında da düşük oranda da olsa görülebilir. DBBHL ve BL ayırımında t(14,18) ve PTEN delesyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, c-myc amplifikasyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL) are mature agressive B cell lymphomas that have heterogeneous clinical, morphological, immunofenotypical and cytogenetic features, and have widely different clinical course. In this study, the immunohistochemical and cytogenetic features seen in DLBCL and BL and the association between the prognosis are studied. Also the characteristics that can be used to differentiate DLBCL and BL is defined.
METHODS: Totally 56 cases (45 DLBCL and 11 BL), which were diagnosed in Gazi University, Medical School, Department of Pathology between 2000 and 2007 were included to study. Bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1 and Ki-67 antibodies were performed immunohistochemically and c-myc amplification, PTEN deletion and t(14;18) translocation was evaluated by fluorescent in situ hybridization.
RESULTS: The expression of bcl-2, bcl-6 and CD 10 were 55.6%, 35.6% and 25.8% respectively in DLBCL cases. In the cases of BL, all the cases were bcl-2 negative, bcl-6 and CD 10 positive. While the proliferation index of Ki-67 were 63.2% in DLBCL, it was 97.2% in BL ($p=0.001$). The ratio of c-myc amplification was 80% in BL and 43.7% in DLBCL ($p<0.05$). The ratio of t(14;18) translocation and PTEN deletion was 7.7% and 26.7% in DLBCL, while it was 20% and 9.1% in BL ($p>0.05$).

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

DISCUSSION AND CONCLUSION: The usage of immunohistochemical panel, including CD 10, bcl-6, bcl-2 and Ki-67 to differentiate between DLBCL and BL is absolutely beneficial. Also Ki-67 proliferation index higher than 95% is helpful for the diagnosis of BL. Altough c-myc amplification is highly detected in BL cases, it can be seen in DLBCL slightly. No statistically significant association was detected in t(14;18) and PTEN deletion between the distinction of DLBCL and BL.
Keywords: Diffuse large B cell lymphoma, Burkitt lymphoma, c-myc amplification

GİRİŞ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'lar (DBBHL), tüm non-Hodgkin lenfomalar içerisinde hem en yüksek oranda görülen, hem de klinik, morfolojik, immünfenotipik ve sitogenetik olarak en heterojen özgrubu oluşturmaktadır. Bu heterojenitesinden dolayı, DBBHL son derece farklı klinik gidiş gösterir (1,2). Mevcut çalışmada immünhistokimyasal olarak bcl-2 (B-cell lymphoma 2), bcl-6 (B-cell lymphoma 6), CD 10 (Common acute lymphoblastic leukemia antigen) ve MUM1 (Multiple myeloma oncogene 1) çalışılarak DBBHL'lar alt gruplara ayrılmış ve gruplar arasındaki prognostik fark belirlenmiştir. Ayrıca bcl-2, bcl-6, ve CD 10 ekspresyonlarının DBBHL prognozu üzerinde etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile de IGH/BCL-2 translokasyonu, C-MYC amplifikasyonu ve PTEN (Phosphataseand tensin homolog) delesyonu araştırılmıştır.
Burkitt lenfoma (BL) ise sıklıkla ekstranodal tutulum veya akut lösemi şeklinde ortaya çıkan, yüksek dereceli agresif bir lenfomadır. Klinik olarak endemik, sporadik ve immün yetmezlik bağlantılı formları bulunmaktadır. Klasik non-Hodgkin lenfoma tedavilerine cevap vermeyen bu grup son derece yüksek doz kemoterapi rejimleri ile kür olmaktadır (1,2). Bu nedenle diğer non-Hodgkin lenfomalardan ayrımı son derece önemlidir. Mevcut çalışmada, BL ile DBBHL'yı birbirinden ayırmak için kullanılabilecek immünhistokimyasal belirteçler (bcl-2, bcl-6, CD 10 ve Ki-67) ve FISH yöntemi ile IGH/BCL-2 translokasyonu, C-MYC amplifikasyonu ve PTEN mutasyonunun önemi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOT

2000-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında tanı alan 45 Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve 11 Burkitt lenfomadan oluşan toplam 56 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Hastaların prognoz bilgilerine, klinik izlem dosyalarından ulaşıldı. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin ve immünhistokimyasal boyalı preparatları retrospektif olarak tekrar değerlendirildi ve olguların tümüne immünhistokimyasal olarak bcl-2, bcl-6, CD 10, MUM-1 ve Ki-67 antikorları uygulandı. Ayrıca flüoresan insituhibridizasyon yöntemi ile IGH/BCL-2 translokasyonu, c-myc amplifikasyonu ve PTEN delesyonu çalışıldı.

İmmünhistokimyasal değerlendirme: Formalin ile tespit edilen dokulara ait parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlıkta kesitler polilizinli lamlara alındı. bcl-2, bcl-6, CD 10, MUM-1 ve Ki-67 ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak immünhistokimyasal boyama yapıldı. Tüm antikorlar için pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin tüm tümör dokusuna oranı belirlendi. Tümör hücrelerinin %30'dan fazlası boyanmışsa pozitif, %30'dan azı boyanmışsa negatif olarak değerlendirildi. Bcl-2, bcl-6, MUM-1 ve Ki-67 için nükleer boyanma, CD 10 için ise membranöz boyanma pozitif kabul edildi.

FISH değerlendirilmesi: LSI® IGH (14q32) ve LSI® PTEN (10q23)/CEP® probeları için her bir preparatta 200 tümör hücresi sayıldı ve bu 200 hücre içinde pozitif hücrelerin yüzdeleri hesaplandı. LSI® IGH (14q32) Spectrum Green/BCL2 (18q21) Spectrum Orange Dual Color, DNA Probe için %20 ve üzerindeki hücrede bir füzyon, bir kırmızı ve bir yeşil sinyalin varlığı, LSI® PTEN (10q23)/CEP® 10 Dual Color Probe için %30 ve üzerindeki hücrede bir kırmızı ve iki yeşil sinyalin bulunması pozitif kabul edildi. LSI C-MYC (8q24.12-q24.13) Spectrum Orange Probe için ise 40 hücre sayıldı ve bu tümör hücrelerinde C-myc gen/ CEP2 oranı 2 ve üzerinde ise amplifikasyon olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.

BULGULAR

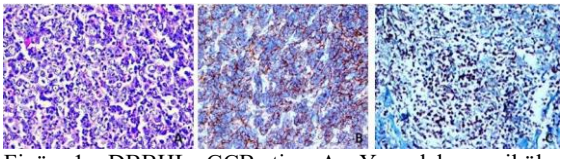
Çalışmaya alınan toplam 56 hastanın 30'u (%53.6) erkek, 26'sı (%46.4) kadındı. Ortalama yaş 48.7±22.5(3-84) idi. Toplam 42 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 13.3±13.1(1-65) aydı. Takip edilen 42 hastanın 29'u (%51.8) takip sonunda hayatta iken,

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

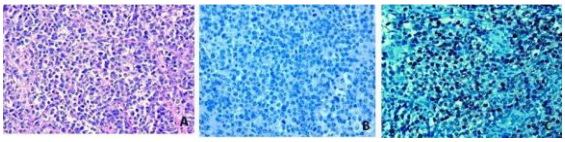
AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

13 hasta (%23.2) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, 40 hastanın 8'inde(%20) görüldü. 56 olgunun 45'i (%80.4) DBBHL, 11 tanesi ise (%19.6) BL olarak tanı aldı.

DBBHL tanısı alan 45 olgunun 22'si (%48.9) kadın, 23'ü (%51.1) erkek idi. Ortalama yaşları 54± 19.684 (3-84) idi. Toplam 34 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 14.1±13.2(4-65) aydı. Takip edilen 23 hasta (%67.6) takip sonunda hayatta iken, 11 hasta (%32.4) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, takip edilen 33 hastanın 5'inde (%15.2) pozitif iken, 28'inde (%84.8) negatif idi. İmmünhistokimyasal çalışma sonuçlarında, Bcl-2, 45 olgunun 25'inde (%55.6) pozitif iken, 20'sinde (%44.4) negatif idi. Bcl-6, 16 olguda (%35.6) pozitif iken, 29'unda (%64.4) negatif idi. CD 10 ise, 12 olguda (%25,8) pozitif, 33 olguda (%74,3) negatif idi. Yapılan bu immünhistokimyasal panele göre, CD 10 pozitif olan 12 olgu doğrudan GCB (germinal center B cell-like) alt tip olarak değerlendirildi. CD10 negatif olan 33 olguda ise bcl-6 değerlendirildi, bcl-6'sı da negatif olan 21 olgu non-GCB ya da ABC (activated B-celllike) tipi DBBHL olarak kabul edildi. CD 10 negatif olup, bcl-6 pozitif olan 12 olguda ise post-germinal merkez B hücre belirteci olan MUM1 değerlendirildi ve bunun sonucuna göre 6'sı MUM1 negatif olup, GCB alt tipi, 6'sı MUM1 pozitif olup, ABC alt tipi olarak sınıflandırıldı. Sonuç olarak 45 DBBHL olgusunun 18'i (%32.1) GCB, 27'si (%48.2) ABC alt tipi olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak GCB tip DBBHL'lar, çoğunlukla veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü büyük hücrelerden oluşurken, ABC tip DBBL'lar ise sıklıkla hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü orta boyda lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. DBBHL'nın GCB ve ABC alt tiplerine ait birer olgu, immünhistokimyasal bulguları ile birlikte Figür 1 ve Figür 2'de gösterilmiştir.



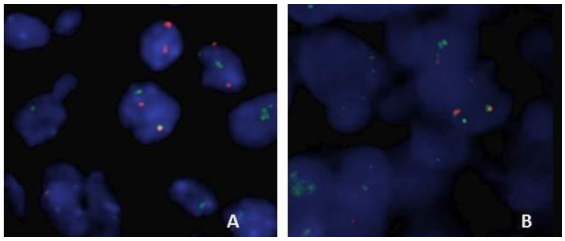
Figür 1: DBBHL GCB tip. A. Yuvarlak, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, büyük boyda hücrelerden oluşan malign lenfoid tümör (H&Ex400), B. İmmünhistokimyasal olarak CD 10 boyası ile tümör hücrelerinde membranöz boyanma (CD 10x200), C. İmmünhistokimyasal olarak bcl-6 boyası ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma (bcl-6x400)



Figür 2: DBBHL ABC tip. A. Koyu hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü, dar sitoplazmalı orta boyda hücrelerden oluşan malign lenfoid tümör (H&Ex400), B. İmmünhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde CD 10 negatifliği (CD 10x200), C. İmmünhistokimyasal olarak MUM1 pozitifliği (MUM1x200) GCB ve ABC alt tiplerinin prognozlarına bakıldığında, GCB alt tipinin ortalama yaşam süresi 17.36 ±15.5 ay iken, ABC alt tipinin ortalama yaşam süresi, 11.7±11.1ay olup, sağ kalım açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Benzer olarak kemik iliği tutulumu ve Ki-67 proliferasyonu açısından da iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

Tüm DBBHL olguları değerlendirildiğinde, bcl-2 (+) olguların ortalama yaşam süresi 16.72± 16.5 ay iken, bcl-2 (-) olguların ortalama yaşam süresi; 10.5±9.03 ay idi. Bcl-6 (+) olguların ortalama yaşam süresi 10.5±8.7 ay iken, bcl-6 (-) olguların 15.8±3.4 ay ve CD 10 (+) olguların ortalama yaşam süresi 16.3±16.6 ay iken, CD 10 (-) olguların ortalama yaşam süresi; 11.2±10.3 ay idi ve sonuç olarak bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonları ile hastaların ortalama yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

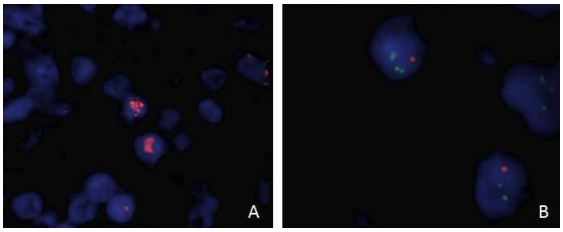
Fluoresan in situ hibridizasyon yöntemi ile değerlendirilen c-myc amplifikasyonu 14 hastada (%43.7) saptanmıştır. t(14,18), 2 hastada (%7.7) saptanmış olup, PTEN delesyonuise toplam 8 hastada (%26.7) izlenmiştir. DBBHL'nın GCB ile ABC subtipleri arasında c-myc amplifikasyonu, t(14,18) ya da PTEN delesyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.735, 1, 0.226). DBBHL olgularında saptanan t(14;18), c-myc amplifikasyonu ve PTEN delesyonu Figür 3 ve 4'de gösterilmiştir.



Figür 3: DBBHL GCB (A) ve ABC (B) subtiplerinde FISH yöntemi ile saptanan t (14;18) translokasyonu (1 kırmızı, 1 yeşil, 1'de füzyon sinyali izleniyor)

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

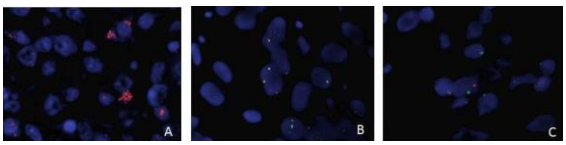
AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma



Figür 4: DBBHL'da FISH yöntemi ile saptanan c-myc aplifikasyonu (A: Çok sayıda kırmızı sinyal izleniyor) ve PTEN delesyonu (B: 1 kırmızı, 2 yeşil sinyal izleniyor)

BL tanısı alan 11 olgunun 4'ü (%36.4) kadın, 7'si (%63.6) erkek idi. Ortalama yaşları 27.1± 21.6 (4-60) idi. Toplam 8 hastanın klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 9.2±12.8(1-37) aydı. İzlenen 6 hasta (%54.5) takip sonunda hayatta iken, 2 hasta (%18.2) takip sonunda kaybedildi. Kemik iliği tutulumu, izlenen 7 hastanın 3'ünde (%27.3) pozitif saptandı. Olguların tümüne uygulanan immünhistokimyasal inceleme sonucunda, 11 olgunun tümünde (%100) bcl-2 negatif olup, bcl-6 ve CD 10 ise pozitif saptandı. Ki-67 oranlarına bakıldığında ise, ortalama değer %95.2±17.5 (90-100) idi. 5 olguda (%45.5) Ki-67 oranı %100, 5'inde (%45.5) oran %95, 1 olguda ise (%9.1) oran %90 idi. Mevcut bulgularla DBBHL ile BL arasında bcl-2, bcl-6 ve CD 10 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p=0.001). Benzer şekilde Ki-67 proliferasyon indeksi açısından da iki grup arasında anlamlı fark görüldü (p= 0.001).

Yapılan fluoresan in situ hibridizasyon yönteminde, 10 hastanın 8'inde (%80) c-myc amplifikasyonu görüldü. Toplam 5 hastanın 1'inde (%20) t (14,18) saptanırken, 11 hastanın 1 tanesinde de (%9.1) PTEN delesyonu görüldü. BL olgularında izlenen c-myc amplifikasyonu, t(14;18) ve PTEN delesyonu Figür 5'de gösterilmiştir. Sonuç olarak DBBHL ile BL arasında c-myc amplifikasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.005), PTEN delesyonu ve t (14,18) açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.005) (Tablo 1)



Figür 5: BL'da FISH yöntemi ile saptanan c-myc amplifikasyonu (A: 1'den fazla kırmızı sinyal varlığı), t (14,18) translokasyonu (B: 1 kırmızı, 1 yeşil, 1'de füzyon sinyali) ve PTEN delesyonu (C: 1 kırmızı, 2 yeşil sinyal)

Tablo 1. DBBHL ve BL olgularında izlenen sitogenetik özellikler

	c-myc amplifikasyonu		**t (14,18)**		**PTEN delesyonu**	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
DBBHL	8 (%31.4)	18 (%68.6)	2 (%7.7)	24 (%92.3)	8(%27.7)	22 (%73.3)
BL	8 (%80)	2(%20)	1 (%20)	4 (%80)	1 (%9.1)	10 (%90.9)
Toplam	**16 (%45.5)**	20 (%54.5)	**3 (%9.7)**	28 (%90.3)	**9 (%27.3)**	32 (%72.7)

TARTIŞMA

DBBHL, batı ülkelerinde daha belirgin olmak üzere, tüm dünyada en sık görülen non-Hodgkin lenfoma tipidir. Diğer lenfoma tipleri ile kıyaslandığında, klinik, morfolojik ve sitogenetik açıdan oldukça heterojenöz bir grubu temsil etmektedir ve son derece değişken bir klinik seyir göstermektedir (1-8). Hastaların bir kısmı (yaklaşık %40) kemoterapiye son derece duyarlı olup, uzun dönem hastalıksız yaşam gösterirken, bir grup hasta ise tedaviye cevap vermeyip, çok kısa sürede kaybedilir (1-8). Dolayısıyla DBBHL olgularının klinik gidişlerini belirlemek, tedaviyi planlamak açısından son derece önemlidir.

DBBHL olgularında gen ekspresyon profiline dayanarak yapılan ve germinal merkez B hücreleri ile ortak gen ekspresyon profili gösteren GCB tip ve periferik B hücreleri ile ortak gen ekspresyon profili gösteren ABC alt tiplerinin prognostik olarak birbirinden farklılıklar gösterdiği pek çok çalışmada bildirilmiştir. GCB alt tipinin ABC alt tipine göre daha iyi prognozlu olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak literürde yer almaktadır (3-7).Bizim çalışmamızda ise, GCB ve ABC alt tipleri arasında sağkalım açısından yüzde olarak belirgin bir fark olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

CD 10 ekspresyonunun DBBHL'da prognoz üzerine etkisi olup olmadığı literatürde çok sayıda çalışma ile araştırılmış ve birbirinden son derece farklı sonuçlar elde edilmiştir. Colomo ve Fabiani'nin yaptığı çalışmalarda (8,9),CD 10 ekspresyonunun survive üzerine etkisi olmadığı görülürken, Xu ile Uherova'nın çalışmalarında ise CD 10 ekspresyonunun prognoz üzerine negatif etkisi olduğu saptanmıştır (10,11). Öte yandan biraz daha fazla sayıdaki araştırmada ise, CD 10 ekspresyonunun DBBHL'da prognozu arttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (12-16). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde DBBHL olgularında CD 10 ekspresyonu %25.4 oranında saptanmıştır. CD 10 (+) olan olguların ortalama yaşam süreleri, CD 10 (-) olanlara göre daha uzun olmasına karşın, istatistiksel olarak CD 10 ekspresyonu ile survive arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bcl-6 ekspresyonunun DBBHL'daki prognostik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise,

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

bir kısmında bcl-6'nın survive üzerine herhangi bir etkisi saptanmazken (6-8), bir kısmında ise bcl-6'nın belirgin bir pozitif prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (15,16). Bcl-2'nin de benzer şekilde pozitif prognostik önemi olduğunu vurgulayan çalışmaların yanı sıra, survive üzerine herhangi bir etkisi olmadığını öngören çalışmalar da mevcuttur (7,17,18). Bizim çalışmamızda ise, DBBHL olgularında bcl-6 ya da bcl-2 ekspresyonlarının survive üzerine etkisi saptanmamıştır.

t(14,18) (q32,q21), VDJ rekombinasyon sürecinde oluşan bir hatanın sonucudur ve bu translokasyon sonucu kromozom 18 üzerindeki q21 kolunda yer alan bcl-2 geni, kromozom 14 üzerinde yer alan Ig H ağır zincir üzerine binerek bcl-2'nin aşırı ekspresyonuna yol açar (6,8,19). Foliküler lenfoma olgularının yaklaşık %70-95'inde saptanan bu translokasyon, DBBHL vakalarında %30-40 civarındadır (19). t (14,18)'in DBBHL'daki önemi net olarak bilinmemekle birlikte, t (14,18) (+) olan olguların daha önceden varolan bir foliküler lenfoma zeminini gösterdiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar t (14,18)'in prognostik bir önemi olmadığını söylerken, bazıları ise tedaviye yanıtı azaltıp, relapsları arttırdığını ve survive'ı negatif yönde etkilediğini ileri sürmüşlerdir (19-23). Barrans ve arkadaşlarının 137 hasta üzerinden yaptığı çalışmada, DBBHL olgularında t (14,18) insidansı %13 oranında bulunmuştur.t (14;18)'in GCB subtipi ile yakından ilişkili olduğu ve prognostik etkisinin de büyük oranda bcl-2 ekspresyonu ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır (24). Bizim çalışmamızda, DBBHL'da t (14;18) oranı %7.7 civarında olup, survive ile ilişkisi saptanmamıştır.

Burkitt lenfoma, endemik, sporadik ve immün yetmezlik bağlantılı klinik varyantları bulunan, oldukça hızlı ilerleyen agresif bir B hücreli lenfomadır. Oldukça yüksek doz polikemoterapi rejimleri uygulanır ve bu tedavilerle kompletremisyon oranı %75-90'lara ulaşır (1,2,25). Morfolojik olarak, BL hücreleri, kaba kromatin yapısına sahip yuvarlak nükleuslu, orta boyda, monoton görünümde hücrelerdir. Karakteristik olarak yüksek mitotik indeks ve fagositik histiositlerin oluşturduğu yıldızlı gökyüzü görünümü BL için son derece karakteristiktir (1,2). DBBHL'da ise, tümörü oluşturan hücreler, BL'daki hücrelere göre çok daha büyük ve pleomorfikdir. Mitotik indeks oldukça değişken olup, yıldızlı gökyüzü görünümü çok da sık rastlanan bir bulgu değildir. Bu morfolojik özellikler göz önüne alınarak, DBBHL ile BL ayrımı büyük oranda yapılır. Fakat morfolojik özellikler bakımından BL ile DBBHL arası olan bazı olgular da vardır, ki bunlar WHO klasifikasyonunda, diffüz büyük B hücreli lenfoma ile Burkitt lenfoma arası özellikler gösteren (sınflandırılmayan) B hücreli lenfomalar olarak yer almıştır (1,2). Bu grup lenfomalar ayırıcı tanıda zorluklara neden olur. Bu iki antiteyi ayırmak için immünhistokimyasal, sitogenetik ve moleküler yöntemler kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmış ve hala da yapılmaktadır. Literatürde immünhistokimyasal olarak CD 10, BCL-2 ve bcl-6 antikorlarının BL ile DBBHL ayırımında kullanılabilecek güvenilir immün belirteçler olduğu yönünde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (26-28). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, BL ile DBBHL arasında her üç immün belirtecin ekspresyonunda da anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. BL olgularının tümünde CD 10 ve bcl-6 ekspresyonu görülürken, hiçbirinde bcl-2 ekspresyonu görülmemiştir.

Ki-67 antikoru ise, prolifere olan hücrelerde eksprese olan nükleer bir proteindir. Ki-67, solid tümörler ve bazı hematolojik malignitelerde hücre proliferasyon belirteci olarak kullanılır. BL'da ikiye katlanma süresi yani proliferasyon hızı en fazla olan malignitelerden biri olduğu için Ki-67 proliferasyon indeksi son derece yüksektir (yaklaşık %99-%100) (27-30). DBBHL'daise Ki-67 oranı son derece değişken olup (ortalama %56-65), küçük bir kısmı BL'da görüldüğü kadar yüksek olabilir. BL'da Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olması yanı sıra, olgular arasındaki Ki-67 yüzde aralığı da son derece dardır (%90-100) (30-34). Ancak DBBHL'da bu aralık daha geniştir (%20-95). Bizim çalışmamızda, BL olgularında Ki-67 proliferasyon oranı %95.2 iken, DBBHL'da bu oran %63.2'dir. Ki-67 yüzde aralıklarına baktığımız zaman ise, BL'da aralık, %90 ile %100 arasında iken, DBBHL'da %30 ile %90 arasındadır. Dolayısıyla, Ki-67 proliferasyon indeksi de BL ile DBBHL ayırımında kullanılabilecek önemli immünhistokimyasal belirteçlerden biridir.

c-myconkogenini kodlayan 8q24 kromozomundaki translokasyonlar, non-Hodgkin lenfomaların onkogenezinde önemli rol oynar. Bu translokasyonlar sonucu c-myc onkogeninin ekspresyonu artar. C-myc, helix-loop-helix (bHLH) denilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar ve pek çok hücresel olayın (hücre siklus progresyonu, apoptozis gibi) düzenlenmesinde görev alır (29-33). c-myc protoonkogen deregulasyonu ile sonuçlanan bu translokasyonlar, hemen tüm BL olgularında saptanır. BL için oldukça karakteristik olmasına rağmen, spesifik değildir. Diğer bazı B hücreli lenfomalarda da (lenfoblastik lenfoma, foliküler lenfoma, multipl myelom ve DBBHL gibi) değişen oranlarda görülebilir. DBBHL'da ise bu oran yaklaşık literatürde %2 ile %15 arasında bildirilmiştir (23,29,29,34). Her ne kadar BL'daki c-myc ekspresyonunun görülme sıklığı, DBBHL'ya göre oldukça yüksek olsa da tüm non-Hodgkin lenfomalar içerisinde, BL ancak %1-2'lik yer

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

kaplarken, DBBHL non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (21). Bu nedenle de c-myc amplifikasyonu saptanan yüksek dereceli bir lenfomanın DBBHL olma olasılığı hiç de düşük değildir. Dolayısıyla tek başına c-myc (+)'liği ile DBBHL ile BL'yı ayırmak her zaman mümkün değildir (32,33). Bizim çalışmamızda da, BL olgularında %80 oranında c-myc amplifikasyonu saptanırken, DBBHL olgularında bu oran %31.4'dür. Sonuç olarak, bizim çalışmamız sonucunda da, literatür ile benzer şekilde morfolojik olarak BL ile DBBHL arasında kalınan olgularda, ilk olarak immünhistokimyasal yöntemler (özellikle Ki-67) daha sonra sitogenetik yöntemler çalışılarak birlikte bir sonuca varılması gerektiği fikrine ulaşılmıştır.

İlk defa 1997 yılında Cowden Sendromunda tanımlanan PTEN geni kromozom 10q23 bölgesinde lokalize olan bir tümör baskılayıcı bir gendir (35). PTEN yokluğunda hücrelerde PIP3 birikimi, AKT/PKB sinyal onkoproteinini aktive ederek apopitozis ve hücre siklus regülasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerini uyarır ve sellüler proliferasyon, diferansiasyon ve invazyona neden olurlar (35-36). PTEN gen delesyonu ilk defa bazı solid tümörlerin patogenezinde (glial, prostat, endometrial, böbrek, testis, meme ca) ve bazı kanser sendromlarında (Cowden / Bannayan-Zonana Sendromu) tanımlanmıştır (33-36). Butler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PTEN gen mutasyonları, B hücreli lenfomalarda %20 oranında saptanmıştır. Ama PTEN mutasyonlarından çok 10q23 kromozomundaki alterasyonların patogenezde önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Yani 10q23 kromozomu üzerindeki başka bir tümör baskılayıcı genin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (36). Uddin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, DBBHL'da PTEN delesyonunun %37 oranında görüldüğü ve kötü klinik gidişle korele olduğu belirtilmiştir (37). Bizim çalışmamızda, PTEN delesyonu, DBBHL'da %26.7 oranında saptanırken, BL'da %9.1 oranında görülmüş olup, iki lenfoma tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ

DBBHL/BL ayrımında immünhistokimyasal olarak CD10, Bcl-6, Bcl-2 ve Ki-67 panelinin uygulanması oldukça yararlı ve pratik bir yöntemdir. Ki-67 proliferasyon indeksinin %95'in üzerinde olması BL tanısı için önemli bir belirleyicidir. C-myc amplifikasyonu özellikle BL patogenezinde önemli bir rol oynamakla birlikte DBBHL gibi agresif lenfomalarda da saptanabilmektedir. t(14,18) ve PTEN delesyonu DBBHL ve BL'da nadir olarak görülebilmektedir.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1- Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, Thiele J. Mature B-cell neoplasms. In WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (4th edition). IARC. Lyon 2017; 215-345

2- Rimsza L, Pittaluga S, Dirnhofer ''et all''. The clinicopathologic spectrum of mature aggresive B cell lymphomas. Virchows Arch 2017;471 (4): 453-466

3- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000; 403: 503-511

4- Bea S, Zettl A, Wright G ''et all''. Diffuse large B cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. Blood 2005;106 (9): 3183-3190

5- Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt E H, Wiestner A, Staudt L M. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. PNAS 2003;100 (17):9991-6

6- Chang CC, McClintock S, Cleveland RP ''et all''. Immunohistochemical Expression Patterns of Germinal Center and Activation B-cell Markers Correlate With Prognosis in Diffuse Large B-cell Lymphoma. Am Journal of Surg Path 2004;28 (4): 464-70

7- Imhoff GWV, Boerma EJG, Holt B, Schvuring E, Verdanck LF, Kluin-Nelemans HC, Klum PM. Prognostic impact of Germinal Center-Associated Proteinsand Chromosomal Breakpoints in Poor-Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4135- 42

8- Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M ''et all''. Clinical impact of the differantiation profile assessed by immune phenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003;101:78-84

9- Fabiani B, Delmer A, Lepage E, Guettier C, Petrella T, Briere J, Penny A M, Copin M C, Diebold J, Reyes F, Gaulard P, Molina T J. CD 10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. Virchows Arch 445:545-551, 2004

10- Xu Y, Mckenna RW, Kroft SH. Assessment of CD 10 in the diagnosis of small B-cell lymphomas: a multiparameter flow cytometric study. American Journal of ClinicalPathology2002; 117: 291-300

11- Uherova P, Ross CW, Schnitzer B. The clinical Significance of CD 10 antijen expression in diffuse large B-cell lymphoma. American Journal of Clinical Pathology 115: 582-588, 2001

12- Ohshima K, Kawazaki C, Muta H. CD 10 and bcl-6 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD 10 is a marker of improved prognosis. Histopathology2001;39: 156-62

13- Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson P G. CD 10 and BCL-6 Expression in Parafin Sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. The

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Orijinal Çalışma

AmericanJ ournal of SurgicalPathology2000; 24 (6): 846-52

14- Bavikatty N R, Ross C W, Fınn W G, Schnıtzer B, Sıngleton T P. Anti- CD 10 Immuno peroxidase Staining of Parafin-embedded acute leukemias: Comparison with flow cytometric immunophenotyping. Human Pathology2000; 31 (9): 1051- 1054

15- Berglund M, Thunberg U, Amini RM ‘‘et all’’ Evaluation of immune phenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. Modern Pathology 2005;18: 1113-20

16- Veelken H, Dannheim SV, Moenting JS, Martens UM, Graeff AS. Immuno phenotype as prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in patients undergoing clinical risk-adapted therapy. Annals of Oncology2007;18:931-39

17- Iqbal J, Neppali VT, Wright G ‘‘et all’’. BCL-2 expression is a prognostic marker forthe activated B-cell-like type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal Of ClinicalOncology2006; 24: 961-68

18- Leval L, Haris N L. Variability in immune phenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. Histopathology2003;43: 509-28

19- Gascoyne RD, Adomat S.A, Krajewski S ‘‘et all’’. Prognostic significance of bcl-2 protein expression and bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. Blood 1997;90: 244-51

20- Zhang HW, Cheng NL, Chen ZW, Wang JF, LiSH,Bai W. Clinical impact of t(14;18) in diffuse large B-cell lymphoma. Chinese C Cancer Res 2011;23(2):160-4

21- Jacobson JO, Wilkes BM, Kwaiatkowski DJ, Medeiros LJ, Aisenberg AC, Haris NL. Bcl-2 rearrangements in de novo diffuse large cell lymphoma. Association with distinctive clinical features. Cancer 1993;72: 231-36

22- Kramer MHH, Hermans J, Wijburg E ‘‘et all’’. Clinical Relevance of bcl-2, bcl-6 and myc rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 1998; 92 (9): 3152-62

23- Tang SC, Visser L, Hepperle B, Hanson J, Poppema S. Clinical significiance of bcl-2 MBR gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin’s lymphoma: an analysis of 83 cases. Journal of ClinicalOncology1994;12: 149-54

24- Barrans SL, Evans P, O’Connor S‘‘et all’’. The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. Clinical Cancer Research 2003;9:2133-39

25- Cogliatti SB, Novak U, Henz S, Schmid U, Möller P, Barth T. Diagnosis of Burkitt lymphoma in due time: a practical approach. Brit J of Haematology2006;134:294-301

26- Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson P G. CD 10 and BCL-6 expression in parafin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. The American Journal of SurgicalPathology2000; 24 (6): 846-52

27- Frost M, Newell J, Lones M.A, Tripp S.R, Cairo M.S, Perkins S. L. Comparative Immunohistochemical Analysis of Pediatric Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. American Journal of ClinicalPathology2004;121: 384-92

28- Hutchison RE, Finch C, Kepner J. Burkitt lymphoma is immunophenotypically different from Burkitt-like lymphoma in young persons. Annals of Oncology 2000;11:35-8

29- Kasch I, Lıngnau A, Endl E. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. International Journal of Cancer2003;105: 710-6

30- Ferry J A. Burkitt’s lymphoma: Clinicopathologic Features and Differantial Diagnosis. TheOncologist2006;11: 375-83

31- Miller T P, Grogan T M, Dahlberg S‘‘et all’’. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive Non-Hodgkin’s Lymphomas: A Prospective Southwest Oncology Group Trial. Blood 1994; 83: 1460-66

32- Nakamura N, Nakamine H, Tamaru J, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Abe M. The distinction between Burkitt lymphoma and Diffuse large B-cell Lymphoma with c-myc rearrangement. Modern Pathology2002;15 (7): 771-76

33- Akasaka T, Akasaka H, Ueda C ‘‘et all’’. Molecular and Clinical Features of Non-Burkitt’s, Diffuse Large- Cell Lymphoma of B-cell Type Associated With the c-MYC/Immunoglobulin Heavy-Chain Fusion Gene. Journal of ClinicalOncology2000;18 (3): 510-518

34- Kiaei A, Onsori H, Alijani A, Andalib S, Ghorbion S, Sakhinia E. Detection of t(8,14) c-myc/Ig H gene rearrangement by long-distance polymerase chain reaction in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2016;9(4):141-6

35- Simpson L, Parsons R. PTEN: Life as a Tumor Suppressor. Experimental Cell Research 2001; 264: 29-41

36- Butler MP, Wang SI, Chaganti RSK, Parsons R, Dalla-Favera R. Analysis of PTEN Mutations and Deletions in B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphomas. Genes, Chromosomes&Cancer1999;24: 322-27

37- Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Manogaran PS, Al-Jomah NA, Moorji A. Role of phosphatidylinositol 3’-kinase/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival. Blood 2006; 108: 4178-86

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Merih Tepeoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: merihdemirel@yahoo.com.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Comparison Of The Efficacy Of Low Volumes Of Local Anesthetics Used In The Interscalene Brachialplexus Block With Tramadol Analgesia For Postoperative Analgesia In Shoulder Surgery

Omuz Cerrahisinde Postoperatif Analjezi Amaçlı Ultrason Eşliğinde Uygulanan İnterskalen Brakial Pleksus Bloğunda Düşük Volümlerde Kullanılan Lokal Anestezik Etkinliğinin Tramadol Analjezisi İle Karşılaştırılması

Güldeniz Argun[1], Göze Çayırlı Demir[2], Süheyla Ünver[1]

[1]SBÜ, Dr A Y Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 16.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.75537

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, omuz cerrahisi uygulanmış vakalarda ultrasonografi yardımıyla gerçekleştirilen interskalen brakial pleksus bloğunda, 2 farklı düşük volümde lokal anestezik kullanımının postoperatif analjezi üzerine etkilerinin, intravenöz tramadol analjezisiyle karşılaştırılması amaçlandı.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemiz Etik Kurul onayı (2013-4/52) alınarak, ASA I-III, 18-80 yaş arası omuz cerrahisi uygulanacak 69 hasta çalışmaya alındı ve rastgele 3 gruba ayrıldı: Grup I; 3ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain toplam 5 ml, Grup II: 3 ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain ile 5 ml salin toplam 10 ml., Grup III 2 mg/kg tramadol intravenöz aldı. İnterskalen sinir bloğu, genel anestezi altında ultrasonografi ve periferik sinir stimülatörü yardımıyla uygulandı. Blok başlama ve derlenme zamanları, grupların ağrı skorları, ilk analjezik gereksinim zamanları ve tüketilen total analjezik miktarları gruplar arasında karşılaştırıldı.
BULGULAR: Sensoryal ve motor blok başlama zamanı, yüksek volüm kullanılan grupta (Grup II) daha kısaydı (sensoryal; 5.54/8.54 dakika, motor; 8.30/11.00 dakika). Sensoryal ve motor blok sonlanma süreleri, yüksek volüm kullanılan grupta anlamlı olarak uzundu. (Grup I/ Grup II: 399.50/288.00 ve 424.00/330.50 dakika). İlk analjezik gereksinim zamanı intravenöz analjezi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısaydı. (Grup I; 6.86±0.40, Grup II; 7.06±0.52, Grup III;3.25±0.40 saat, $p<0,05$). Total analjezik tüketimi de Grup III'de anlamlı yüksekti. Tüm değerlendirme zamanlarında ağrı skoru ortalamaları, blok yapılan gruplarda, intravenöz tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Düşük volümlü lokal anestezikle uygulanan interskalen sinir bloğu, yüksek volümle uygulanan blok ile benzer şekilde, intravenöz analjezi grubuna göre ağrı skorları, ek analjezik gereksinim zamanı ve total analjezik tüketimi bakımından üstün bulunmuştur. Düşük volümle ultrasonografi eşliğinde yapılan interskalen sinir bloğu ile yeterli blok başarısının elde edilebileceğini ve tüketilen analjezik miktarının azalabileceğini düşünüyoruz.
Anahtar Kelimeler: Ortopedi, omuz cerrahisi, postoperatif ağrı, ultrason, interskalen brakial pleksus bloğu, lokal anestezik.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to compare the postoperative analgesic effects of 2 different low volumes of local anesthetics used in interscalene nerve block with intravenous tramadol analgesia in patients underwent shoulder surgery.
METHODS: After approval of Hospital Ethics Committee (2013-4/52), 69 patients who were ASA I-III, 18-80 years old and scheduled for shoulder surgery were included in the study and randomly divided into 3 groups: Group I received 3 ml 0.5% bupivacaine, 2 ml prilocaine, total is 5 ml, Group II: 3ml 0.5% bupivacaine, 2ml prilocaine and 5ml saline total is 10ml and Group III 2 mg/kg tramadol intravenously. The interscalene nerve block was applied under general anesthesia using USG and peripheral nerve stimulator. Onset of block and recovery times, pain scores of the groups, first analgesic requirement times and total amount of analgesic consumed were compared between the groups.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS: The time for sensory and motor block onset were shorter in the high-volume group (Group II) (Sensory; 5.54 / 8.54, motor; 8.30 / 11.00 min). Sensory and motor block termination times were significantly longer in Group II (GroupI / GroupII: 399.50/288.00, 424.00/330.50 minutes). The first analgesic requirement times were significantly shorter in the intravenous tramadol group (Group I; 6.86±0.40, Grup II; 7.06±0.52, GrupIII;3.25±0.40 hour, p<0,05). Total analgesic consumption was also significantly higher in Group III. The mean pain scores were significantly lower in the block groups than the intravenous treatment group at all assessment times.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Interscalene nerve block applied with low volume local anesthetics was found to be superior to intravenous analgesia group, similar to high volume, in terms of pain scores, additional analgesic requirement time, and total analgesic consumption. We think that adequate block success can be achieved in the interscalene nerve block performed with ultrasonography using low volume and the amount of analgesic consumption can be reduced.

Keywords: Orthopedics, shoulder surgery, postoperative pain, ultrasound, interscalene brachial plexus block, local anesthetic.

GİRİŞ

Periferik sinir blokları tek başına ya da genel anesteziyle birlikte anestezi yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Postoperatif ağrı tedavisi için kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Postoperatif ağrı, hastaların erken taburcu edilmelerini engelleyen, dolayısıyla maliyet artışına neden olan önemli bir etkendir (1,3). Periferik sinir bloklarında ultrason kullanımı, bloklarda başarı oranını büyük ölçüde arttırmaktadır (4,5). Sinirlerin görülerek blok uygulanması, daha düşük volüm lokal anestezik kullanılarak başarılı blok elde edilmesini sağlamakta ve intravenöz ilaç tedavisinin neden olabileceği komplikasyon oranını düşürmektedir (6). İntravenöz ilaç tedavisiyle periferik sinir bloklarının postoperatif analjezi üzerine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalar, periferik sinir bloklarının, postoperatif analjezik etkinliğinin daha uzun olduğunu göstermektedir (7,8). Omuz cerrahisi postoperatif dönemde ağrı kontrolünde etkin tedaviye ihtiyaç duyulan cerrahilerdendir.

Bu çalışmada, omuz cerrahisi uygulanmış vakalarda ultrasonografi yardımıyla gerçekleştirilen interskalen brakial pleksus bloğunda, konvansiyonele göre düşük iki farklı volümde lokal anestezik kullanımının postoperatif analjezi üzerine etkileri intravenöz tramadol analjezisiyle karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz Etik Kurul onayı (2013-4/52) alınarak, ASA I-III, 18-80 yaş arası omuz ve humerus üst ucutümör rezeksiyon cerrahisi uygulanacak 69 hasta, onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Lokal anestezik allerjisi, ileri respiratuar veya kardiyak hastalık, diğer tarafta diyafragma paralizisi, pnömonektomi, diyabet nöropatisi, periferik nöropati, nöromüsküler hastalık, koagulopati, blok uygulanacak alanda enfeksiyon, yara skarı mevcudiyeti, çalışma kapsamına alınmama kriterlerini oluşturdu.

Bütün hastalara propofol 2mg/kg, fentanil 1-2 µg/kg ve rokuronyum 0.5 mg/kg ile anestezi indüksiyonu sağlandı.50% oksijen, 50% N2O ve 2 MAC sevofluran ile anestezi idamesi yapıldı. Çalışmaya alınacak hastalar, kapalı zarf seçme yöntemiyle randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Ekstübasyondan önce Grup I hastalara; 3ml %0.5 bupivakain, 2 ml prilokain toplam 5 ml ile interskalen blok, Grup II hastalara: 3 ml % 0.5 bupivakain, 2 ml prilokain ile 5 ml salin toplam 10 ml ile interskalen blok ve Grup III hastalara 2 mg/kg tramadol IV uygulandı. Blok uygulanacak hastalara (Grup I, Grup II) ekstübasyondan hemen önce ultrasonografi ve periferik sinir stimülatörü yardımıyla interskalen blok uygulandı. Uygulamada hasta yüzü karşı tarafa doğru çevrildi. Blok uygulanacak boyun bölgesi antisepsisi sağlandıktan sonra, yüksek frekanslı lineer ultrasonografi (Esaote, My LabFive) probu yerleştirildi. Boyun orta hattından itibaren trakea, juguler ven, karotid arter ve lateralinde interskalen sinirler görüntülendi. 22 gauge 50 mm yalıtılmış ve ucu akımı ileten iğne (Stimuplex D.B. Braun Medical) ile 1.5 mA akımda, 1 Hz frekans ve 0.1 ms hızda ayarlanan periferik sinir stimülatörü (Stimuplex HNS11, B Braun Medical) ile ultrasonda görüntülenen interskalen sinirlere akım uygulandı. En güçlü motor cevaplar omuz ve kolda görüldükten sonra, akım şiddeti önce 1mA e daha sonra 0.5 mA' e düşürülerek en düşük akımda motor cevap elde edildikten sonra, aspirasyonda kan

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

gelmediği gözlendiğinde lokal anestezik ilaç sinirlerin etrafına enjekte edilerek ultrasonografi ile ilacın dağılımı izlendi. Hastalar ekstübe edildikten sonra sensoryal blok, servikal 4-torakal 1dermatomlarında pinpirik testiyle ve motor blok Modifiye Bromage Skalası'yla değerlendirildi (Modifiye Bromage Skalası, 0= motor blok yok, 1= omuz abdüksiyonu yok, 2=hem omuz abdüksiyonu, hem dirsek fleksiyonu yok, 3=tam motor blok). Birinci derece blok oluşması, motor blok başlama zamanı olarak kabul edildi. Duyu ve motor blok başlama zamanları, derlenme zamanları, grupların 1., 6. ve 24. saatlerdeki ağrı şiddetleri (Vizüel Analog Skala, VAS, 0 = ağrı yok, 10 = en şiddetli ağrı tanımlayacak şekilde ağrılarına 0-10 arasında puan vermeleri istendi), ilk analjezik gereksinim zamanlarıve 24 saatte tüketilen analjezik miktarı (tramadol, mg/kg) kaydedildi. VAS değerleri 3 ve üzerinde ise 1 mg/kg tramadolek analjezik olarak uygulandı.

İstatiksel analiz

Araştırmanın güç analizi yapılırken VAS değerleri primer amaç olarak kullanıldı; her grupta 21 hasta olacak şekilde toplam 63 hasta, alfa hatası 0.05, beta hatası 0.20 ve etki boyutu 0.5'le %90 test gücü sağlamaktaydı. Veri kaybı olacağı düşünülerek her grupta 23 hasta olacak şekilde 69 hasta çalışmaya dahil edildi. İstatistik analiz için The Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) version 15.0 kullanıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile anlaşıldı. Parametrik test ön şartları sağlandığından, 3 grup ortalama farkları için Anova Testi, gruplar arasındaki VAS değerleri arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı.
Kruskal-Wallis ve Mann- Whitney U Testleri gruplar arası fark analizinde kullanıldı.

BULGULAR

Gruplar demografik verileri açısındanbirbirine benzerdi (Tablo 1). Sensoryal blok başlama zamanı, yüksek volüm lokal anestezik kullanılan grupta (10 ml)düşük volüm (5 ml) lokal anestezik kullanılan grubagöredaha kısaydı ve fark anlamlıydı (Grup I; 8.54±1.20 dk.,Grup II; 5.54±1.10 dk, p<0.05). Motor blok başlama zamanı Grup I' de anlamlı olarak daha uzundu. (Grup I'de 11.00±1.08 dk, Grup II'de 8.30± 1.05 dk, p<0.05). Grup II'de sensoryal ve motor blok sonlanma süreleriGrup I'e göre anlamlı olarak uzun bulundu. (Tablo 2, p<0.05). İlk analjezik gereksinim zamanları farklı volümlerde lokal anestezik kullanılan Grup I ve Grup II'de birbirinden farklı değilken, intravenöz ilaç tedavisi uygulanan Grup III'de anlamlı olarak kısaydı (Tablo 2,p<0.05).İlk 24 saatteki ortalama analjezik tüketimleri Grup I'de 0.34±0.1 mg/kg, Grup II'de 0.43±0.12 mg/kg ve Grup III' de 1.34±0.7 mg/kg olarak bulundu ve Grup III'de, Grup I ve II'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikleri

	GRUP I (n=23)	**GRUP II (n=23)**	**GRUP III (n=23)**
Yaş (Yıl)	46±0.49	49±0.54	47±0.57
Ağırlık (kg)	78±1.02	76±1.08	80±1.50
Cinsiyet (K/E)	19/14	18/15	19/14
ASA 1/2/3	7/15/1	9/11/3	12/9/2

Veriler: Ortalama±Standart sapma (Ort±SD) ve n (hasta sayısı) olarak verilmiştir.
Grup I: 5 ml volüm, Grup II: 10 ml volüm, Grup III: İntravenöz tramadol

VAS ortalamaları, blok yapılan gruplarda, intravenöz analjezik tedavisi uygulanan gruba göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olarak düşüktü (Şekil 1, p<0.05) (Şekil1). Grup I ve Grup II'nin 1,6. ve 24. saat VAS ortalamaları arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu.

TARTIŞMA

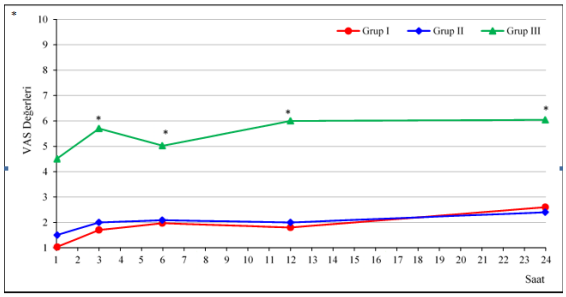
İki ayrı volümdelokal anestezikle uygulanan interskalen brakial pleksus bloğunda, intravenöz tramadol grubuna göre daha etkin bir postoperatif analjezi elde edildi. Yüksek volümde lokal anestezik kullandığımız grupta blok başlangıcının daha hızlı, etki süresinin de daha uzun olduğunu gördük. Ancak hastaların ağrı skorları, iki blok grubunda birbirinden farklı değildi ve ilk analjezik gereksinim zamanları ile 24 saatteki total analjezik tüketimleri birbirine benzerdi.
Tablo 2: Sensoryal ve Motor Blok Özellikleri ve Analjezik Gereksinimleri (Ort±SD)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

	GRUP I (n=23)	GRUPII (n=23)	GRUP III (n=23)
Sensoryal blok başlama süresi (dk)	8.54±1.20	5.54±1.10*	
Motor blok başlama süresi (dk)	11.00±1.08	8.30±1.05*	
Sensoryal blok derlenme süresi (dk)	288.00±5.20	399.50±10.02 *	
Motor blok derlenme süresi (dk)	330.50±5.20	424.00±6.70*	
İlk analjezik gereksinim zamanı (sa)	6.86±0.40	7.06±0.52	3.25±0.40*
24 sa'de total analjezik tüketimi (tramadol mg/kg)	0.34±0.10	0.43±0.12	1.34±0.70*

*: p<0.05, **ml**: Mililitre, **IV**: İntravenöz, **sa**: Saat, **dk**: Dakika

Wennerwirta ve arkadaşları üst ekstremite cerrahisi için genel anesteziyle interskalen pleksus bloğunu birlikte uygulamışlardır. Operasyon sırasında anestezinin daha stabil seyrettiğini, daha az miktarda anestezik ilaçlara ihtiyaç duyulduğunu ve intraoperatif stress ile postoperatif analjezik tüketiminin daha az olduğunu göstermişlerdir. Postoperatifağrının önlenmesinde, preoperatif uygulanan periferik sinir bloklarının etkili olabileceği belirtmişlerdir (9). Çalışmamızda periferik sinir bloğu, anestezi sonlandırılmasından hemen önce, hasta spontan solunumdayken uygulanmıştır. Kas gevşetici etkisi en aza düşürülmüş, aynı zamanda uyanık hastanın blok uygulanma sırasında ağrı duyması engellenmiştir. Blok süresinin operasyondan sonra daha uzun sürmesi istendiğinden blok uygulaması operasyon sonunda yapılmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde, interskalen sinir bloğunun operasyon sonunda uygulandığı bir çalışmada, interskalen blok yapılan hastalarda postoperatif VAS skorlarının intravenöz analjezi uygulanan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada morfin tüketimi ve yan etki insidansıda daha düşük bulunmuştur (10).



Şekil 1. Grupların saatlere göre VAS ortalamaları

Ultrasonun perferik sinir bloklarında kullanılmaya başlanmasıyla, uygulanan lokal anestezik volümleri azalmış ve aynı başarıda bloklar elde edilmiştir. Morhofer ve arkadaşları, 4 ve 14.8 mililitre volümde %1 mepivakain ile ultrason eşliğinde uyguladıkları aksiller sinir bloğunda sensoryal blok başlama zamanını, düşük volüm grubunda daha uzun (25/15 dakika), derlenme süresini ise daha kısa bulmuşlardır (125/152 dakika).Blok başarısını ise her iki grupta benzer bularak, ultrason eşliğinde düşük volüm lokal anestezik kullanılarak da başarılı blok elde edilebileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızla uyumlu olarak, bu çalışmada da, periferik sinir bloğunun etkinliği, intravenöz analjezik tüketiminin azalmasıyla ve hastaların analjezik kullanmadan daha uzun periyot geçirmeleriyle değerlendirilmiştir (11).

Oberndorfer ve arkadaşları ultrason ve nörostimülatör eşliğinde uyguladıkları femoral sinir bloğu çalışmalarında, ultrason kullanımı ile daha düşük lokal anestezik kullanılarak etkili blok oluşturulabileceğini göstermişlerdir (12). Literatürde 20, 30, 40 mililitre gibi değişen volümde lokal anestezik kullanılarak uygulanan üst ekstremite sinir bloklarında, artan volümlerde, ilacın daha çok yayılmasına bağlı etki başlama süresinin kısaldığı görülmüştür (13). Çalışmamızda yüksek volüm olarak uyguladığımız 10 ml lokal anestezik volümü bile üst ekstremite periferik sinir blokları için geleneksel olarak kullanılan volümlere göre düşük kalmaktadır. Düşük lokal anestezik volümü olarak kullandığımız 5 ml lokal anestezikle de, intravenöz tramadol grubuna göre daha etkin bir postoperatif analjezi sağlanmıştır. Düşük volümde lokal anestezik uygulaması, hem maliyetin düşmesi açısından, hem de yüksek volümün dokulara yapacağı etkiden korunulması açısından önemlidir.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Büttner ve arkadaşlarının çalışmalarında, omuz artroskopisinde genel anesteziyle kombine edilmiş interskalen sinir bloğunda 10 ml0.2% ropivakain kullanılmış ve intravenöz analjezik uygulanan grup ile postoperatif dönemde tüketilen analjezik miktarları karşılaştırılmıştır. On ml ropivakain ile başarılı blok elde edilmiş ve intraoperatif kullanılan propofol miktarı ve postoperatif dönemde kullanılan analjezik miktarı azalmıştır. Ayrıca postoperatif analjezi 2. güne kadar devam etmiştir (14).
Günübirlik inguinal herni operasyonlarında periferik sinir bloklarıyla genel anestezinin birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada, periferik sinir bloğu eklenen grupta, kullanılan anestezik miktarlarının azaldığı, postoperatif analjezinin 2. güne kadar uzadığı ve erken taburculuğun, intravenöz opioid tedavisi uygulanan gruba göre daha kısa sürede sağlandığı izlenmiştir (15).Çalışmamızda 24. saat ağrı değerlendirmesinde de, interskalen blok yaptığımız grupların ağrı düzeyleri, intravenöz tramadol uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuş ve postoperatif analjezinin 1.gündede devam ettiği görülmüştür.

SONUÇ

Periferik sinir bloklarının postoperatif ağrı tedavisindeki yeri tartışılmazdır. Günümüzde ultrason eşliğinde uygulanan periferik sinir bloklarında kullanılan ilaç volümü azalmıştır. Bu çalışmada, yüksek volüm lokal anestezikle daha çabuk başlayan ve etkisi daha uzun süren blok elde edilmiş olmakla beraber, ağrı skorları ve ek analjezik gereksinim zamanı değişmemiştir. Bu nedenle düşük volüm lokal anestezikle uygulanan periferik sinir bloklarında da aynı başarı oranının yakalanacağı ve intravenöz analjezi tedavisine gore daha etkin bir postoperatif analjezi sağlanabileceği sonucuna vardık.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. White PF, Eng M. Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20:545–57.
2. Fosnot CD, Fleisher LA, Keogh J. Providing value in ambulatory anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28:617–22.
3. Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. CurrOpin Anaesthesiol. 2009;22:738–43.
4. C.Aveline, H. Le Hetet, A. Le Roux, et al. Comparison between ultrasound-guided transversus abdominis plane and conventional ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for day-case open inguinal hernia repair. British Journal of Anaesthesia.2011;106(3):380-6.
5. Eastburn E, Hernandez MA, Boretsky K. Technical success of the ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca compartment block in older children and adolescents for hip arthroscopy.2017 Nov;27(11):1120-1124.
6. De José María B, Banús E, Navarro-Egea M, et al. Tips and tricks to facilitate ultrasound-guided placement of periferal nerve catheters in children. Pediatric Anaesthesia. 2011; 21:974-979.
7. Barreveld A, Witte J, Chahal H, et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. Anesth Analg. 2013;116:1141–61.
8. Shin SW, Byeon GJ, Yoon JU,et al. Effective analgesia with ultrasound-guided interscalene brachial plexus block for postoperative pain control after arthroscopic rotator cuff repair.J Anesth. 2014;28(1):64-9.
9. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, et al. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52:1038–45.
10. Kaya M, Oğuz G, Şenel G, et al. Postoperative analgesia after modified radical mastectomy: the efficacy of interscalene brachian plexus block. J Anesth. 2013 Dec;27(6):862-7.
11. Marhofer P, Eichenberger U, Stöckli S, et al. Ultrasonographic guided axillary plexus blocks with low volumes of local anaesthetics: a crossover volunteer study. Anaesthesia. 2010;65:266–71.
12. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, et al. Ultrasonographic guidance siatic and femoral nevre blocks in children. Br J Anaesth. 2007; 98:797-801.
13. Rucci FS, Barbagli R, Pippa P, et al. The optimal dose of local anaesthetic in the Orthogonal Two-neddle Technique.Extend of Sensory Block After İnjection of 20,30 and 40 ml of Anaesthetic Solution. Eur J Anaesthesiol.1997; 14:281-286.
14. Büttner B, et al. Combination of general anesthesia and peripheral nerve block with low dose ropivacaine reduces postoperative pain for several days after outpatient arthroscopy: A randomized controlled clinical trial. Medicine (Baltimore).2017; 96(6):6046.
15. Arora S, Chhabra A, Subramaniam R, et al. Transversus abdominis plane block for laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized trial. J Clin Anesth. 2016 Sep;33:357-64.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Güldeniz Argun, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Demetevler 06100 Ankara, Türkiye
e-mail: guldargun@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Preoperative Evaluation of Lymph Node Metastases in Patients with Gastric Cancer: An Analysis of Imaging Methods

Mide Kanseri olan Hastalarda Preoperatif Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi: Görüntüleme Yöntemlerin Analizi

Yusuf Günay[1], Emrah Çağlar[2], Esin Korkmaz[3], Rabiye Uslu Erdemir[4], İlhan Taşdöven[1], Ramazan Kozan[1]

[1]Department of General Surgery, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[2]Department of Radiology, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[3]Department of Pathology, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey
[4]Department of Nucleer Medicine, Bulent Ecevit Üniversity, Zonguldak, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.92905

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide kanseri olan hastalarda ameliyat öncesi evrelendirme cerrahi tedavi için gereklidir. Ancak ameliyat öncesi lenf nodu (LN) değerlendirilmesinde tek başına yeterli olabilecek bir test bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı mide kanseri olan hastalarda, ameliyat öncesi LN tutulumunun değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) ile bilgisayarlı tomografinin (BT) tanısal değerlerinin karşılaştırılmasıdır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Geriye dönük olarak gastrektomi ve D2 LN diseksiyonu ameliyatı olan seksen yedi hastanın değerlendirlmesidir. Görüntüleme yöntemleri ve patoloji raporları hasta dosyalarında toplandı.
BULGULAR: PET/BT ile BT arasında mide kanseri olan hastalarda LN tutulumun kestirim gücü arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). PET/BT'nin LN nodunu öngerme duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD) ile doğruluk değeri %55.56, %54.55, %55.26, %75 ve %33.3 olarak hesaplanırken BT için % 57.69, %59.42, %70.27, and %46.88 olarak bulundu. Ancak, hem PET/BT ve BT birlikte kullanıldığında ameliyat öncesi mide kanseri olan hastalardaki LN metastazı belirlemede özgüllük PKD % 80 ve % 88.9 olarak bulundu. Sonuçlarımıza göre hastaya veya tümöre ait herhangi bir özelliğin PET/BT veya BT'nin LN metastazı öngörme gücü üzerinde etkisi görülmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: PET/BT ve BT'nin birlikte kullanılması özgüllüğü ve PKD'ni arttırmaktadır. Bu artış, mide kanseri olan hastalarında ameliyat öncesi LN metastazı belirmede doğruluk değerini her iki testin ayrı ayrı kullanılmasında daha yüksektir.
Anahtar Kelmeler: Mide kanseri, lenf nodu, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Preoperative evaluation is necessary for the surgical treatment of gastric cancer (GC). Nonetheless, there is no single best diagnostic modality to predict lymph node metastases prior to surgery. The aim of this study was to analyze of the diagnostic utility of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and CT for the preoperative evaluation of lymph node (LN) metastases in GC.
METHODS: Eighty seven patients with a history of GC, who underwent gastrectomy and D2 LN dissection were investigated. Imaging test results and pathology reports were collected from the patients' charts.
RESULTS: There was no statistical differences between PET/CT and CT scans in regard to predicting LN metastases in GC patients (p>0.05). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of PET/CT scans in predicting LN metastases were 55.56%, 54.55%, 55.26%, 75%, and 33.3%, respectively, versus 60.47%, 57.69%, 59.42%, 70.27%, and 46.88% for CT scans, respectively. However, combined PET/CT and CT showed better outcomes and specificity with a PPV of 80% and 88.9%, respectively. No patients or tumor factors were found to increase the accuracy of LN metastasis prediction using either PET/CT or CT scans.
DISCUSSION AND CONCLUSION: The combination of CT and PET/CT scans increases the specificity and PPV. This increases the prediction accuracy of LN metastasis in GC patients compared to the use of each type of imaging modality alone.
Keywords: Gastric cancer, lymph node, computerized tomography, positron emmission tomography

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

GC is still one of the main causes of death in the world (1). However, patient survival rates have been increasing in developed countries (2,3,4). It is well-known that lymph node (LN) metastases is a crucial prognostic factor in patients with GC (5,6). Thus, predicting LN status may help determine a patient's prognosis and develop a surgical plan. Surgery is still the only option for curing patients with non-metastatic GC. LN resection decreases recurrence and increases survival rates in patients with GC (7). Therefore, preoperative LN staging is essential for planning the optimal surgical treatment for GC, including LN dissection.

Although computerized tomography (CT) is one of the most common imaging tests used in patients with GC to predict LN metastases for preoperative evaluations, its accuracy is limited by the size of the LNs. Therefore, CT has some limitations for predicting LN metastases before surgery (8). On the other hand, 18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography integrated with CT (PET-CT) is used to investigate LN metastases of non-GCs because of its high specificity (9,10). The predictive value of PET/CT for LN evaluation is dependent on the ability of primary tumors to uptake 18-FDG, the number of LN metastases, the size of the LNs, and the presence of inflammation in areas of the body. Therefore, the usefulness of PET/CT in evaluating LN metastases needs to be interpreted according to each type of malignant tumor (11,12). Although, few studies have reported the preoperative value of PET/CT for LN in patient with GC (13,14), the predictive value of PET/CT versus CT in predicting LN metastases in GC patients has yet to be examined.

The aim of this study was to analyze the accuracy of preoperative PET/CT versus CT in evaluating preoperative LN metastases in patients with GC.

PATIENTS and METHODS

Between June 2012 and December 2017, 158 patients underwent surgical treatment for GC. Patients with non-adenocarcinomas, such as GISTs (Gastrointestinal stromal tumors), sarcomas, or distant metastases, were excluded. Of these patients, 97 had gastric adenocarcinoma with preoperative PET/CT and/or CT, but 10 patients' pathological reports were incomplete. Therefore, 87 patients were included. After obtaining approval from the hospital institutional review board, preoperative PET/CT and CT were reviewed retrospectively for evidence of primary GC and LN metastases. The imaging reports were compared to the pathological reports. The maximum standardized uptake values (SUV), tumor size, tumor location, tumor type, the number of LNs, and the tumor stage were retrieved from imaging reports. In addition to these data, each patient's age and gender were obtained from the charts.

Statistical analysis

Results were given as the means ± standard deviations. Results were compared using the Student's *t*-test and the Mann-Whitney U test. A multivariate analysis was then performed to identify independent risk factors for LN metastasis. The prediction of LN metastasis was calculated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The compliance of PET/CT and CT with the pathological LN metastasis was determined using McNemar, Kappa coefficient, and diagnostic screening tests, such as those for sensitivity and specificity. The confidence interval (CI) was set at 95%, and p-values were considered significant at a level of <0.05. Statistical analysis was performed using the Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA).

RESULTS

The data from 87 patients were analyzed. The mean age of the patients was 62.04±12.73 (range: 32–84) years. Sixty-five (67%) patients were male, and 32 (33%) were female. Of the 87 patients, 51 (58,6%) underwent total gastrectomy and D2 LN dissection, and 36 (41.4%) had a subtotal gastrectomy and D2 LN dissection.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The results of histopathological data for 87 patients.

Pathology results	Data	n (%)
Regional LN	N0	29 (33,4)
	N1	11 (12,6)
	N2	14 (16,1)
	N3	1 (1,2)
	N3a	19 (21,8)
	N3b	10 (11,5)
	Nx	3 (3,4)
Primary tumor	T1a	4 (4,6)
	T1b	7 (8,0)
	T2	7 (8,0)
	T3	39 (44,8)
	T4	1 (1,2)
	T4a	25 (28,8)
	T4b	4 (4,6)
TNM stage	1a	8 (9,2)
	1b	10 (11,5)
	2	13 (14,9)
	3a	9 (10,3)
	3b	8 (9,2)
	4	39 (44,8)

A total of 40 (41.2%) patients had a preoperative PET/CT, but only 22 (55%) displayed FDG uptake in LNs. The mean number of PET/CT-positive LNs was 4.45±2.65 (range: 1–10). Of these 22 LNs, 16 (72.2%) were in a perigastric location, while six (27.3%) were at distant locations. The mean of the SUV max for the primary tumor was 9.93±7.83 (range: 2.2–36), whereas it was 6.14±3.52 (range: 2.2–14.5) for the LN. Of the 78 (80.4%) patients with preoperative CT, 43 (55.1%) had a positive LN. The mean short axis length for the LNs was 17.05±12.84 (range: 2–60) mm. The locations of positive LNs based upon the CT were 27 (62.8%) in perigastric locations and 16 (37.2%) were distant LNs. CT identified the primary tumor in 63 (80.8%) patients. Of these GCs, 30 (47.6%) were on the antrum, 21 (33.3%) on the corpus, five (7.9%) on the fundus, four (6.4%) on the cardia, and three (4.8%) were diffuse gastric tumors. The average size of the primary tumors identified by CT was 23.51±24.16 (range: 1–160) mm. Of the 87 adenocarcinoma types identified, 45 (51.7%) were poorly differentiated, 36 (41.3%) were moderately differentiated, and six (6.9%) were well-differentiated (Table 1). Of the 87 patients, 56 (64.4%) had pathological LN metastasis. The mean number of LNs was 21.47±13.88 (range: 1–71) for each patient, while the metastatic LN number was 5.95±7.88 (range: 1–35).

A statistical analysis showed that there was an association between the PET/CT results and pathological LN, and this was noted as 8.5% (Kappa coefficient: 0.085). However, the correlation was not statistically significant (p=0.725, Table 2). Of the 40 patients who underwent a preoperative PET/CT, 21 (52.5%) displayed FDG uptake, which were considered as positive LNs, whereas in 18 (45%) patients, the LNs did not take up FDG and were considered as negative LNs. However, 14 of 21 patients (66.7%) had experienced a pathological LN metastasis. Based on these results, the sensitivity, specificity, and accuracy of preoperative PET/CT for identifying LN metastases in gastric adenocarcinoma were 55.56%, 54.55%, and 55.26%, respectively. Moreover, the positive and negative predictive values of preoperative PET/CT scans to predict LN metastases in gastric adenocarcinoma patients were 75% and 33.3%, respectively.

There was a statistical relation among the preoperative LN prediction of CT and pathological LN metastasis, and the level of compliance was found to be 17.4% (Kappa coefficient: 0.174). However, the correlation was not statistically significant (p=0.216, Table 3). Of the 78 patients who underwent preoperative CT, 43 (55.1%) had positive LNs identified by this method. However, histopathological examination identified metastatic LNs in 26 out of 43 (60.4%) patients. Based on these results, it showed that the sensitivity, specificity, and accuracy of preoperative CTs in identifying LN metastases in gastric adenocarcinoma were 60.47%, 57.69%, and 59.42%, respectively. Moreover, the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of preoperative CT scans in predicting LN metastases in GC were 70.27 % and 46.88%, respectively. Of the 87 patients, 23 (26.4%) underwent both preoperative PET/CT and CT scans. In 23 patients, eight (34.8%) had inconsistent results for the prediction of LN metastases between PET/CT and CT.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: A comparison of PET/CT-based prediction of LN metastases and histopathological findings.

	Pathological LN (-)	**Pathological LN (+)**	**Total**	***p***
PET/CT LN (-)	**6 (15,8)**	12 (31,6)	18 (47,4)	***0,725***
PET/CT LN (+)	5 (13,2)	**15 (39,5)**	20 (52,6)	
Total	11 (28,9)	27 (71,1)	38 (100)	
Sensitivity	55,56 %			
Specificity	54,55 %			
Positive predictive value	75,00 %			
Negativepredictive value	33,33 %			
Accuracy	55,26 %			

McNemar Test

Table 3: A comparison of CT prediction of LN metastases and histopathological findings.

	Pathological LN (-)	**Pathological LN (+)**	**Total**	***p***
CT LN (-)	**15 (21,7)**	17 (24,6)	32 (46,4)	***0,216***
CT LN (+)	11 (15,9)	**26 (37,7)**	37 (53,6)	
Total	26 (37,7)	43 (62,3)	69 (100)	
Sensitivity	60,47 %			
Specificity	57,69 %			
Positive predictive value	70,27 %			
Negativepredictive value	46,88 %			
Accuracy	59,42 %			

McNemar Test

Table 4: ROC results. The value of PET/CT and CT for predicting preoperative LN metastases.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	**Area**	**Std. Error[a]**	**Asymptotic Sig.**	**Asymptotic 95% Confidence Interval**	
				Lower Bound	**Upper Bound**
PET/CT LN	0,698	0,122	***0,161***	0,458	0,938
CT LN	0,646	0,134	***0,302***	0,382	0,909

Table 5: Logistic regression analysis of histopathological tumor types on pathological LN metastases.

Histopathological type of tumor (differentiation)		**p**	**ODDS**	**95% C.I.for ODDS**	
				Lower	**Upper**
Step 1[a]	**Well**	0,068			
	Moderately	0,219	3,143	0,507	19,492
	Poorly	0,038*	7,111	1,116	45,292

**p<0,05*

Table 6: Logistic regression analysis of tumor stage on pathological LN metastasis.

T stage		**p**	**ODDS**	**95% C.I.for ODDS**	
				Lower	**Upper**
Step 1[a]	**T1**	0,002**			
	T2	0,525	0,444	0,037	5,406
	T3	0,019*	6,000	1,351	26,649
	T4	0,002**	13,333	2,592	68,589

**p<0,05* ***p<0,01*

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

However, 18 (78.3%) patients had consistent results between PET/CT and CT. Thus, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy in patients between PET/CT and CT were 61.5%, 80%, 88.9%, 44.4%, and 66.7%, respectively.

The ROC analysis revealed that the area under the curve for PET/CT was 69.8%, and the standard deviation was 10.5%. Meanwhile, the area under the curve and standard deviation were 64.6% and 12.3%, respectively, for the CT scan (Figure 1) with regard to predicting preoperative LN metastases in GC. When these results were compared, there were no statistically significant differences in the preoperative prediction of LN metastasis between PET/CT and CT in any TNM stage (p=0.602, Figure 1).

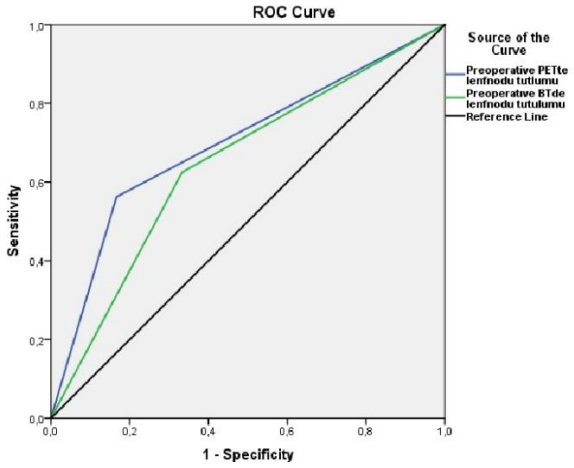


Figure 1. The area under curve for PET/CT in the analysis of ROC.

A multivariant logistic regression analysis was performed to determine the potential factors in assessing pathological LN metastases. The histological type of adenocarcinoma was found to be an independent risk factor for LN metastasis (p<0.05). Poorly differentiated adenocarcinoma was a potential risk compared with well-differentiated tumors, and the risk was statistically significant (OR: 7.111, 95% CI: 1.116–45.292, p<0.05). The risk for moderately differentiated adenocarcinoma compared to well-differentiated adenocarcinoma was higher, but not statistically significant (p=0.219, Table 5). The logistic regression analysis of tumor size in predicting preoperative LN metastases revealed that tumor size is an independent risk factor (p<0.05, Table 6). By comparing T3 versus T1, the risk was found to be statistically significant (OR: 6.000, (95% CI: 1.351–26.649, p=0.019). Meanwhile, the risk of T4 compared with T1 was statistically significant (OR: 13.3, 95% CI: 2.59, p<0.01).

DISCUSSION

In spite of recent advances in diagnostic methods, the rate of inconsistency in preoperative and postoperative staging of GC still is high, and it is reported in one-third of patients (15,16). The reasons for the inconsistency in staging in GC patients before surgery are either incomplete preoperative assessments or insufficient preoperative imaging methods. Inaccurate preoperative assessments may lead to ineffective treatments or unnecessary overtreatment (17). Thus, we analyzed the results of the two most common modalities used in evaluating preoperative GC staging. In this study, our data showed that neither PET/CT nor CT are the best imaging tests for predicting LN metastasis in GC patients as standard tests. In contrast, these techniques may help predict LN staging if used in combination.

One of the most common imaging tests used for preoperative LN assessments in GC patients is the CT scan. However, as previously reported in the literature (17), CT has many limitations, such as evaluating LN only based on size. Thus, evaluating preoperative LNs using CT does not allow a clinician to differentiate malignancy from reactive or infected LNs (17). Moreover, micro metastases of LNs are well-known, and it is very difficult to predict these using CT (18). Even though there was an association between preoperative CT and pathological findings in this study, the sensitivity, specificity, PPV, and NPV were not great enough to predict preoperative LN metastases in GC patients, and these results were consistent with a previous study (8). Also consistent with literature, this study did not reveal LN size or location to be independent factors that increase the sensitivity or specificity of CT in predicting LN metastases (17). Meanwhile, in contrast to previous reports, we did not find

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

potential effects of LN staging, in predicting LN metastases using CT (19). Overall, our results showed that CT may not be the best imaging test to use when trying to predict pre-operative LN metastases in GC patients as a standard test.

In contrast to CT, PET/CT identifies LN metastases based on metabolic activity, not on LN size. One of the advantages of PET/CT over CT is the ability to identify micrometastases in LNs. However, PET/CT has some disadvantages, such as the inability to discriminate metastases from infections or reactivity, which has been reported in the literature and confirmed in this study. We found that the greatest FDG uptake occurred in the perigastric area, which was most likely due to increased inflammation near the primary tumor. This is consistent with previous findings in the literature (20). In a multivariant and ROC analysis, it was revealed that the sensitivity of PET/CT was too low to predict LN metastases in GC patients, and this result is consistent with those in the literature (14). Moreover, this study did not reveal any effect of SUVmax or the number of LNs examined using PET/CT with regard to predicting LN metastases.

Although, the differences were not significant between PET/CT and CT in predicting LN metastases, our analysis showed that PET/CT has higher specificity and PPV, whereas CT has greater sensitivity. This is consistent with previous reports (21,22,23,24). In this study, we also analyzed the results of patients having CT and PET/CT. Combined CT and PET/CT increases the specificity, PPV, and accuracy of predicting LN metastases in GC patients. Therefore, combining the use of CT and PET might be helpful in predicting LN metastases in GC patients compared to each technique alone.

Even though our results revealed that tumor type and size are two independent risk factors for LN metastases in GC patients, neither one was a factor that increases the sensitivity or specificity of predicting LN metastases using CT or PET/CT. Overall, this study did not identify any tumor or patient-specific factors that affected the capacity of PET/CT or CT to predict LN metastases, such as tumor location, subtotal versus total gastrectomy, patient's age, gender, or number of LNs. Since this study was related to the preoperative assessment of LN metastases, we did not evaluate postoperative outcomes or perform a patient survival analysis.

As limitation of this study, it is a retrospective study with limited inheritance. Second, this study had a small number of patients undergoing CT and PET/CT, and this may have resulted in a lower sensitivity compared to other studies in the literature (25,26). Third, the number of CT and PET/CT scans were not the same between the experimental groups.

CONCLUSION

The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of both CT and PET/CT were not high enough to predict LN metastases in GC patients when the techniques were used alone. However, the combination of CT and PET/CT scans yielded higher specificity and PPV, possibly increasing the ability to predict LN metastases in GC patients compared to the use of each imaging technique alone.

Acknowledgment
We would like to thank Emine Bor for her great assistance in statistics.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86
2. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388:2654–2664.
3. Ahmad SA, Xia BT, Bailey CE, Abbott DE, et al. An update on gastric cancer. Curr Probl Surg. 2016;53: 449–490.
4. De Mestier L, Lardière-Deguelte S, Volet J, Kianmanesh R, Bouché O. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. Dig Liver Dis. 2016;48.984–994.
5. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German gastric cancer study. Ann Surg. 1998;228:449–61.
6. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. World J Gastroenterol. 2004;10:3405–8.
7. Dudeja V, Habermann EB, Abraham A, et al. Is there a role for surgery with adequate nodal evaluation alone in gastric adenocarcinoma? J Gastrointest Surg (2012) 16(2):238–47.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

8. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(15):2107–16.
9. Serrano OK, Love C, Goldman I, et al. The value of FDG-PET in the staging of gastric adenocarcinoma: a single institution retrospective review. J Surg Oncol. 2016;113(6):640–6.
10. Li P, Liu Q, Wang C, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Anna Nuclear Med. 2016;30(3):179–87.
11. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. Lancet Oncol. 2004;5:531–540
12. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. J Nucl Med. 2005 Oct;46(10):1582-8.)
13. Youn SH, Seo KW, Lee SH, Shin YM, Yoon KY. 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography: Computed Tomography for Preoperative Staging in Gastric Cancer Patients. J Gastric Cancer. 2012;12:179–186.
14. Filik M, Kir KM, Aksel B, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the primary staging of gastric cancer. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24:15–20.
15. Hartgrink H.H, Jansen E.P, van Grieken N.C., van de Velde C.J. Gastric cancer. Lancet. 2009;374:477–490.
16. Catalano V, Labianca R, Beretta G.D, Gatta G, de Braud F., Van Cutsem E. Gastric cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2009;71:127–164.
17. Stabile Ianora AA, Telegrafo M, Lucarelli NM, Lorusso V, Scardapane A, Niccoli AsabellaA, MoschettaM.Comparison between CT N et enhancement and PET/CT SUV fr N staging of gastric cancer: A case series. Ann Med Surg (Lond). 2017 Jul 15;21:1-6.
18. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, et al. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. Cancer. 2001;92:753–60.
19. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparisonstudy with CT. J Nucl Med. 2005;46(10):1582-8.
20. OkumuraY, AikouS, OnoyamaH, etal.Evaluation of 18FFDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastriccancer:a prospective pilot study for onebto one comparison of radiation doseand pathological findings. World J Surg Oncol. 2015 Dec 2;13:327
21. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrastenhanced CT. Eur J Radiol 2011;79:183-188.
22. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperativeevaluation for gastric carcinoma. Korean J Radiol 2006;7:249-256.
23. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33(2): 148–155.
24. Yang QM, Kawamura T, Itoh H, et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? Hepato-gastroenterology. 2008; 55(82–83): 782–785.
25. Seevaratnam R., Cardoso R., McGregor C., et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging ofgastric cancer? A meta-analysis. Gastric Cancer. 2012;15(Suppl 1):S3–S18.
26. Altini C., Niccoli Asabella A., Di Palo A., et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. Med. Baltim. 2015;94(20):e864.

Adress for correspondence: Yusuf Günay, Bülent Ecevit University, Department of General Surgery, Kozlu, 67100, Zonguldak, Turkey
e-mail: drygunay@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Biological Reconstruction in Malignant Bone Tumors

Malign Kemik Tümörlerinde Biyolojik Rekonstrüksiyon

İsmail Burak Atalay, Mehmet Akif Şimşek, Özgür Irak, Mehmet Fatih Ekşioğlu, Bedii Şafak Güngör

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:19.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.91885

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Malign kemik tümörleri cerrahisi sonrası oluşan defektlerin giderilmesinde farklı rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılabilir. Bu çalışmada primer malign kemik tümörleri cerrahisi sonrası kemik defektlerinin biyolojik rekonstrüksiyon yöntemi ile tedavisini ve fonksiyonel sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2003-2017 yılları arası primer malign kemik tümörü nedeniyle biyolojik rekonstrüksiyon uygulanan 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 11'i Ewing sarkom, 8'i osteosarkom, 2'si malign dev hücreli tümör, 2'si kondrosarkom ve 1'i fibrosarkom tanılı idi. 18 olguda otogreftleme,1 olguda adjuvan sıvı nitrojen sonrası otogreftleme ve 5 olguda distraksiyon osteogenezisi ile kemik transportu yöntemi kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 14'ü erkek,10'u kadın olup ortalama yaş 18.6(5-42), takip süresi 41.4 ay (10-78 ay) ve rezeksiyon sonrası ortalama kemik defekti 10.7cm idi (4-22). Ortalama MSTS skorları kemik transportuyla rekonstrükte edilenlerde 77.3 ve otogreft uygulananlarda 74.5 olarak bulundu. Ortalama DASH skoru 2.29(2.0-2.65), Knee Society ortalama diz skorları 72.4(60-89) ve fonksiyon skorları 76.2 (65-91)idi. Avasküler fibuler greft uygulanan hastalardan 3'ünde kaynamama (%17.6),1'inde greft fraktürü görüldü. Hiçbir hastada nörovasküler komplikasyon görülmedi.3 hastada pin dibi enfeksiyonu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ekstremite koruyucu cerrahi uygulanırken primer tümörün takip ve tedavisini etkileyecek rekonstrüksiyonlardan kaçınılmalıdır.Yaşlı,yüksek gradeli tümörü olan, tedavi kooperasyonu olmayan hastalarda modüler endoprotezlerle rekonstrüksiyon ilk tedavi seçeneğidir.Ancak kemik gelişimi tamamlanmamış,yaşam beklentisi uzun ve kooperasyonu tam hastalarda biyolojik rekonstrüksiyon;kaynamama,greft komplikasyonları ve uzun tedavi süreçleri gibi zorluklara rağmen canlı kemik dokusuyla rejenarasyon sağlaması bakımından ön plana çıkmaktadır.Yakın gelecekte kaynamayı ve greft hipertrofisini arttırıcı,komplikasyonları azaltıcı adjuvan faktörlerin kullanıma girmesi ile biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin kullanımının artacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik rekonstrüksiyon, malign kemik tümörü, distraksiyon osteogenezisi, otolog kemik grefti

ABSTRACT

INTRODUCTION: There may be several reconstruction methods in order to eliminate the defects developed after the surgery of malignant bone tumors. In this study, we aimed to evaluate our functional results in the treatment of bone defects by biological reconstruction method after primary malign bone tumor surgery.

METHODS: Between 2003-2017 years,24 patients with primary malignant bone tumors undergone biological reconstruction were included into study.11 of the patients had Ewing's sarcoma,8 of them had osteosarcoma,2 of them had malignant giant cell tumor,2 of them had chondrosarcoma and 1 of them had fibrosarcoma. Autografting were applied in 18 cases, autografting after liquid nitrogen in 1 case and bone transport after distraction osteogenesis were applied in 5 cases.

RESULTS: 14 of the patients were male,10 of them were female. The mean age was 18.6(5-42), follow-up period was 41.4 months (10-78) and bony defect was 10.7 cm (4-22). Mean MSTS scores was 77.3 reconstructed with bone transport and 74.5 undergone autografting. DASH score was 2.29(2.0-2.65), knee Society scores were 72.4(60-89) and the functional scores were 76.2 (65-91). There were nonunion in 3 cases undergone avascular fibulare grafting (%17.6) and 1 graft fracture. No neurovascular complication in any of the patients.Pin-tract infection was observed in 3 patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: One must avoid reconstructions that may affect the follow-up and treatment of the primary tumor when applying extremity-sparing surgery.Reconstruction with endoprosthesis must be the first-line option in the patients who are old,has high-grade tumor and has not treatment

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

cooperation.On the other hand, for the patients with long survey with cooperation and ongoing bone development, biological reconstruction comes into prominence in terms of its regeneration providing nature with live bone tissue despite the shortcomings like nonunion, graft fracture and long treatment periods.In near future, we expect an increase in the use of biological reconstruction methods as some adjuvant factors that are facilitating union,graft hypertrophy and decreasing complications put into use.
Keywords: Biological reconstruction, malignant bone tumor, distraction osteogenesis, autologous bone graft

GİRİŞ

Kemoterapi protokolleri ve erken tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonrasında malign kemik tümörlü hastaların sağkalım süreleri artmakta ve geçmişte amputasyon cerrahisi ile tedavi edilen bu hastalar artık lokal nüks oranı amputasyon cerrahisine yakın olan ekstremite koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilmektedirler.(1) Cerrahi sonrası oluşan eklem ve çevresi defektler çoğunlukla modüler protezler ile rekonstrükte edilir.(2) Allogreftlerle uygulanan rekonstrüksiyonlar endoprotezlere alternatif olarak geliştirilmiştir ve bu yöntemde karşılaşılan en büyük problemler, eklem instabilitesi ve eklem uyumudur.(3) Yüksek radyoterapi ile yaşayan tümör hücreleri öldürülmüş rezeksiyon materyalinin tekrar implantasyonu, yüksek enfeksiyon oranları, revaskülarizasyonun çok geç olması ve kırık oranları nedeniyle cazip görülmemektedir.(4) Özellikle büyümenin devam ettiği erken çocukluk yaş grubunda defektlerin rekonstrüksiyonu büyük bir problemdir. Bu problemin çözümünde yaşayan kemik dokusu ile rekonstrüksiyon kurtarıcı bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır. (5,6) Biyolojik rekonstrüksiyon için klinik çalışmalarda kullanılan iki yol distraksiyon osteogenezisi ve kemik grefti uygulamalarıdır. Çalışmamızda biyolojik rekonstrüksiyon uyguladığımız primer malign kemik tümörlü hastaların fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde primer malign kemik tümörü nedeniyle biyolojik rekonstrüksiyonla tedavi edilmiş 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14'ü erkek (%58.3), 10'u kadın (%41.7) olup, ortalama yaş 18.6 (5-42) idi. Otogreft uygulanan olgularda tümör rezeksiyonu sonrası oluşan kemik defekti ortalama 10.7 cm idi (4-22 cm). Hastaların takip süresi kemik transportu yapılan grupta ortalama 51 ay (30-65 ay) ve otogreft rekonstrüksiyonu uygulanan grupta ortalama 40.5 aydı (10-78 ay). Tüm olgular preoperatif direk grafi, tüm vücut kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Biyolojik rekonstrüksiyon yöntemi olarak 18 olguda otogreftleme, 1 olguda adjuvan sıvı nitrojen sonrası otogreftleme ve 5 olguda distraksiyon osteogenezisi kullanıldı. Tümör lokalizasyonlarına göre; 5'er olgu tibia proksimal ve tibia distal, 3'er olgu humerus proksimal ve femur diafiz, 2 olgu femur distal ve 1'er olgu da radius distal, iliak kanat, kalkaneus, klavikula, ulna distal ve fibula distal yerleşimli idi. (Tablo 1) Otogreft rekonstrüksiyonlarında olguların histopatolojik tanılara göre dağılımı; 8 hastada Ewing sarkom, 5 hastada Osteosarkom, 2 hastada Malign dev hücreli tümör, 2 hastada Kondrosarkom ve 1 hastada Fibrosarkomdu. Rekonstrüksiyonlarda; 1 olguda vasküler pediküllü fibula, 13 olguda avasküler fibula, 3 olguda avasküler iliak kanat ve 1 olguda avasküler iliak kanat ve anterior tibial korteks kullanıldı. Greftlerin 13'ü segmenter ve 5'i osteoartiküler yapıdaydı. Greftlerin alıcı sahadaki osteosentezinde 14 olguda DCP (dinamik kompresyon plağı) plak-vida, 4 olguda ilizarov eksternal fiksatörü kullanıldı. (Tablo 2) Fibuler greftlerin alımında, supin pozisyonda lateral yaklaşım tercih edildi. İliak kanat greftleri spina iliaka anterior süperior palpe edilerek planlanan greft boyuna uygun insizyon kullanılarak osteotom kullanılarak alındı. Büyük boyutta osteoartiküler ya da

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

segmenter fibuler greft kullanılan olgularda verici sahada gelişebilecek ayak bilek instabilitesini ve valgus deformitesini önlemek için greft alındıktan sonra distal tibiofibuler sindesmoz, vida ile tespit edildi. (Resim 1) Distraksiyon osteogenezisi yöntemi 5 hastada kullanıldı. 4 hastada sirküler 1 hastada unilateral fiksatör kullanıldı. Olguların 1'i kadın 4'ü erkek olup ortalama yaşları 15.6 (7-30 yıl)idi. 3 hasta osteoarkom ve 2 hasta da Ewing Sarkom tanılı idi. Rekonstrüksiyonlar 2 olguda tibia distali ve proksimaline ve 1 olguda da femur diafizine uygulandı. 7-10 günlük latent dönemi takiben distraksiyonlara 4x0.25 mm/gün hızında başlandı. 1 hastada (olgu 19) geniş tümör rezeksiyonu sonrası etkili bir kriyojenik ajan olan sıvı nitrojenle kemiğin intraoperatif adjuvan terapisinin ardından, temizlenmiş kemiğin yeniden rezeksiyon sahasına nakil işlemi uygulandı.

BULGULAR

Hastaların takip sonuçları radyolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmede nüks, distraksiyon takibi, greft ve hedef nokta kaynama durumuna bakıldı. Takip süreleri içinde hiçbir olguda lokal nükse rastlanmadı. Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skalası, DASH (Disabilities of arm, Shoulder and Hand) skoru ve Knee Society Skoru kullanıldı. Genel fonksiyonel sonuçlar Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) fonksiyonel skalasına göre belirlendi. (Tablo 3). Ortalama MSTS fonksiyonel sonuçları kemik transportu ile rekonstrükte edilenlerde 77.3 (2 mükemmel, 3 iyi sonuç), otogreftle rekonstrüksiyon uygulananlarda 74.5 (5 mükemmel, 9 iyi, 4 orta sonuç) olarak değerlendirildi. Tüm serinin ortalama MSTS skoru 75.1 olarak bulundu. Üst ekstremite fonksiyonlarının değerlendirilmesinde DASH (Disabilities of arm, Shoulder and Hand) skoru kullanıldı. Bu skala hastanın günlük aktivitelerini, sosyal durumunu, semptomlarını ve uyku durumunu değerlendirmekte olup mükemmel sonuç 1.0 iken, kötü sonuç 5.0 olarak değerlendirilir. Uyguladığımız üst ekstremite rekonstrüksiyonlarında ortalama DASH skoru; 2.29 (2.0-2.65) olarak bulundu. (Tablo 4) Alt ekstremite diz fonksiyonlarını değerlendirmek için Knee Society Skoru kullanıldı. Bu skala diz skoru ve fonksiyonel durum değerlendirmelerinin yer aldığı 2 bölümden oluşur ve ağrı, fleksiyon-ekstansiyon açıklığı, yürüme, merdiven çıkma, yardımcı ortez kullanımını sorgular. Diz çevresinde rekonstrüksiyon uyguladığımız olguların Knee Society Skalası'na göre ortalama diz skorları 72.4 (60-89) ve fonksiyon skorları ortalama 76.2 (65-91) olarak bulundu. (Tablo 5) DCP plak-vida ile fiksasyon yapılan Olgu 2'de meydana gelen topukta varus ve distalde kaynamama ile Olgu 3'de karşılaşılan kaynamama komplikasyonları ilizarov eksternal fiksatörüyle uygulanan kompresyon-distraksiyon manevraları ile çözüldü. (Resim 2) İlizarov eksternal fiksatörü kullanılan olgu 8'in takiplerinde gelişen varus açılanması, greft fraktürü ve kısalığa yönelik plak-vida ile fiksasyon ve epifizyodez uygulandı. (Resim 3) Olgu 11'deki kaynamama ve kısalık komplikasyonlarına yönelik ise intrameduller çivi ile artrodez uygulandı. 3 hastada pin dibi enfeksiyonu görüldü. Hepsi uygun antibiyoterapi ile tedavi edildi. Hiçbir hastada debritman gerektiren derin enfeksiyon gözlenmedi. (Resim 4)

TARTIŞMA

Ekstremite koruyucu cerrahide günümüzde uygulanan biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri arasında kemik doku mühendisliği, distraksiyon osteogenezisi ve vasküler/avasküler otogreftler yer alır. (6,7) Kemik doku mühendisliği ile ilgili deneysel çalışmalar devam ederken henüz etkin ve uzun takipli geniş seriler mevcut değildir. Geniş rezeksiyon kavramı radyodiagnostik alandaki gelişmelerle yerini gerektiği kadar rezeksiyon

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

kavramına bırakmıştır. Kaybedilen dokunun rekonstrüksiyonunun ne kadar zor olduğu düşünüldüğünde bu kavram önem kazanmaktadır. Cerrahi sınırların tespitinde ve özellikle meduller yayılımın belirlenmesinde; manyetik rezonans görüntüleme altın standart tetkikdir. (8) Vasküler otogreft rekonstrüksiyonlarında vasküler pedikülün değerlendirilmesinde multislice anjiyo-tomografi ve kemik sintigrafisi kullanılır. (8,9) Çalışmamızda vasküler pediküllü otogreft uygulamamızın kanlanmasının değerlendirilmesinde üç fazlı kemik sintigrafisi ve anjiyografiden yararlandık. Tümör rezeksiyonları sonrası endoprotez rekonstrüksiyonlarında büyüme ve aktivite ile protezin gevşemesi, periprostetik kırıklar, enfeksiyon ve ağrılı uzatma prosedürleri gibi problemlerle karşılaşılır. (10) Seçilmiş hastalarda distraksiyon osteogenezisi ile bu problemlerden kaçınılabilir. Shirai ve ark. (11) tümör rezeksiyonu uyguladıkları 31 hastalık serilerinde endoprotez ile distraksiyon osteogenezisi olgularını karşılaştırmışlar ve kısa vadede distraksiyon osteogenezisinin komplikasyonlarının fazlalığı ve zayıf fonksiyonel sonuçları nedeniyle dezavantajlı görülse bile, osteogenezis sürecinde komplikasyonlarda azalma görmüşler ve uzun vadede yaşam beklentisi yüksek olan hastalarda distraksiyon osteogenezisinin endoprostetik replasmana göre daha avantajlı olduğunu söylemişlerdir.

Tsuchiya ve ark. (12) distraksiyon osteogenezisinin büyüyen çocuklarda ve uzun dönem prognoz beklentisi olan hastalarda uygun tedavi şekli olduğunu bildirmişler, metastatik hastalarda ise fonksiyonel olarak erken düzelme sağlaması bakımından non-biyolojik yöntem olan endoprotez uygulamasını önermişlerdir. Lesensky ve ark. (13) 2017 yılında yaptıkları çalışmada distraksiyon osteogenezisinin büyük kemik defektlerinin yapılandırılmasında, ekstremite boy eşitsizliği gibi komplikasyonların çözümünde etkili bir yöntem olduğunu söylemişlerdir. Yang ve ark. distraksiyon osteogenezisinde en önemli başarısızlık nedeninin hasta uyumunun zorluğu olduğunu belirtmişler ve başarılı sonuç için hastaların yakın takip edilerek tedavinin tamamlanmasına yönelik tedbirlerin alınması gerektiğini belirtmişlerdir. (14) Dormans ve ark. 13 yaşında bir Ewing sarkom olgusunda 13 cm.lik defekt için kemik transportu uygulamış, takiplerinde otojen greftleme de kullanarak kaynama sağlamış ve hastanın MSTS fonksiyonel skorunu %80 olarak bildirmişlerdir. (15) Serimizde 3 osteosarkom ve 2 Ewing sarkom tanılı hastaya ilizarov eksternal fiksatörle kemik transportu yöntemini kullandık. Bu grupta ortalama MSTS skorumuz 77.3 idi. Distraksiyon osteogenezisi sonrası en fazla görülen komplikasyonlar; pin dibi enfeksiyonları, kaynamama, kırık, ROM kısıtlılığı ve kısalıktır. Olgularımızda en fazla pin dibi enfeksiyonlarıyla (%40) karşılaştık. Bu hastalarda cerrahi debritmana ya da tel çıkarımına ihtiyaç olmadı. Hedef noktada kaynama yetersizliği sorunu ile serimizdeki iki hastada karşılaştık. Ardışık kompresyon distraksiyon manevraları ile bir hastada 3, diğerinde ise 4 ayda yeterli kaynamaya ulaştık. Literatürdeki distraksiyon osteogenezisi serilerinde karşılaşılan komplikasyon farklılıklarının nedeni bu yöntemin yaş, uzatma miktarı, beslenme, sosyo-kültürel durum ve özellikle kemo/radyoterapi protokolleri gibi birçok değişkenden etkilenmesine bağlıdır. Friedlander ve ark. (16) ratlar üzerinde kısa dönem metotreksat ve doksorubisinin kemik üzerine etkisini incelemişler ve osteogenezisin baskılandığını bildirmişlerdir. Prevot ve ark. (17) kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını ancak tam durdurmadığını söylemişlerdir. Ozaki ve ark. (18) adjuvan kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını ve fiksatör kullanım süresini uzattığını belirtmişler, karşılaştıkları yüksek komplikasyon oranlarını kemoterapinin immunsupressif etkisine bağlamışlardır. Kemik transportu uyguladığımız ve kemoterapi alan hastaların 2

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tanesinde hedef noktada kaynama yetersizliği dışında direkt kemoterapinin etkisine bağlayacağımız ve tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek olumsuz etkiye rastlamadık. Literatürle uyumlu olarak adjuvan kemoterapinin osteogenezisi yavaşlattığını düşünmekteyiz. Rezeke edilen kemiğin adjuvan sıvı nitrojene maruz bırakılıp ardından otogreft olarak kullanılması da biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinden biridir. Sıvı nitrojen etkili bir kriyojenik ajandır. (19,20) Rahman ve ark. (19) 28 hastalık serilerinde tümör rezeksiyonu sonrası kemiği sıvı nitrojende bekletmiş ve 2 hastada nüks gördüklerini bildirmişlerdir. Sağ femur diafiz Ewing sarkom tanılı hastamızda tümöral kemiğin rezeksiyonunu takiben adjuvan sıvı nitrojen kullandık. Otogreft literatürde önerildiği gibi 20 dakika sıvı nitrojende bırakıldıktan sonra 15 dakika saline solüsyonunda bekletilip uygulandı. Biyolojik rekonstrüksiyonlarda en sık kullanılan yöntem otogreft uygulamasıdır. Özellikle üst ekstremitede fonksiyonel rekonstrüksiyon sağlar. (21) Avasküler otogreftlerde kaynamama/gecikmiş kaynama ve yorgunluk kırıkları görülebilir. Enneking ve ark. (22) avasküler greftlerde kaynamama oranını %32 ve yorgunluk kırığı oranını 12 cm'den uzun greftlerde %58 olarak rapor etmişlerdir. Donati ve ark. (23) ise %49 kaynamama ve %27 yorgunluk kırığı oranları ile karşılaşmışlardır. Vasküler otogreftlerde ortalama kaynama süreleri değerlendirildiğinde Chen ve ark. (24), 14 hastanın 11'inde sorunsuz kaynama elde etmişlerdir. Serimizde avasküler greft uyguladığımız 17 hastanın 3 tanesinde kaynamama (%17.6) ve 1 tanesinde de (% 5.88) kırığa rastladık. Hastaların ortalama kaynama süresi 8 aydı. Uygulamalarımızda literatüre oranla daha az komplikasyonla karşılaşmamızın sebebini vaka sayımızın çok yüksek olmamasına, grefti rekonstrüksiyon safhasından hemen önce donör sahadan ayırmamıza dolayısıyla iskemi süresinin kısa olmasına ve hastaların yakın takibine bağlıyoruz. En sık karşılaşılan sorunlardan olan kaynamama probleminin hasta uyumsuzluğuna bağlı fizyolojik yüklenmelerin sağlanamaması ve uygulanan kemoterapi protokolü ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca tespit yönteminin önemli olduğunu, eksternal fiksatör kullanımının periosteal ve endosteal dolaşımın engellenmesi sorununu en aza indirgediğini düşünmekteyiz. Çocukluk çağı otogreft uygulamalarında donör saha morbiditeleri görülebilir. Gonzales ve ark. (25) 2 cm.den fazla fibula rezeke ettikleri ortalama 5.5 yaşındaki 23 hastanın %75'inde fibula başı migrasyonuna ve % 20'sinde tibia diafizinde valgus deformitesine rastlamışlar, 13 yaşından küçüklerde proflaktik sindesmoz tespitini önermişlerdir. Çalışmamızda 9 ve 13 yaşındaki iki hastada (olgu 3 ve 6) aynı seansta sindesmoz vidası ile distal fibulayı tespit ettik.

Tümör cerrahisinde tüm tedaviler olgunun prognozunu etkilemeyecek ve mevcut survisinde olguya en faydalı olacak şekilde düzenlenmelidir. Artroplasti hareketin korunması ve erken fonksiyonel restorasyon sağlayabilme gibi avantajlara sahip bir rekonstrüksiyon yöntemi olup, yaşlı yüksek gradeli tümörü olan, hayat beklentisi kısa olan hastalarda tartışmasız ilk seçenek yöntemdir. Henüz kemik gelişimi tamamlanmamış çocuklarda ve yaşam beklentisi uzun olan, tedaviye koopere olabilecek hastalarda tedavi sürecindeki zahmetlerine rağmen biyolojik rekonstrüksiyonun endoprotez uygulamasına göre daha avantajlı olduğu görüşündeyiz. Gelecekte distraksiyon osteogenezisinde kaynamayı hızlandırıcı, pin dibi enfeksiyonlarını önleyici, otogreft rekonstrüksiyonlarında da greft hipertrofisini ve kaynamayı arttırıcı, komplikasyonları azaltıcı non invaziv veya mini invaziv adjuvan tedavi protokollerinin bulunması ve klinik kullanıma girmesi ile; zamanın çok önemli olduğu tümör tedavisinde biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin yaygın kullanımının artacağı düşüncesindeyiz.

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çıkar Çatışması: Yok

Table 1. Kemik tümör rezeksiyonu sonrasında biyolojik rekonstrüksiyon uygulanan olguların karakteristikleri

OLGU NO	YAŞ/CİNS	TANI	ANATOMİK YERLEŞİM	TÜMÖR BOYUTU	TAKİP SÜRESİ	UYGULANAN TEDAVİ
1	14/E	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	14 cm	68 ay	Otogreftleme
2	24/K	Osteosarkom	Tibia distal	8 cm	78 ay	Otogreftleme
3	13/K	Osteosarkom	Femur distal	11 cm	45 ay	Otogreftleme
4	20/E	Osteosarkom	Humerus proksimal	9 cm	24 ay	Otogreftleme
5	15/K	Osteosarkom	Humerus proksimal	8 cm	30 ay	Otogreftleme
6	9/K	Ewing Sarkom	Humerus proksimal	14 cm	18 ay	Otogreftleme
7	26/K	Malign DHT	Radius distal	6 cm	22 ay	Otogreftleme
8	12/K	Ewing Sarkom	Femur diafiz	15 cm	54 ay	Otogreftleme
9	42/K	Kondrosarkom	İliak kanat	20 cm	48 ay	Otogreftleme
10	19/E	Fibrosarkom	Tibia distal	8 cm	32 ay	Otogreftleme
11	15/E	Osteosarkom	Femur distal	9 cm	46 ay	Otogreftleme
12	5/E	Ewing Sarkom	Tibia distal	8 cm	17 ay	Otogreftleme
13	23/E	Malign DHT	Tibia proksimal	3 cm	61 ay	Otogreftleme
14	17/E	Ewing Sarkom	Kalkaneus	3 cm	60 ay	Otogreftleme
15	41/K	Kondrosarkom	Ulna distal	2 cm	63 ay	Otogreftleme
16	14/E	Ewing Sarkom	Klavikula	6 cm	27 ay	Otogreftleme
17	35/E	Ewing Sarkom	Fibula distal	6 cm	26 ay	Otogreftleme
18	12/K	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	6 cm	10 ay	Otogreftleme
19	Şahin can	Ewing Sarkom	Femur diafiz	12 cm	11 ay	Sıvı nitrojen
20	Çağdaş	Ewing Sarkom	Tibia proksimal	6 cm	65 ay	Distraksiyon osteogenezisi
21	7/K	Osteosarkom	Tibia distal	3 cm	49 ay	Distraksiyon osteogenezisi
22	14/E	Osteosarkom	Tibia distal	6 cm	30 ay	Distraksiyon osteogenezisi
23	30/E	Osteosarkom	Tibia proksimal	6 cm	64 ay	Distraksiyon osteogenezisi
24	10/E	Ewing Sarkom	Femur diafiz	3 cm	47 ay	Distraksiyon osteogenezisi

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Otogreft rekonstrüksiyonu uygulanan olguların karakteristikleri

OLGU NO	OTOGREFT	VASKÜLER YAPISI	İSKELET DEFEKTİ	GREFT TİPİ	OSTEOSENTEZ TİPİ
1	Fibula	Avasküler	16 cm	Segmenter	Sirküler EF
2	Fibula	Avasküler	10 cm	Osteoartiküler	Plak-vida, Sirküler Ef
3	Fibula	Avasküler	13 cm	Segmenter	Plak-vida, K teli, Sirküler Ef
4	Fibula	Vasküler	11 cm	Segmenter	Plak-vida
5	Fibula	Avasküler	10 cm	Segmenter	Plak-vida
6	Fibula	Avasküler	16 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
7	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
8	Fibula	Avasküler	17 cm	Segmenter	Plak-vida, Sirküler Ef
9	Fibula	Avasküler	22 cm	Segmenter	Plak-vida, K teli
10	İliak kanat, tibia ant.korteks	Avasküler	10 cm	Segmenter	Sirküler EF
11	Fibula	Avasküler	11 cm	Segmenter	Sirküler EF
12	Fibula	Avasküler	10 cm	Segmenter	Plak-vida
13	İliak kanat	Avasküler	5 cm	Segmenter	Plak-vida
14	İliak kanat	Avasküler	5 cm	Segmenter	Plak-vida
15	İliak kanat	Avasküler	4 cm	Segmenter	Plak-vida
16	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida, K teli
17	Fibula	Avasküler	8 cm	Osteoartiküler	Plak-vida
18	Fibula	Avasküler	9 cm	Segmenter	Plak-vida

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3

OLGU NO	REKONSTRÜKSİYON YÖNTEMİ	MSTS FONKSİYONEL SKORU	KOMPLİKASYON	UYGULANAN TEDAVİ
1	Otogreft	86.6	-	
2	Otogreft	73.3	Topukta varus, kaynamama	İlizarov sirküler fiksatör ile korreksiyon
3	Otogreft	73,3	Kaynamama	Geçici epifizyodez, İlizarov sirküler fiksatör ile korreksiyon
4	Otogreft	73,3	-	
5	Otogreft	83.3	-	
6	Otogreft	76.6	-	
7	Otogreft	80	-	
8	Otogreft	66.6	Varus açılanması, greft fraktürü,kısalık (5 cm)	Plak-vida ile fiksasyon, epifizyodez
9	Otogreft	66.6	-	
10	Otogreft	66.6	-	
11	Otogreft	63.3	Pindibi enf. kaynamama,kısalık (7 cm)	Antibiyoterapi, IM çivi ile artrodez
12	Otogreft	73.3	-	
13	Otogreft	73.3	-	
14	Otogreft	86.6	-	
15	Otogreft	73.3	-	
16	Otogreft	80	-	
17	Otogreft	73,3	-	
18	Otogreft	73.3	-	
19	Sıvı nitrojen	73.3	-	
20	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	-	
21	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	Pindibi enf. Kaynama yetersizliği	Antibiyoterapi, ardışık kompresyon-distraksiyon manevraları
22	Distraksiyon Osteogenezisi	80	-	
23	Distraksiyon Osteogenezisi	73.3	Pindibi enf.,kaynama yetersizliği	Antibiyoterapi, ardışık kompresyon-distraksiyon manevraları
24	Distraksiyon Osteogenezisi	86.6	-	

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 4. Üst ekstremite rekonstrüksiyonu yapılan olguların fonksiyonel değerlendirilmesi

OLGU NO	ANATOMİK YERLEŞİM	REKONSTRÜKSİYON	DASH SKORU
4	Humerus proksimal	Vasküler segmenter fibula	2.3
5	Humerus proksimal	Avasküler segmenter fibula	2.0
6	Humerus proksimal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.50
7	Radius distal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.30
15	Ulna distal	Avasküler osteoartiküler fibula	2.65
16	Klavikula	Avasküler osteoartiküler fibula	2.0
ORT.			2.29

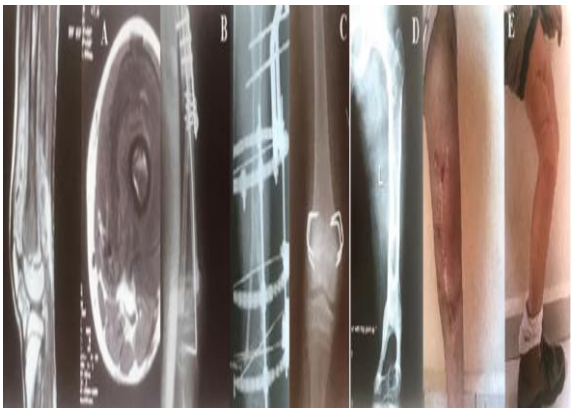
Tablo 5. Diz çevresi rekonstrüksiyonların fonksiyonel değerlendirilmesi

OLGU NO	ANATOMİK YERLEŞİM	REKONSTRÜKSİYON	KNEE SOCIETY DİZ SKORU	KNEE SOCIETY FONKSİYONEL SKORU
1	Tibia proksimal	Avasküler segmenter fibula	74	78
3	Femur distal	Avasküler segmenter fibula	70	74
11	Femur distal	Avasküler osteoartiküler fibula	60	65
13	Tibia proksimal	Avasküler iliak otogreft	70	74
18	Tibia proksimal	Avasküler segmenter fibula	89	91
20	Tibia proksimal	Distraksiyon Osteogenezisi	74	78
23	Tibia proksimal	Distraksiyon Osteogenezisi	70	74
ORT.			72.4	76.2

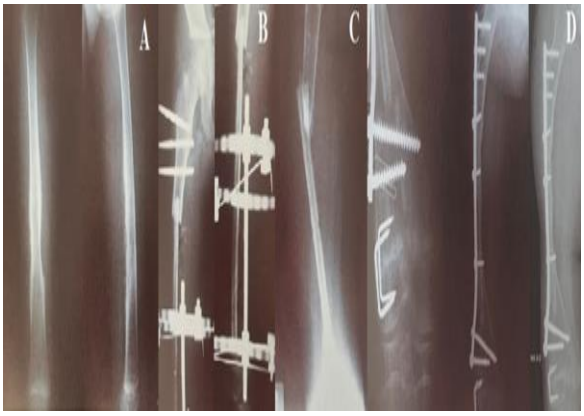
Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: Valgus deformitesini ve ayak bilek lateral instabilitesini önlemek için donör sahada distal tibiofibuler eklemin sindesmoz vidası ile tespiti



Resim 2 A: Sol femur distalde osteosarkom, **B:** Avasküler segmenter otogreftle plak-vida fiksasyonu nonunion, **C:** Sirküler eksternal fiksatör ile revizyon ve ekstremite uzunluk farkını korumak için karşı tarafa geçici epifizyodez uygulaması, **D:** 35.ay direk grafi **E:** 35.ay knee society diz skoru 70, fonksiyonel skoru 74. (Olgu 3)



Resim 3 A: Sağ femur diafiz Ewing sarkom, **B:** Hibrit sirküler eksternal fiksatör yardımıyla avasküler segmenter fibuler otogreftle rekonstrüksiyon, **C:** İlizarov çıkarımı sonrası proksimal osteotomi hattından fraktür, **D:** Plak vida ile fiksasyon ve epifizyodez sonrası geç dönem (36.ay) takip grafisi (Olgu 8).



Resim 4 A: Sağ tibia distalde osteosarkom, tümör rezeksiyonu ve ilizarov sirküler eksternal fiksatör yardımıyla segment kaydırma ile biyolojik rekonstrüksiyon uygulaması 10. Gün direk grafi **B:** 1.ay **C:** 3. Ay, **D**: 6.ay, **E:** 24.ay, **F:** 30.ay takip direk grafileri, **G:** Pin dibi enfeksiyonu ardından antibiyoterapi tedavisi sonrası klinik görünüm. MSTS skoru 73.3. (Olgu 21)

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

REFERENCES

1. Erler K, Demiralp B, Ozdemir MT, Başbozkurt M. Successful results of total femoral resection and prosthetic replacement in two patients. Acta Orthop Traumatol Turc 2004; 38:79-84.
2. Damron TA. Endoprosthetic replacement following limb-sparing resection for bone sarcoma. Semin Surg Oncol 1997; 13:3-10
3. Diefenbeck M,Wagner F, Kirschner MH, Nerlich A, Muckley T, Hofmann GO. Outcome of allogenic vascularised knee transplants. Transpl Int 2007; 20:410-18
4. Krieg AH, Davidson AW, Stalley PD. Intercalary femoral reconstruction with extracorporeal irradiated autogenous bone graft in limb-salvage surgery. J Bone Joint Surg Br 2007;89:366-71
5. Futani H, Minamizaki T, Nishimoto Y, Abe S, Yabe H. Longterm follow-up after limb salvage in skeletally immature children with a primary malignant tımor of the distal end of the femur. J.Bone Joint Surg Am 2006; 88:595-603
6. Lejman T, Kowalczyk B. Biological methods in the recosntruction of massive bone defects after local resection of bone tumors in children. Orthop Traumatol Rehab 2005; 505-13
7. Stein H, Cordey J, Perren SM. Segment transport fort he biological reconstruction of bone defects. An overview. Injury 1993; 24 Suppl.2:2024
8. Mori T, Fujii M, Akisue T, Yamamoto T, Kurosaka M, Sugimura K. Three-dimensional images of contrast-enchaned MDCT for preoperative assessment of musculoskeletal masses: comparison with MRI and plain radiographs. Radiat Med 2005; 23:398-406
9. Sumikawa H, Johkoh T, Koyama M, Kozuka T, Ikemoto M, et al. Image quality of high-resolution CT with 16-channel multidetector-row CT: comparison between helical scan and conventional step-shoot scan. Radiat Med 2005; 23:539-44
10. Skaliczki G, Antal I, Kiss J, Szalay K, Skaliczki J, Szendröi M. *Functional outcome and life* quality after endoprosthetic reconstruction following malignant tumours around the knee. International orthopaedics (SICOT) 2005; 29:174-78
11. Shirai T, Tsuchiya H, Yamamoto N, Sakurakichi K, Tomita K. *Successful management* of complications from distraction osteogenesis after osteosarcoma resection: a case report. J Orthop Sci 2004; 9:638-42
12. Tsuchiya H, tomita K, Minematsu K, Mori Y, Kitano S. *Limb salvage using* distraction osteogenesis. A classification of the technique. British editorial Society of Bone and Joint Surgery 1997; 79B403-11
13. Lesensky J, Prince DE. *Distraction osteogenesis reconstruction* of *large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls* and *benefits. Eur J Orthop Surg Traumatol 2017; 27:715-27*
14. Yang Z, Jin L, Tao H, Yang D. Reconstruction of large tibial bone defects following osteosarcoma resection using bone transport distraction: A report of two cases. Oncol Lett 2016; 12:1445-47
15. Dormans JP, Ofluoglu Ö, Erol B, Moroz L, Davidson RS. Case report: *Reconstruction of an intercalary* defect with bone transport after resection of Ewing's sarcoma. Clin Orthop Relat Res 2005; 434:258-64
16. Friedlander GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone: *Short-term methotrexate and* doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. J Bone Joint Surg 1984; 66:602-7
17. Prevot J, Poncelet T, Lemelle JL, Lascombes P. *Etude* de l'*osteogenese* en distraction sur un organisme animal soumis a une chimiotherapie anti-cancereuse. Chir Ped 1988; 29: 226-30.
18. Ozaki T, Nakatsuka Y, kunisada T, KAwai A, Naito N, Inoue H. *High complication rate* of reconstruction using Ilizarov bone transport method in patients with bone sarcomas. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 118:136-39.
19. Rahman MA, Bassiony A, Shalaby H. Reimplantation of the resected tumour-bearing segment after recycling using liquid nitrogen for osteosarcoma. Int Orthop 2009; 33:1365-370
20. Shinmura K, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Hayashi H. Implantation of Liquid Nitrogen Frozen Tumor Tissue after Posterior Decompression and Stabilization for Metastatic Spinal Tumors. Asian Spine J 2015; 9:869-75.
21. Zaretski A, Amir A, Meller I, Leshem D, Kollender Y, Barnea Y. et al. Free fibula long bone *reconstruction* in orthopedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. Plast. Reconstr. Surg 2004; 113:1989-2000.
22. Enneking WF, Eady JL, Burchardt H. Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. J Bone Joint Surg 1980; 62A:1039
23. Donati D, Di Liddo M, Manfrini M. Massive bone allograft reconstruction in high grade osteosarcoma. Clin Orthop 2000; 377:186-94
24. Chen MC, Disa JJ, Lee HY, Mehrara BJ. *Reconstruction of extremity* long bone defects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: A 10-Year Review. Plast Reconstr Surg 2007; 119:915-24.
25. *Gonzalez-Herranz P, Del Rio A, Burgos J, Lopez-Mondejar A, Rapariz JM. Valgus deformity* after fibular resection in children. *J Pediatr* Orthop 2003; 23:55-59.

Adress for correspondence: İsmail Burak Atalay, Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Demetevler Ankara, Türkiye
e-mail: drburakatalay@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Preoperative, intraoperative approachs in ovarian mature cystic teratomas: analysis of 96 cases

Over matür kistik teratomlarında preoperatif, intraoperatif yaklaşımlar: 96 olgunun analizi

Funda Atalay

SBÜ Dr. AY Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi:13.06.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.30592

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Matür kistik teratom olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi
YÖNTEM ve GEREÇLER: SBÜ Dr.AY. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları kliniğinde opere edilen ve histopatolojik olarak ovaryan matür kistik teratom tanısı alan toplam 96 olgu retrospektif olarak analiz edildi.
BULGULAR: Olguların yaş ortalaması 33,84±13,16, bilateralite oranı %9,4, torsiyon görülme oranı %10,4 idi, ortalama tümör boyutu 7,67±3,81cm (2-21 cm) idi. CA 125 olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu. Tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgularda torsiyon, bilateralite ve tümör boyutlarında anlamlı yükseklik gözlenmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Tümör belirteçlerinin tümör özelliklerinden bilateralite, torsiyon ve tümör boyutu üzerine etkisi gözlenmedi.
Anahtar Kelimeler: over, matür kistik teratom, ultrasonografi, tümör belirteçler

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study is to evaluate tumor characteristics, tumor markers, preoperative, intraoperative approach in ovarian mature cystic teratomas. retrospectively.
METHODS: A total 96 cases operated in Gynecology Deparment of SBU Dr.AY Ankara Oncology Education and Research Hospital and diagnosed as ovarian mature cystic teratomas were evaluated, retrospectively.
RESULTS: The mean age was 33,84±13,16, bilaterality range was %9,4, torsion rate was %10,4 and the mean tumor diameter was 7,67±3,81cm (2-21 cm). Ca125 levels were high above the cut-off value 10,6% of cases and Ca 19-9 levels were high above the cut-off value in 27%. There were no high rates of torsion, bilateralty and tumor size in cases with high levels of tumor markers.
DISCUSSION AND CONCLUSION: There were no correlation between high levels of tumor markers and torsion, bilaterality and tumor size.
Keywords: ovary, mature cystic teratoma, ultrasonography, tumor markers

GİRİŞ

Matür kistik teratomlar (MKT) overin en sık görülen germ hücreli tümörleridir, embriyonal olarak overin üç germ tabakasının farklılaşmasıyla oluşmakta ve bu üç germ tabakasından da dokular (sebase, kıl, diş, kemik vb.) içermektedir. Tüm over tümörleri arasında görülme sıklığı %10-20 arasında değişmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda ise (20-40 yaş) en sık görülen over tümörüdür (%45-70) (1,2). MKT'lar rutin pelvik muayene sırasında tanı alabileceği gibi ağrı, torsiyon, rüptür gibi akut batın bulgularıyla da karşılaşılabilir (3). Malign transformasyon nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur, 45 yaş üzeri ve 10 cm'den büyük tümörlerde akılda tutulmalıdır (4.5). Tanı klinik bulgular,

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ultrasonografi (USG) ve/veya diğer görüntüleme yöntemlerine (magnetik rezonans MR, bilgisayarlı tomografi BT) dayanır. Tipik ultrasonografik görüntüleriyle diğer over tümörlerinden ayırt edilmeye çalışılır (6,7,8,). Ayrıca son yıllarda tümör belirteçlerinden özellikle Ca 19-9'un MKT tanısının konmasında, preoperatif dönemde özellikle yapılacak cerrahinin planlanmasındaki rolü ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (9,10). Üreme çağındaki kadınlarda yüksek oranda görüldüğü için cerrahi tedavide fertilitenin korunması önem arz etmektedir burdan yola çıkarak MKT'ların tedavisinde laparoskopik cerrahi açık cerrahiye tercih edilir olmuştur (11). Bu çalışmada MKT olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu konudaki günlük pratiğin, deneyimin literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2010-2017 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları kliniğinde tedavi edilen 96 ovaryan matür kistik teratom olgusunun verileri retrospektif olarak analiz edildi. Olguların yaş, preoperatif görüntüleme (USG, MR, BT), görüntüleme bulguları (boyut, bilateralite, torsiyon), tümör belirteçleri (Ca125, Ca19,9), yapılan cerrahi işlem (kistektomi, salpingoooferektomi, histerektomi) ve patoloji sonuçları arşiv kayıtlarından alınarak kaydedildi. Yapılan çalışmada görüntülemede MKT tanısı, raporlarda MKT/ dermoid kist tanı olarak rapor edilmesi durumunda kabul edildi. Tümör boyutu olarak en büyük çap cm olarak alındı. CA 125 <35 U/ml, Ca 19-9 <39 U/ml değerleri normal olarak kabul edildi. Elde edilen bulguların (kist boyutu, bilateralite varlığı, torsiyon varlığı, Ca 125 ve Ca19-9 düzeyleri, Ca 125 ve Ca19-9 düzeylerine göre bilateralite ve torsiyon varlığı ve tümör boyutu) istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 15 programı kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 33,84±13,16, bilateralite oranı %9,4, torsiyon görülme oranı %10,4 idi, ortalama tümör boyutu 7,67±3,81cm (2-21 cm) idi. Tümör belirteçlerinden Ca 125, 85 olguda, Ca 19-9 ise 74 olguda bakılmış olup, CA 125 olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu (Tablo1). 51 olgu kistektomi,29 olgu unilateral salpingoooferektomi, 16 olgu ise total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi ile tedavi edildi (Tablo2). Ca 125 'in 35 U/ml'nin üzerinde bulunduğu 9 hastadan 1 tanesinde torsiyon, 1 tanesinde bilateral tümör tespit edildi. Ca 125 yüksekliği tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde 10 cm kriter olarak alındığında 9 hastanın 2'sinde tümör boyutunun 10 cm üzerinde olduğu görüldü. Bu kriterler Ca 19-9 yüksek olan 20 hasta açısından değerlendirildiğinde torsiyon 2, bilateralite 3 hastada pozitif bulunurken 4 hastada tümör boyutu 10 cm üzerindeydi(Tablo3). Çalışmada 86 hastanın görüntüleme raporlarına ulaşıldı. Bu hastalardan 44'ü (%51,2) yalnız USG, 42'si (48,8) ise USG 'ye ek olarak MR veya BT ile değerlendirilmişti. Görüntüleme raporlarına ulaşılan hastalardan %65,11'ine (56/86) görüntüleme ile MKT tanısı konulmuş olup yalnız USG yapılan hastalarda bu oran %40, 9 (18/44) iken USG + MR veya BT ile değerlendirilen hastalarda %90,47 (38/42) oranında MKT tanısının raporlandığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada matür kistik teratom olgularının tümör karakteristikleri, tümör belirteçleri, preoperatif, intraoperatif özellikleri ve cerrahi tedavileri retrospektif olarak değerlendirilmiş

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ve konudaki günlük pratik, deneyim literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Matür kistik teratomlar üreme çağında en sık karşılaşılan benign tümörlerdir (1,2). Bu çalışmada ortalama görülme yaşı 33,84±13,16 ile literatürle uyumluydu. MKTlerin preoperatif değerlendirilmesinde görüntüleme, özellikle ultrasonografi tanıda yardımcıdır. Ultrasonografide MKT için tanımlanmış tipik radyolojik bulgular mevcuttur (6,12). Yine MR ve BT yağ dokusu açısından daha spesifik olduğundan ve MKTlerdeki yoğun sebasöz içerikten dolayı tanı şansını yükseltmektedir (7,8). Kahraman ve ark. çalışmalarında vakaların 2/3'ünde ultrasonografi ve histopatolojik tanının uyumlu olduğunu göstermişler (13). Mevcut çalışmada yalnız USG ile %40, USG + MR/ BT ile ise %90,47 oranında MKT tanısı doğrulanmıştır. Preoperatif adneksiyal kitlesi olan hastaların değerlendirilmesinde en önemli husus malignite varlığının tespiti ve buna göre yapılacak cerrahi girişimin planlanmasıdır. Malignitenin preoperatif değerlendirilmesinde tümör belirteçleri önemli rol almaktadır. Yapılan çalışmalar MKT olgularında tümör belirteçlerinin tanısal değerinin düşük olduğunu göstermektedir (13,14). Ca 125 over tümörlerinin tanısında en sık kullanılan tümör belirtecidir. MKTlarda Ca125 değerleri %12,7-%24 oranında yüksek bulunmuştur (9,10, 15,16). Dede ve ark çalışmalarında Ca 125 düzeyleri %25 olguda, Güzin ve ark.ise %16,7 olguda yüksek bulunmuştur (17,18). Ca 19-9 MKT'larda en çok çalışılan diğer bir tümör belirtecidir. Ca19-9'un MKTlarda respiratuar glandlar ve mukozadan üretildiği öngörülmüş ve %50'ye varan oranlarda MKT olgularında yüksek bulunduğu literatürde belirtilmiştir (10, 15,17,19). Mevcut çalışmada CA 125 değerleri olguların %10,6'sında, Ca 19-9 ise %27'sinde yüksek bulundu. Ca125 ve Ca19-9 değerlerinin MKTlarda yüksek bulunması dışında, bu belirteçlerin yüksekliği ile tümör boyutu, bilateralite ve torsiyon gibi bazı tümör özellikleri arasında korelasyon bulunduğuna yönelik sonuçları birbiriyle çelişen bazı çalışmalar mevcuttur(10,13,14). Dede ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek Ca19-9 ve Ca125 değerleri ile bilateralite arasında ilişki olduğu bildirilmiş ancak Üstünyurt ve ark. çalışmalarında Ca19-9 düzeyi yüksekliği ile bilateralite arasında ilişki bulamamışlardı (14,17) Üstünyurt ve ark.ile Güzin ve ark. çalışmalarında yüksek Ca19-9 düzeyi ile sadece tümör ortalama çapı arasında korelasyon tespit edilmiş, bilateralite ile ilişki saptanmamıştır (14,18). Bu konudaki diğer bir çalışmada Yeşilyurt ve ark 26-35 yaş arasındaki hastalarda Ca19-9 yüksekliği ile tümör boyutu arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (10). Bu çalışmada ise tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgularda torsiyon, bilateralite ve tümör boyutlarında anlamlı yükseklik gözlenmedi.

Matür kistik teratomların tedavisinde yaş ve fertilite arzusu uygulanacak cerrahinin belirlenmesinde en önemli faktörlerdir (1-,3). MKTlar en sık üreme çağında, çoğunlukla 20-30'lu yaşlarda karşımıza çıktığından tedavi olabildiğince konservatif ve fertiliteyi koruyucu yönde olmalıdır. Geçmiş yıllarda MKTların tedavisinde laparatomi ile ooferektomi veya USO standart yaklaşım iken, günümüzde laparaskopik kistektomi sıklıkla tercih edilen yöntemdir (11). Cerrahinin hangi yolla yapılacağı operatörün tecrübesi, tümör boyutu, hastanın menopozal durumu, ek cerrahi gerektirebilecek patolojilerin varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Kliniğimizde standart cerrahi yöntem olarak laparatomi tercih edilmektedir, bu nedenle tüm olgularda açık cerrahi uygulanmış ancak hastaların yaşı, fertilite arzusu, menopoz durumu ve ek patolojileri dikkate alınarak fertilitenin korunmasına dikkat edilmiş, olguların %83,3'ünde fertilite korunmuş, 51 olgu kistektomi ile tedavi edilmiştir.

Matür kistik teratomlarda görülen komplikasyonlar torsiyon, rüptür, enfeksiyon ve malign transformasyon olarak tanımlanmıştır. Torsiyon %3-16 ile en sık

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

görülen komplikasyondur (1,3,11,20). Bu çalışmada torsiyon gürülme sıklığı %10,4 ile literatürle uyum göstermektedir. Çalışmamızda rüptür ve enfeksiyon rapor edilmemiştir. Nadir görülmekle birlikte en önemli komplikasyon malign transformasyondur. En sık görülen tipi yassı hücreli karsinomdur. Malign transformasyon ile tümör belirteçleri arasında bir korelasyon gösterilememiş olmakla birlikte %70'den fazla olguda Ca125 veya Ca19-9 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5,13). Bizim çalışmamızda tümör belirteçlerinin yüksek olduğu olgular da dahil olmak üzere takip süresince malign transformasyon görülmedi.

Sonuç olarak MKTlar üreme çağında en sık görülen benign over tümörlerdir. Preoperatif USG+MR/BT ile olguların büyük bir çoğunluğunda tanı öngörülebilmektedir. Preoperatif bakılan tümör belirteçlerinin tanısal değeri düşüktür, bununla birlikte Ca19-9 değerleri olguların yarısından çoğunda yüksek bulunmaktadır. Preoperatif tanısal değeri olmamakla birlikte malign over tümörlerinden ayırt etmek ve yapılacak cerrahi girişimi planlamak için tümör belirteçleri bakılmalıdır. Üreme çağında görülme sıklığı yüksek olduğundan minimal invaziv cerrahi girişimle tedavi edilmeli, tedavi planlanırken hastanın yaşı, fertilite arzusu ve eşlik eden ek patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Table 1. Olguların klinik özellikleri

	(n=96)
Yaş (yıl)[a]	**33,84±13,16(15-77)**
Tümör boyutu (cm)[a]	**7,67±3,81**
Bilateralite[b]	**9((9,4)**
Torsiyon[b]	**10(10,4)**
Ca125 bakılan hasta	**85(88,5)**
Ca19-9 bakılan hasta	**74(77,1)**
Yüksek Ca125[b]	**9(10,6)**
Yüksek Ca19-9[b]	**20(27)**
Görüntüleme yapılan hasta[b]	**86(89;6)**
USG[b]	44(51,2)
USG+MR/BT[b]	42(48,8)

[a]Ortalama±standart sapma (min-max)
[b]Sayı (yüzde)

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2. Olguların operatif özellikleri

Cerrahi tipi	
Kistektomi	51(53,1)
USO[a]	29(30,2)
TAH+BSO[b]	16(16,7)
İntraoperatif frozen	**53(55,2)**

[a]unilateral salpingoooferektomi
[b]total abdominal histerektomi bilateral salpingoooferektomi

Tablo 3. Yüksek Ca125 ve Ca19-9 düzeyleri ile tümör özelliklerinin değerlendirilmesi

	Yüksek Ca125(>35U/ml)(n=9)	**Yüksek Ca19-9(>39U/ml)(n=20)**
Tümör boyutu(cm)		
<10	7(77,8)	4(20)
>10	2(22,2)	16(80)
Lateralite		
Unilateral	8(88,9)	17(85)
Bilateral	18(11,1)	3(15)
Torsiyon		
Var	1(11,1)	2(10)
Yok	8(88,9)	18(90)

Değerler sayı ile birlikte yüzde olarak verilmiştir

REFERENCES

1. Pathore R, sharma S, Arora d. Clinicopathological evaluation of 223 Cases of Mature Cysyic Teratoma, Ovary:25-Year Experience in a Single Tertiary Care Centre in India. J Clin and Diag Res. 2017;11(49:1-14.

2. Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary:case series fron one institution over 34 years. Eur J Obstet Gynecol. 2000; 8882): 153-57

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

3. Commerci JT, Licciardi F, Bergh PA et al. Mature cystic teratoma: a clinicapathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. Obstet Gynecol. 1994; 84(1)22-28
4. Hackethal A, Bregmann D, Bohlman MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. Lancet Oncol. 2008; 9: 1173-80(18).
5. Oranratanaphan S, Khemapech N. Characteristics and treatment outcomes of patients with malign transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: experience at a single institution. Asian Pas J Cancer Prev. 2013;14(8): 4693-97.
6. Patel Md, Feldstein VA, Lipson SD, Chen DC, Filly RA. Cysyic teratoma of the ovary: diagnostic value of sonography. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171: 1061-65(8
7. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, et al. Cysyic teratoma of the ovary: CT detection. Radiology. 1989; 171: 697-01)11
8. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA. Fat suppression techniques in MR imaging of mature ovarian teratomas: comparson with CT. Eur J Radiol. 1993; 17: 117-21(12
9. Coşkun A, Kiran G, Özdemir O. Ca19-9 can be a useful tumor marker in ovarian dermoid cysts. Clin Exp Obstet Gynecol. 2008; 35: 137-9
10. Yeşilyurt H, Seçkin B, Aktulay A, Ozyer S. Age-stratified analysis of tumor markers and tumor characteristics in adolescents and young women with mature cystic teratomas. J Chinese Med Ass. 2017; 1-6.
11. Özer A, Kıran H. Analysis of the factors determining the type of surgical procedure in mature cystic teratomas. Ginokologica Polska. 2017; 88(3): 134-37
12. Hertzberg BS, Kliewer MA. Sonography of benign cystic teratoma of the ovary: pitfalls in diagnosis. AJR Am J Roentgenol. 1996;167;1217-33
13. Kahraman K, Tülek F, Taşkın S, Tolunay E, Dökmeci F. Overyan matür kistik teratomlar: 83 olgunun analizi. Türk Onkoloji Dergisi. 2010; 4: 97-102
14. Üstünyurt E, Güngör T, İskender C, Üstünyurt BO, Ümit B, Mollamahmutoğlu L. Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. Arch Gynecol Obstet. 2009; 279: 145-47(13
15. Frimer M, Seagle BI, Chudnoff S, Goldberg GL, Shabi S. Role of elevated cancer antigen 19-9 in women with mature cystic teratoma. Reprod Sci. 2014. 21: 1307-11
16. Kawai M, Kano T, Kikkawa F et al. Seven tumor markers in benign and malign germ cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol.1992; 45: 248-53.
17. Dede M, Güngör S, Yenen C, Alanbay İ, Duru NK, Haşimi A. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. Int J Gynecol Cancer. 2006; 16(1): 189-93
18. Güzin K, Karaalp E, Gürgen O, Süer N, Öğütçüoğlu B, Örgül G. Ovaryan matür kistik teratom (dermoid kist) olgularında preoperatif tümör belirteçleri ve bu belirteçlerin ovaryan matür kistik teratomun boyutu ile korelasyonu. Türkiye Klinikleri Gynecol Obstet. 2012; 22(4): 216-9
19. Atabekoğlu C, Bozacı EA, Tezcan S. Elevated carbohydrate antigen 19-9 in a dermoid cyst. Int J Gynecol Obstet. 2005;91: 262-3
20. Ayhan A, Aksu T, Develioğlu O, Tuncer ZS, Ayhan A. Complications and bilaterality of mature ovarian teratomas (clinicopathological evaluation of 286 cases). Aust Nz J Obstet Gynaecol. 1991;31(1): 83-5

Adress for correspondence: Funda Atalay, Alacaatlı mah. 4835.cad Can Atabilge Sitesi I Blok no 47 Çayyolu/ Çankaya Ankara, Türkiye
e-mail: atalayfundak@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Patient Positining with Laser Based Body Surface Guided System and Intra-Fraction Motion Detection

Lazer Tabanlı Vücut Yüzeyi Tarama Sistemi ile Hasta Pozisyonlaması ve Intra-fraction Hareket Takibi

Bora Taş, İsmail Faruk Durmuş

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:15.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.68552

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sunulan çalışmada, vücut yüzeyi tarama sistemi kullanılarak akciğer ve meme kanseri hastalarının pozisyonlanması gerçekleştirildi. CBCT çekim sonuçları 12 hasta için 200 fraksiyon süresince karşılaştırıldı ve tedavi esnasında intra-fraction hasta hareketleri incelendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 3.0 mm kesit aralıklı CT görüntüleri kullanılarak akciğer hastalarının radyoterapi tedavi planlaması VMAT, meme kanseri hastalarının ise IMRT yöntemi ile gerçekleştirildi. Referans görüntüler ile 200 fraksiyon süresince tedavi odasında hastaların pozisyonlanması C-RAD vücut yüzeyi tarama sistemi ile gerçekleştirilerek masa kaydırmaları yapıldı, ardından hastaların CBCT çekimleri gerçekleştirildi. Vücut yüzeyi takip sistemi ve CBCT sonucunda elde edilen korelasyon belirlendi. Tedavi esnasında hastaların vücut yüzeyi takip edilerek intra-fraction hareketleri her hasta için elde edildi.

BULGULAR: CBCT çekimi sonucunda elde edilen masa kaydırma değerleri 87 fraksiyonda 7 akciğer kanseri hastası için lateral yönde 0,22±0,08 cm, longitidunial yönde 0,28±0,08 cm ve vertikal yönde 0,30±0,10 cm olarak elde edildi. 5 Meme kanseri hastası için 113 fraksiyonda karşılaştırma sonucunda lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitidunial yönde 0,25±0,03 cm ve vertikal yönde 0,21±0,08 cm olarak elde edildi. Tedavi süresince 7 akciğer kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi 0-1dk. aralığında 0,7±0,4mm, 1-2dk. aralığında 1,5±0,5mm, 2-3dk. aralığında 2,4±0,7mm, 3-4dk. aralığında 3,1±0,6mm, 4-5dk. aralığında 3,7±0,9mm ve 5-6dk. aralığında 4,1±1,4mm olarak belirlendi.5 meme kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi ise 0-1dk. aralığında 0,6±0,1mm, 1-2dk. aralığında 1,6±0,2 mm, 2-3dk. aralığında 2,6±0,5mm, 3-4dk. aralığında 3,2±0,4mm, 4-5dk. aralığında 3,8±0,7mm, 5-6dk. aralığında 4,2±0,4mm ve 6-7dk. aralığında 4,4±0,7mm olarak elde edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akciğer ve meme kanseri hastalarının vücut yüzeyi tarama sistemi ile pozisyonlanması ve CBCT çekimi sonucu sonuçlarının 200 fraksiyon süresince karşılaştırılması ile ortalama 0,3cm'in altında farklılık elde edildi. Hastaların pozisyonlanması için iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımının azaltılmasında vücut yüzeyi taraması sisteminin kullanımının akciğer ve meme kanseri radyoterapisinde uygun olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Meme Ca, VMAT, CBCT

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we adjusted lung and breast cancer patient's positioning by using body surface scanning system. We compared CBCT scan's results deviation for 12 patients during 200 fractions and we investigated intra-fraction motion of patients.

METHODS: Lung cancer patient's radiotherapy treatment planning were performed with VMAT, breast cancer's patients with IMRT method while using 3,0 mm thickness CT slices. Couch shifts were performed while using C-RAD body surface scanning system during 200 fractions in the treatment room, then patient's CBCT scans were performed. We obtained body surface guided scanning system and CBCT scan correlation. Intra-fraction motion was obtained during treatment for each patient while using body surface guided.

RESULTS: Couch shift parameters were obtained in lateral direction 0,22±0,07cm, longitudinal direction 0,28±0,08cm and vertical direction 0,30±0,10cm during 87 fractions for 7 lung cancer patients. Correlation results were obtained in lateral direction 0,22±0,06 cm, longitidunial direction 0,25±0,03 cm and vertical direction 0,21±0,08 cm during 113 fractions for 5 breast cancer patients. We determined intra-fraction motion

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

0,7±0,4mm in 0-1min. interval, 1,5±0,5mm in 1-2min. interval, 2,4±0,7mm in 2-3min. interval, 3,1±0,6mm in 3-4min. interval, 3,8±0,7mm in 4-5min. interval and 4,1±1,4mm in 5-6min. interval for 7 lung cancer patients.We obtained intra-fraction motion 0,6±0,1mm in 0-1min. interval, 1,6±0,2mm in 1-2min. interval, 2,6±0,5mm in 2-3min. interval, 3,2±0,4mm in 3-4min. interval, 3,8±0,7mm in 4-5min. interval, 4,2±0,4mm in 5-6min. and 4,4±0,7mm in 6-7min. interval for 7 lung cancer patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Correlation between body surface guided system posioning and CBCT positioning were obtained an average less than 0.3cm for lung and breast cancer patients during 200 fractions. Reducing the ionisation radiation for patient positioning with body surface guided system were obtained feasible for lung and breast cancer radiotherapy.

Keywords: Breast Ca, VMAT, CBCT

GİRİŞ

Radyoterapi'nin altın kuralı; tanımlanmış bir hedef hacme belirlenmiş ideal dozu verirken, çevredeki sağlıklı dokuya olabildiğince az radyasyon vererek kür şansını arttırırken iyi bir yaşam kalitesini de beraberinde sağlamaktır [1]. Radyoterapi, kanser tedavisinde x-ışınları, gama ışınları, elektronlar ve yüklü parçacıklar gibi iyonize radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir [2,3]. Günümüzde bilimsel ve teknolojik gelişmeler ile tümörü tedavi ederken, normal dokuların radyasyonun olumsuz etkilerinden en iyi şekilde korunmasına olanak sağlamak amacıyla üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), görüntü eşliğinde radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT) olanağı sayesinde ise organ ve hasta hareketlerini de hesaba katarak, yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy, YART/IMRT), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), SRS (Stereotactic Radiation Surgery), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) gibi ileri radyoterapi tedavi teknikleri uygulanmaktadır. Uniform ışın demetleri ile yapılan tedavilerde, özellikle konkav tümörlerin istenildiği gibi ışınlanması 3BKRT ile pek mümkün olamamaktadır. Teknik olarak, tedavi planlarında her bir alan kendi içinde küçük alancıklara bölünerek ve radyasyon miktarları değiştirilerek ışınlandığında, uniform olmayan ışın demetleri elde edilir. Her bir alancık segment olarak isimlendirilir. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, çok yapraklı kolimatörler kullanılarak, Step and Shoot ve Dynamic (sliding windows) olmak üzere iki farklı yöntemle yapılır. YART tedavisinde her iki işlem yapılırken gantry ve kolimatör açısı sabittir. VMAT tedavi tekniğinde ise gantry açısı hareket halindeyken sliding windows tekniği ile çoklu yapraklar hareket ederek segmentler oluştururken ışınlama devam eder. Belirli gantry açı aralıklarında planlama doğrultusunda doz çıkışı çoklu yaprakların sürekli hareket halinde olarak çalışması ile meydana gelen tedaviye VMAT tedavisi denilir. Bu tedavi tam tur olabileceği gibi parsiyel olarak da uygulanabilir.

Meme kanserinde YART ve VMAT radyoterapi tekniği, tedavi edilen memede doz homojenitesini arttıran ve fiziksel kama filtre kullanılmamasından ötürü oluşan saçılma dozlarını azaltan bir yöntemdir aynı zamanda çevredeki normal dokularda toksisiteyi minimuma indirerek dozimetrik avantaj sağlamaktadır. Bu tekniklerden bir tanesi 3BKRT tekniğinde ki gibi tanjensiyel alanlar belirledikten sonra alt alanlar (field and field) oluşturup düz planlama tekniğiyle kama filtre kullanmaksızın homojen bir doz dağılımı elde edilmesi yöntemidir. Diğer bir teknik ise ters planlama algoritması kullanıp 5 ile 9 arasında değişen alanlar belirlenerek yapılan tedavi tekniğidir. Son zamanlar da VMAT RT tedavi tekniğini kullanıp parsiyel alan veya alanlar yardımıyla meme kanserinin radyoterapi tedavisi mümkündür. Hurmanks ve ark.[4] normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) modelinde kardiyak ve akciğer komplikasyonları göz önüne alındığında YART tedavisinde 3BKRT tedavisine göre kardiyak toksisitede azalma mevcutken, minimal bir etkinin akciğer için zatüre olasılığında mevcut olduğuna

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

değinmiştir.Hong ve ark.[5] YART tedavisi ile dozimetrik olarak yayınladıkları raporda 10 meme kanseri vakasında önemli ölçüde kardiyak arterde, iki akciğer hacmi toplamında ve etrafındaki sağlam dokularda doz düşüşünü belirlemişlerdir.

Akciğer kanserinin radyoterapi ile tedavisinde birincil tümöre ve nodal metastazlara doz verilirken özofagus, kalp, omuirilik dozları ve doz alan akciğer hacmi de dahil olmak üzere çevre dokuların toksisiteleri dikkate alınmalıdır. Akciğer kanseri tedavisinde YART ve VMAT radyoterapi tedavi teknikleri yaygın olarak kullanılan teknikler olup sağlam organ dozlarını 3BKRT tekniğine göre ciddi oranda azaltmaktadır ve hedef organ doz konformalitesinde belirgin iyileşmeler gerçekleştirebilmektedir. Murshed ve ark. [6] çalışmalarında 41 hastaya 3BKRT tekniği ile 63Gy vermişler. YART tekniği ile planlama yapıldığında akciğerin 10Gy ve 20Gy alan hacimlerinin aldığı dozlar azalmıştır. Aynı zamanda hedefin doz konformalitesi YART ile gelişmiş, kalp ve özofagus dozlarında da düşüş görülmüştür.

Hangi radyoterapi tedavi tekniği kullanılırsa kullanılsın, istenilen tedavi dozunun hedef hacme hassas ve doğru şekilde uygulanabilmesinde görüntü eşliğinde radyoterapinin (IGRT) büyük önemi vardır.

Çalışmamızda; iyonize olmayan lazer tabanlı vücut yüzeyi tarama sisteminin akciğer ve meme kanseri hastalarının tedavi odasında pozisyonlamasında ve tedavi esnasında oluşabilecek hareketlerin takibinde kullanılmasının uygunluğu incelenmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Siemens Biograph mCT® (Siemens, Germany) cihazında supin pozisyonda akciğer board'u ve meme board'u ile hastalar pozisyonlanarak 3,0 mm kesit aralıklı CT görüntüleri elde edildi ve akciğer kanseri hastalarının radyoterapi tedavi planlaması VMAT, meme kanser hastalarının ise YART yöntemi ile gerçekleştirildi. Lazer tabanlı vücut yüzeyi tarama sistemi Sentinel® ve Catalyst® (C-RAD, AB, Uppsala, Sweden) sistemleri (λ=450 nm) kullanılarak hastaların pozisyonlanmaları ve intra-fraction hareketleri gözlemlendi. Hastaların vücut yüzeyi dış konturları Monaco® 5.11 tedavi planlama sisteminden C-RAD server sistemine gönderilerek hasta pozisyonlanması için referans görüntüler her hasta için elde edildi. Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi tarama sistemine gönderilmiş referans görüntüler ile hastaların tedavi öncesinde 200 fraksiyon süresince Versa HD® lineer hızlandırıcı (Elekta AB, Stockholm, Sweden) tedavi cihazında pozisyonlanması Catalyst® vücut yüzeyi tarama sistemi ile gerçekleştirilerek gerekli masa kaydırmaları yapıldı (Resim 1.), ardından hastaların XVI® 5.0 IGRT sistemi ile CBCT çekimleri gerçekleştirildi. Vücut yüzeyi takip sistemi ve CBCT sonucunda elde edilen korelasyon 200 fraksiyon süresince akciğer ve meme kanseri hastaları için belirlendi. Tedavi esnasında hastaların vücut yüzeyi takip edilerek oluşan ortalama bağıl intra-fraction hareketleri her hasta için elde edildi.

BULGULAR

XVI® 5.0 IGRT sisteminde CBCT çekimi sonucunda elde edilen masa kaydırma değerleri 87 fraksiyonda 7 akciğer kanseri hastası için lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitudinal yönde 0,28±0,08 cm ve vertikal yönde 0,30±0,10 cm olarak elde edildi. Hasta pozisyonlama değerleri Tablo 1.'de mevcuttur.

5 Meme kanseri hastası için 113 fraksiyonda bu karşılaştırma sonucunda lateral yönde 0,22±0,06 cm, longitidunial yönde 0,25±0,03 cm ve vertikal yönde 0,21±0,08 cm olarak elde edildi. Hasta pozisyonlama değerleri Tablo 2.'de mevcuttur.

Tedavi süresince 7 akciğer kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi 0-1 dk aralığında 0,70±0,4 mm, 1-2 dk aralığında 1,50±0,5 mm, 2-3 dk. Aralığında 2,40±0,7 mm, 3-4 dk. aralığında 3,10±0,6 mm, 4-5 dk.

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

aralığında 3,70±0,9 mm ve 5-6 dk. aralığında 4,10±1,4 mm olarak belirlendi. Akciğer kanseri hastalarının ortalama bağıl hareket değerleri Tablo 3.'de mevcuttur.

5 meme kanseri hastasında meydana gelen intra-fraction hareketi ise 0-1 dk aralığında 0,55±0,1 mm, 1-2 dk aralığında 1,60±0,2 mm, 2-3 dk. Aralığında 2,60±0,5 mm, 3-4 dk. aralığında 3,20±0,4 mm, 4-5 dk. aralığında 3,80±0,7 mm, 5-6 dk. aralığında 4,20±0,4 mm ve 6-7 dk. aralığında 4,40±0,7 mm olarak belirlendi. Meme kanseri hastalarının ortalama bağıl hareket değerleri Tablo 4.'de mevcuttur.

TARTIŞMA

Akciğer ve meme kanseri hastalarına iyonlaştırıcı radyasyon dozu vermeksizin Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi taraması sistemi ile pozisyonlanması ile XVI® 5.0 CBCT pozisyonlanmasının karşılaştırılması sonucunda 200 fraksiyonda ortalama lateral yönde 0,22±0,07 cm, longitidunial yönde 0,27±0,06 cm ve vertikal yönde 0,25±0,10 cm olarak elde edildi. Michalski A. ve ark.[7] meme kanseri hastalarının radyoterapisinde 5,0 mm' nin altında intra-fraction hareketleri belirlemişdir ve sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumludur. Li ve ark. [8] akciğer kanseri SBRT tedavisinde CBCT çekimi ile intra-fraction hareketini 4,0 mm olarak tespit etmişlerdir, SBRT tedavisinde uygulanan yüksek dozlar tedavi süresini arttırmakta ve bu durum hasta hareketlerinin de artışına neden olabilmektedir, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumludur. Hastaların pozisyonlanması için iyonlaştırıcı radyasyonun kullanımının azaltılmasında Sentinel® ve Catalyst® vücut yüzeyi taraması sisteminin kullanımının uygun olduğu tespit edildi. Hastaların intra-fraction hareketi göz önünde bulundurularak gerekli marjlar verilmesinde ve hareketin verilen marjları aştığı durumlarda vücut yüzeyi tarama sistemi ve/veya CBCT sistemi ile hastanın tekrar pozisyonlanması önerilmektedir.

Table 1. Akciğer CA hastalarında CBCT – Vücut Yüzeyi Takip Sistemi Korelasyonu

Hasta	Fraksiyon	Lateral yönde (cm)	Longitidunal yönde (cm)	Vertical yönde (cm)
1	10	0,38	0,20	0,24
2	11	0,24	0,27	0,30
3	14	0,18	0,40	0,48
4	5	0,13	0,14	0,39
5	12	0,24	0,29	0,20
6	16	0,18	0,31	0,25
7	19	0,20	0,26	0,29
Ort.±SD	**87**	**0,22±0,08**	**0,28±0,08**	**0,30±0,10**

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. Meme CA hastalarında CBCT – Vücut Yüzeyi Takip Sistemi Korelasyonu

Hasta	Fraksiyon	Lateral yönde (cm)	Longitidunal yönde (cm)	Vertical yönde (cm)
1	18	0,29	0,26	0,33
2	23	0,16	0,21	0,19
3	22	0,16	0,29	0,11
4	28	0,29	0,28	0,25
5	22	0,22	0,23	0,21
Ort.±SD	**113**	**0,22±0,06**	**0,25±0,03**	**0,21±0,08**

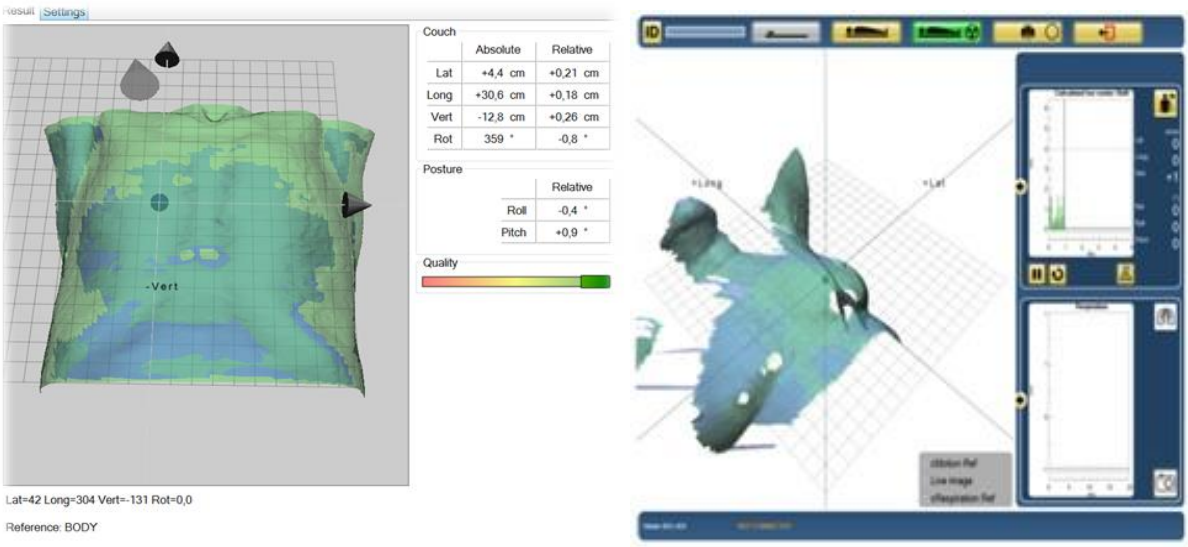
Tablo 3. Akciğer CA hastalarında Intra-fraction ortalama bağıl hareket değerleri

	Ortalama Bağıl Hareket (mm)					
Hasta	0-1 dk. Süresince	1-2 dk. süresince	2-3 dk. süresince	3-4 dk. süresince	4-5 dk. süresince	5-6 dk. süresince
1	0,5	1,5	2,5	3,5	4,0	-
2	0,5	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
3	0,5	0,5	1,0	2,0	2,0	2,5
4	1,5	2,0	3,5	4,0	4,5	5,5
5	1,0	2,0	2,5	3,5	4,5	5,0
6	0,5	1,5	2,5	3,0	3,5	-
7	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	-
Ort.±SD	**0,7±0,4**	**1,5±0,5**	**2,4±0,7**	**3,1±0,6**	**3,7±0,9**	**4,1±1,4**

Tablo 4. Meme CA hastalarında Intra-fraction ortalama bağıl hareket değerleri

	Ortalama Bağıl Hareket (mm)						
Hasta	0-1 dk. Süresince	1-2 dk. süresince	2-3 dk. süresince	3-4 dk. süresince	4-5 dk. süresince	5-6 dk. süresince	6-7 dk. süresince
1	0,5	2,0	3,5	3,5	4,5	4,5	4,5
2	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	4,5	5,5
3	0,5	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	3,5
4	0,5	1,5	2,5	3,5	3,5	4,5	4,5
5	0,8	1,5	2,5	3,0	3,5	4,0	4,0
Ort.±SD	**0,6±0,1**	**1,6±0,2**	**2,6±0,5**	**3,2±0,4**	**3,8±0,7**	**4,2±0,4**	**4,4±0,7**

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1: C-RAD Vücut Yüzeyi Takip Sistemi ile a) Meme Kanseri Hastası Pozisyonlanması b) Akciğer Kanseri Hastası Pozisyonlanması

REFERENCES

1. Pussey WA., (1903), "The Pratical Application of the Rontgen Rays in Therapeutics and Diagnosis," WB Sounders Comp.
2. Perez CA., Brady L.W., Roti J. L. R.., (1997), "Principles and Practices of Radiation Oncology", (3), 1.
3. Perez CA, Brady LW., (1992), "Principles and Practice of Radiation Oncology", Philadelphia, Lippincott Company, (2), 595-606.
4. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 64. 2006. p.1317-1324.
5. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 55. 2002. p.599-605.
6. Mutic S, Low DA, Klein EE, et al. Room shielding for intensity-modulated radiation therapy treatment facilities. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Vol.50. 2001. p.239-246.
7. Michalski A, Atyeo J, Cox J et al. Inter- and intra-fraction motion during radiation therapy to the whole breast in the supine position: a systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. Vol. 56. 2012. p.499-509.
8. Li W, Purdie TG, Taremi M et al. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Vol. 81. 2011. p.1568-75.

Adress for correspondence: Bora Taş, Merkez Mahallesi No: 51 Gaziosmanpaşa 34245 İstanbul, Türkiye
e-mail: bora_tash@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Analysis of histopathology results of ASCUS and LSIL cytology in HPV DNA positive cases

ASCUS ve LSIL sitolojilerinin histopatoloji sonuçlarının HPV DNA pozitif olgularda incelenmesi

Ibrahim Yalcin, Hanifi Sahin, Mustafa Erkan Sarı, Mehmet Mutlu Meydanlı, Tayfun Güngör

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zekai Tahir Burak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:10.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.39206

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: HPV DNA kullanılarak yapılan ulusal servikal kanser tarama programı ışığında ASCUS ve LSIL sitoloji sonucuna sahip HPV DNA pozitif kadınların kolposkopi sonrası histopatoloji sonuçlarının incelenmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde Temmuz 2016 ile Ocak 2018 arasında arasında gerçekleştirildi. Hastaların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya servikal kanser tarama testinde ASCUS ve ya LSIL sitolojisine sahip olan ve HPV DNA pozitif olan 30 – 65 yaş arası 178 olgu dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 41 idi. 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCUS altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. ASCUS ve LSIL grupları arasında yaş, histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla p=0.49, p=0.25, p=0.15 ve p=0.17).

TARTIŞMA ve SONUÇ: HPV DNA pozitif ASCUS ve LSIL olguları arasında HSIL ve üzeri servikal patoloji bulunma oranı farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon, Human papilloma virüs, Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aim: To analyze colposcopic histopathology results of HPV DNA positive women with ASCUS and LSIL cytology in the era of national HPV based cervical cancer screening program

METHODS: This study was conducted in Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital Gynecological Oncology Clinic between July 2016 and January 2018. The patient records were retrospectively reviewed. 178 patients aged between 30 and 65 years with ASCUS or LSIL cytology and HPV DNA positive were included in this study.

RESULTS: The mean age of the patients were 41 years. 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCUS altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. Out of 178 woman in total, primarily referring 111 were positive for ASCUS cytology, 67 were positive for LSIL cytology. There was no statistically significant difference in regard to age, histopathology, HPV DNA type and surgical cone margin positivity between two groups (p=0.49, p=0.25, p=0.15, ve p=0.17, respectively).

DISCUSSION and CONCLUSION: The incidence of HSIL and over cervical pathology is not different between HPV DNA positive ASCUS and LSIL cases.

Keywords: Atypical squamous cells of undetermined significance, High-grade squamous intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus, Low-grade squamous intraepithelial neoplasia.

GİRİŞ

ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics) çalışmasıyla birlikte HPV DNA testinin servikal kanser taramasındaki etkinliği gösterilmiştir (1). Ayrıca bu çalışma ile birlikte prevalansı yüksek olan HPV 16 ve/ve ya HPV 18 bulunan olgularda servikal prekanseröz lezyonların diğer yüksek riskli HPV'lere göre daha sık bulunduğu gösterilmiştir. Diğer HPV genotiplerini saptamanın önemi net olarak gösterilmese de güncel kılavuzlar 30 yaşın üstünde olan kadınlarda sitolojisi anormal ise HPV DNA

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tipine bakılmaksızın HPV DNA pozitifliğinde kolposkopik inceleme önermektedir (2).

Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) en sık rastlanan iki servikal sitolojik anormalliktir (3). Bugüne kadar bildirilen iki büyük çalışmada HPV durumuna bakılmaksızn ASCUS ve LSIL sitolojilerine sahip olan kadınların sırasıyla 5 yıl içerisindeki CIN 2 ve üzeri riski %6.9 ve %16, CIN 3 ve üzeri riski %2.6 ve %5.2, servikal kanser riski %0.18 ve %0.16 olarak bildirilmiştir (4,5). Sadece Monsonego ve ark. anormal sitolojiyle beraber HPV tiplerine göre biyopsi sonuçlarını bildirmişlerdir (6). Fakat bu çalışmada bütün anormal sitolojiler beraber bir grup olarak incelenmişlerdir.

Bizim bu çalışmamızın amacı ASCUS ve LSIL sitolojilerine eşlik eden HPV tiplerini belirlemek ve bu iki sitolojik grubu HPV tipleri ve kolposkopi sonrası histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde Haziran 2016 ile Ocak 2018 arasındaki hastalar arasından retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için hastane lokal etik kurulundan onay alındı. Kanser erken teşhis ve tarama merkezlerinden (KETEM) jinekolojik onkoloji polikliniğine yönlendirilen 30-65 yaş arası, servikal kanser tarama testinde sitolojisi ASCUS veya LSIL olup HPV DNA'sı pozitif olan olgular çalışmaya dahil edildi. 30 yaş altı olgular, sitolojisi ASCUS ve LSIL dışı olan olgular, HPV DNA sonucu olmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kolposkopiler dört jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştrildi. Kolposkopi için Mikro Kolposkop Leica M60 (MIKRO, Prag, Çek Cumhuriyeti) kullanıldı. Servikse %3 asetik asit uygulandıktan sonra şüpheli gözüken alanlardan servikal biyopsi alındı ve endoservikal küretaj uygulandı (7). Hastanemiz servikal kanser tarama programı doğrultusunda yüksek riskli HPV DNA pozitif olgularda kolposkopi sonrası şüpheli görünüm olmayanlarda serviks saat 12 ve 6 hizasından biyopsi alınarak endoservikal küretaj uygulandı. Cerrahi spesimenler 3 jinekolojik patolog tarafından LAST terminolojisi kullanılarak değerlendirildi (8).

Kolposkopik biyopsi sonucu HSIL olan olgulara konizasyon uygulandı. Hastaların tanıları servikal biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon sonrası çıkan en şiddetli histolojik sonuca göre normal, koilositiz, LSIL, HSIL ve servikal kanser olarak analiz edildi. ASCUS ve LSIL grupları yaş, servikal histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırldı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann Whitney U ve ki-kare veya fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 178 hasta dahil edildi. Bu 178 hastanın yüz on birinin sitolojisi ASCSU altmış yedisinin sitolojisi LSIL idi. Ortalama yaş 41 idi. 76 (%42.7) hasta 30-39 yaş arası, 63 (%35.4) hasta 40-49 yaş arası, 28 (%15.7) hasta 50-59 yaş arası, 11 (%6.2) hasta ise > 60 yaşındaydı.

Sitolojisi ASCUS olan yüz on bir hastanın histopatoloji sonuçları: 2 (%1.8) hasta servikal kanser, 24 (%21.6) hasta HSIL, 31 (%27.9) hasta LSIL, 7 (%6.3) hasta koilositoz ve 47 (%42.3) hasta normal olarak saptandı.

Sitolojisi LSIL olan altmış yedi hastanın histopatoloji sonuçları: 11 (%16.4) hasta HSIL, 26 (%38.8) hasta LSIL, 4 (%6) hasta koilositoz ve 26 (%38.8) hasta normal olarak saptandı.

ASCUS ve LSIL grupları arasında yaş, histopatoloji, HPV DNA tipi ve cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 1). Figür 1 ve 2 de ASCUS ve LSIL sitolojilerinde rastlanan HPV tiplerinin dağılımları gösterildi. ASCUS sitolojisine sahip olan olgularda HPV DNA 16 ve/veya 18 pozitifliğinde HSIL ve üzeri histopatoloji 20'ye (%41.7) karşılık diğer yüksek riskli HPV grubunda 7 (%11.1) (p<0.001) iken, LSIL sitolojisine sahip olan olgularda HPV DNA 16 ve/ve ya 18

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

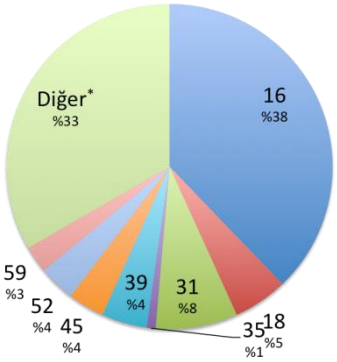
pozitifliğinde HSIL ve üzeri histopatoloji 5'e (%23.8) karşılık diğer yüksek riskli HPV grubunda 6 (%13) olarak bulundu (p=0.3).

Servikal biyopsi sonucu HSIL gelen 11 LSIL sitolojisine sahip hastanın sekiz tanesine konizasyon işlemi uygulandı. Konizasyon işlemini kabul eden hastaların patolojileri: 7 hasta HSIL ve 1 hasta LSIL olarak bildirildi. Bir hastada cerrahi sınırlar pozitif olarak saptandı. Bu hastaya rekonizasyon uygulandı ve HSIL rezidüel hastalık olarak saptandı.

Servikal biyopsi sonucu HSIL gelen 26 ASCUS sitolojisine sahip hastanın yirmi iki tanesine konizasyon işlemi uygulandı. Konizasyon işlemini kabul eden hastaların patolojileri: 2 hasta servikal kanser, 17 hasta HSIL, 1 hasta LSIL, 2 hasta normal olarak bildirildi. Sekiz hastada cerrahi sınırlar pozitif olarak saptandı. Yedi hastaya rekonizasyon uygulandı, serviksi rekonizasyona uygun olmayan bir hastaya histerektomi uygulandı. İkinci operasyon sonrası patoloji sonucunda altı hastada HSIL rezidüel hastalık olarak saptandı.

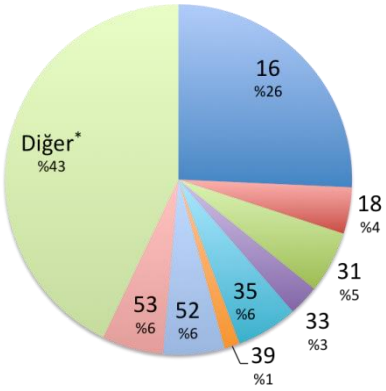
Tablo 1. Sitolojik grupların demografik ve patolojik olarak karşılaştırılması

	ASCUS (111)	LSIL (67)	p
Yaş	41 (30-65)	42 (30 – 63)	0,49
HPV tipi HPV 16- 18 Diğer yüksek riskli HPV	 48 (%43.2) 63 (%56.8)	 21 (%31.3) 46 (%68.7)	 0.15
Histopatoloji ≥ HSIL < HSIL	 27 (%24.3) 84 (%75.7)	 11 (%16,4) 56 (%83.6)	 0.25
Konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği	8 (%50)	1 (%14.3)	0.17



* KETEM tarafından sadece diğer HPV pozitif olarak raporlanan olgular

Figür 1. ASCUS sitolojisi olan 111 olgudaki HPV tiplerinin dağılımı



* KETEM tarafından sadece diğer HPV pozitif olarak raporlanan olgular

Figür 2. LSIL sitolojisi olan 67 olgudaki HPV tiplerinin dağılımı

Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu hem HSIL ve üzeri lezyonlarda hem de HPV 16 ve/ve ya 18 pozitif olgularda ASCUS ve LSIL grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamasıdır. Ayrıca ikincil bir sonuç olarak ASCUS sitolojisine sahip olan olgularda HPV 16 ve/ veya HPV 18 pozitifliğinde diğer yüksek riskli HPV tiplerine göre HSIL ve üzeri lezyon bulunması (sırasıyla %41.7 ve%11.1) daha yüksektir (p<0.001). Bilgimiz dahilinde bu çalışma ASCUS ve LSIL sitolojilerini HPV DNA sonuçları eşliğinde karşılaştıran ilk çalışmadır.

Uzun dönem prospektif çalışmalar HPV 16 pozitif bulunan kadınların diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan kadınlara göre CIN 3 ve kanser olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (9,10). Stoler ver ark. 1578 ASCUS sitolojisine sahip kolposkopi

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

uygulanan hastada HPV 16 pozitifliğinin diğer yüksek riskli HPV tiplerine oranla CIN3 ve üzeri lezyonları bulundurmasının rölatif riskini 4.5 (95% CI, 2.5-8.2) olarak bulmuşlardır (11). Bizde bu çalışmaya benze şekilde çalışmamızda HPV 16 ve 18 grubunda diğer yüksek riskli HPV grubuna göre HSIL ve üzeri lezyonları daha yüksek oranda bulduk. Fakat güncel kılavuzlar ASCUS yönetimini değiştirmeyeceği için bu olgulara HPV genotiplemesi önermemektedir (12).

Monsonego ve ark., ATHENA çalışmasındaki verileri inceledikleri çalışmalarında HPV alt tiplerine göre servikal biyopsi sonuçlarını detaylı olarak bildirmişlerdir (6). Bütün genotiplere bakıldığı zaman anormal sitolojisi olan olgularda 92 hastada CIN3, 5 hastada servikal kanser saptamışlardır. Fakat anormal sitoloji sonuçlarını ayrıntılı olarak gruplandırmamışlardı. Katki ve arkadaşları 30-64 yaş arası kadınlarda HPV pozitif olup ASCUS sitolojisine sahip olgularda LSIL sitolojisine sahip olgulara oranla CIN 3 riskinde minimal bir yükseklik saptamışlar (sırasıyla %6.8 ve %5.2), kanser riskinde de benzer şekilde minimal yükseklik bulmuşlardır (sırasıyla %0.41 ve %0.16) (4). Fakat maalesef LSIL olgularını HPV durumu hakkında değerlendirememişlerdir. Bizde çalışmamızda ASCUS ve LSIL grupları arasında Hem HSIL ve üzeri lezyonlar açısından anlamlı farklılık bulmamakla birlikte bütün olgularımız HPV DNA pozitifdi.

Güncel yayınlara bakıldığı zaman HPV 16 ve ya HPV 18 pozitif olan olgularda kanser oranının %0.6 ila %9.3 arasında değiştiği gözükmektedir (6,13,14). Çalışmamızda sadece iki servikal kanser olgusuna rastlanırken bu olgular ASCUS sitolojisine sahipti ve birinde HPV 16 diğerinde HPV 39 pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızın kuvvetli yönü ASCUS ve LSIL sitolojisine sahip olguların HPV DNA tipleri ışığında ilk kez incelenmiş olmasıdır. Her HPV tipi ayrı bir genetik tür olmasına rağmen baskın HPV tipleri birbirlerini etkileyebilir (15). Bu doğrultuda hem HPV 16 hem de HPV 18 pozitif olan olguları incelemek önem kazanmaktadır. Çalışmamızın diğer bir kuvvetli yönü ise sitolojisi normal olan olguların incelenmiş olmasıdır.

Çalışmamızın temel kısıtlaması tek merkezli bir çalışma olması ve geniş hasta sayısı içermemesidir. Ayrıca bazı HPV 16 ve HPV 18 pozitif olan olgulara diğer HPV tiplerinin pozitifliği de eşlik etmektedir. Bu birden fazla HPV pozitifliği bulunan olgular birbirlerini etkileyebilir. Bütün bu kısıtlamalara rağmen çalışmamızın bu konuyla ilgili olan sınırlı literatür bilgisine katkısı olacağına inanıyoruz.

Sonuç olarak hem HSIL ve üzeri lezyonlarda hem de HPV 16 ve/ve ya 18 pozitif olgularda ASCUS ve LSIL grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalarla hem sonuçlar doğrulanmalı hem de bu olgulara eşlik eden invaziv servikal kanserler hakkında fikir sahibi olunabilir.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Wright TC, Jr., Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am J Obstet Gynecol 2012;206:46 e1- e11.
2. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol 2013;121:829-46.
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S28-35.
4. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S36-42.
5. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S43-9.
6. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. Gynecol Oncol 2015;137:47-54.
7. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120:166-72.
8. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol 2013;32:76-115.
9. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-9.
10. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010;102:1478-88.
11. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol 2011;135:468-75.
12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S1-S27.
13. Lagos M, Van De Wyngard V, Poggi H, et al. HPV16/18 genotyping for the triage of HPV positive women in primary cervical cancer screening in Chile. Infect Agent Cancer 2015;10:43.
14. Zhang Q, Zhao M, Cao D, et al. Assessment of the effectiveness of HPV16/18 infection referred for colposcopy in cervical cancer screening in Northwest of China. J Med Virol 2017.
15. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, Group A. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis 2007;195:1582-9.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ibrahim Yalcin Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The accuracy of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in differentiation of malignant from benign gynecologic lesions

Pelvik kitlelerin malign – benign ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MRG bulguları

Mehtap Balaban[1], İlkay S İdilman[2], Ali İpek[1], Özlem Ünal[3], Ercan Kocakoç[4]

[1]Department of Radiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[2]Department of Radiology, Hacettepe University, Medical Faculty, Ankara, Turkey
[3]Department of Radiology, Yildirim Beyazit University, Medical Faculty, Ankara, Turkey
[4]Department of Radiology, Bahcesehir Medical Park Hospital, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.04.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.86548

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı jinekolojik lezyonlarda benign malign ayrımında Difüzyon Ağırlıklı MR incelemenin doğruluğunu araştırmaktır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya pelvik kitle ön tanısıyla alt batın MRG tetkiki istenen toplam 125 olgu dâhil edildi.MR görüntülemeri 1,5 Tesla görüntüleme sisteminde yapıldı. Bu hastalardan DAG ile sırasıyla b100, b600, b1000 gradient değerlerinde difüzyon ağırlıklı EPI görüntüler alındı. Pelvik kitle saptanan olgularda lezyonlardan ADC değerleri ölçüldü,125 jinekolojik lşezyonda ortalama kitle ADC değerleri karşılaştırıldı.
BULGULAR: Malign lezyon saptanan 35 olgunun lezyona ait ADC değerleri (b100, b600, b1000) (2.18x10–3; 1.47x10–3; 1.22x10–3), benign lezyon saptanan 90 olgunun lezyona ait ADC değerlerinden (b100, b600, b1000) (2.60x10–3; 2.05x10–3; 1.79x10–3 mm2/sn) düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca benign-malign ayrımını yapmamızı sağlayabilecek bir kestirim noktası araştırıldı ve 1.6x10–3 mm2/s nin b100 değeri için %40 duyarlılık ve %88 özgüllük ile; 1.4x10–3 mm2/s ADC değerinin b600 gradientinde % 57duyarlılık %77 özgüllük ile; ve 0.9x10–3 mm2/s değerinin b1000 gradientinde %57 duyarlılık ve %91 özgüllük gösterdiği görüldü. Bu analizler sonucu b1000 ADC değerinin jinekolojik lezyonların benign-malign ayrımında en yüksek doğruluğa sahip olduğu görüldü.
TARTIŞMA ve SONUÇ: ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak kitlelerin malign-benign ayırımında önemli katkılar sağlayabilmektedir.
Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, Pelvik kitle, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, ADC, Jinekolojik lezyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study was to investigate the accuracy of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
METHODS: A total of 125 patients who underwent pelvic MRI with an initial diagnosis of gynecologic mass included in the study. The MRI examinations were performed on a 1.5 Tesla MR imaging system. The DWI protocol included water excitation with three b values (100, 600 and 1000s/mm2) and apparent diffusion coefficient (ADC) maps were created. Mean ADC values were calculated in 125 gynecologic lesions.
RESULTS: We observed significantly lower ADC values in malignant lesions compared with benign ones in all b values (p= 0.047 for b100, p<0.001 for b600, p<0.001 for b1000). We also evaluated the cut-off points of ADC value for differentiation of malignant from benign lesions and observed 1.6x10–3 mm2/s for b100 with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; 1.4x10–3 mm^2/s for b600 with a sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and 0.9x10–3 mm^2/s for b1000 with a sensitivity of 57% and a specificity of 91%. According to these analyses, ADC value at b1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
DISCUSSION and CONCLUSION: ADC measurements can be used for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.
Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Pelvic mass, Diffusion Weighted Imaging (DWI), ADC, Gynecologic lesion

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Endometrial, cervical and ovarian carcinomas are the most common three gynecologic malignancies of the world. These malignancies are the leading causes of mortality and morbidity in women after breast cancer. Even so, endometrial carcinoma has the highest curability within the most common 10 female malignancies (1). The detection of these malignancies depends on clinical findings and diagnostic imaging methods. The first imaging method for a suspected gynecologic malignancy is ultrasonography which is used to confirm a mass, identify the originating organ and characterize the mass. Despite the useful information accuired with US, magnetic resonance imaging (MRI) is superior because of its soft tissue contrast especially in uterin and cervical lesions (2) and used as a problem solving modality in patients with sonographically undetermined lesions (3).

Conventional MRI has been widely accepted as a valid imaging modality for gynecologic masses. Although the morphologic features of a lesion like solid component or papillary projections for ovarian carcinoma and signal intensity changes for endometrial or cervical carcinoma would be helpful in differentiating a lesion, microstructural changes which would be helpful for characterizing a lesion can not be evaluated with conventional MRI. Diffusion weighted imaging (DWI) is a noninvasive MRI technique which is promising for showing microstructural changes, early tumor detection and evaluation of treatment responce (4). There are numerous studies investigating the accuracy of DWI in differentiating benign lesions from ovarian cancer (5-7), endometrial cancer (8, 9), and cervical cancer (10-12). However there is not one study available in the literature which investigates the accuracy of DWI in differentiating malignant from benign lesions which include most of gynecologic lesions. The aim of the present study was to investigate the accuracy of DWI in differentiation of malignant from benign gynecologic masses.

PATIENTS and METHODS

A total of 125 female patients who referred to our department for pelvic MRI with a suspected gynecologic mass between October 2007 and October 2008 were included in this study. All patients gave written informed consent for MRI examination. This study was approved by our instutitional review board.

From the study patients, 67 were operated and 58 were followed up. According to the histopathologic evaluation and follow up results, the final diagnosis was malignant for 35 lesions and 90 lesions benign. The malignant lesions were endometrial carcinoma in 5 patients (4%) cervical carcinoma in 12 patients (9.6%) and ovarian carcinoma in 18 patients (14.4%). The benign lesions were leiomyom in 28 patients (22.4%), endometrioma in 12 patients (9.6%), hemorrhagic ovarian cyst in 12 patients (9.6%), follicular cyst in 11 patients (8.8%), lymphocel in 9 patients (7.2%), dermoid tumour in 8 patients (6.4%), benign ovarian tumour in 5 patients (4%), and nabothi cyst in 5 patients (4%) (Table 1).

MR examination

All patients underwent pelvic MRI with a 1.5 Tesla MR unit (Signa Hispeed Excite General Electric, Milwaukee, WI). The patients were examined in supine position. Diffusion-weighted MR images were obtained by a 4-channel phased array coil for body, using an echo planar imaging in the axial plane without breath holding in approximately 30 seconds. A three-plane gradient echo localizer sequence was performed at the beginning of the examination. Imaging parameters were repetition time (TR)/ echo time (TE): 8000/80 ms; section thickness: 5 mm; intersection gap: 0; matrix size: 128 x 128; field of view: 300 x 300 mm, water excitations with b values of 100, 600 and 1000 s/mm^2 for DWI. Axial T2 weighted spin-echo sequences (TR/TE= 4100/95, section thickness: 5 mm; intersection gap: 1 mm) were also performed for lesion detection. T2 weighted images were used for detection of lesion and lesion diameters. Color-coded ADC maps were automatically created by the diffusion difference between gradients *b* 100, *b* 600 and *b* 1000 s/mm^2 and the *b* 0 gradient on a workstation (Advantage Windows, software version 2.0, General Electric Medical Systems). Monoexponential method was used in ADC measurements. A minimum mean square error estimator was

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

used in the monoexponential method to minimize the mean square error of the fitted ADC values. The mean ADC values were calculated on images with all acquired *b* values. A round or elliptical region of interest (ROI) with an area range between 50-70 mm^2 was placed by a radiologist (M.B. with 4 years of experience) on color-coded ADC maps of the detected lesions. The ROIs were placed in the centre of pure cystic lesions, the solid component of complex cystic lesions and the markedly diffusion restricted area of degenerate leiomiomas and solid masses (Figure 1).

Lesions were divided into two major groups according to histopathological analyses and follow-up results as malignant lesions and benign lesions. Calculated ADC values for *b* values of 100, 600 and 1000 s/mm^2 were compared for major groups and subgroups.

Statistical analyses

Data was summarized as mean ± standard deviation for continuous variables and frequencies for categorical variables. Mann Whitney U test was used for independent group comparisons depending on the distributional properties of the data. A p value <0.05 was considered as statistically significant. In order to determine the diagnostic accuracy of ADC measurements, ROC analysis was performed. Cut-off ranges were calculated around the optimal cut-off to maximize sensitivity and specificity for discrimination of malignant from benign gynecologic lesions. Youden index J values were used to compare diagnostic accuracy of ADC measeurements in different *b* values.

RESULTS

A total of 125 female patients with mean age of 39 (range: 16-75) were included in this study. The final diagnosis was made according to histopathologic evaluation (n= 67) or follow up results (n=58). Lesions were divided into two major groups; malignant lesions (n= 35) and benign lesions (n=90).

The mean and standard deviation (SD) of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of all lesions were 2.48±0.9 for *b* 100, 1.89±0.7 for *b* 600, and 1.63±0.8 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of malignant lesions were 2.18±0.6 for *b*100, 1.48±0.4 for *b*600, and 1.22±0.2 for *b*1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of endometrial carcinoma were 1.85±0.5 for *b* 100, 1.16±0.7 for *b* 600, and 0.91±0.1 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of cervical carcinoma were 2.14±0.6 for *b* 100, 1.19±0.4 for *b* 600, and 0.87±0.1 for *b* 1000. The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of ovarian carcinoma were 2.27±0.6 for *b* 100, 1.73±0.5 for *b* 600, and 1.51±0.1 for *b* 1000.

The mean and SD of ADC values ($x10^{-3}$ mm^2/s) of benign lesions were 2.60±0.8 for *b* 100, 2.05±0.5 for *b* 600, and 1.79±0.2 for *b* 1000. The highes ADC values were detected in lymphocels (3.87±0.9 for *b* 100, 3.05±0.9 for *b* 600, and 2.86±0.1 for *b* 1000) and lowest ADC values were detected in endometriomas (1.84±0.5 for *b* 100, 1.42±0.3 for *b* 600, and 1.15±0.2 for *b* 1000). The ADC values of all patients are summarized in Table 1.

The ADC values according to the variable *b* values were significantly different for malignant and benign masses (p<0.001) (Figure 2). There were significantly lower ADC values in malignant lesions in all *b* values (p= 0.047 for *b* 100, p<0.001 for *b* 600, p<0.001 for *b* 1000). The cut-off points of ADC value for differentiation of malignant from benign lesions were $1.6x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100 (area under the curve, 0.615, 95% confidence interval: 0.524, 0.701, Youden index J: 0.2889) with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; $1.4x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 (area under the curve, 0.735, 95% confidence interval: 0.649, 0.810, Youden index J: 0.4016) with a sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and $0.9x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000 (area under the curve, 0.752, 95% confidence interval: 0.666, 0.824, Youden index J: 0.4825) with a sensitivity of 57% and a specificity of 91% (Table 4). According to these analyses, ADC value at *b* 1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic masses (Table 2, Figure 3).

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: The details of detected 125 gynecological lesions in 125 patients.

Final Diagnosis	Numbers	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 100 mean (±SD)	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 600 mean (±SD)	ADC values (10^{-3} mm^2/s) *b* 1000 mean (±SD)
Benign Gynecologic Lesions	**90**	**2.60 (±0.8)**	**2.05 (±0.5)**	**1.79 (±0.2)**
Benign ovarian tumour	5	2.84 (±0.6)	2.54(±0.6)	2.41(±0.3)
Endometrioma	12	1.84(±0.5)	1.42(±0.3)	1.15(±0.2)
Ovarian dermoid	8	2.35(±0.5)	1.72(±0.4)	1.52(±0.2)
Follicular cyst	11	3.39(±0.9)	2.72(±0.8)	2.45(±0.1)
Hemorrhagic cyst	12	2.70(±0.7)	2.32(±0.6)	2.10(±0.1)
Lymphocele	9	3.87(±0.9)	3.05(±0.9)	2.86(±0.1)
Leiomyoma	20	2.15(±0.6)	1.53(±0.5)	1.22(±0.1)
Degenerating Leiomyoma	8	1.94(±0.5)	1.59(±0.3)	1.10(±0.1)
Nabothian Cyst	5	2.74(±0.7)	2.03(±0.5)	1.93(±0.1)
Malignant Gynecologic Lesions	**35**	**2.18 (±0.6)**	**1.48 (±0.4)**	**1.22 (±0.2)**
Endometrial Carcinoma	5	1.85 (±0.5)	1.16 (±0.7)	0.91 (±0.1)
Cervical carcinoma	12	2.14 (±0.6)	1.19 (±0.4)	0.87(±0.1)
Ovarian carcinoma	18	2.27 (±0.6)	1.73 (±0.5)	1.51 (±0.1)

Table 2 Diagnostic accuracy of ADC measurement for estimation of malignant lesions

Patients Cut-off value	**AUC**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**PPV (95% CI)**	**NPV (95% CI)**	**p value**
***b*100** ≤1.6x10^{-3} s/mm^2	0.615 (0.524-0.701)	0.40 (0.24,0.58)	0.88 (0.80,0.94)	0.58 (0.37,0.78)	0.79 (0.70,0.87)	0.070
***b*600** ≤1.4x10^{-3} s/mm^2	0.735 (0.649-0.810)	0.57 (0.39,0.74)	0.77 (0.67,0.85)	0.49 (0.33,0.65)	0.82 (0.72,0.90)	<0.001
***b*1000** ≤0.9x10^{-3} s/mm^2	0.752 (0.666-0.824	0.57 (0.39,0.74)	0.91 (0.83,0.96)	0.71 (0.51,0.87)	0.85 (0.76,0.91)	<0.001

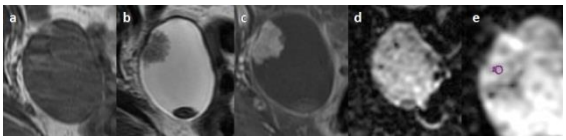


Figure 1: The MRI findings of serous papiller ovarian carcinoma in right ovary with irregular shaped solid component. The features of T1 weighted imaging (a), T2 weighted imaging (b), postcontrast fat saturation T1 weighted imaging (c), and diffusion restriction on DWI is seen. The measurement from solid component on ADC map reveals an ADC value of 0.67 x10^{-3} mm^2/s (e).

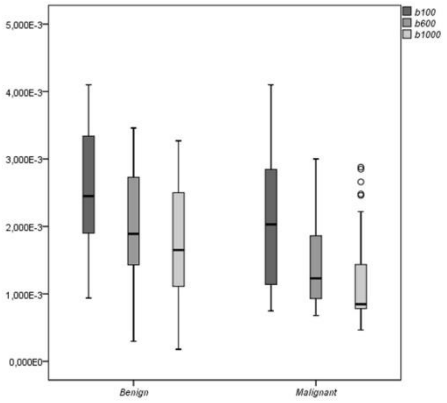


Figure 2: Box plot shows the different ADC values according to *b* 100, *b* 600 and *b* 1000 between malignant and benign gynecologic lesions.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

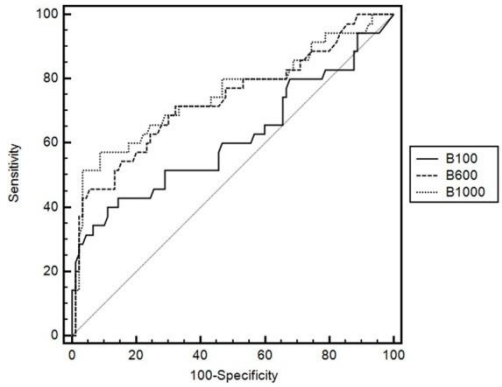


Figure 3: Graph shows ROC curve for discriminating malignant from benign gynecologic lesions.

DISCUSSION

Decreased ADC values have been reported in various malignities which can be explained by the increased cellular density of tissue (13-15). There are also various MRI studies which evaluate the accuracy of DWI in differentiation of specific gynecologic malignities like endometrial, cervical and ovarian carcinomas from benign lesions or other conditions. Tamai et al observed significantly lower mean ADC values in patients with endometrium carcinoma as compared with normal endometrium (0.88 ± 0.16 vs 1.53 ± 0.10 $x10^{-3}$ mm^2/s). Another study by Fuji et al observed lower ADC values in endometrial carcinoma (0.98± 0.21 $x10^{-3}$ mm^2/s) and carcinosarcoma (0.97± 0.02 $x10^{-3}$ mm^2/s) compared with submucosal leiomyoma (1.37± 0.28 $x10^{-3}$ mm^2/s) and endometrial polyp (1.58± 0.45 $x10^{-3}$ mm^2/s). They also showed a cut off value for differentiation of malignant from benign lesions as 1.15 $x10^{-3}$ mm^2/s with a sensitivity of 84.6% and specificity of 100%. In the present study we observed ADC values for endometrial carcinoma as 1.85 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100, 1.16 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600, and 0.91 $x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000.

Naganawa et al. observed lower ADC values in cervical cancer lesions compared with normal cervical tissue (1.09 ± 0.20 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 1.79 ± 0.24 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.0001$) (10). Similarly, Chen et al. observed lower ADC values in cervical carcinoma compared with normal cervical tissue (1.110 ± 0.175 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 1.593 ± 0.151 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.001$) (11). The study by Mcveigh et al. showed lower ADC values in cervical carcinomas compared with normal cervix (1.09 ± 0.20 $x10^{-3}$ mm^2/s, vs, 2.09 ± 0.46 $x10^{-3}$ mm^2/s, $p<0.001$) (12). In the present study, we observed ADC values for cervical carcinoma as $2.14x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100, $1.18x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 and $0.86x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000.

There are various studies that investigate the value of DWI in differentiating ovarian lesion in the literature. Nakayama et al. observed lower ADC values in mature cystic teratomas compared with other benign and malignant ovarian cystic masses ($p<0.005$) (16). Moteki et al. observed lower ADC values in endometrial cyst and malignant ovarian tumors compared with ovarian cyst, serous cystadenomas and mucinous cystadenomas ($p<0.02$) (17). Another study by Moteki et al. showed lower ADC values in cystic contents of endometrial cysts and malignant cystic ovarian tumors compared with ovarian cysts and serous cystadenomas ($p<0.003$) (18). Bakır et al. investigated the usefulness of DWI in solid or predominantly solid adnexial and ovarian lesions, and observed no significant difference between malignant and benign masses' ADC values (5). Zhang et al. observed a significantly lower mean ADC value of the solid component of malignant tumors compared with benign tumors ($p<0.05$) (6). Another study by Zhang et al. observed lower ADC values in malignant adnexial tumors compared with benign ones ($p=0.000$) (7).

A study by Namimoto et al. reviewed the role of DWI in the diagnosis of gynecological diseases and concluded that ADC can help to differentiate malignant from normal tissue in the uterin cervix and endometrium (19). They also added the utility of this technique is limited in uterine myometrium and ovaries. In the present study we evaluated the accuracy of DWI in differentiation of malignant versus benign gynecologic lesions. We observed significantly lower ADC values in malignant lesions in all *b* values ($p= 0.047$ for *b* 100, $p<0.001$ for *b* 600, $p<0.001$ for *b* 1000). We also evaluated the cut-off points of ADC value for the differentiation of malignant from benign lesions and observed $1.6x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 100 with a sensitivity of 40% and a specificity of 88%; $1.4x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 600 with a

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sensitivity of 57% and a specificity of 77%, and $0.9x10^{-3}$ mm^2/s for *b* 1000 with a sensitivity of 57% and a specificity of 91%. According to these analyses, ADC value at *b* 1000 was found to have the highest accuracy for differentiation of malignant from benign gynecologic masses.

There are some limitations in this study. The total cohort has a sufficient sample size; however, subgroup size is quite small. The lesions included in this study have heterogeneity such as being cystic or solid. However, our purpose was to differentiate malignant lesions from benign ones, independent of lesions' nature and other imaging findings.

In conclusion, we observed significantly lower ADC values in gynecologic malignant lesions in all *b* values with the highest accuracy for ADC value at *b* 1000. According to our study, ADC measurements can be used for differentiation of malignant from benign gynecologic lesions.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Eng J Med 1996; 335: 640-649.
2. Balan P.Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assesment of pelvic pathology. Eur J Radiol 2006; 58(1): 147-55.
3. Spencer JA, Ghattamaneni S. MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass. Radiology 2010; 256: 677-694.
4. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. J Magn Reson Imaging 2010; 32: 2-16.
5. Bakır B, Bakan S, Tunacı M, Bakır VL, Iyibozkurt AC, Berkman S, Bengisu E, Salmaslıoglu A. Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynecologic adnexal masses: is it useful in the differential diagnosis? Br J Radiol 2011; 84: 600-611.
6. Zhang P, Cui Y, Li W, Ren G, Chu C, Wu X. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5 T. World J Surg Oncol 2012; 10: 237.
7. Zhang H, Zhang GF, He ZY, Li ZY, Zhu M, Zhang GX. Evaluation of primary adnexal masses by 3 T MRI: categorization with conventional MR imaging and diffusion-weighted imaging. J Ovarian Res. 2012; 5: 33.
8. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, Sugihara S, Kaminou T, Terakawa N, Ogawa T. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. Eur Radiol 2008; 18: 384-389.
9. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. J Magn Reson Imaging. 2007; 26: 682-687.
10. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterin cervix. Eur Radiol 2005; 15: 71-78.
11. Chen J, Zhang Y, Liang B, Yang Z. The utility of diffusion-weighted MR imaging in cervical cancer. Eur J Radiol 2010; 74: e101-e106.
12. McVeigh PZ, AM, Milosevic M, Fyles A, Haider MA. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. Eur Radiol 2008; 18: 1058-1064.
13. Anderson AW, Xie J, Pizzonia J, Bronen RA, Spencer DD, Gore JC. Effects of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. Magn Reson Imaging 2000; 18: 689-695.
14. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. Eur J Radiol 2003; 45: 214-222.
15. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. Am J Neuroradiol 2004; 25: 201-109.
16. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T,Nishie A, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the differential diagnosis of ovarian cystic masses: usefulness of detecting keratinoid substances in mature cystic teratomas. J Magn Reson Imaging 2005; 22: 271–278.
17. Moteki T, Ishızaka H. Evaluation of cystic ovarian lesions using apparent diffusion coefficent calculated from reordered turboflash MR images. Magn Reson Imaging 1999; 7: 955–963.
18. Moteki T, Ishızaka H. Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients. J Magn Reson Imaging 2000; 12: 1014–1019.
Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. Eur Radiol 2008; 10: 1185-1195.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Mehtap Balaban, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
e-mail: mehtapbalaban40@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Acil Servise Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Olgulara Retrospektif Bir Bakış

A Retrospective Study of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Cases Admitting Emergency Service

Fatih Yıldız[1], Engin Senneraoğlu[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Girne Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Girne, KKTC

Dergiye Ulaşma Tarihi:07/10/2018 Dergiye Kabul Tarihi:15/11/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.90532

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üst gastrointestinal sistem kanamaları halen %10'a yakın ölüm oranıyla önemli bir acil servis başvuru nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmamızda üst gastrointestinal sistem kanamasıyla acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özelliklerini, ölüm oranını, yatış sürelerini belirlemeyi; ölüm ve yatış süresi üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Aralık 2007 – Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye Servisi'nde üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikâyeti, yatış süresi, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, endoskopi bulguları, hastaneye başvuru anındaki yaşamsal bulguları ve hemoglobin değeri, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve ölüm durumları retrospektif olarak incelendi. Ölü ve yaşayan hastalar bu parametreleri içerecek şekilde karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın ortalama yaşı 63.2 (21-96) olarak bulundu. Hastaların 134'ünün (%72.4) en az bir tane ek hastalığı varken; %37.3'ü (n: 69) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, %34.1'i (n: 63) aspirin kullanmaktaydı. Endoskopik tanılarına bakıldığında en sık 69 (%37.3) hastada duodenal ülser ve 45 (%24.3) hastada mide ülseri saptanmıştı. Endoskopik olarak aktif kanaması saptanan 33 (%17.8) hastanın 25'ine (%13.5) endoskopik olarak müdahale edilmiş, 8 (%4.3) hasta ise yalnızca medikal tedavi ile izlenmişti. Kanama nedeniyle cerrahi yapılan hasta yoktu. Tüm hasta grubunda hastanede yatış süresi ortalama 5.5 (1-21) gün iken; bu süre özofagiyal varisi olanlarda 8 (6-10) gün, duodenal ülseri olanlarda 5.4 (1-8) gün ve mide ülseri olanlarda ise 5.5 (2-7) gün olarak bulundu (p: 0.56). Hastaların 14'ü (%7.5) ölmüştü. Yaşayan ve ölü olan hastalar karşılaştırıldığında; ölmüş olan hastaların ortalama yaşının daha yüksek olduğu (p: 0.02) ve daha yüksek oranda komorbiditesi olduğu (p: 0.01) görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları halen önemli bir acil servis başvuru sebebi olmaya devam etmektedir. Özellikle ileri yaştaki ve ek hastalığı olan hastalarda, ölüm oranının arttığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal kanama, peptik ülser, endoskopi

ABSTRACT

Introduction: The mortality rate in upper gastrointestinal system bleeding is still close to 10% and remains an important cause of emergency service admission. In this study, we aimed to evaluate the epidemiologic features, duration of hospitalization, mortality rate and factors that might affect mortality and length of stay in patients with upper gastrointestinal system bleeding.

Methods: Between December 2007 and March 2010, the patients who were hospitalized with the diagnosis of upper gastrointestinal system bleeding in Ankara Numune Training and Research Hospital were included in the study. The demographic characteristics of the patients, the cause of admission to the hospital, duration of hospitalization, comorbidities, drug use, endoscopy findings, vital signs and hemoglobin values, blood transfusion and mortality were retrospectively analyzed. Deceased and living patients were compared to include these parameters.

Results: The mean age of 185 patients included in the study was 63.2 (21-96). The rate of patients with at least one comorbidity was 72.4% (n: 134) and 69 (37.3%) patients were using non-steroidal anti-inflammatory drugs and 34.1% (n: 63) aspirin. The cause of bleeding was found as duodenal ulcer in 69 patients (37.3%) and gastric ulcer in 45 (24.3%) patients. 33 (17.8%) patients had active bleeding and sclerotherapy or band ligation was performed in 25 (13.5%) of these patients. The mean duration of hospitalization was 5.5 (1-21) days for all cohort, 8 (6-10) days for esophageal varices, 5 days for bleeding, 5.4 (1-8) days for duodenal ulcer and 5.5 (2-7)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

days for gastric ulcer (p: 0.56). The mortality rate was 7.5% (n: 14). Patients who were dead had higher mean age (p: 0.02) and more comorbidities (p: 0.01).
Discussion and Conclusion: Acute upper gastrointestinal system bleeding continue to be an important cause of emergency department admission. It is seen that the mortality rate increases especially in patients with advanced age and comorbid diseases.
Keywords: Gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, endoscopy

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları acil servise başvuruların önemli nedenlerinden biri olup, yıllık insidansı 100,000 'de 36-172'dir. GİS kanamalarının çoğunluğu üst gastrointestinal kanaldan yani Treitz ligamenti üzerinde bir noktadan olurken daha az kısmı alt gastrointestinal kanaldan olmaktadır (1-5).
Batıda Helikobakter Pilori (HP) insidansının azalması ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan hastalarda alınan koruyucu tedbirler sayesinde üst GİS kanaması sıklığı azalmaktadır (6-8). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı ise son 50 yılda önemli ölçüde değişmemiştir (9-11).
Üst GİS kanamalarının en sık nedenleri arasında; mide ve duodenal ülserler, özofagus varisleri, eroziv özofajit, eroziv gastrit ve duodenit, maligniteler, anjiyodisplazi ve daha nadir görülen diğer nedenler yer almaktadır (12-15). Vakaların bir kısmında kanama kendiliğinden durmakta, bir kısmında ise devam etmekte veya tekrarlamaktadır (16-17).
Bu çalışmanın amacı; gastroenterolojik aciller içerisinde ön sıralarda yer alan üst GİS kanamalı hastaların demografik özelliklerini, hastanede yatış sürelerini, ölüm oranını, ölüm ve yatış süresi ile ilişkili olabilecek faktörleri değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Aralık 2007 – Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye Servisi'nde üst GİS kanaması tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Endoskopik yöntemler sonucunda alt GİS kanaması tanısı konulanlar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.
Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikâyeti, yatış süresi, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, alkol ve sigara alışkanlığı, başvuru anındaki yaşamsal bulguları, endoskopi bulguları ve endoskopik olarak uygulanan tedaviler, hastaneye başvuru anındaki hemoglobin değeri, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı ve ölüm durumları retrospektif olarak incelendi. Ölmüş olan ve yaşayan hastalar bu parametreleri içerecek şekilde karşılaştırıldı.
Verilerin değerlendirilmesi için SPSS ("*SPSS 15.0*) programı kullanıldı. Sayılabilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma (Ort±SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olmayan değerleri karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yüzdelik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 09/02/2011 tarih, 105/2011 numaralı onayı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan üst GİS kanamalı 185 hastanın özellikleri Tablo-1 de görülmektedir.

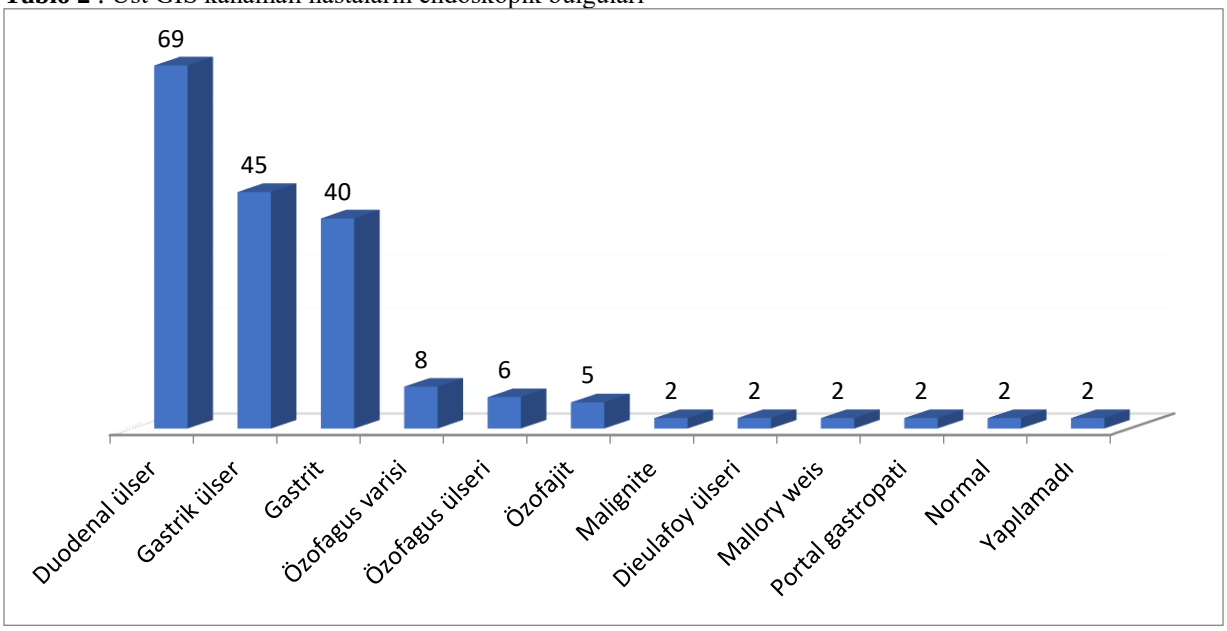
Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1: Hasta özellikleri

	n:185	%
Yaş (Ortalama)	63.2 (21-96)	
Cinsiyet		
Erkek	111	60.0
Kadın	74	40.0
Başvuru şikâyeti		
Melena	112	60.5
Hematemez	56	30.3
Hematemez ve Melena	17	9.2
Ek hastalıklar		
Hipertansiyon	72	38.9
Diyabetes Mellitus,	30	16.2
Koroner Arter Hastalığı	30	16.2
Serebrovaskuler Olay	29	15.7
İlaç kullanımı		
Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç	69	37.3
Aspirin	63	34.1
Warfarin	24	13.0
Sigara		
Evet	56	30.3
Alkol		
Evet	18	9.7

Hastaların %98.9'una (n:183) tanısal amaçlı üst GİS endoskopisi yapılmıştı. Endoskopi sonucunda 69 (%37.3) hastada duodenal ülser, 45 (%24.3) hastada mide ülseri, 40 (%21.6) hastada gastrit, 8 (%4.3) hastada özofagiyal varis, 6 (%3.2) hastada özofagus ülseri, 5 (%2.7) hastada özofajit, 2 (%1.1) hastada malignite saptanmıştı (Tablo-2).

Tablo 2 : Üst GİS kanamalı hastaların endoskopik bulguları



Endoskopik olarak 33 (%17.8) hastanın aktif kanaması olduğu görülürken; bu hastaların 25'ine (%13.5) endoskopik olarak müdahale edilmiş, 8 (%4.3) hasta ise yalnızca medikal tedavi ile izlenmişti. Endoskopik tedavi olarak 22 (%11.8) hastaya skleroterapi, 3 (%1.6) hastaya ise bant ligasyonu yapılmıştı. Kanama nedeniyle cerrahi yapılan hasta yoktu.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Medikal tedavi olarak yatış anından itibaren tüm hastalara proton pompası inhbitörü (pantoprazol) verilirken, varis kanaması saptananlarda ek olarak somatostatin kullanılmıştı.

Üst GİS kanaması nedeniyle tedavi edilen hastalarımızın hastanede yatış süresi ortalama 5.5 (1-21) gün olarak bulundu. Endoskopi bulgularına göre yatış süreleri değerlendirildiğinde; özofagiyal varisi olanlarda ortalama 8 (6-10) gün, duodenal ülseri olanlarda 5.4 (1-8) gün ve mide ülseri olanlarda ise 5.5 (2-7) gün olarak bulundu. Özofagiyal varisi olan hastaların yatış süresi daha uzun görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-3; p:0.56). Diğer kanama nedenleri çalışmamızda daha az saptandığı için yatış süresi üzerine olan etkisine bakılamadı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 14'ü (%7.5) ölmüştü.

Yaş ortalaması ölmüş olan hastalar için 81.2 (63-96), yaşayan hastalar için ise 61.7 (21-93) olarak hesaplandı. Ölmüş olanların yaş ortalaması sağ kalanlardan daha yüksek bulundu (p:0.02). Yaşayan hastalardan 120'sinin (%89.6), ölmüş olanların ise tamamının (%100) en az bir tane ek hastalığı olduğu görüldü. Komorbiditesi olanlarda ölüm oranının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi (p:0.012).

Ölmüş olan hastaların endoskopi bulguları değerlendirildiğinde 5 (%2.7) hastada mide ülseri, 5 (%2.7) hastada dudenal ülser ve 4 (%2.1) hastada ise özofagus varis kanaması olduğu görüldü. Özofagus varis kanaması saptanan hastalardaki ölüm oranı (%50) mide ve duodenal ülserli hastalardaki ölüm oranından (%11.1 ve %7.2) daha yüksek olsa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (Tablo-3; p.0.06).

Tablo 3 : Endoskopi bulgularına göre hastanede yatış süresi ve ölüm oranı

	Duodenal ülser (n:69)	Mide ülser (n:45)	Özofagus varis kanaması (n:8)	P değeri
Yatış süresi (ortalama/gün)	5.4 (1-8)	5.5 (2-21)	8 (6-10)	0.56
Ölen hasta sayısı	5 (%7.2)	5 (%11.1)	4 (%50)	0.06

Endoskopik ve medikal tedavi yöntemlerinin yatış süreleri ve ölüm üzerine etkisine bakıldığında (Tablo-4); yalnızca medikal tedavi uygulanan hastaların ortalama yatış süresi 5.3 gün iken, skleroterapi uygulananlarda bu süre 5.6 gün ve endoskopik bant ligasyonunda 7 gün olarak bulundu (p:0.1). Ölüm oranı ise medikal tedavi grubunda %5, skleroterapi grubunda %18.1, endoskopik bant ligasyonu yapılanlarda ise %66'ydı (p:0.5).

Tablo-4 : Tedavi yöntemlerine göre yatış süresi ve ölüm oranları

	Medikal tedavi	Skleroterapi	Bant ligasyonu	P değeri
Tedavi yöntemleri (n:185)	160 (%86.4)	22 (%11.8)	3 (%1.6)	
Yatış süresi (ortalama/gün)	5.3 (1-13)	5.6 (3-18)	7 (6-9)	0.1
Ölüm (ölü)	8 (%5)	4 (%18.1)	2 (%66.6)	0.3
Ölüm (yaşayan)	152 (%95)	18 (%81.8)	1 (%33.3)	0.3

Ölmüş olan hastaların %78.6'sı (n:11), yaşayanların ise %6.4'ü (n:11) hastaneye geldiğinde şok tablosundaydı. Ölmüş olanların istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda şok tablosuyla hastaneye başvurduğu görüldü. (p:0.01)

Hastaların hastaneye başvuru anındaki hemogram değerlendirmelerinde yaşayan hastaların ortalama hemoglobini 9.3 (3.5-16.8) gr/dl, ölmüş olanlarınki ise 7.7 (3.8-13.0) gr/dl olarak hesaplandı. İki grup arasında hastaneye başvuru anındaki hemoglobin açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. (p:0.061)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hastalara üst GİS kanamasına bağlı anemi nedeniyle yapılan kan transfüzyonlarının incelenmesinde; yaşayan 135 (%78,9), ölmüş olan 13 (%92,9) hastaya eritrosit transfüzyonu yapıldığı; yaşayanların ortalama 2.7 ünite, ölmüş olanların 4.2 ünite eritrosit replasman ihtiyacı olduğu görüldü. Eritrosit replasman ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı faklılık gözlenmedi (p:0.08).

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımlarının daha önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İskandinavya, Avrupa ve Asya ülkeleri gibi farklı coğrafyalarda ve Türkiye'de yapılmış çalışmalarla benzer olduğu görüldü (1,18,20-22)

Üst GİS kanaması nedeniyle tedavi edilen hastalarımızın ortalama hastanede yatış süresi 5.5 (1-21) gün olarak hesaplanırken, benzer şekilde Türkiye'de 2007 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmalarda bu süre sırasıyla 4.1±6.2 gün (0-52 gün) ve 6.4±6.1 gün olarak saptanmıştır (22-23). Dünya verileri ile karşılaştırıldığında ise; ortalama hastanede kalış süresi İngilitere'de 5 gün, ABD'de 2.6 gün ve Kanada'da 3.9 gün olarak bildirilmiştir (24,25). Ülkemizdekinin aksine bazı ülkelerdeki hastanede kalış sürelerinin kısalığının primer endoskopik girişimlerin yurtdışında daha erken yapılmasından ve Türkiye'deki kliniklerde yatış kararlarının daha liberal verilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Aynı zamanda yurt dışında uygulanan sağlık sigortası sistemi ve geri ödeme ile ilgili kısıtlamalar da yatış sürelerindeki farklılığa sebep olmuş olabilir.

Üst GİS kanamalarının etyolojik dağılımlarına bakıldığında; çalışmamızda önceki yayınlarla benzer şekilde en sık peptik ülsere rastlandı (1,2,4,26). Diğer etyolojik sebeplerin dağılımı da önceki yayınlarla benzer olmakla birlikte özofagus varis kanaması ise hastalarımızın %4.3'ünde gözlenmiştir. Yurt dışında yapılmış çalışmalarda özofagus varis kanamaları tüm üst GİS kanamalarının %13-20'sini, Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise %4.2-12'sini oluşturmaktadır (23,27-31). Çalışmamızda daha düşük oranda varis kanamasına rastlanmasının; özofagus varis kanamalı hastaların çoğunlukla bilinen kronik karaciğer hastalığı tanıları nedeniyle, kliniğimizle aynı bölgede hizmet veren, gastroenteroloji ağırlıklı çalışan diğer bir merkeze yönlendirilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Yatış sırasında hastalarımızın %80'inin eritrosit transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü. Önceki çalışmalara bakıldığında ise yurt dışında üst GİS kanaması nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastaların %30-47'sine transfüzyon yapıldığı; Türkiye'de ise %74-80 oranında transfüzyon gereksinimi olduğu görülmüştür (20,32-34). Çalışmamızda bulduğumuz transfüzyon yapılan hasta oranı Türkiye'deki diğer çalışmalarla benzer olup, diğer ülkelerle kıyaslandığında ise daha yüksektir. Bunun nedeni ülkemizdeki klinikler tarafından transfüzyon için kabul edilen hemoglobin eşik değerinin diğer ülkelere kıyasla daha yüksek olmasıdır. Ülkemizde çoğu merkezde GİS kanamalı hastalarda Hb<10 gr/dl olduğunda transfüzyon yapılırken, diğer ülkelerde daha düşük Hb seviyeleri transfüzyon için alt sınır olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz %7.6'lık ölüm oranı önceki yayınlarla benzerlik göstermekteydi. 2008 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada ölüm oranının son 10 yıldır değişmediği ve %3-14 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Benzer şekilde Loperfido ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları iki fazlı çalışmada ölüm oranı 2002-2004 yılları arası %8.2, İngilitere'de %10 ve Rockall ve arkadaşlarının çalışmasında ise %13.4 olarak saptanmıştır (2,19,25). 2012-2013 ve 2014 yıllarında yapılmış çalışmalarda ise ölüm oranının önceki yıllara kıyasla büyük bir değişim göstermediği bildirilmiştir (9-11).

Üst GİS kanama etyolojisi ile hastanede yatış süresi ilişkisine bakıldığında; özofagus varis kanamalı hastalarda ortalama hastanede yatış süresi 8 gün, mide ve duodenal ülserli hastalarda ise 5.5 ve 5.4 gün olarak bulundu. Özofagus varis kanamalı hastalarda yatış süresi daha uzun görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamı değildi. Literatürde özofagus varis kanamalarındaki yatış süresi diğer kanama etyolojilerine göre daha uzun bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz farkın varis kanamalı hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı düşünülmüştür (35).

Çalışmamızda tedavi modalitelerinin üst GİS kanamalı hastalardaki ölüm ve yatış süresi

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

üzerindeki etkisine bakıldığında; medikal tedavi uygulanan hastalardaki ortalama yatış süresi 5.3 gün, skleroterapi yapılanlarda 5.6 ve bant ligasyonu yapılanlarda 7 gün olarak bulunmuştur. Endoskopik bant ligasyonu yapılanlarda yatış süresi biraz daha uzun görülse de istatistiksel olarak üç grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.1). Literatürde de bant ligasyonu yapılan hastalarda ortalama hastanede kalış süresi çalışmamızla benzer şekilde 7.7-8.5 gün olarak bildirilmiştir (35,36). Çalışmamızda endoskopik bant ligasyonu yalnızca 3 hastaya yapıldığı için diğer tedavi yöntemleri ile yatış süresi açısından fark görülmemesine sebep olmuştur.
Medikal tedavi uygulanan hastalardaki ölüm oranı (%5) skleroterapi (%18.1) ve bant ligasyonu (%66.6) yapılanlara göre daha düşük görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0.3). Endoskopik girişim yapılan hastalar, aktif kanaması olan ve karaciğer sirozu gibi yüksek riskli hasta grubundan oluştuğu için ölüm oranı medikal tedavi uygulanan gruba göre daha yüksek görülmektedir. Ancak hasta sayısının azlığının istatiksel olarak anlamlı farkın oluşmasını engellediği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif oluşu ve daha geniş hasta serileriyle yapılmış çalışmalara kıyasla daha küçük hasta grubu içermesiydi. Aynı zamanda endoskopik girişim yapılan hasta sayısının azlığı da endoskopik tedavilerin hastane yatışı ve ölüm üzerindeki etkisini değerlendirmemizi sınırlamıştır.
Çalışmamıza dahil edilen hastalar 2010 yılı ve öncesine ait olmakla birlikte, güncel çalışmalarla karşılaştırıldığında; bu hasta grubundaki klinik özelliklerin, kanama etyolojilerinin, yatış sürelerinin ve ölüm oranlarının halen benzer olduğu görülmüştür. Özellikle ileri yaştaki ve ek hastalığı olan hastalarda, şok tablosuyla hastaneye başvuranlarda ölüm oranının arttığı dikkati çekmektedir. Erken endoskopik girişimler ve medikal tedavi ile ölüm azaltılmaya çalışılsa da; özellikle NSAİİ, steroid ve antikoagülan kullanan hastalarda kanamayı önlemeye yönelik koruyucu tedbirler alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. Scand J Gastroenterol. 2013; 48(4):439-47
2. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. BMJ. 1995; 311:222–6
3. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. BMJ. 1997; 315:510–14
4. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. Am J Gastroenterol. 2003; 98:1494–9
5. Button LA, Roberts SE, Evans PA et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33:64–76
6. Ahsberg K, Hoglund P, Kim WH, von Holstein CS. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol. 2010;45:1404–15
7. Ahmed Mahmoud El-Tawil. Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: Where are we standing? World J Gastroenterol. 2012 Mar 21; 18(11): 1154–1158
8. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1995; 90:206
9. Palmer K, Atkinson S, Donnelly M et al. Acute upper gastrointestinal bleeding: management. UK National Institute for Health and Clinical Excellence 2012
10. Balaban DV, Strambu V, Florea BG, Cazan AR, Bratucu M, Jinga M. Predictors for in-hospital mortality and need for clinical intervention in upper GI bleeding: a 5-year observational study. Chirurgia. 2014;109(1):48–54
11. Matei D, Groza I, Furnea B et al. Predictors of variceal or nonvariceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary referral center. Journal of gastrointestinal and liver diseases. 2013; 22(4):379
12. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. Gastrointest Endosc. 2004; 59(7):788
13. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. Gastrointest Endosc. 2008; 67(3):422
14. Balderas V, Bhore R, Lara LF, Spesivtseva J, Rockey DC. The hematocrit level in upper gastrointestinal

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hemorrhage: safety of endoscopy and outcomes. Am J Med. 2011;124(10):970
15. Wollenman CS, Chason R, Reisch JS, Rockey DC. Impact of ethnicity in upper gastrointestinal hemorrhage. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(4):343-50
16. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. Med Clin North Am. 2008; 92(3):491
17. Sibtain M.Moledina, Ewaldo Komba. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: a prospective cohort study. BMC Gastroenterology 2017. 17:165
18. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Nov;12(11):1215-20
19. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E et al. Gastrointest Endosc. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. 2009 Aug;70(2):212-24
20. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. Am J Gastroenterol. 1995 Apr;90(4):568-73
21. Mohammad JK, Mohsen Pirastehfar, Ali Azari, Mehdi Saberifiroozi. Etiology and Outcome of Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: A Study from South of Iran. Saudi J Gastroenterol. 2010; 16(4): 253–259
22. Cander B, Ertekin B,Kara H ve ark. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2011; 16(2):051-054
23. Sarı O, Tanoğlu A, Ünal V ve ark. GATA Acil Dahiliye Kliniğinde üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle 1998-2005 yılları arasında takip edilen hastaların sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 226-231
24. Targownik LE, Gralnek IM, Dulai GS, Spiegel BM, Oei T, Bernstein CN. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: comparison of an American and a Canadian medical centre. Can J Gastroenterol. 2003 August; 17 (8): 489-495
25. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. BMJ Journals Gut 2011; 60(10):1327-35
26. Theocharis GJ, Thomopoulos KC, Sakellaropoulos G, Katsakoulis E, Nikolopoulou V. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece. J Clin Gastroenterol. 2008 Feb;42(2):128
27. Di Fiore F, Lecleire S, Merle V et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17(6): 641-7
28. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(2):175-81
29. Zaltman C, Souza HS, Castro ME, Sobral Mde F, Dias PC, Lemos V Jr. Upper gastointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. Arq Gastroenterol. 2002; 39(2):74-8
30. Düğeroğlu H, Kaya Y, Özbilen M. Parameters Affecting Hospitalization and Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Evaluation of 71 cases. Van Medical Journal. 2018;25(3):344-348
31. Koruk I, Çam H, Aydınlı M ve ark. Endoscopically active bleeding in patients referred for upper gastrointestinal bleeding. Endoskopi 2013; 21 (1) : 11-14
32. Paucar SH, Cossio VE, Lizarraga RJ. Upper gastrointestinal bleeding in Cuzco: two years experience. Rev Gastroenterol Peru. 1996;16(3):203-7
33. Gölgeli H, Ecirli Ş, Kutlu O, Başer H, Karasoy D. Evaluation of the patients that followed up for upper gastrointestinal system bleeding. Dicle Medical Journal 2014; 41(3):495-501
34. Göksu E, Erken Ö, Erçetin Y ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi acil servisine üst gastrointestinal sistem kanamasi ile başvuran hastalarda mortaliteyi belirleyen faktörler ve demografik özellikleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2004; 4:121-126
35. Dy SM, Cromwell DM, Thuluvath PJ, Bass EB. Hospital experience and outcomes for esophageal variceal bleeding. Int J Qual Health Care. 2003;15(2):139-46
36. Chen WC, Lo GH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, Lai KH. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding. J Chin Med Assoc. 2006; 69(2):60-7

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Short Term Efficacy of Laparoscopy Assisted vs Open Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer

İleri evre mide kanserinde laparoskopi yardımlı ve açık gastrektomi ile birlikte uygulanan D2 diseksiyonun erken dönem etkinliği

Bulent Aksel, Niyazi Karaman, Lutfi Dogan, Bahadir Ondes, Mehmet Ali Gulcelik

[1]Department of General Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[2]Department of General Surgery, Gülhane Training And Research Hospital, Istnabul, Turkey
[3]Department Of General Surgery, Van Ercis State Hospital, Van, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:23.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.48569

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Erken evre dışındaki mide kanserinin en etkili küratif tedavisi radikal gastrektomi ile birlikte D2 diseksiyon uygulanmasıdır. Bu konuda bir diğer teknik alternatif ise laparoskopi yardımlı gastrektomidir. Her ne kadar minimal ivaziv işlem olarak laparoskopik cerrahinin avantajları iyi bilinse de, bu işlem radikal onkolojik prensiplere ulaşabilmesi ve sonuçların ortaya konması açısından değerlendirilmelidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Evre IIA ve üzeri mide kanserli hastalarda laparoskopi yardımlı (19 hasta) ve açık cerrahinin (23 hasta) erken sonuçları değerlendirilmiştir.
BULGULAR: Laparoskopi yardımlı grupta, hem kanama hem de postoperatif dönmede analjezik ihtiyacı belirgin olarak daha az iken (sırasıyla, 166.9±66.5mL'ye karşılık 264.3±91.3 mL, 6.4±1.5'ye karşılık 9.04±1.7 kez), ameliyat süresi daha uzun olarak bulundu (183± 31.1 dakikaya karşılık 155± 29.5 dakika). Cerrahi sınırlar ve çıkarılan lenf nodu sayısı açısından fark yoktu. Açık cerrahi grubunda akciğer komplikasyonları daha sıktı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Laparoskopi yardımlı radikal gastrektomi ile birlikte D2 diseksiyon erken evre dışı mide kanserlerinde de etkin ve güvenilir bir cerrahi uygulamadır. Erken postoperatif iyileşme döneminde bazı üstünlükleri olduğu düşünülmüştür.
Anahtar Kelimeler: laparoskopi yardımlı gastrektomi, mide kanseri, lenf nodu diseksiyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most effective curative treatment for gastric cancer other than early stage is radical gastrectomy with D2 lymph node dissection. Laparoscopy assisted gastrectomy is one of the technique alternatives on this issue. Although the advantages of laparoscopic surgery as a minimal invasive procedure is well known, it should be evaluated for the reach of radical oncological principles and the results should be revealed.
METHODS: The early results of patients with clinical stage IIA and over gastric carcinoma that had been operated with laparoscopy assisted (19 patients) and open surgery (23 patients) were evaluated.
RESULTS: In laparoscopy assisted group, both the bleeding and the need for analgesics in postoperative period were significantly less (166.9±66.5ml vs 264.3±91.3ml, 6.4±1.5 vs 9.04±1.7, times respectively) but the time needed to complete surgery was longer (183± 31.1 min vs 155± 29.5 min). There was no difference in the numbers of lymph nodes removed and surgical resection margins. The pulmonary complications were more frequent in open surgery group.
DISCUSSION and CONCLUSION: Laparoscopy assisted radical gastrectomy with D2 lymph node dissection is an effective and safe surgical technique for gastric cancers other than early stage. It is thought to have some superiorities in early postoperative healing.
Keywords: laparoscopy assisted gastrectomy, gastric cancer, lymph node dissection.

INTRODUCTION

Laparoscopic gastrectomies (total/assisted) were accepted as an important alternative to open surgery in the surgical treatment of gastric cancer for more than ten years (1,2). The increased popularity of this technique was started with early stage gastric cancer and distal subtotal gastrectomy. The studies about the safety of laparoscopic procedures, the oncological results and advantageous aspects are promising (3,4). Although the rates of early gastric cancer is increasing, the vast majority

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

of the gastric canceres are still diagnosed in advanced stages (5). As the suspicions for the lymph node dissection technique and for early and late results still exist, the widespread use of radical laparoscopic gastrectomies for cancers other than early stages has not been possible (6,7). On the other hand, with the implementation of more complex laparoscopic procedures and advances in auxiliary equipment, the numbers of laparoscopic total gastrectomies have been started to increase (8).

The most important treatment modality in curative treatment of gastric cancer is surgical resection and one of the most important factors for survival advantage of the surgery is lymph node dissection (9). Although the advantages of laparoscopic surgery as a minimal invasive procedure is well known, it should be evaluated for the reach of same radical oncological principles of open surgery.

In this paper, the early results of laparoscopy assisted radical gastrectomies with D2 dissection in gastric cancer other than early stages were presented.

PATIENTS and METHODS

The early results of patients with clinical stage IIA and over gastric carcinoma that had been operated with radical gastrectomy in between February 2013 and February 2014 by the same surgical team were evaluated. The desicion about laparoscopic and open surgery was made with the patients and written informed consent was obtained. In patients decided to be operated with laparoscopic surgery, the upper gastrointestinal endoscopy was repeated by the surgical team. The patients with conversion to open surgery and treated with neoadjuvant chemotherapy were excluded. The age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) scores, tumor localisation, clinical stage, Body Mass Index (BMI), comorbidies (cardiac, respiratory, diabetes mellitus), smoking habits, the amount of intraoperative bleeding and complications, operation time, the need for analgesics in postoperative period, the time needed for passing of first flatus, morbidity and mortalities were recorded.

The numbers of total and metastatic lymph nodes removed, the distance to proximal and distal resection margins were also recorded with the examination of pathology reports. The staging system of American Joint Commission on Cancer (AJCC) 2010 was used for TNM staging.

The patient were called for control examination in 30 and 60 days of surgery. The surgical sites were checked and the patients with the complaint of abdominal pain were examined with abdominal computed tomography (CT). The patients with the complaint of difficulty in swallowing were examined with upper GI endoscopy.

The lymph node stations of perigastric and 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d and 12a were included to the spesimen in patients operated with laparoscopy assisted subtotal gastrectomy. The spesimen was extracted through the extended left lateral 5 mm port site. Roux en Y anastomosis was performed with hand sewn sutures. In total gastrectomy cases, esofagojejunostomy was performed intracorporally with the help of OrVil™ (Covidien, Mansfield, MA, USA). Jejunojejunal anastomosis was performed extracorporally through the extended left lateral 5 mm port site.

Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Continuous data are presented as mean ± SD, and were analyzed using Student's *t* test. Categorical data are presented as proportions, and were analyzed using the $\chi 2$ test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Thirteen subtotal and 6 total gastrectomies were performed among 19 patients operated with laparoscopy assisted gastrectomies (LAG). Thirteen subtotal and 10 total gastrectomies were performed among 23 patients operated with open gastrectomies (OG).

The median age of the patients was 63.4±12.9 and the median BMI was 26±2.3. There was no difference between groups with respect to the age, gender, ASA scores, tumor localisation, BMI, comorbidies (cardiac, respiratory, diabetes mellitus), smoking habits. The general characteristics of patients were summarised in (Table1).

In laparoscopy assisted group, both the bleeding and the need for analgesics in

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

postoperative period were significantly less (166.9±66.5 ml vs 264.3±91.3 ml, 6.4±1.5 vs 9.04±1.7, times respectively). Whereas, the time needed to complete surgery in LAG group was longer (183± 31.1 min vs 155± 29.5 min). Although, the patients in LAG group passed flatus 8 hours earlier and discharged from the hospital 2.5 days earlier than OG group, this difference was not statistically significant. While 23.7±7.3 lymph nodes were dissected in LAG group, this number was 25.8±7.7 in OG group, and this difference was not significant. When the pathology reports were examined for the surgical resection margins, more than 4 cm in proximal and 5 cm in distal margins was achieved in both groups (Table-2).

One surgical site infection (SSI) in early postoperative period and delayed anastomotic stenosis and one bleeding at port site was seen in LAG. Mortality was recorded in one patient due to delayed duodenal leakage at the first month of the surgery. Pulmonary infection in 3 patients, enterocutaneous fistula in 2 patients and SSI in 2 patients were recorded in OG group. There was no mortality in this group. Pulmonary infections were more frequent in OG group and this difference was statistically significant (Table-3).

Table1. Patients characteristics.

		LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Age		59.4±7.4	62.08±8.6	0.06
Gender	Male	10 (52%)	14 (60%)	0.4
	Female	9 (48%)	9 (40%)	
ASA score	2	10 (52%)	10 (44%)	
	3	9 (48%)	13 (56%)	0.2
BMI		25.9±2.8	25.3±1.7	0.3
Smoking(+)		8 (42%)	11 (47.8%)	0.3
Cardiac co-morbidities (+)		4 (21%)	5 (21%)	0.8
Respiratory co-morbidities (+)		2 (10.5%)	4 (17%)	0.2
DM (+)		3 (15.7%)	5 (21.7%)	0.2
Tumor localisation	Antrum	7 (37%)	7 (30%)	0.1
	Corpus	8 (42%)	11 (48%)	
	Cardia	4 (21%)	4 (17.3%)	
	Pyloris	0	1(4.3%)	

LAG: Laparoscopy assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy, ASA: American Society of Anestesiologists, BMI: Body Mass Index, DM: Diabetes Mellitus

Table 2. Surgical outcomes between laparoscopi assisted and open radical gastrectomy groups

		LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Operation time (min)		183± 31.1	155± 29.5	**0.03**
Bleeding (ml)		166.9±66.5	264.3±91.3	**0.01**
Need for analgesics (dosage)		6.4±1.5	9.04±1.7	**0.01**
Flatus (hr)		60.8±10.2	67±12.5	0.07
Hospitalization (day)		7.8±2.4	10.5±6.4	0.07
Lymph nodes removed		23.7±7.3	25.8±7.7	0.3
Resection margins(cm)	proximal	4.5±2.3	4.8± 3.1	0.7
	distal	6.02±3.5	5.1± 4	0.4

LAG: Laparoscopi assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy

Table 3 Postoperative complications between laparoscopic and open radical gastrectomy groups

	LAG (n:19)	OG (n:23)	p value
Pulmonary infection	0	3 (13%)	0.03
Anastomotic leakage/stump fistula	1 (5.2%)	2 (8.6%)	0.7
Bleeding	1 (5.2%)	0	0.4
SSI	1 (5.2%)	2 (8.6%)	0.7
Anastomotic stenosis	1 (5.2%)	0	0.4

LAG: Laparoscopy assisted gastrectomy, OG: Open gastrectomy, SSI: Surgical site infection

DISCUSSION

The advantages of laparoscopic surgery are less pain, less blood loss, the fast return of gastrointestinal functions, shorter hospital stay, less restriction in physical activity and better cosmetic results (10). It is thought that the main reason for this advantages is the less inflammatory response to surgical trauma and better glucose tolerance (11). The first laparoscopic gastrectomy studies were started at the end 90's to obtain these advantages in gastric surgery (12). Although, this technique was started to be accepted among surgeons, it was not so easy and fast as in the case of laparoscopic colon surgery (13). Although, the increased experience with the implementation of more complex laparoscopic procedures and advances in auxiliary equipment, increased the interst to laparoscopic gastric surgery, its concordance to radical oncological principles has raised some questions. It was thought that

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

the absence of sense of touch might endanger the completeness of lymph node dissection and surgical margins (10). In fact, lymph node dissection is technically much more difficult than laparoscopic colon surgery (14,15). Therefore, the first surgeries were peformed for early stage (T1-2 and N0) gastric cancer cases. The technical superiority of laproscopic surgery without survival disadvantage in the traeatment of early gastric cancer has been demonstrated (16,179. But, it is also known that more than 60% of gastric cancer has been diagnosed in advanced stage (189. The value of D2 dissection had been evaluated fairly well for the treatment of these patients (19,20). The safety of D2 dissection in the treatment of laparoscopic surgical treatment of gastric cancer is an important research subject. There is no randomised controlled study on this subject and the centers dealing with it should present their own results. The implementation of this technique is only possible after adequate experience on gastric and laparoscopic surgery.

In metaanalysis and patient series focusing on early results of laparoscopic surgery in patients with gastric cancer other than early stages, blood loss has been reported to be 100-220 mL less in laparoscopic surgery. The length of hospital stay is 3-6 days shorter in laparoscopic surgery. The passing of first flatus and the start of oral feeding are earlier and the need for analgesics is less in laparoscopic surgery. On the other hand, the time needed to complete surgery is 40-90 minutes longer in laparoscopic surgery (21-27). Our study supports the evidence about the positive effects of laparoscopic surgery on early wound healing.

The probable reasons for less blood loss in laparoscopic surgery might be the better exposure of camera with magnified and angulated views, the smaller sizes of dissecting instruments and the use of advanced technological sealing devices. Besides, the blood loss from skin and muscles encountered during laparotomy is less in laparoscopic surgery. But, the trocar site bleeding seen in one of our patients remind us the importnce of this issue before the completion of surgery. At the same time, less blood loss means less need for transfusion, the decreased risk for hypothermia, volume overload and acute lung injury. Immunomodulatory effects of transfusion might be one of the factors related with decreased morbidity. The decreased surgical trauma results with early return of bowel motility and decreased need for analgesics.

Indeed, laparoscopic gastric surgery is a time consuming procedure. The time increases even more in learning period (28). The experience of surgeon decreases the time needed. The operation times have been shortened with the recent technological advances in laparoscopic instruments. The difference is becoming less especially in subtotal gastrectomy (29,30). But currently, it does not seem to be possible to reach the operation times of open surgery.

When the subject was evaluated in terms of the ongological safety, it was observed that at the beginnig, the numbers of lymph nodes dissected was higher in open surgery. But this occurance was disappeared with time (21). In recent studies, the numbers of lymph nodes dissected are either similar or slight differences with no statistical significance in favor of open surgery was reported (27). In our series median 23.7±7.3 lymph nodes were dissected in laparoscopic surgery group. There was no statistical difference in numbers of lymph nodes dissected with open surgery. These numbers seem to be sufficient for staging of gastric cancer. The minimum recommended number of lymph nodes for correct staging of gastric cancer is 15 (31). The loss of sense of touch in laparoscopic surgery brings the concern about the safety of resection margins. Intraoperative identification of tumor margins in locally advanced tumors is generally easy. The negative impact of this issue decreased with growing experience in total gastrectomy (32). Besides, the performance of endoscopic procedures by the surgical team is an advantage for the safety of resection margins. There was also no patient in laparoscopic surgery group with less than 2 cm resection margins in our series. The median proximal and distal resection margins in this group was more than 4 cm.

In our series, although the duration of anesthesia was shorter in open surgery group, the incidence of pulmanory infections were higher. The incidence of pulmanory infection was lower in laparoscopic surgery due to the absence of long incision with the low risk of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

hypoventilation and atelectasis. It was known that the negative effect of laparoscopic surgey on FVC and FEV1 is less than that of open surgery (33). As it was mentioned earlier, the decreased need for transfusion reduces the risk of hypotermia and lung injury due to volume overload. Although it was reported that the risk of surgical site infection in open surgery is higher (34), there was no statistically significant difference between two groups in our series.

In literature, the difference about the anastomotic complications (leak, stenosis) in between open and laparoscopic surgery was not revealed (23). There was no difference in the incidence of anastomotic complications in our series as well. The single mortality in our series was seen in laparoscopic surgery group at one month of surgery and it was due to the late anastomotic leak seen at duodenal stump. There was no inhospital mortality in both groups.

CONCLUSION

As a result, laparoscopy assisted gastric surgery with D2 dissection in gastric cancers other than early stages is an effective and safe procedure. We believe that laparoscopy assisted gastric surgery has some advantages in the early postoperative healing period without impairing oncologic results.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2010;14:958–64.
2. Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013;23:1–7.
3. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Cao N, Chen Y, Zhao P, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. Surg Endosc. 2013;27:2466–80.
4. Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang JJ. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. J Surg Oncol. 2012;105:297–303.
5. Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 4060-5.
6. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Scandroglio I, Ferrari GC, Di Lernia S, et al. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Surg Endosc. 2007;21:21-7.
7. Strong VE, Devaud N, Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, Coit D. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: A case-control study. Ann Surg Oncol 2009;16:1507-13.
8. Inaba K, Satoh S, Ishida Y, Taniguchi K, Isogaki J, Kanaya S, et al. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. J Am Coll Surg. 2010;211:25-9.
9. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer 2002;5:1-5.
10. Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, et al. Current status of minimal Access surgery for gastric cancer. Surg Oncol. 2007;16:85–98.
11. Kawamura H, Yokota R, Homma S, Kondo Y. Comparison of invasiveness between laparoscopy-assisted total gastrectomy and open total gastrectomy. World J Surg. 2009;33:2389-95.
12. Azagra JS, Goergen M, DeSimone P, Ibañez J. Minimally invasive surgery for gastric cancer. Surg Endosc. 1999;13:351-7.
13. Ibáñez Aguirre FJ, Azagra JS, Erro Azcárate ML, Goergen M, Rico Selas P, Moreno Elola-Olaso A, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Long-term results. Rev Esp Enferm Dig. 2006;98:491-500.
14. Miura S, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, et al. Paroscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. J Am Coll Surg. 2004;198:933-8.
15. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J and Zhang C. Laparoscopic versus open gastrectomy for early distal gastric cancer: a meta-analysis. ANZ J Surg. 2011;81:673-80.
16. Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? Surg Oncol. 2009;18:322-33.
17. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Ann Surg. 2010;251:417-20.
18. Parkin DM. Intemational variation. Oncogene 2004;23:6329-40.
19. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Costanzi A, Ferrari GC, Di Lernia S, et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. Surg Endosc. 2010;24:2594-602.
20. Zilberstein B, Mucerino DR, Yagi OK, Ribeiro-Junior U, Lopasso FP, Bresciani C, et al. Results of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

D2 gastrectomy for gastric cancer: lymph node chain dissection or multiple node resection? Arq Bras Cir Dig. 2012;25:161-64.

21. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc. 2008;22:1781-9.

22. Huang YL, Lin HG, Yang JW, Jiang FQ, Zhang T, Yang HM, et al. Laparoscopy-assisted versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2014;7:1490-9.

23. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Tan CL, Ke NW, Xie SM, et al. Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013;19:8114-32.

24. Li HT, Han XP, Su L, Zhu WK, Xu W, Li K, et al. Short-term efficacy of laparoscopy-assisted vs open radical gastrectomy in gastric cancer. World J Gastrointest Surg. 2014;6:59-64.

25. Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta MA, Escrig-Sos J, Van der Peet D,Hoashi JS, et al. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2011;103:133-41.

26. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, van der Tweel I, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013;27:1509-20.

27. Wei HB, Wei B, Qi CL, Chen TF, Huang Y, Zheng ZH, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011;21:383-90.

28. Fujiwara M, Kodera Y, Kasai Y, Kanyama Y, Hibi K, Ito K, et al. Laparoscopy- assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a phase II study following the learning curve. J Surg Oncol. 2005;91:26-32.

29. Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, Bandoh T, Aramaki M, Kitano S. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy compared with conventinal open gastrectomy. Arch Surg. 2000;135:806-10.

30. Kunisaki C, Makino H, Kosaka T, Oshima T, Fujii S, Takagawa R, Kimura J, Ono HA, Akiyama H, Taguri M, Morita S, Endo I. Surgical outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a case control study. Surg Endosc 2012; 26: 804-10.

31. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. J Gastric Cancer 2011;11:78-85.

32. Choi YY, An JY, Hyung WJ, Noh SH. Comments to young surgeons concerning laparoscopic spleen-preserving D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer on the upper body. Chin J Cancer Res. 2014;26:231-3.

33. McMahon AJ, Baxter JN, Kenney G, O'Dwyer PJ. Ventilatory and blood gas change during laparoscopic and open cholecystectomy. Br J Surg. 1993;80:1252–4.

34. Schwenk W, Bohm B, Muller JM. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections: a prospective randomized trial. Surg Endosc 1998; 12:1131–6.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Niyazi Karaman, Angora Evleri Ressamlar Caddesi F6 Blok Daire 8 Beysukent 06800 Ankara, Türkiye
e-mail: niyazikaraman@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Stereotactic biopsy in intracerebral lesions: clinical-radiological characteristics, pathological correlation and surgical results in 87 cases

İntraserebral lezyonlarda stereotaktik biyopsi: 87 hastalık seride klinik-radyolojik özellikler, patolojik korelasyon ve cerrahi sonuçlar

İlkay Işıkay[1], Şahin Hanalioğlu[2], Kamil Öge[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:16.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63825

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Stereotaktik beyin biyopsisi yapılan 87 hastada klinik-radyolojik özellikler, patolojik korelasyon ve cerrahi sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2013 ile Haziran 2018 tarihleri arasında çeşitli intraserebral lezyonlara yönelik stereotaktik biyopsi yapılan 87 hastanın radyolojik görüntüleri, yatan hasta kayıtları, patoloji sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Stereotaktik biyopsi işleminin tanı koyduruculuk oranı, histopatolojik sonuçların radyolojik ön tanılarla ve intraoperatif patoloji konsültasyonu bulguları ile uyumu incelendi; işleme bağlı komplikasyonlar değerlendirildi ve tanımlayıcı istatistiki veriler paylaşıldı. Komplikasyon ile ilişkili risk faktörleri çıkarımsal istatistiki araçlar kullanılarak gözden geçirildi.
BULGULAR: Stereotaktik beyin biyopsisi ile olguların %92'sinde bir tanıya ulaşılmıştır. Radyolojik görüntülemeye dayalı ön tanıların %71,3'ü, intraoperatif konsültasyonların da %63,3'ü nihai histopatolojik tanılar ile uyumluydu. En sıklıkla tanı konulan lezyon, santral sinir sistemi lenfomasıydı. İşleme bağlı mortalite oranı %0, toplam komplikasyon oranı ise %9,2 olarak bulundu. İşleme bağlı en sık karşılaşılan komplikasyon biyopsi lojunda kanamaydı. Komplikasyon ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinden sadece derin yerleşimli lezyon biyopsisi marjinal olarak kanama ile ilişkili bulundu (p=0.066).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Stereotaktik beyin biyopsisi intrakranial patolojilerin tanısında güncelliğini koruyan yüksek tanı koyduruculuğa ve görece düşük mortalite ve morbidite oranlarında sahip önemli bir araçtır.
Anahtar Kelimeler: stereotaktik teknikler, görüntü kılavuzluğunda biyopsi, beyin tümörü, tanı, güvenilirlik, güvenlik

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to present clinical-radiological characteristics, pathological correlation and surgical results of 87 patients in whom stereotactic brain biopsy was performed.
METHODS: Radiological workup, patient charts and pathological diagnoses of 87 patients who had stereotactic brain biopsy for various intracerebral lesions between January 2013 and June 2018 were retrospectively reviewed. Diagnotic yield, concordance between histopathological diagnoses, radiological presumptive diagnoses and frozen section results were identified. Procedural complicaiton rates were determined and descriptive statistical data was presented. Risk factors that may be associated with the procedure were evaluated with inferential statistical tools.
RESULTS: Diagnostic yield of procedures was 92%. Overall 71.3% of presumptive radiologic diagnoses and 63.3% of intraoperative consultation results were in accordance with final histopathologic diagnosis. Most commonly encountered diagnosis was central nervous system lymphoma. Procedure related mortality rate was 0%, whereas procedure related complication rate was 9.2%. Most common complication was bleeding at biopsy site. Only the deep seated biopsy site was marginally significant risk factor for bleeding among other possible risk factors.(p=0.066).
DISCUSSION and CONCLUSION: Stereotactic brain biopsy is still a reliable tool with high diagnostic yield and relative low mortality and morbidity rates.
Keywords: stereotaxic technique, image-guided biopsy, brain tumor, diagnosis, reliability, safety

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Beyin lezyonlarının klinik ve radyolojik veriye dayanarak teşhis edilmesi, olguların yaklaşık üçte birinde tanının hatalı olması ile sonuçlanabilmektedir(1). Bunun yanı sıra hemen hemen bütün kemoterapi ve radyoterapi tedavi protokolleri ancak histolojik tanının ortaya konulmasından sonra başlatılabilmektedir(2).

Derin yerleşimli olan veya rezeksiyon imkanı bulunmayan; tanı güçlüğü çekilen şüpheli olguların yanı sıra tedavinin başlatılabilmesinde histolojik tanı gerekliliği olan durumlarda stereotaktik beyin biyopsisi güvenilir bir tanı aracı olagelmiştir(3). Biyopsi, yaşlı veya ileri derecede hastalığı olup kraniotomiyi tolere edemeyecek hastalar için de bir seçenek oluşturmaktadır. Bu prosedürün güvenlik ve etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yayımlanmış olup genel mortalite oranı %0,7, morbidite oranı %3,5 olarak bildirilmektedir. Bu işlem için tanı koyduruculuk oranı da %90 civarındadır(4).

Bu çalışmada amaç, kendi serimizdeki mortalite ve morbidite hızlarını değerlendirmek; histolojik tanı tiplerini ortaya koymak; stereotaktik beyin biyopsisin tanısal gücü hakkında çıkarım yapmak ve komplikasyonlara ait risk faktörlerini belirlemektir

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma dizaynı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2013 ile Haziran 2018 tarihleri arasında çeşitli intraserebral lezyonlara yönelik stereotaktik biyopsi yapılan erişkin ve çocukluk çağındaki 87 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta ve/veya yakınlarından ameliyat öncesinde işleme ait bilgilendirilmiş onam alındı. Histolojik inceleme sonrası biyopsi sonuçlarının ortaya konulmasının ardından, preoperatif MR sonuçları, hastaların klinik izlemleri geriye dönük olarak incelendi. Preoperatif MR raporları ile parafin kesitlerin histolojik inceleme sonuçları arasındaki uyum değelerlendirildi. Benzer şekilde, intraoperatif patoloji konsültasyonları için alınan dokuların yeterliliği ve intraoperatif konsültasyon sonuçları ile parafin kesitler ile elde edilen sonuçların tutarlılığı belirlendi.

Preoperatif değerlendirme, stereotaksi çerçevesinin yerleştirilmesi ve planlama

Ameliyat öncesi tüm hastalar, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler ve kanama zamanı açısından değerlendirildi. İntraserebral lezyonlara bağlı çok ciddi ödem olmadığı müddetçe, hastalara preoperatif kortikosteroid verilmesinden kaçınıldı. Tüm hastalar Leksell Stereotaksi Sistemi ® (Elekta Instruments AB) kullanılarak ameliyat edildi. Çerçeve yerleştirilmesi sırasında *pin* bölgelerine tüm hastalarda lokal anestetik uygulandı, bunun yanı sıra gerekli durumlarda hastalar sedatize edildi. Çerçevenin yerleştirilmesini takiben tüm hastalara kontrastlı T1 ağrılıklı aksiyel volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Rutin preoperatif MRG tetkiklerinde biyopsi yapılacak lezyonun kontrast tutmadığı durumlarda, planlama MRG'sine T2 ağırlıklı ve FLAIR sekansları eklendi. Planlama tetkikin yapılmasının ardından hastalar tekrar ameliyat odasına alındı. Leksell SurgiPlan ® yazılımı kullanılarak biyopsi yapılacak koordinatlar belirlendi (Resim 1).

Cerrahi prosedür

Genel anestezi altında, planlamaya uygun olarak 2 cm'lik cilt insizyonunu takiben hastalara 10 mm genişliğinde *burr hole* açıldı. Biyopsiler 2,1 mm çapında 5 mm açıklığa sahip Sedan tipi (Sedan type side-cutting biopsy needle, Elekta Instrument AB) iğneler ile yapıldı. Frozen incelemenin mümkün olduğu durumlarda ilk alınan bir ya da iki parça, hedeflenen patolojik dokuya ulaşılıp

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ulaşılamadığının teyidi için intraoperatif değerlendirilmeye gönderildi. Hedef noktadaki her dört kadrandan birer örnek alındıktan sonra lezyonun büyüklüğüne göre karar verilerek, iğne 2-5 mm daha ilerletildi ve bu ikinci noktadan da her dört kadrandan olacak şekilde biyopsiler alındı. Biyopsilerin alınması sırasında tek bir doğrultu (*trajectory*) kullanıldı. Biyopsi işleminin tamamlanmasından sonra, kanama kontrolü amacıyla Sedan iğnesi geri çekildikten sonra loja ince bir feeding kateteri ilerletilmek suretiyle biyopsi bölgesi yıkandı. Bu işlemin ardından cilt kapatıldı, çerçeve çıkarıldı ve ameliyata son verildi.

Postoperatif radyolojik çalışma

Ekstübasyonun ardından hasta ayılma ünitesine alındı. Ayılma ünitesinden ayrılır ayrılmaz, ameliyat lojunda kanamayı ekarte etmek için kranial bilgisayaralı tomografi (BT) çekildi. İşlemi takip eden 24. saate ikinci bir beyin BT daha çekildi. Tomografi bulguları normal sınırlarda olan hastalar patoloji sonuçları takip edilmek üzere taburcu edildi.

İstatistik analiz

İstatistik analiz için SPSS v. 22.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama ± standart sapma ve yüzde kullanıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.Bulgular

BULGULAR

Demografik ve klinik veriler

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Seksen yedi (37 kadın, 60 erkek) hastada toplam 87 biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Hastaların ortalama yaşı 51,4±16,4 olarak bulundu.

İşlemin tanı koyduruculuğu

Biyopsi için alınan örnek hacmi olguların %100'ünde yeterliydi. Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi, planlama MRG tetkiki, cerrahi işlem ve ameliyat sonrası BT tetkikinin elde olunması dahil toplam prosedür süresi ortalama 182 ± 42 dakika olarak bulundu. Biyopsi yapılan olguların %92'sinde, patolojik bir tanı konulması mümkün olmuştu. Hastalarda alınan biyopsi sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. En sık konulan tanı merkezi sinir sistemi lenfoması (n=27, %31,0), en sıklıkla biyopsi alınan bölge ise frontal lob olarak bulundu (n=24, %27,6).

Radyolojik tanılar ve patoloji sonuçları arasındaki uyum

Hastaların 62'sinde (%71,3) MRG tetkikine dayanan bir ön tanı ile nihai histopatolojik tanı arasında uyum mevcuttu. Geri kalan 25 (%28,7) hastada, MRG tanısı işe histopatolojik inceleme sonucu uyumsuzdu. Olguların 60'ında (%69,0) intraoperatif patoloji konsültasyonu istendi. Bunların 38'inde (%63,3) elde edilen tanılar parafin kesitler ile elde edilen sonuçlar ile uyumluydu.

Kesin tanının yüksek dereceli glial tümör ve lenfoma olduğu durumlarda, radyolojik tetkikler lezyonları sırasıyla %66,3 ve %74,0 oranında doğru tahmin etmişti. Bu sonuçlar da dahil olmak üzere MRG'nin tanı koyduruculuğu hiçbir histolojik tanı grubu için anlamlı olarak yüksek bulunmadı (p=0.374).

Cerrahi komplikasyonlar

İşleme bağlı mortalite gelişmedi. Toplam komplikasyon oranı %9,2 (n=8) olarak bulundu. Altı hastada (%6,9) operasyonu takip eden ilk saatte çekilen BT'de biyopsi lojunda kanama (> 5mm) tespit edildi. Bu kanamalardan sadece bir tanesi semptomatikti (hematomun en büyük çapı 27,9 mm) ve hastada yeni gelişen hemipareziye yol açtı (Resim 2). Nörolojik defisit gelişen bu hasta da

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

dahil olmak üzere, biyopsi lojunda kanama oluşan hiçbir hastaya kanama nedeniyle bir girişim uygulanmadı, hepsi medikal olarak yönetildi. Takiplerinde kanamaların rezorbe olduğu teyit edildi. Hemiparezi gelişen hastanın, bulguları düzelmekle beraber hemiparezisi sebat etti. Kanama gelişen hastalarda değelendirilen klinik özelliklerden hiçbiri (yaş, cinsiyet, histolojik tip, kontrastlanma miktarı) kanama için belirgin bir risk faktörü olarak bulunmadı. Buna karşın kanama gelişen 6 hastadan 5'inde biyopsi loju derin, 1'inde ise subkortikal yerleşimliydi (Tablo 3). Kanam oluşan bu iki grup arasında anlamlı bir fark olmasa da derin yerleşimli tümörlerde artmış kanama riskine eğilim mevcuttu (p=0.066). Bir hastada subkortikal biyopsi lojunda cerrahi enfeksiyon gelişti. Bu hasta 6 hafta intravenöz antibiyotik tedavisi sonrası ek morbidite gelişmeden taburcu edildi. Bifrontal yüksek dereceli glial tümörü olan bir hastada perioperatif dönemde gelişen derin ven trombozu subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilip hasta sorunsuz taburcu edildi.

TARTIŞMA

İleri nöroradyolojik görüntüleme çağında bile stereotaktik beyin biyopsisi halen nöroşirürjiyen için değerli ve vazgeçilmez bir araç olmaya devam etmektedir. Bu işlem, stereotaktik çerçeve ile yapıldığı gibi, çerçevesiz nöronavigasyon sistemlerinin geliştirilmesinden sonra stereotaktik çerçeveye gerek duyulmadan da yapılabilmektedir. Görüntü kılavuzluğunda navigasyon sistemleri, genellikle ağrılı bir uygulama olan çerçeve yerleştirme işlemine gerek kalmadığından popülerlik kazanmakta ve çerçeve bazlı sistemler ile kıyaslanabilir düzeyde doğruluk oranları bildirilmektedir(5).

Çerçeveli sistemler ile, modern serilerde aralığın daha yüksek kısmında olmak üzere %81 ile %99 arasında değişen oranlarda tanı koyduruculuk bildirilmiştir(3, 5-7). Sunulan çalışmada biyopsi yapılan olguların %92'sinde histolojik tanıya ulaşılmış olup bu oran genel literatür ile uyum göstermektedir. Bu işlem ile tanı konulabilme olasılığını arttırabilmek için akılda bulundurulması gereken bazı konular mevcuttur. Öncelikle hedeflenmesi gereken nokta, lezyonun merkezi değil marjini olmalıdır. Bu sayede, özellikle merkezi nekrotik olan lezyonlardan alınan spesimenler tümörün biyolojik ve histolojik özelliklerini temsil eden canlı dokunun örneklenmesini sağlayabilir. Buna karşın lezyonun merkezinden periferine doğru çok uzaklaşmak, lezyon ve beyin dokusu arasındaki gliotik sınırın örneklenme riskini de beraberinde getireceğinden örneklenecek alan seçilirken dikkatli olunmalıdır. Biyopsi işlemi ile ilgili bir diğer nokta da eğer lezyon kontrastlanıyorsa, özellikle yoğun kontrast tutulumunun olduğu bölgenin hedeflenmesidir. Özellikle heterojen karakterdeki glial tümörlerde yüksek dereceli lokalizasyonun hedeflenmesi uygun tedavi planlanması açısından önem taşır. Kontrast tutmayan lezyonlar hedeflenirken, FLAIR, T2 ağrılıklı sekanslar ve diğer görüntülerle füzyon yapılmış MR spektroskopisinden faydalanılabilir(8). Bir doğrultudan farklı derinliklerde ya da farklı doğrultular kullanılarak farklı noktalardan alınan biyopsiler de tanı elde edilmesi ihtimalini yükseltmektedir. Gerçekten de, farklı doğrultular ile tek bir doğrultudan alınan biyopsilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk yöntem kullanıldığında işlemin daha yüksek oranda tanı sağladığı gösterilmiştir(9). Buna karşın bizim serimizde tüm hastalar için sadece bir doğrultu kullanılmış ve yine de oldukça yüksek bir tanı koyduruculuk oranı (%92) elde edilebilmiştir.

Literatürde radyolojik bulguların stereotaktik biyopsi sonuçları ile uyumunu inceleyen birkaç çalışma mevcuttur(10-12). Örneğin Callovini MRG bulgularına dayalı radyolojik ön tanının, yüksek dereceli glial tümör olgularında %87 oranında uyumlu olduğunu, söz konusu düşük dereceli glial

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

tümörler olduğunda ise bu oranın %63'e kadar gerilediğini göstermiştir (11). Sunulan seride de preoperatif radyolojik tetkikler vakların %71'inde histopatolojik bulgular ile uyumlu olup, literatür ortalamasına yakındır. İntraoperatif patoloji konsültasyonu sonuçları ise benzer şekilde hatta daha yüksek oranda nihai patoloji ile uyumludur. Geriye dönük olarak 5000 biyopsi vakasının değerlendirildiği bir çalışmada intraoperatif konsültasyon sonuçlarının %90'lara varan oranda isabetli olduğu bildirilmiştir (13). Tümörlerin sınıflanmasında, tümöre ait genetik ve epigenetik özelliklerin giderek daha sık kullanılacağını kabul etmek yanlış olmaz; bu nedenle radyolojik tanı araçları ne kadar gelişirse gelişsin stereotaktik biyopsi yalnızca tümörün morfolojik özellikleri hakkında fikir vermekle kalmayacak, tümörün genetik yapısı hakkında bilgi verip tümöre özgül tedavi geliştirilmesi konusunda da yönlendirici olacaktır(11). Bu bağlamda, tümörü gerçek anlamda temsil eden lokalizasyonun örneklenmesi ya da belki büyük hacimli lezyonlarda, lezyonun pek çok yerinin birden örneklenmesi önem taşıyacaktır.

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) tanısında, stereotaktik beyin biyopsisi önemli bir yer tutar (14). Sunulan seride de biyopsi yapılan olguların %31 gibi büyük bir kısmında PSSSL teşhis edilmiştir. Primer santral sinir sistemi lenfoması, intrakranial yer kaplayan şüpheli lezyonların ayırıcı tanısından çoğu zaman yer alır ve pek çok patolojiyi taklit edebilir (15). Bunun yanı sıra beyin cerrahisi pratiğinde sıklıkla kullanılan potent bir glukokortikoid olan deksametazon, PSSSL'nin hızla remisyona girmesine (Resim 3) ve biyopsi ile elde edilen dokunun tanısallığının azalmasına neden olabilmektedir (16). Bu nedenle, kliniğimizde beyin biyopsisi planlanan hastalarda, lezyon çevresinde hayatı tehdit edecek miktarda ödem olmadığı sürece rutin glukokortikoid kullanımından kaçınmaktayız. Biyopsi sonrası %92 gibi yüksek bir tanı oranı elde edilmesinde bu yaklaşımın da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Stereotaktik beyin biyopsisinin uygulanma nedenlerinden biri de tanı konulması sağlanırken daha az invaziv bir işlem olduğundan kraniotomiye kıyasla daha düşük morbidite ve mortalite oranlarının olmasıdır. Bu nedenle perioperatif dönemde meydana gelen komplikasyonlarda özellikle önem taşımaktadır. Literatürde perioperatif komplikasyonların %6 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir; buna karşın mortalite ya da kalıcı morbidite oranları sırasıyla %0 ile %2 ve %3 ile %6 arasında değişmektedir (17). Stereotaktik biyopsi sonrası karşılaşılan en sık komplikasyon operasyon lojunda kanamadır. Cerrahi enfeksiyonlar ve yara ile ilgili komplikasyonlar kanamaya kıyasla çok daha nadir görülür (17).

Sunulan çalışmada herhangi bir mortalite vakası ile karşılaşılmamış, toplam komplikasyon oranı ise %9,2 olarak bulunmuştur; ancak asemptomatik kanamalar dışarıda tutulacak olursa toplam morbidite %3,4, semptomatik kanama oranı da %1,1 kabul edilebilir. Bu bulgular genel olarak literatürle uyumlu olup, çerçeve bazlı stereotaktik biyopsi işleminin görece güvenli bir işlem olduğu söylenebilir.

Literatürdeki pek çok çalışma, stereotaktik biyopsiye bağlı kanama için risk faktörlerini araştırmıştır. Tek merkezden 355 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada beyin sapında yerleşen lezyonların örneklenmesinin kanama riskini arttırdığı; ancak bakılan diğer klinik özelliklerin (yerleşim, ödem varlığı, alınan örneklerin sayısı ve önceden varolan nörolojik defisit) kanama ile ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır (18). Yine tek merkezli başka bir çalışmada, 299 hasta geriye dönük değerlendirilmiş ve kanamayı arttıran tek bir risk faktörü olarak karaciğer sirozu gösterilebilmiştir (19). Shakal et al. tarafından yürütülen 150 hastalık bir çalışmada

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

glioblastom, anaplastik astrositom ve metastatik melanomda kanama riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Bu çalışmanın sonucunda malin tümörlerde kanama riskinin yüksek olduğu vurgulansa da herhangi bir istatistiksel veri bu çalışmada mevcut değildir. Yalnızca bazal ganglion yerleşimli lezyonlara yönelik biyopsilerin incelendiği bir çalışmada ise Farahmand et al. santral sinir sistemi lenfomasının kanama için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (21). Tek merkezli bu çalışmalara ek olarak 'Nationwide Inpatient Sample'a kayıtlı 7514 hastalık yakın tarihli bir veritabanı çalışmasında kanama riskinin artmış yaş, hidrosefali ve beyin ödemi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. İlginç olarak, bu çalışmanın sonuçlarına göre primer malin neoplaziler kanama riskini azaltmaktadır (17). Bu verilere dayanılarak, literatürde stereotaktik biyopsiye bağlı intraserebral kanamaların ilişkilendirilebildiği risk faktörleri arasında bir fikir birliği olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamazıda da literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak klinik değişkenlerin biri hariç hiçbirinin kanama ile ilişkisi gösterilememiştir. Derin yerleşimli lezyonların örneklenmesinin kanama ile ilişkisi ise ancak marjinal olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.066).

SONUÇ

İntrakranial patolojilerin tanısında radyolojik ve klinik değelendirme her zaman yeterli olamamakta ve vakaların yaklaşık üçte birinde, tanı zorluğu yaşanmaktadır. Stereotaktik beyin biyopsisi toplam morbiditesi %10'un altında, cerrahi sonrası kanama riski de %5'in altında olan değerli bir yöntem olarak nöroşirürji alanında yerini korumaktadır. Biyopsi öncesi rutin glukokortikoid uygulamasından kaçınılması, PSSSL olgularında tanı güçlüğü yaşanmaması için önem taşımaktadır. Biyopsi sonrası en sık karşılaşılan cerrahi komplikasyon olan kanama için öne sürülen risk faktörleri olsa da bunlarla ilgili bir fikir birliği mevcut olmayıp, daha çok hasta verisinin derlendiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. Hastaların klinik özelliklerinin özeti

Klinik özellik	Sayı	Yüzde
Hasta sayısı	87	-
Erkek	50	57
Kadın	37	43
Ortalama hasta yaşı	51,4	-
Ortalama işlem süresi	182 ± 42 dakika	-
Tümör yerleşim yeri		
Frontal	23	26,4
Parietal	9	10,3
Temporal	6	6,9
Parahipokampal	3	3,4
Yaygın hemisferik	4	4,6
Talamik	29	33,3
Bazal ganglia	8	9,2
Periventriküler	4	4,6
Kapsüla interna	1	1,1

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

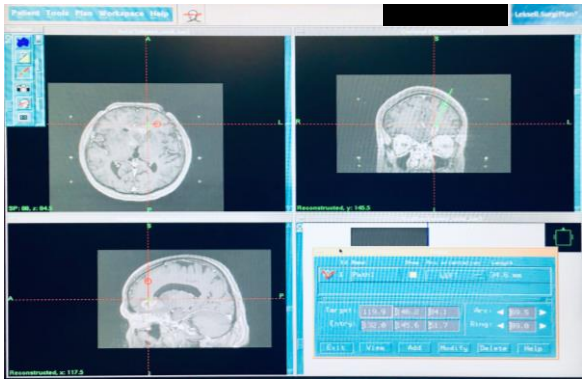
Tablo 2. Biyopsi örneklerinin histopatolojik sonuçları ve dağılımları

Histopatolojik tanı	Sayı	Yüzde
Glioblastoma	17	19,5
Anaplastik astrositom	4	4,6
Diffüz infiltratif astrositom	9	10,3
Oligodendrogliom	4	4,6
Anaplastik oligoastrositom	2	2,3
Büyük B hücreli lenfoma	27	31,0
Adenokarsinom metastazı	5	5,7
Malin melanom metastazı	2	2,3
Germinom	2	2,3
Eksüda	2	2,3
Demiyelinizan hastalık	3	3,4
Amiloid birikimi	1	1,1
Nekrotik tümör dokusu	2	2,3
Tanısal olmayan	7	8,0

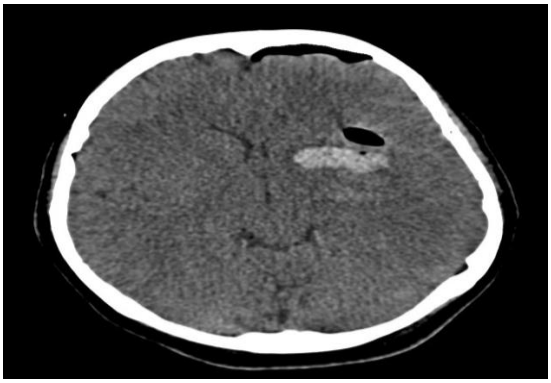
Tablo 3. Kanama komplikasyonu gelişen hastaların klinik özellikleri

Histopatolojik tanı	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Yerleşim yeri	Maks. kanama boyutu
Yüksek dereceli glial tümör	56	K	Yeni gelişen hemiparezi	Derin	27,9 mm
Büyük B hücreli lenfoma	41	E	Asemptomatik	Derin	9,3 mm
Yüksek dereceli glial tümör	44	K	Asemptomatik	Derin	15,1 mm
Demiyelinizan hastalık	50	K	Asemptomatik	Derin	10,0 mm
Düşük dereceli glial tümör	68	E	Asemptomatik	Subkortikal	13,0 mm
Büyük B hücreli lenfoma	36	E	Asemptomatik	Derin	10,9 mm

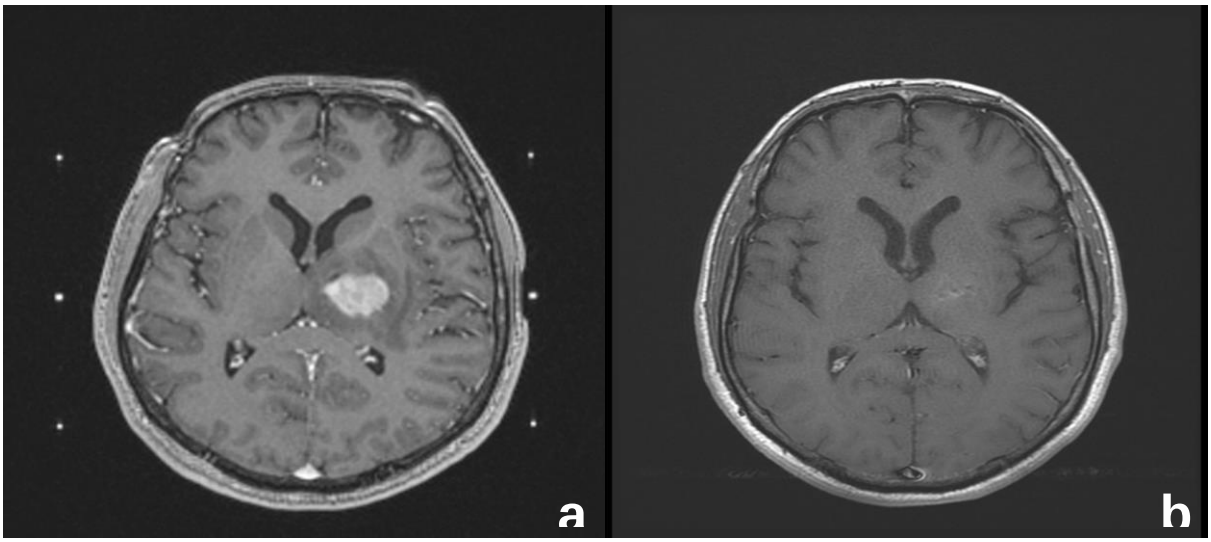
Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Resim 1. Leksell SurgiPlan® yazılımına ait planlama ekranından görüntü.
BT



Resim 2. Biyopsi sonrası kanamaya bağlı hemiparezi gelişen hastanın işlemden hemen sonra çekilen beyin



Resim 3. Biyopsi sonucu santral sinir sistemi lenfoması teşhis edilen hastanın deksametazon tedavisi öncesi (a) ve sonrasında (b) elde edilen aksiyel kontrastlı T1A kranial MRG tetkikleri. Resim 3a'da görülen sol talamik lezyonun, tedavi sonrası dramatik şekilde remisyona girdiği görülmektedir.

REFERANSLAR

1. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. J Neurosurg. 2006 Feb;104(2):233-7. PubMed PMID: 16509497. Epub 2006/03/03.
2. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jun;75 Suppl 2:ii18-23. PubMed PMID: 15146035. Pubmed Central PMCID: PMC1765656. Epub 2004/05/18.
3. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Cancer. 1998 May 1;82(9):1749-55. PubMed PMID: 9576298. Epub 1998/05/12.
4. Rajshekhar V. Current status of stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg. 2001;76(3-4):137-9. PubMed PMID: 12378089. Epub 2002/10/16.
5. Georgiopoulos M, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Efficacy, Safety, and Duration of a Frameless Fiducial-Less Brain Biopsy versus Frame-based Stereotactic Biopsy: A Prospective Randomized Study. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2018 Jan;79(1):31-8. PubMed PMID: 28605819. Epub 2017/06/13.
6. Vaquero J, Martinez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? Surg Neurol. 2000 May;53(5):432-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 10874141. Epub 2000/06/30.
7. Aker FV, Hakan T, Karadereler S, Erkan M. Accuracy and diagnostic yield of stereotactic

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimens. Neuropathology. 2005 Sep;25(3):207-13. PubMed PMID: 16193837. Epub 2005/10/01.

8. Patel KS, Carter BS, Chen CC. Role of Biopsies in the Management of Intracranial Gliomas. Prog Neurol Surg. 2018;30:232-43. PubMed PMID: 29241178. Epub 2017/12/15.
9. Gulsen S. Achieving Higher Diagnostic Results in Stereotactic Brain Biopsy by Simple and Novel Technique. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Mar 15;3(1):99-104. PubMed PMID: 27275204. Pubmed Central PMCID: PMC4877797. Epub 2015/03/15.
10. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. Neurosurgery. 1989 Aug;25(2):180-4. PubMed PMID: 2671781. Epub 1989/08/01.
11. Callovini GM. Is it appropriate to redefine the indication for stereotactic brain biopsy in the MRI Era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas. Minim Invasive Neurosurg. 2008 Apr;51(2):109-13. PubMed PMID: 18401825. Epub 2008/04/11.
12. Silva EU, Vasconcellos LP, Lara NA, Jr., Veiga JC, Lancellotti CL, Shiozawa P. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: clinical-pathological compatibility in 60 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2009 Dec;67(4):1062-5. PubMed PMID: 20069220. Epub 2010/01/14.
13. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis--influence of clinical factors. Neurosurgery. 2005 Feb;56(2):257-65; discussion -65. PubMed PMID: 15670374. Epub 2005/01/27.
14. Cordone I, Masi S, Carosi M, Vidiri A, Marchesi F, Marino M, et al. Brain stereotactic biopsy flow cytometry for central nervous system lymphoma characterization: advantages and pitfalls. J Exp Clin Cancer Res. 2016 Aug 27;35(1):128. PubMed PMID: 27567676. Pubmed Central PMCID: PMC5002320. Epub 2016/08/29.
15. Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, Cistaro A, Soffietti R, Ruda R. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. Biomed Res Int. 2018;2018:3606970. PubMed PMID: 30035121. Pubmed Central PMCID: PMC6033255. Epub 2018/07/24.
16. Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. J Neurooncol. 1997 Mar;32(1):63-9. PubMed PMID: 9049864. Epub 1997/03/01.
17. Malone H, Yang J, Hershman DL, Wright JD, Bruce JN, Neugut AI. Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors. World Neurosurg. 2015 Oct;84(4):1084-9. PubMed PMID: 26008141. Epub 2015/05/27.
18. Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. Acta Neurochir (Wien). 2005 Jun;147(6):627-31; discussion 31. PubMed PMID: 15821863. Epub 2005/04/12.
19. Chen CC, Hsu PW, Erich Wu TW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, et al. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Dec;111(10):835-9. PubMed PMID: 19765887. Epub 2009/09/22.
20. Shakal AA, Mokbel EA. Hemorrhage after stereotactic biopsy from intra-axial brain lesions: incidence and avoidance. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2014 May;75(3):177-82. PubMed PMID: 23526202. Epub 2013/03/26.
21. Farahmand D, Keil F, Gohring M, Dinc N, Seifert V, Marquardt G, et al. Prognostic risk factors for postoperative hemorrhage in stereotactic biopsies of lesions in the basal ganglia. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Nov;174:180-4. PubMed PMID: 30261475. Epub 2018/09/28.

Adress for correspondence: İlkay Işıkay, Hacettepe Üniversitesi Nöroşirürji A.b.d. Sıhhiye 06100 Ankara – Türkiye
e-mail: isikay@hacettepe.edu.tr
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Does The Type Of Nephrectomy Affect Oncologic Outcomes İn Pathological Stage pTt1 Renal Cell Carcinoma With High Fuhrman Grade?

Yüksek Fuhrman Dereceli Patolojik pT1 Evre Renal Hücreli Karsinomda Nefrektomi Şekli Onkolojik Sonuçları Etkiler Mi?

İsmail Selvi[1], Erdem Öztürk[2]

[1]Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Karabük, Türkiye
[2]SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 05.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.82787

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Klinik evre I renal hücreli karsinom(RHK) olgularında, günümüzde öncelikli olarak önerilen cerrahi teknik parsiyel nefrektomidir (PN). Ancak tümöre ait olumsuz patolojik özellikler varlığında, daha kötü bir prognoz gözlenebilmektedir. Çalışmadaki amacımız, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli(derece 3-4) pT1 evre RHK gelen olgularda, cerrahi teknik olarak parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) uygulanmış olmasının, postoperatif dönemde lokal nüks, uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2009-Temmuz 2016 tarihleri arasında, PN veRN yapılan hastalar içerisinden, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli pT1 evre RHK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, histolojik tümör tipi, tümörün Fuhrman derecesi, nefrektomi sonrası sağkalım, lokal nüks ve metastaz verileri kaydedilerek, hastalar RN (Grup I) ve PN(Grup II) uygulananlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 57.67±10.23 olup,ortanca 57(6-102) aylık takip süresi boyunca 6(%9.1) hastada lokal nüks, 8(%12.1) hastada uzak metastaz, 8(%12.1) hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir.PN grubunda daha yüksek lokal nüks oranı (%11.1, p=0.532),uzak metastaz oranı (%18.9, p=0.630) ve kansere özgü sağkalım süresi (94.16 ay, p=0.560) saptanırken; öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 ay, p=0.433) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 ay, p=0.617) daha düşük bulundu. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Çok değişkenli analizde, hipertansiyon lokal nüksü; Fuhrman derece 4, kadın cinsiyet, VKI>27 olması uzak metastazı; tahmini glomerüler filtrasyon hızı<90 olması ise kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yüksek Fuhrman dereceli pT1 evre RHK olgularında cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanmış olmasının, izlemde onkolojik sonuçları anlamlı olarak değiştirmediğini saptadık. Bu nedenle tümör boyutu ve lokalizasyonu uygun olan olgularda, nefron koruyucu teknik olan PN'yi kullanmak daha uygun gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Onkolojik sonuçlar, parsiyel nefrektomi, renal hücreli karsinom, T1 evre, Yüksek Fuhrman derecesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In clinical stage I renal cell carcinoma (RCC), partial nephrectomy (PN) is actual recommended surgical technique. However, poor pathological tumor features have more negative prognosis. We aimed to evaluate the effects of performing partial or radical nephrectomy(RN) on local recurrence, distant metastasis and cancer-specific survival in stage pT1 RCC with high Fuhrman grade.

METHODS: Data of patients who underwent PN or RN due to pathological stage pT1 RCC with high Fuhrman grade, between January 2009 and July 2016 were retrospectively evaluated. 66 of them whose datas were fully accessible, were included to study. Demographic datas, histological tumor types, Fuhrman grading, local

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

recurrence, distant metastasis and survival rates after nephrectomy were recorded. The patients were divided into two groups as RN (Group I) and PN (Group II).
RESULTS: Mean age of patients was 57.67±10.23. Among them, 6(9.1%) patients had local recurrence, 8(12.1%) had distant metastasis and 8(12.1%) had cancer related death. Group II had higher local recurrence rate (11.1%, p=0.532), distant metastasis rate (18.9%, p=0.630), cancer-specific survival (94.16 months, p=0.560); lower predicted recurrence-free survival (89.46 months, p=0.433) and metastasis-free survival (84.94 months, p=0.617). But there were no significantly difference. In multivariate analysis, hypertension for local recurrence; Fuhrman grade 4, female gender, BMI>27 for distant metastasis, and estimated glomerular filtration rate<90 for cancer-specific survival were independent predictive factors.
DISCUSSION and CONCLUSION: We found that PN or RN did not significantly alter the oncologic outcomes in follow-up of patients with high Fuhrman grade, stage pT1 RCC. For this reason, it is more appropriate to use nephron sparing technique.
Keywords: High Fuhrman grade, oncologic outcomes, partial nephrectomy, renal cell carcinoma, T1 stage

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomun (RHK), günümüzde rastlantısal olarak saptanma sıklığı görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sonucu giderek artmaktadır (1). Çoğunlukla küçük boyutta, lokalize evrede (evre I-II) saptanan RHK, tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmakta olup, altıncı ve yedinci dekatta görülme oranı daha fazladır (2). Özellikle lokalize evre tümörlerde nefrektomi çoğu kez küratif tedaviyi sağlasa da, uzun dönem takiplerde lokal nüks veya uzak metastaz gelişme oranlarının % 20-40 olduğu bilinmektedir (3).
Son yıllarda nefron koruyucu yaklaşımın postoperatif dönemde hem kardiyovasküler hem de genel sağkalım açısından öneminin anlaşılması sonucu, özellikle klinik evre I tümörlerde parsiyel nefrektomi (PN) tekniği giderek popüler hale gelmiştir. Parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) kararını vermede en önemli yol gösterici bulgu tümör çapı ve konfigürasyonudur (4). Bu evrede PN'nin hem fonksiyonel nefron yapısını koruduğu hem de RN olgularıyla benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğu bilinse de, literatürde yüksek Fuhrman derecesine sahip pT1 evre olgularda iki cerrahi yöntemin onkolojik sonuçlarını birbiriyle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır (5). Çalışmamızda patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli (derece 3-4) pT1 evre RHK gelen olgularda, cerrahi teknik olarak PN veya RN uygulanmış olmasının, postoperatif dönemde lokal nüks,uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde Ocak 2009-Temmuz 2016 tarihleri arasında, klinik evre I RHK tanısıyla parsiyel veya radikal nefrektomi yapılan, patolojik tanısı yüksek Fuhrman dereceli (derece 3 ve 4), pT1 evre RHK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 66 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sigara kullanma durumu, diyabet, hipertansiyon varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), histolojik tümör tipi, tümörün Fuhrman derecesi, nekroz varlığı, sarkomatoid komponent varlığı, tümör tarafı, lokalizasyonu, boyutu, operasyon şekli, nefrektomi sonrası takip süresi, lokal nüks, metastaz ve sağkalım oranları kaydedildi. Preoperatif kreatinin, cinsiyet yaş ve ırk faktörlerini kullanarak, kısa Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı. RN uygulanan 30 hasta Grup I, PN uygulanan 36 hasta Grup II olarak isimlendirilerek, hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Gruplar onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Cerrahi Yöntem

RN, böbreğin mevcut tümöral kitle ile birlikte, etraf organ ve dokulardan serbestlendikten sonra renal arter, ven ve varsa aksesuar dalları da bağlanarak Gerota fasiası ile birlikte çıkarılmasıdır. PN ise, tümörün yerleştiği böbrek polüne ait segmental damarların bulunarak bağlanmasının ardından veya ana renal arterde gecici bir klempleme işlemi ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra, tümör etrafında en fazla 5 mm'lik sağlam parankim dokusunu da içerecek şekilde enükleasyon veya rezeksiyon ile tümörlü yapının

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

çıkarılması ve kalan sağlam böbrek parankiminin korunmasıdır. Her iki cerrahi yöntem de günümüzde açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımlarla yapılmakla birlikte, çalışmaya dahil ettiğimiz 66 hastada belirtilen tarihlerde tüm cerrahiler açık yaklaşımla yapılmıştır.

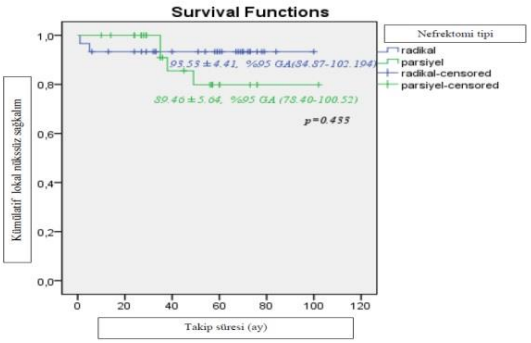
İstatistiksel Analiz

İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi; sürekli değişkenler için Independent sample t test veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier, buna etkili olan değişkenleri belirlemede Cox regresyon analizi kullanıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

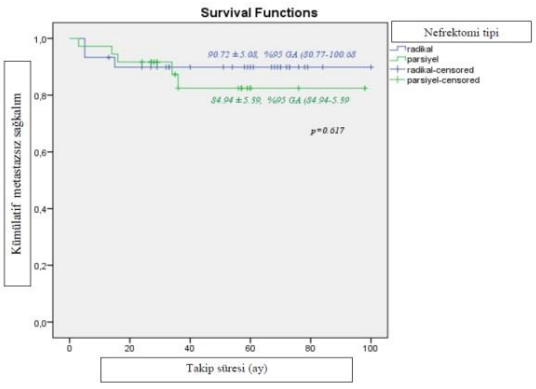
Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın ortalama yaşı 57.67±10.23 olup, hastaların 44 (%66.7)'ü erkek, 22 (%33.3)'si kadındı. Ortanca 57 (6-102) aylık takip süresi boyunca 6 (%9.1) hastada lokal nüks, 8 (%12.1) hastada uzak metastaz, 8 (%12.1) hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Uzak metastazlar 4 hastada akciğere, 2 hastada kemiğe, 2 hastada karaciğere olmuştur. Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

PN grubunda daha yüksek lokal nüks oranı (%11.1 vs. %6.6, p=0.532) ve uzak metastaz oranı (%18.9 vs. %10, p=0.630) gözlenmekle beraber, anlamlı bir farklılık saptanmadı. PN grubunda öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 vs. 93.53 ay, p=0.433) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 vs. 90.72 ay, p=0.617) daha düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1 ve 2). Öngörülen kansere özgü sağkalım süresi ise, PN grubunda daha fazla bulunsa da (94.16 vs. 88.43 ay, p=0.560) iki grup arasında yine anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil 3).



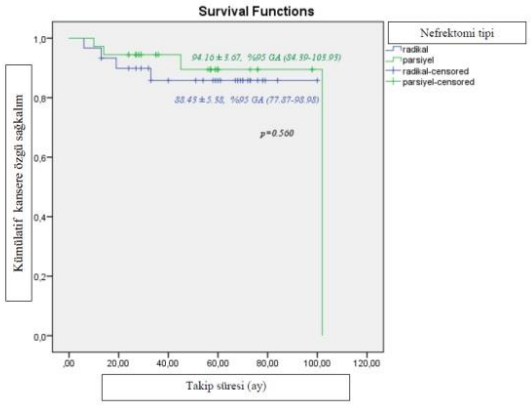
Şekil 1: İki grup için öngörülen nükssüz sağkalım süreleri

Tek değişkenli analizde, eGFR ve hipertansiyon varlığının hem lokal nüks, hem uzak metastaz gelişimi ve hem de kansere özgü sağkalımı öngören bağımsız prediktif faktörler olduğu bulunurken; Fuhrman derece 4 varlığı derece 3'e göre uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalımı daha anlamlı olarak etkilemektedir. Çok değişkenli analizde ise, hipertansiyon lokal nüksü; Fuhrman derece 4, kadın cinsiyet, VKI>27 olması uzak metastazı; eGFR<90 olması ise kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı (Tablo 2). Bu bulgulara göre cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanması onkolojik sonuçları anlamlı olarak etkileyen bir faktör değildir.



Şekil 2: İki grup için öngörülen metastazsız sağkalım süreleri

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Şekil 3: İki grup için öngörülen kansere özgü sağkalım süreleri

Tablo 1: Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları

Parametreler	**Grup I (n:30)**	**Grup II (n:36)**	**Toplam (n:66)**	**p değeri**
Yaş, ortalama±standart sapma	59.40±10.0	56.22±10.16	57.67±10.23	† 0.211
Cinsiyet (n,%) erkek kadın	 19(63.3) 11(36.7)	 25(69.4) 11(30.6)	 44(66.7) 22(33.3)	‡ 0.600
VKI (kg/m^2) (median, 25.-75. persentil)	24.45 (23.57-27.72)	25.05 (23.50-27.87)	24.6 (23.50-27.82)	§ 0.752
Sigara içme evet hayır	 14(46.7) 16(53.3)	 19 (52.8) 17 (47.2)	 33 (50) 33 (50)	‡ 0.621
Hipertansiyon var yok	 12(40) 18(60)	 11 (30.5) 25 (69.5)	 23(34.8) 43(65.2)	‡ 0.423
Diyabet var yok	 7(23.3) 23(76.7)	 12(33.3) 24(66.7)	 19 (28.8) 47 (71.2)	‡ 0.372
Tümör tarafı sağ sol	 18(60) 12(40)	 16 (44.4) 20(55.6)	 34 (51.5) 32 (48.5)	‡ 0.208
Tümör lokalizasyonu üst pol orta pol alt pol hiler	 8(26.7) 5(16.7) 7(23.3) 10(33.3)	 13(36.1) 8(22.2) 11(30.6) 4(11.1)	 21(31.8) 13(19.7) 18(27.3) 14(21.2)	‡ 0.184
Patolojik tümör boyutu(cm) (median, 25.-75. persentil)	5.50 (4.87-6.50)	3.10 (2.50-4.00)	4.20 (3.00-5.50)	§ <0.001 *
Histolojik alt tip (n,%) Şeffaf hücreli Papiller Kromofob Diğer	 23 (76.6) 3(10) 2(6.7) 2(6.7)	 20 (55.5) 10(27.8) 1(2.8) 5(13.9)	 43(65.1) 13(19.7) 3(4.6) 7(10.6)	‡ 0.116
Fuhrmann derece (n,%) 3 4	 26(86.7) 4(13.3)	 31 (86.1) 5 (13.9)	 57 (86.3) 9 (13.7)	‡ 0.948
Patolojik evre (n,%) T1a T1b	 4(13.3) 26(86.7)	 27 (75) 9(25)	 31(46.9) 35(53.1)	‡ <0.001 *

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Nekroz varlığı (n,%) var yok	 11(36.7) 19(63.3)	 15 (41.7) 21 (58.3)	 30 (45.5) 36 (54.5)	‡ 0.679
Sarkomatoid komponent varlığı (n,%) var yok	 8(26.7) 22(73.3)	 15(41.7) 21(58.3)	 23(34.8) 43(65.2)	‡ 0.203
eGFR, ortalama±standart sapma	86.39±17.99	86.07±14.53	86.21±16.07	† 0.937
Takip süreleri, median (min-max) ay	59.5 (6-100)	50.5 (10-102)	57 (6-102)	§ 0.221
Lokal nüks oranı (n,%)	2(6.6)	4(11.1)	6 (9.1)	‡ 0.532
Uzak metastaz oranı (n,%)	3 (10)	5(18.9)	8 (12.1)	‡ 0.630
Kansere özgü sağkalım oranı (%)	86.7	88.9	87.9	‡ 0.783

† Independent sample t test ‡ Ki-kare § Mann-Whitney U
* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark var)

Tablo 2: Lokal nüks gelişimi, uzak metastaz gelişimi ve kansere özgü sağkalımı öngören faktörler

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Lokal Nüks Gelişimi		Alt	Üst			Alt	Üst	
eGFR<90	0,906	0,828	0,991	***0.031***				
Hipertansiyon	1,079	1,029	1,131	***0.002***	1,126	1,037	1,222	***0.005***

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Metastaz Gelişimi		Alt	Üst			Alt	Üst	
Fuhrman derecesi 4	7,404	1,850	29,638	***0.005***	10,537	2,241	49,541	***0.003***
Nekroz varlığı	4,730	0,954	23,451	***0.047***				
Sarkomatoid komponent	6,021	1,213	29,896	***0.028***				
Kadın cinsiyet	5,703	1,146	28,375	***0.033***	7,434	1,129	48,948	***0.037***
Diyabet varlığı	4,489	1,072	18,796	***0.040***				
VKI>27	1,747	1,282	2,381	***<0.001***	1,747	1,282	2,381	***<0.001***
Hipertansiyon	1,079	1,029	1,131	***0.002***				
eGFR<90	0,903	0,835	0,976	***0.010***				

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
Kansere Özgü Sağkalım		Alt	Üst			Alt	Üst	
Fuhrman derecesi 4	4,992	1,114	22,371	***0.036***				
eGFR<90	0,896	0,822	0,977	***0.013***	0,896	0,822	0,977	***0,002***
Hipertansiyon	1,068	1,015	1,124	***0.012***				

Cox Regresyon Analizi

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

TARTIŞMA

RHK'da prognozu etkileyen etkenler arasında tümöre ait anatomik ve histolojik faktörler (tümör-nod-metastaz (TNM) evresi, Fuhrman derecesi, histolojik tümör tipi, tümör boyutu, nekroz varlığı, sarkomatoid komponent varlığı vs.) ve hastaya ait faktörler (genel sağlık durumu, semptomlar, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, moleküler faktörler) bulunmaktadır. Bunlar arasında patolojik TNM evresi en önemli etken olarak belirtilmiş olup (6), patolojik evre T1a ve T1b için bildirilen 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %90-95 ve %80-85'tir (7).

Patolojik T evresine bakılmaksızın sadece Fuhrman derecesi incelendiğinde, derece I, II, III, IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %64, %34, %31 ve %10 olarak bildirilmiştir. Bu derecelemenin lokalize T1-T2 hastalıkta da önemini koruyan prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir (8). Çok merkezli 5009 hastalık bir seride, median 105 aylık izlemde, nefrektomiden 5 yıl sonra lokal nüks görülme oranları T1a ve T1b için sırasıyla %17.1 ve %23.9 olarak gözlenirken, bu nükslerin çoğu Fuhrman derece 3-4 olgularda saptanmıştır (9).

Klinik T1 evre RHK'larda son yıllarda nefron koruyucu yaklaşımlar popüler hale gelmiştir. Ancak T1 evredeki hangi olguların PN'ye daha uygun olabileceği hususunda araştırmalar devam etmektedir. Bu konuda en önemli yol gösterici bulgu tümör çapı ve konfigürasyonudur. Bu amaçla geliştirilmiş olan nomogramlardan günümüzde en yaygın olarak kullanılanı RENAL nefrometri skorudur (RNS). Tümör çapı, tümörün ekzofitik / endofitik oluşu, tümörün toplama sistemine veya sinüse yakınlığı, anterior / posterior yerleşimi, polar hatlara göre lokasyonu ve hiler yerleşimli tümörün ana böbrek arterine veya venine olan yakınlığı göz önüne alınarak yapılan RNS' na göre 4-6, 7-9, 10-12 arası değerler sırasıyla düşük, orta ve yüksek riskli grup olarak yorumlanmaktadır (4). Yüksek riskli gruptaki T1 evre tümörde cerrahi esnasında kanama, inkomplet enükleasyon, cerrahi sınır pozitifliği riski, postoperatif takipte lokal nüks gelişme oranının daha fazla olabileceği öngörülmekte ve bu olgularda RN tercihi daha çok öne çıkmaktadır (10).

RHK olgularında PN kararını vermede RNS'nin kullanım yaygınlığı 2007 öncesinde %36 düzeyinde iken, bu oran 2010-2012 yılları arasında %73'e kadar çıkmıştır. Bu süreçte tümör boyutu ve anatomik lokalizasyonun patolojik evre up-staging ve onkolojik sağkalım sonuçları açısından önemi daha iyi anlaşıldığından, orta ve yüksek RNS'ye sahip hastalara uygulanan PN oranlarında giderek bir azalma gözlenmiştir (11).

Klinik T1 evre RHK'da PN yapılan 830 olgunun (pT1, pT2, pT3 oranları sırasıyla %86.8, %1.6, %11.6) takibinde, yüksek pT evresi, yüksek Fuhrman derecesi, pozitif cerrahi sınır varlığı ve yüksek RNS'nin lokal nüks oranlarını artırarak hastalıksız sağkalımı anlamlı olarak azalttığı; pT evresi ve Fuhrman derecesinin metastaz gelişimi açısından bağımsız prediktif faktör olduğu gözlendi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %91 ve %94 saptanırken; lokal nüks gelişimine kadar geçen median süre 13 ay, metastaza kadar geçen median süre 22 ay olarak gözlendi (12).

Robotik PN yapılan klinik T1 evredeki 1096 RHK hastasının incelendiği başka bir çalışmada, yüksek RNS (özellikle de artan tümör çapı ve hiler lokalizasyon) patolojik evre up-staging açısından anlamlı bulundu. Daha kötü tümör karakteristiklerini içeren pT3a evre hastaların iki yıllık izleminde nükssüz sağkalım oranı %91.8 iken, pT1-pT2 için %99.2 bulundu (13). pT3a evre 43 hastadan takiplerinde lokal nüks görülen iki hastanın da yüksek Fuhrman derecesine (derece 3) sahip olduğu saptandı.

Mouracade ve ark. 1042 olguluk serilerinde, klinik T1 evre RHK nedeniyle PN yapılan hastaların %10.8 'inde pT3a evreye up-staging saptadılar. Yüksek RNS, yüksek Fuhrman derecesi ve erkek cinsiyette olmak pT3a evresine up-staging'i artıran faktörler olarak gösterildi. pT3a evre hastalarda pT1 evre ile kıyaslandığında, nükssüz sağkalım oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlendi (%78.5 vs. %94.6) (14).

Brookman ve ark. nın 5009 hastalık çok merkezli çalışmasında, RHK olgularında nükslerin yaklaşık %10-20'sinin, nefrektomi sonrası 5 yıldan daha uzun sürede geliştiği gözlenmiştir. 105 aylık takipte geç nüksü

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

öngören bağımsız risk faktörleri; lenfovasküler invazyon, yüksek (3-4) Fuhrman derecesi, patolojik evrenin >T1 olmasıdır. Nükslerin %40'ı T1 evrede saptanmış olup yüksek Fuhrman derecesinde daha fazladır. Uzak nüks oranları, RN yapılan grupta PN'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Kansere bağlı mortaliteyi öngören faktörler arasında ise, bu üç faktöre ek olarak artan yaş ve kadın cinsiyette olmak gösterilmiştir (9).

Böbrek biyopsisi sonucu yüksek (3-4) Fuhrman derecesi saptanan, non-metastatik evredeki 76 olgunun 35'ine PN, 41'ine RN uygulanan güncel bir çalışmada, PN uygulanan olgularda daha fazla oranda hastalıksız sağkalım ve kansere özgü sağkalım olduğu gözlenmiştir. Her ne kadar yüksek Fuhrman derecesinin onkolojik sonuçları kötüleştirdiği bilinse de, bu hastalarda dahi uygulanacak PN'nin gözlenebilecek lokal nüks ve kansere bağlı mortalite oranlarını artırmadığı gösterilmiştir (5). Ancak bu çalışmada pT1 evre olgulara ait alt grup analizi yapılmadan, non-metastatik T1-T4 evredeki tüm hastalar incelenmiştir. Ayrıca günümüzde bazı özel endikasyonlar haricinde RHK'da böbrek biyopsisi rutin önerilen bir yöntem olmayıp, görüntüleme bulgularına göre yapılan klinik evrelemeye göre nefrektomi kararı verilmektedir.

Çalışmamızda yüksek Fuhrman derecesine sahip pT1a ve pT1b hastalarda median 64 (6-102) aylık izlemde gözlenen lokal nüks oranları sırasıyla %9.67 ve %8.57, uzak metastaz oranları %6.45 ve %17.14, kansere özgü sağkalım oranları %93.55 ve %82.86 olup onkolojik sonuçlarımız mevcut literatür verileriyle uyumludur. Tüm pT1 evre hastalar incelendiğinde, PN uygulanmış grupta lokal nüks oranı (%11.1) ve uzak metastaz oranı (%18.9) RN uygulananlardan daha yüksek olsa da anlamlı bir fark gözleyemedik. Yine PN grubunda öngörülen nükssüz sağkalım süresi (89.46 ay) ve metastazsız sağkalım süresi (84.94 ay) daha düşük, kansere özgü sağkalım süresi (94.16 ay) daha fazla olmakla beraber, iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Literatür incelendiğinde, RN uygulanmış hastalarda Brookman ve ark. lokal nüks oranını, Goldberg ve ark. ise lokal nüks ve kansere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak daha fazla saptamış olsalar da bu çalışmalarda hastaların tamamı pT1 evre değildi (5,9). Olgular klinik evre I RHK nedeniyle opere edilmiş olup patoloji sonucuna göre pT2, pT3 ve pT4 evreye up-grading olan hastaları da içermekteydi. Bu nedenle mevcut çalışmamızın diğer çalışmalardan ayrılan yanı, pT1 evre, yüksek Fuhrman dereceli RHK olgularında RN ve PN sonrası izlem sonuçlarının incelenmesidir.

PN'de korunan nefron miktarının daha fazla olmasının ileriki yıllarda kronik böbrek hastalığına (KBH) gidişi azaltacağı bilinmektedir. Üçüncü derece KBH olarak kabul edilen eGFR 45-60ml/dk/1.73 m^2 değeri, RN sonrası olguların %65'inde, PN sonrası %20'inde görülmektedir. Dördüncü ve beşinci derece KBH (eGFR<45ml/dk/1.73 m^2) gözlenme oranı ise RN sonrası %36, PN sonrası %5'tir (15). Nefrektomi sonrası eGFR'de oluşan azalma kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranlarında artışa, genel sağkalımda azalmaya yol açabilmektedir (16,17). Ahmedov ve ark. preoperatif hesaplanan eGFR değeri daha düşük hastalarda, nükssüz sağkalımın ve kansere özgü sağkalımın olumsuz olarak etkilendiğini göstermiştir (18). Çalışmamızda hastaların hepsinde preoperatif eGFR>60ml/dk/1.73 m^2 olup, iki grup arasında ortalama eGFR değerleri (86.39±17.99 vs. 86.07±14.53) açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak tek değişkenli analizde, preoperatif eGFR düzeyinin<90 olmasının lokal nüks ve metastaz görülme oranlarını etkilediğini gözlerken; tek ve çok değişkenli analizlerde, eGFR<90 olmasının kansere özgü sağkalım açısından bağımsız prediktif faktör olduğunu saptadık.

Çalışmamızda nefrektomi patolojisi pT1 evre RHK olan yüksek Fuhrman dereceli hastalarda cerrahi yöntem olarak PN veya RN uygulanmasının onkolojik sonuçları anlamlı olarak etkilemediğini, bu özel alt grupta asıl önemli etkenlerin hipertansiyon varlığı ve eGFR olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, düşük hasta popülasyonu içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, izlem sonuçlarının tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir.

Sonuç olarak pT1 evre RHK olgularında, yüksek Fuhrman derecesi sağkalım sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediğinden, rutin olarak nefrektomi

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

öncesi biyopsi yapıp çıkacak Fuhrman derecesine göre PN veya RN kararı vermek çok gerekli gözükmemektedir. Bu nedenle güncel uygulamalarla da uyumlu olarak, biyopsi yapmak yerine, tümör boyutu ve lokalizasyonu uygun olan hastalarda nefron koruyucu PN uygulamasına öncelik vermenin daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Yine de çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun izlem sonuçlarının olduğu başka çalışmalarla, sonuçların desteklenmesi ve konunun aydınlatılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Rendon RA, Kapoor A, Breau R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. Can Urol Assoc J 2014;8:398-412.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-2358.
3. Rodriguez-Covarrubias F, Gomez-Alvarado MO, Sotomayor M, et al. Time to Recurrence after Nephrectomy as a Predictor of Cancer-Specific Survival in Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Urol Int. 2011; 86: 47-52.
4. Tobert CM, Kahnoski RJ, Thompson DE et al.RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon's use of nephron-sparing surgery.Urology. 2012;80(1):157-61.
5. Goldberg H, Chandrasekar T, Klaassen Z et al. Does Partial Nephrectomy for Biopsy Proven Fuhrman Grade 3/4 Renal Cell Carcinoma Confer Worse Outcomes Compared to Radical Nephrectomy? J Urol Supp 2018;199(4):e631.
6. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2018 update. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
7. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. J Urol 2004; 172:2167-2171.
8. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6:655-663.
9. Brookman-May S, May M, Shariat SF et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project).Eur Urol. 2013;64(3):472-7.
10. Boylu U, Güzel R, Turan T et al. Predictive value of R.E.N.A.L. nephrometry score in robotic assisted partial nephrectomy. Turkish Journal of Urology 2011;37(2):81-85.
11. Lane BR, Golan S, Eggener S et al.Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates.J Urol. 2013;189(6):2047-53.
12. Mouracade P, Kara O, Maurice MJ et al. Patterns and Predictors of Recurrence after Partial Nephrectomy for Kidney Tumors. J Urol 2017;197(6):1403-1409.
13. Gorin MA, Ball MW, Pierorazio PM et al. Outcomes and predictors of clinical T1 to pathological T3a tumor up-staging after robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. J Urol. 2013;190(5):1907-11.
14. Mouracade P, Kara O, Dagenais J et al. Perioperative morbidity, oncological outcomes and predictors of pT3a upstaging for patients undergoing partial nephrectomy. World J Urol. 2017;35(9):1425-1433.
15. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. Urol Clin North Am 2008; 35:635-643.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296.
17. Kambara T, Tanimoto R, Araki M, et al.Renal Function after Nephrectomy Influences the Risk of Cardiovascular Events.Acta Med Okayama. 2018;72(3):241-247.
18. Ahmedov V, Kızılay F, Cüreklibatır İ.Prognostic Significance of Body Mass Index and Other Tumor and Patient Characteristics in Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma. Urol J. 2018;15(3):96-103.

Adress for correspondence: İsmail Selvi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 78200, Karabük, Türkiye
e-mail: ismselvi33@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Are the erythrocyte distribution width, mean erythrocyte volume and neutrophil/lymphocye ratio predictive values in the evaluation the response of treatment in locally advanced non small cell lung cancer?

Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomunda tedavi yanıtı değerlendirmede eritrosit dağılım genişliği, ortalama eritrosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oradnı prediktif değerler midir?

Tolga Köşeci[1], Ömer Kaya[2], Veysel Haksöyler[3], Ali Murat Sedef[4]

[1]Hatay Devlet Hastanesi, Tıbbı Onkoloji Bölümü, Hatay, Türkiye
[2]Ceyhan Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adana, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
[4]Tarsus Medikal Park Hastanesi, Tıbbı Onkoloji Bölümü, Mersin, Mersin, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.27879

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı almış olan hastalarda tedavi sonrası tümör boyutu yanıtını değerlendirmede ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve nötrofil/lenfosit oranının prediktif bir değer olup olamayacağını araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Lokal ileri (Evre III) küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı olan ve kemoradyoterapi tedavisi almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan, nötrofil, lenfosit, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği verileri değerlendirildi. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası pozitron emisyon tomografi (PET-BT) raporlarında belirtilen primer tümör boyutları ve bu lezyonların suv-max değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 61 olup (dağılım 43-78) 38 hasta erkek, 1 hasta kadındı. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22, stabil yanıtı olan 17 idi. Yirmi bir hasta skuamöz hücreli karsinom (%53.8), 18 hasta (%46.2) ise adenokarsinom tanısı almıştı. Cut-off değerleri nötrofil/lenfosit oranı için 2,99, eritrosit dağılım genişliği için 14,65, ortalama trombosit hacmi için 9,5 olarak saptandı. Her üç parameter için bakılan cut-off değerler istatiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu nedeni ile kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede bakılan parametreler içerisinde prediktif bir değer elde edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu, kemoradyoterapi, ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil / lenfosit oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: We investigated whether the mean platelet volume, erythrocyte distribution width and neutrophil / lymphocyte ratio can be a predictive values for the evaluation of tumor size response after treatment in patients with local advanced non-small cell lung carcinoma.

METHODS: The data of 39 patients with local advanced (stage III) non-small cell lung carcinoma who had received chemoradiotherapy treatment were retrospectively reviewed., Neutrophil, lymphocyte, mean erythrocyte volume, erythrocyte distribution width datas which noted before and after treatment were evaluated. In addition, pre and post-treatment the primary tumor size and the suv-max values of these lesions were recorded which is noted in positron emission tomography (PET-CT) reports

RESULTS: The mean age of the patients was 61 (range 43-78), 38 patients were male and 1 were female. The number of patients with partial response to treatment was 22 and with stable response was 17. Twenty-one patients had squamous cell carcinoma (53.8%) and 18 (46.2%) had adenocarcinoma. Cut-off values were 2.99 for neutrophil / lymphocyte ratio, 14.65 for erythrocyte distribution width and 9.5 for mean platelet volume. The cut-off values for each of the three parameters were not statistically significant

DISCUSSION AND CONCLUSION: In patients who received chemoradiotherapy treatment for local advanced lung carcinoma, a predictive value could not be obtained within the parameters evaluated in response of treatment.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Keywords: Local advanced non-small cell lung carcinoma, chemoradiotherapy, mean platelet volume, erythrocyte distribution width, neutrophil / lymphocyte ratio

GİRİŞ

Küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80'nini oluşturmaktadır ve tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebidir (1). Kemoradyoterapi (KRT) tedavisi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavi ajanlarına rağmen prognoz hala kötü olmakla birlikte 5 yıllık survey %15 den az olarak saptanmaktadır (2). Lokal ileri KHDAK tedavisinde standart yaklaşım KRT tedavisidir. Eritrosit dağılım genişliği (EDG), tam kan sayımında bakılan ve eritrositlerdeki boyut farklılığını gösteren bir parametredir (3). Erken evre KHDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda EDG değerlerinin hastane morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (4). Ortalama trombosit hacmi (OTH), platelet volum indeksini gösteren bir parameter olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). İnflamasyonun tümör genezisi ve progresyonunda önemli bir rol aldığı, ayrıca sistemik tedavilere yanıtı etkilediği gösterilmiştir (7). Lenfositlerin ise kanser hücrelerinin baskılanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (8). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) rutin pratikte kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olup solid tümörlerde prognoz ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (9-10). Biz de bu çalışmada lokal ileri hastalık nedeni ile KRT tedavisi almış olan ve yanıtı olan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede EDG, NLO ve OTH prediktif olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Ocak 2016-Haziran 2018 yılları arasında Hatay Devlet Hastanesi Tıbbı Onkoloji kliniğine başvuran histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış olan hastalar alındı. Hastaların evrelemesinde TNM (tumor-node-metastasis) sınıflama sistemi kullanıldı ve bu sınıflama sistemine göre evre III hastalığı olan hastalar alındı. Hastaların tedavi öncesi evrelemesinde ve tedavi bitiminden sonra yanıt değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografi (PET-BT) kullanıldı. Hastalara evre III hastalıkları nedeni ile definitif KRT tedavisi uygulandı. PET-BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt veren 39 hasta çalışmaya alındı. Her bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasında çekilen PET-BT dönemindeki hemogram parametresinde yer alan nötrofil, lenfosit, OTH ve EDG parametreleri kaydedildi. Hastalar tedavi sonrasında RECIST1.1 kriterine göre yanıt açısından değerlendirildi.

İstatiksel analiz:

Tüm sonuçlar sürekli değişkenler için kategorik değerler veya ortalama ve medyan oran olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki klinik ve istatistiksel anlamlı korelasyon, Spearman'ın sıra korelasyon testi, rs (spearman korelasyon katsayısı) ve p değeri ile hesaplandı. Tahminler için Düzeltilmiş Risk Oranı (HR) ve %95 güven aralığı (% 95 CI) kullanıldı. EDG, OTH, NLO cut-off değerleri belirlemek için Roc analizi yapıldı. Tüm istatistikler SPSS 17.0 versiyon kullanılarak analiz edildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri tablo 1 de yer almaktadır. Ortalama hasta yaşı 61 idi (minimum: 43, maximum78). Hastaların 38'i (%97,4) erkek, 1 hasta (%2,6) kadın idi. Hastaların hepsinin evre III hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların hepsine definitif KRT tedavisi uygulandı. Primer tümör boyutu medyan 63 mm idi (39-120mm). Histopatolojik sınıflamada 21 hasta skuamöz hücreli karsinom (%53.8), 18 hasta (%46.2) ise adenokarsinom ile uyumlu idi. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22 (%56.4), stabil yanıtı olan hasta sayısı 17 (%43.6) idi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) için cut-off değer 2,99 olarak saptandı. 18 hastanın (%46,2) NLR oranı <2,99 iken 21 hastanın (%53,8) ise >2,99 idi. EDG için cut-off değer 14,65 ve hastaların 19'unda (%48,7) <14,65, 20 (%51,3) hastada ise >14,65 olarak saptandı. OTH için cut-off değer 9,5 olarak saptandı. 17 hasta (%43,6) <9.5 iken 22 hastada (%56,4) >9,5 olarak saptandı. Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada EDG değeri

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

<14.65, 12 hastada >14.65 idi. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 9'unda <14.65, 8'inde >14.65 saptandı. EDG için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0,64).

Tablo 1. Hasta özellikleri

ÖZELLİKLER	**n (%)**
Ortalama yaş	61 (39-83)
Cinsiyet Erkek Kadın	 38 (97.4) 1 (2.6)
Histoloji Skuamöz hücreli karsinom Adenokarsinom	 21 (53.8) 18 (46.2)
Primer tümör boyutu	63 mm (35-120 mm)
Primer tümör SUV max Tedavi öncesi Tedavi sonrası	 19, 13 8, 49
Yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık	 22 (56,4) 17 (43,6)
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) RDW<14.5 RDW>14.5	 19 (48.7) 20 (51.3)
Ortalama trombosit hacmi(MPV) MPV<9.5 MPV>9.5	 17 (43.6) 22 (56.4)
Nötrofil lenfosit oranı(NLO) NLO<2.9 NLO>2.9	 18 (46.2) 21 (53.8)

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 7 hastada OTH değeri <9.5 iken, 15 hastada >9.5 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 10 hastada <9.5, 7 hastada> 9.5 idi. MPV için bu cut-off değeri tedaviye yanıtı tümör boyutu yanıtı değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı değildi (p: 0.09).

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada NLO değeri <2.99 ve 12 hastada >2.99 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 8'inde <2.99 iken, 9'unda >2.99 saptandı. NLO için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtı değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0.92)

TARTIŞMA

KHDAK akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80 nini oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda prognostik açıdan prediktif parametreleri ele alan çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek prediktif parametreler ile ilgili çok fazla yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

EDG, etkilenmiş eritropoezi anormal eritrosit yaşam süresini göstermektedir. EDG birçok hastalık tanısında negative prediktif değeri olduğu bilinmekle birlikte, kardiyovaküler ve trombotik hastalıklar gibi benign durumlarda prognozu değerlendirmede de kullanıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

EDG'nin birçok solid tümörde prognostik ve diagnostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak özefagus kanserinde prognostik önemi olduğunu gösteren yapılmış beş çalışma bulunmaktadır (12-14). Ayrıca diğer solid tümörler ve hematolojik malignensilerde de yapılmış çalışmaları bulunmaktadır.

Richard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda EDG nin hastanedeki morbidite ve mortalite oranları için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ise EDG için belirlenen cut-off değerin tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir parameter olamayacağı gösterildi.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda platelet aktivasyonunun metastaz ve karsinogenez gelişiminde önemli bir biyolojik davranış olduğu gösterildi. OTH, platelet volum indeksini gösteren bir parameter olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). OTH'nin lokal ileri akciğer kanseri tanılı hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede prediktif olup olmadığı ile yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda bu amaçla bakılan parametrelerden biri olup elde edilen cut-off değer istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Bizim çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması bunda etmen olabilir. Ayrıca yüksek OTH değerlerinin metastatik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamıza ise lokal ileri hastalığı olan hastalar alınmış olup OTH değeri normal referans aralığında saptandı.

Birçok kanser vakasında epitelyal orjinli kronik inflamasyon söz konusudur (16). İnflamasyonda esas olarak nötrofiller rol almaktadır. Ayrıca nötrofiller direk ya da antikor aracılı olarak tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri bulunmaktadır. Alttaki mekanizması net olmamakla birlikte nötrofil sayısı yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır (17-18). NLO le ilgili KHDAK olan hastalarda prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda NLO yüksek olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise NLO için belirlenen cut-off değere göre tedaviye tümör boyutunu değerlendirmede parsiyel ya da stabil yanıtı olan toplam 21 hastada NLO oranı yüksek saptanırken, 18 hastada belirlenen cut-off değere göre düşük saptandı. Ancak bu cut-off değer istatiksel olarak anlamlı saptanmadı.

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede predikte edebilecek cut-off değerle birlikte herhangi bir parameter saptanamamıştır. Bu sonuç, çalışmamıza alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle çok merkezli daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;271-89.
2. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in non-small cell lung cancer: challenges faced and steps forward. J Natl Compr Canc Netw. 2015;1151-61.
3. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;659-66.
4. Wardrick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distirbution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio Thoracic Surgery. 2014;108-13.
5. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2015;197-201.
6. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2014;97-101.
7. Bambury RM, Teo MY, Power DG et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. Journal of Neuro-Oncology 2013;114:149-54.
8. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT et al. IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 2001;410:1107-11.
9. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju124.
10. Hong C, Wei Y, Jiang J et al. Associations between lifestyles and neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in colorectal cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2014;10:168-74.
11. Salvagano GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;86-105.
12. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern china. Oncotarget. 2016; 42650-60.
13. Wan GX, Chen P, Cai XJ, et al. Elevated red cell distribution width contributes to a poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. Clin Chim Acta 2016;199-203.
14. Hirahara N, Matsubara T, Kawahara D, Mizota Y, Ishibashi Y, Tajima Y. Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2016;909-19.
15. Kılınçkalp S, Ekiz F, Başar O ve ark. Mean platelet volume coud be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. Platelets. 2014; 25:592-4.
16. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, Lopez AM, McTiernan A. Women's health initiative research group: Prospective study of leukocyte count as a predictor of incident breast, colorectal, endometrial, and lung cancer and mortality in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2007;167:1837.
17. Caruso RA, Bellocco R, Pagano M, Bertoli G, Rigoli L, Inferrera C. Prognostic value of

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy. Mod Pathol. 2002;15:831-7.

18. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of haemostatic parameters in patients with lung cancer. Respir. Med. 2004;98:93-8.

19. Kemal Y, Yucel I, Ekiz ve ark Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014;15:2651-4.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tolga Köşeci, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye
e-mail: drtolgakoseci@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hernia Repair Via Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Method: Our Clinical Outcomes in County State Hospital

Laparoskopik Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Yöntem ile Fıtık Onarımı; İlçe Devlet Hastanesi Klinik Sonuçlarımız

Ahmet Erdoğan, Ahmet Türkan, Uğur Kılınç, Mehmet Kağan Katar

Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:06.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.63325

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İnguinal herni onarımı, genel cerrahide en sık yapılan ameliyatlardan birisidir. Çok sayıda yöntem tanımlanmıştır. Laparoskopik fıtık onarımı 1990'lı yıllardan sonra yapılmaya başlanmış ve birçok merkez tarafından benimsenmiştir. Çalışmamızın amacı, ilçe devlet hastanesinde yaptığımız laparoskopik transabdominal preperitoneal fıtık onarımı sonuçlarımızı literatür eşliğinde değerlendirmektir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2015- Ağustos 2017 tarihleri arasında laparoskopik transabdominal preperitoneal yöntem ile inguinal herni onarımı yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak incelendi.
BULGULAR: 30'u erkek, 3'ü kadın olmak üzere 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ortanca değeri 46(19 ile 75 arası) idi. 18(%54,6) hastada sağ, 4(%12,1) hastada sol ve 11(%33,3) hastada bilateral herni olmak üzere toplam 44 onarım yapıldı. Hastanede kalış süresi ortalama 1,09(±0,29) gün ve 1 ile 2 arasında idi. Ameliyat sonrası 2(%6,1) hastada psödonüks(seroma), 1(%3) hastada hematom, 2(%6,1) hastada orşit gözlendi. Hastaların takip süresi 6 ile 27 ay arası olup ortalama 13,76(±5,84) idi. 33 hastanın takibinde 1(%3,1) hastada nüks tespit edildi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Laparoskopik fıtık onarımının; küçük kesiler yapılması, daha erken iyileşme, daha az ağrı ve günlük aktiviteye erken dönüş sağlaması gibi avantajları olduğu bilinmektedir. Ancak öğrenme süreci açık yönteme göre daha uzundur. Uzmanlık eğitiminde veya daha sonraki süreçte laparoskopik yöntemin eğitimini alan kişilerde nüks oranında farklılık gözlenmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak laparoskopik yöntem eğitimini almış kişiler tarafından ilçe hastanelerinde de bu yöntemin güvenle yapılabileceği kanatindeyiz.
Anahtar Kelimeler: İnguinal Herni, Laparoskopi, Transabdominal Preperitoneal Onarım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inguinal hernia repair is one of the most commonly performed operations in general surgery. A great number of methods has been described. Laparoscopic hernia repair was initiated to be performed after 1990s and adopted by many centers. The objective of this study is to evaluate our outcomes in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair which we performed in the county state hospital in the light of the literature.
METHODS: Outcomes of patients for whom inguinal hernia repair was performed via laparoscopic transabdominal preperitoneal method between the dates of November 2015 and August 2017 were evaluated retrospectively.
RESULTS: 33 patients were included in the study, 30 being male and 3 being female. Median age value was 46 (ranging between 19 and 75). A total of 44 repairs were performed, being right-sided inguinal hernia in 18 (54.6%) patients, left-sided in 4 (12,1%) patients and bilateral in 11 (33.3%) patients. Mean duration of hospital stay was 1,09 (±0,29) days and ranging between 1 and 2. Postoperatively, 2(6.1%) patients were observed to develop pseudorecurrence (seroma), 1 (3%) patient to develop hematoma and 2 (6.1%)patients to develop orchitis. Mean follow-up duration of the patients was varying between 6 to 27 months, with a mean of 13,76(±5,84). During follow-up of 33 patients, 1 (3,1%) patient was determined to develop recurrence.
DISCUSSION and CONCLUSION: Laparoscopic hernia repair has been known to have some advantages, including smaller incisions, more rapid recovery, less pain and earlier return to daily activities. However, process of learning takes longer compared to the open method. It was reported that no difference occurred in recurrence rates in individuals who received a training on the laparoscopic method during specialization training or during further educational processes. In conclusion, we considered that this method can also be safely performed in county hospitals by individuals who received training on the laparoscopic method.
Keywords: İnguinal Herni, Laparoskopi, Transabdominal Preperitoneal Onarım

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

İnguinal herni onarımı, genel cerrahide en sık yapılan ameliyatlardan birisidir. Dünya genelinde yıllık 20 milyondan fazla herni onarımı yapıldığı tahmin edilmektedir[1]. İnguinal herni, üzerinde en çok tartışılan ve en fazla teknik tarif edilen konulardan bir tanesidir. İlk modern cerrahi tedavi tarifini 1884 yılında Bassini yapmıştır. Bassini tekniği, kişinin kendi dokusu kullanılarak yapılan ve uzun yıllar başarılı bir şekilde uygulanan bir tekniktir. Daha sonraları birçok teknik tarif edilmiştir[2]. 1980'lerde Lichtenstein'ın protez materyal kullanarak gerilimsiz anterior yaklaşımı yaygınlaştırması, doku onarımı ile yapılan tekniklerin kullanımını geride bırakmıştır[3]. İlk laparoskopik inguinal herni onarımı 1982 yılında Ger tarafından uygulanmıştır. Ger, başka nedenler ile operasyonlar yaparken, herni tespit ettiği hastaların defektini de onarmıştır[4].
1990'lı yıllarda tarif edilen ve birçok fıtık cerrahı tarafından tercih edilen transabdominal preperitonel (TAPP) ve total ektraperitoneal (TEP) fıtık onarım yöntemleri en sık kullanılan laparoskopik yöntemlerdir[5]. TAPP yöntemi periton boşluğuna girilerek yapılır, alan kısıtlaması yoktur, bunun için TEP'e göre daha az tecrübe gerektirir. TEP yönteminin ise, kısıtlı ve alışık olunmadık bir alanda yapıldığı için, daha fazla tecbüre gerektireceği ve TAPP'a göre kısmen daha zor bir teknik olduğu düşünülür. Ancak TEP'te karın boşluğuna girilmediği için; organ yaralanması, yapışıklık ve enfeksiyon gibi riskler TAPP'a göre daha azdır[1].

Bir ilçe devlet hastanesinde görev yapan genel cerrahi ekibi olarak günümüzdeki en modern tedavi tekniklerinden biri olan TAPP onarım tekniğini uygulamaktayız. İlçe devlet hastanesi olarak bu konudaki deneyim ve sonuçlarımızı literatür eşliğinde paylaşmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Kahramanmaraş-Elbistan İlçe Devlet Hastanesinde Kasım 2015- Ağustos 2017 tarihleri arasında, üç genel cerrahi uzmanı tarafından, laparoskopik TAPP yöntemi ile inguinal herni onarımı yapılan 33 hastanın dosya verilerine göre retrospektif olarak yapılmıştır.

Cerrahi teknik: Ameliyat öncesi tüm hastaların miksiyon yapması sağlandı ve intravenöz 1gr sefazolin ile proflaksi yapıldı. Ameliyatlar genel anestezi altında, supin ve 10^0-15^0 trendelenburg pozisyonda gerçekleştirildi. Cerrah fıtık alanının karşı tarafında operasyonu yaparken cerrahın olduğu tarafta hastanın kolu kapatıldı. Göbek altından batına yerleştirilen 10 mm'liktrokar ile CO2 insuflasyonu yapılarak pnömoperitoneum oluşturuldu. Bazı vakalarda 0^0 ve bazılarında da 30^0 kamera kullanıldı. Umbilikus seviyesinde sağ ve sol midklavikular hattan birer adet 5 mm'lik trokarlar yerleştirildi. İnguinal bölgede periton açılarak bogros alanı, prevezikal alan ve erkekte spermatik yapılar ile kadında round ligament diseke edilerek her üç herni alanı ortaya kondu. Büyük herni keselerinde kese bir miktar diseke edildikten sonra bağlanarak kesildi. 10-12x15 cm boyutunda polipropilen mesh pubise, Cooper ligamanına ve batın ön duvarına emilebilir mesh sabitleyici ile tespit edildi. Bazı vakalarda periton süture edilerek bazılarında ise emilebilir mesh sabitleyici ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

BULGULAR

Hastaların 30'u erkek, 3'ü kadın olarak izlendi. Yaş ortanca değeri 46, yaş aralığı 19 ile 75 arasında idi. 18(%54,6) hastada sağ, 4(%12,1) hastada sol ve 11(%33,3) hastada bilateral herni olmak üzere toplam 44 onarım yapıldı. 1 hastaya aynı seansta kolesistektomi, 1 hastaya da aynı seansta böbrek kisti eksizyonu yapıldı. Hastaların 1(%3)'i nüks herni, 32(%97)'si primer herni idi. Onarımların 23(% 52,3)'ü direkt herni, 19 (%43,2)'u indirekt herni ve 2'si (%4,5) femoral herni idi. Herni tanısı 18(%54,5) hastada preoperatif ultrason ile desteklenmişti, 15(%44,5) hastanın ultrasonu yoktu. 1 hastada perioperatif kanama olduğu için açığa geçilerek anterior herniorafi yapıldı. Hastanede kalış süresi ortalama 1,09(±0,29) gün olarak saptandı. Ameliyat sonrası 2(%6,1) hastada psödonüks, 1(%3) hastada hematom, 2(%6,1) hastada orşit gözlendi. Hematom ve orşit olan hastalar nonoperatif olarak tedavi edildi. Hastaların takip süresi 6 ile 27 ay arası olup ortalama 13,76(±5,84) idi. 33 hastanın

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

takibinde 1(%3,1) hastada nüks tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, fıtık lokalizasyonu ve tipi, komplikasyon durumu, yapılan ek girişimler ve nüks durumu

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	30	91
	Kadın	3	9
Fıtık Lokalizasyonu	Sağ	18	54,6
	Sol	4	12,1
	Bilateral	11	33,3
Fıtık Tipi	Direkt	23	52,3
	İndirekt	19	43,2
	Femoral	2	4,5
Perioperatif Komplikasyon	Kanama	1	3
Postoperetif Komplikasyon	Pseudonüks (Seroma)	2	6,1
	Hematom	1	3
	Orşit	2	6,1
Ek Girişim	Kolesistektomi	1	
	Böbrek Kist Eksizyonu	1	
Fıtık Oluşumu	Primer	32	97
	Nüks	1	3

TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi ilk uygulanmaya başlandığı günden bu yana ilgi odağı olmuş ve hızla birçok ameliyat için laparoskopik teknikler tanımlanmıştır. Cerrahi pratikte en sık uygulanan ameliyatlardan biri olan fıtık cerrahisinde de başarılı bir şekilde uygulanmıştır[6].

Çeşitli teknikler tanımlansa da en sık TAPP ve TEP uygulanmaktadır. Bizim serimizde hastalara TAPP yöntemi uygulandı. Cerrahi ekibin TEP deneyimi olmasına rağmen TAPP onarımının tercih edilme nedeni, TEP yöntemi için balon trokar gibi ek malzemelere ihtiyaç olması ve ilçe devlet hastanesinde, bu ve benzeri malzemelerin temini için gerekli olan prosedürlerin aşılmasının zor olmasıdır.

Anterior yaklaşım sonrası oluşan nüks vakalarda, ameliyata sekonder doku değişikliklerinin posterior alanda beklenmemesi ve aynı trokar girişlerinden her iki inguinal alana hakim olunabilmesi nedeni ile nüks ve bilateral inguinal hernide laparoskopik onarım öncelikli olarak önerilmektedir[7]. Çalışmadaki olgularımızın 1'i nüks herni, 32'si primer herni nedeni ile opere edilirken, 11'inin de hernisi bilateral idi.

Laparoskopik yaklaşımın; küçük kesiler yapılması, daha erken iyileşme, ameliyat sonrası daha az ağrı, erken mobilizasyon ve günlük aktiviteye erken dönüş sağlaması gibi avantajları olduğu bilinmektedir. Bizim serimizde de hastanede yatış süresi ortalama 1,09 gün olup literatürle uyumlu bulunmuştur[8].

Laparoskopik onarım sırasında açık tekniğe dönülme oranı %2-3 düzeylerinde bildirilmiştir[9, 10]. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak 1 olguda intraoperatif kontrol edilemeyen kanama nedeni ile açık tekniğe dönülmüştür.

Seroma, hematom, testiste iskemi veya ağrı, hidrosel, epididimit, orşit ve kronik ağrı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [11, 12].

Çalışmamızda, ameliyat sonrası erken dönemde inguinal bölgede şişlik şikâyeti ve fıtığın tekrarladığı endişesi ile başvuran 2 olguda seromaya bağlı psödonüks tespit edildi. Direkt herni nedeni ile onarım yapılan bu hastalarda, Reddy ve arkadaşlarının tarif ettiği gibi gevşek transvers fasya cebini inverte ederek cooper ligamanına fikse edilmemesinin psödonükse sebep olduğu düşüncesindeyiz [13].

Erken dönemde ağrı şikâyeti ile başvuran 1 hastanın yapılan USG'sinde, rektus kası posteriorunda ekstraperitoneal alanda hematom tespit edildi. Hematom tespit edilen olgu nonoperatif olarak takip edildi ve hematomun yaklaşık bir ayda spontan rezorbe olduğu görüldü. 2 olguda orşit görüldü. Orşit olan vakalar medikal tedavi ile düzeldi.

Herni onarımı için laparoskopik yaklaşım ile açık anterior yaklaşımın karşılaştırıldığı çalışmalarda nüks oranlarında farklılık görülmemiştir. Ancak açık cerrahi tekniklere göre laparoskopik tekniğin öğrenme süresinin daha uzun olduğu ve öğrenme sürecini tamamlamış deneyimli ellerde yapıldığında nüks oranlarının aynı olduğu da önemle vurgulanmıştır[6]. Matsumoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik herni onarımında nükslerin beklenenden fazla görülmesi üzerine cerrahlara eğitim kursları verilmiş ve sonrasında nüks oranlarının beklenen seviyelere kadar gerilemiştir[14]. Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde TAPP tekniği uygulanmış 1336 hastada nüks oranı %3,8 olarak bildirilmiş ve açık teknik ile

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

karşılaştırıldığında nüks açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir[5]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 1(%3,1) hastada nüks gözlenmiştir.

Öğrenme sürecinin devam ettiği dönemde genç, zayıf, nüks olmayan erkek vakaların seçilmesi hem anatomik yapıların daha kolay seçilebilmesine hem de düşük nüks oranlarına katkı sağlayabilir[10, 15].

Sonuç olarak; yeterli sayıda laparoskopik fıtık onarımı tecrübesi olan cerrahlar tarafından, ilçe hastanelerinde de laparoskopik fıtık onarımının güvenle yapılabileceği kanısındayız. Bu konuda farklı merkezler tarafından benzer çalışmalara gereksinim vardır.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Wei FX, Zhang YC, Han W, Zhang Y, Shao Y, Ni R. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) for laparoscopic hernia repair: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2015;25:375-383.
2. Read RC. The development of inguinal herniorrhaphy. Surg Clin North Am**.** 1984;64:185-196.
3. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL. A survey of non-expert surgeons using the open tension-free mesh patch repair for primary inguinal hernias. Int Surg.1995;80:35-36.
4. Ger R. The management of certain abdominal herniae by intra-abdominal closure of the neck of the sac. Ann R Coll Surg Engl. 1982;64:342-344.
5. Wu JJ, Way JA, Eslick GD, Cox MR. Transabdominal Pre-Peritoneal Versus Open Repair for Primary Unilateral Inguinal Hernia: A Meta-analysis. World J Surg. 2017:1-8.
6. Cavazzola LT, Rosen MJ. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair. Surg Clin North Am. 2013; 93:1269-1279.
7. Feliu X, Jaurrieta E, Vinas X, Macarulla E, Abad JM, Fernández-Sallent E. Recurrent inguinal hernia: a ten-year review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2004;14: 362-367.
8. Wauschkuhn CA, Schwarz J, Boekeler U, Bittner R. Laparoscopic inguinal hernia repair: gold standard in bilateral hernia repair? Results of more than 2800 patients in comparison to literature. Surg Endosc. 2010;24:3026-3030.
9. Swadia ND. Laparoscopic totally extra-peritoneal inguinal hernia repair: 9 year's experience. Hernia. 2011;15: 273-279.
10. Gökçal F, Çallı İ, Almalı N, Akkurt G. Laparoskopik Total Ekstraperitoneal Fıtık Onarımı: İlk Deneyimlerimiz. Van Tıp Dergisi. 2015;22: 256-259.
11. Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: lessons learned from 3,100 hernia repairs over 15 years. Surg Endosc. 2009;23:482-486.
12. Dickinson KJ, Thomas M, Fawole AS, Lyndon PJ, White CM. Predicting chronic post-operative pain following laparoscopic inguinal hernia repair. Hernia. 2008;12: 597-601.
13. Reddy Reddy VM, Sutton CD, Bloxham L, Garcea G, Ubhi SS, Robertson GS. Laparoscopic repair of direct inguinal hernia: a new technique that reduces the development of postoperative seroma. Hernia. 2007;11:393-396.
14. Matsumoto S, Hayakawa T, Kawarada Y et al. Proper training in laparoscopic hernia repair is necessary to minimize the rising recurrence rate in Japan. Asian journal of endoscopic surgery. DOI: 10.1111/ases.12433 Published Online 2017.
15. Schouten N, Elshof JWM, Simmermacher RKJ et al. Selecting patients during the "learning curve" of endoscopic Totally Extraperitoneal (TEP) hernia repair. Hernia. 2013;17: 737-743.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ahmet Erdoğan, Karaelbistan Mahallesi, Elbistan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Elbistan Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: erdogannumune@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Sexual Satisfaction and Quality of Life in Breast Cancer Patients and Their Partners Izmir Oncology Group (IZOG) Study

Meme Kanserli Hastalarda ve Eşlerinde Adjuvan Kemoterapinin Seksüel Doyum ve Yaşama Kalitesi Üzerine Olan Etkileri-İzmir Onkloji Grubu (İZOG) Çalışması

Utku Oflazoğlu[1], Umut Varol[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Nuri Aşık1, Tarık Salman[1], Halil Taşkaynatan[1], Yüksel Küçükzeybek[1], Yaşar Yıldız[1], Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Resarch Hospital, Izmir, Turkey
[2]Department Of Medical Oncology, Institute Of Oncology, Dokuzeylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:21.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:01.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.29494

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri tedavisi gören kadınların ameliyat ve kemoterapi ile sıklıkla cinsel işlev bozuklukları yaşadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Çalışmamızın bir parçası olarak, yaşam kalitesini (YK) ve cinsel doyum düzeylerini ve ayrıca kemoterapinin Türk meme kanseri hastalarının ve partnerlerinin cinsel doyum üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık

YÖNTEM ve GEREÇLER: Otuz iki meme kanseri hastasından ve partnerlerinden elde edilen verileri topladık. Üç form kullandık: biri hastaların sosyodemografik özellikleri, EORTC-QoL-C30 ve Cinsel Tatmini Golombok-Rust Envanteri (GRISS) hakkında bilgi içeriyor

BULGULAR: Meme kanseri hastalarının GRISS'e göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası cinsel memnuniyetlerinin karşılaştırıldığında, sıklık, kaçınma, dokunma ve anorgazmi için istatistiksel olarak anlamlı alt ölçekler osaptanmıştır (sırasıyla p <0.0001, <0.0001, 0.007 ve 0.001). Buna karşılık, sadece sıklık parametreleri partnerlerinde belirgin olarak yüksekti (p: 0.001). Ayrıca, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve bilişsel işlevsellik açısından hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk (sırasıyla p = 0.023, 0.022 ve 0.035).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kemoterapinin genel yaşam kalitesi puanlarını düşürmeden cinsel doyum oranlarını düşürdüğünü bulduk. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirirken, cinsel doyumlarının kötüleşebileceği ihtimaline dikkat edilmelidir. Tüm onkoloji uzmanları, uygun tavsiyeleri yapmanın yanı sıra hastalarıyla açık diyaloğu teşvik etmeleri için çok önemlidir; kemoterapinin zararlı etkilerini en aza indirgemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için antikanser tedavisi öncesi, sırasında ve sonrasında izlenmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, cinsel doyum, meme kanseri, bilişsel fonksiyon, kemoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: There is growing evidence suggesting that women treated for breast cancer with surgery and chemotherapy commonly experience disturbances in sexual functioning. As part of the present study, we aimed to investigate quality of life (QoL) and sexual satisfaction levels, as well as the effects of chemotherapy upon the sexual satisfaction of Turkish breast cancer patients and their partners.

METHODS: We collected data were from thirty-two breast cancer patients and their partners. We used three forms: one is covering information about socio-demographic characteristics of the patients, EORTC-QoL-C30 and the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS).

RESULTS: A comparison of the pre-treatment and post-treatment sexual satisfaction of breast cancer patients with respect to GRISS showed statistically significant subscores of frequency, avoidance, touch and anorgasmia (p: <0.0001, <0.0001, 0.007 and 0.001 respectively). In contrast, only the frequency parameter was significantly high in their partners (p: 0.001). Also, we found statistically significant differences in our patients in terms of emotional functioning, social functioning, and cognitive functioning (p: 0.023, 0.022 and 0.035, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We found that chemotherapy reduced sexual satisfaction rates without lowering overall quality of life scores. While assessing patients' quality of life, one should pay sufficient attention to the possibility that their sexual satisfaction may get worse. It is of crucial importance for all the oncology professionals to encourage open dialogue with their patients in addition to making appropriate

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

referrals; and they should be monitored before, during, and after anticancer treatment to minimize the deleterious effects of chemotherapy and improve their quality of life.
Keywords: Quality of life, sexual satisfaction, breast cancer, cognitive functioning, chemotherapy.

INTRODUCTION

With an increasing incidence, breast cancer is the most common type of cancer among women, and it comprises 18% of all female cancers. (1,2) The adjuvant chemotherapy is commonly used because of this frequency and high resectability rate. Thanks to the adjuvant therapy modalities being developed, patients present increased survival rates and they are at the same time exposed to side effects associated with the treatment. Alongside the better-known ones, these side effects include the less-investigated ones such as the quality of life and sexual dysfunction.

Breast cancer is the cancer of an organ that symbolizes femininity and has been mostly investigated in terms of its aspects related to sexuality and intimacy. (3) In addition, the importance of quality of life (QoL) has become prominent in breast cancer survivors due to the increasing number of effective treatments. Therefore, physical and psychological aspects of QoL are important factors in survival and overall patient health. (4,5)

Breast cancer treatment creates a stressful situation, not only from the physical but also from the psychological point of view. There is growing evidence that women treated for breast cancer with surgery and chemotherapy commonly experience disturbances in sexual functioning. Recent studies have revealed that breast cancer and its treatment methods (chemotherapy or hormone therapy) have had a negative effect on the sexual life of breast cancer survivors. (6-9) The research shows that the reason for the sexual problems associated with breast cancer patients appears to be much more related to the chemotherapy treatment than the type of surgery. (10) The most common sexual disturbances experienced by these patients were decreased sexual desire and arousal, painful intercourse, and anorgasmia. (11,12) Sexuality includes a need for touch, desire for sexual activities, communication to a partner and the ability to engage in satisfying sexual activities. However, for many women, sexuality does not only signify the ability to have intercourse but also includes the phenomena of femininity, attractiveness, ideas of body image and motherhood. It can also encompass an emotional and intellectual connection and sociocultural relationship. (13)

Despite the increase in the number of studies examining the psychosocial factors in breast cancer patients, few studies have focused on the changes in both the cancer patients and their partners. Partners need psychosocial support during the treatment and examination period, as they take greater responsibility for their home and family. Partners of cancer survivors were found to have problems like fatigue, sleep disturbance, eating and mood disorders, relationship difficulties, sexual morbidity and work disruption. (14)

There are limited data available on the extent to which the adjuvant therapy (anthracycline plus taxane combination), which is utilized frequently in breast cancer, affects the patients' sexual status. No single study has so far been able to clarify how the chemotherapeutics with a high emetogenic potential and side effects such as neuropathy, fatigue and exhaustion affect the quality of life and sexual satisfaction. The aim of the present study was therefore to investigate the effect of adjuvant chemotherapy on the quality of life and sexual satisfaction of the Turkish breast cancer patients and their partners.

Materials and methods

Data collection

Thirty-two premenopausal and sexually active breast cancer patients, who received adjuvant chemotherapy in Medical Oncology Clinics of Izmir Katip Celebi University Ataturk Research and Training Hospital between May 2015 and September 2016, and their partners, were enrolled in this study. The data were collected using a series of forms covering information about the sexual satisfaction and QoL of the breast cancer patients and their husbands, which were completed by a psychologist of the clinic during face-to-face

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

interviews. Out of 44 patients, twelve were excluded from the study, since ten patients and two partners refused to complete the questionnaire. Patients with any comorbidity and history of any chronic drug use were excluded from the analysis. Therefore, the data were analyzed based on a total of 32 patients and their partners. The participants were informed of the study and they provided oral and written consents.

The first form contained questions about the socio-demographic characteristics of the patients. The second form was the"European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30" (EORTC-QoL-C30). It included 30 items measuring the QoL of cancer patients into three major domains: functional scales, global health/QoL and symptom scales. (15) The quality of life scale consists of two items and there are nine symptom scales associated with fatigue (three items), nausea and vomiting (two items), pain (two items), dyspnea, insomnia, loss of appetite, diarrhea, financial and constipation (one item each). Functional scales consist of physical (five items), social (two items), emotional (four items), role (two items) and cognitive (two items) items. (16)

The third form was the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). The GRISS consists of a 28-item questionnaire used to evaluate the presence and extent of sexual morbidity. It has two different versions intended for males and females. The GRISS features 12 subscales evaluating impotence, premature ejaculation, orgasmic disorder, vaginismus, lack of communication, avoidance in males and females, non-sensuality, insensitivity in males and females and dissatisfaction in males and females. A score of five points or higher in any category indicates sexual dysfunction. (17) In the present study, we used the female versions of GRISS for breast cancer patients and male versions for their partners. Five subscales (touch, satisfaction, avoidance, communication, and frequency) are common in both versions. We compared these five subscales. The other two subscales (vaginismus and anorgasmia in females; impotence and premature ejaculation in males) were not compared. A validation and reliability study of The Golombok-Rust Inventory in Turkish population was conducted by Tuğrul et al. (18).

In the present study, we administered both EORTC-QoL-C30 and GRISS forms to our patients and their partners at the beginning of the treatment and after the end of it in order to compare the difference in the quality of life and sexual satisfaction of this cohort owing to an adverse effect of chemotherapy.

Statistical analysis:

All data were analyzed using SPSS for Windows version 20.0. Descriptive statistics summarized frequencies and percentages for categorical variables, the mean and standard deviation for continuous variables. For independent samples, T-tests were used to compare categorical variables. A value of $p<0.05$ was considered to indicate significance.

RESULTS

The mean age of breast cancer patients and their partners were 42.7±6.4 (range:35-48) and 46.6±8.3 (range:42-57), respectively. About 45% of the patients and 55% of the partners were university graduates. Nearly half of the patients (55%) and their husbands (45%) received primary education. 40% of the patients underwent a total mastectomy. All patients received four cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide (every 21 days) and then a weekly paclitaxel therapy for a period of 12 weeks.

A comparison of the pre-treatment and post-treatment sexual status of breast cancer patients with respect to GRISS revealed significantly high levels of the frequency, avoidance, touch and anorgasmia subscores among the patients (p:<0.0001, <0.0001, 0.007, and 0.001, respectively). When we compared the pre-treatment and post-treatment GRISS subscores of their partners, we found statistically significant high levels of the frequency (p: 0.001). The GRISS scores of patients and partners are shown in *Table 1*.

On the other hand, we analyzed the quality of life for only breast cancer patients in pre- and post-treatment periods, and we found statistically significant differences in emotional functioning, social functioning, and cognitive functioning (p: 0.022, 0.023, and 0.035, respectively). The comparison of pre-treatment and post-treatment EORTC-QoL-C30 scores of the patients is shown in *Table 2*.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1. Comparison of pre-treatment and post-treatment EORTC-QoL-C30 scores of the patients

QoL	Pre-treatment(n:32) Mean± SD	Post-treatment(n:32) Mean± SD	P value
Functional Scale			
Physical functioning	80.1±14.4	82.0±11.0	0.427
Role functioning	84.0±21.2	84.0±15.3	0.99
Emotional functioning	72.4±22.7	78.4±18.3	**0.023**
Social functioning	71.6±22.05	66.0±18.3	**0.022**
Cognitive functioning	84.5±17.3	77.4±17.8	**0.035**
Symptom Scale			
Nausea and vomiting	11.7±17.0	22.3±16.1	**0.013**
Fatigue	34.0±21.8	34.0±17.3	0.99
Pain	26.5±19.3	18.7±17.3	**0.037**
Dyspnea	10.4±17.8	8.3±18.9	0.536
Insomnia	24.9±25.3	23.9±17.8	0.57
Appetite loss	20.8±23.5	24.9±16.9	0.35
Constipation	10.4±17.8	6.2±13.1	0.16
Diarrhea	10.4±17.8	20.8±21.9	**0.005**
Financial problems	28.1±32.9	32.2±36.3	0.35
Global quality of life	66.9±20.6	67.4±12.7	0.85

EORTC-QLQ-C30, European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30. The bold values are statistically significant.

Table 2. Comparison of pre-treatment and post-treatment GRISS scores of the patients and their partners

GRISS	Pre-treatment(n:32) Mean± SD	Post-treatment(n:32) Mean± SD	P value
Patients			
Frequency	4.96±1.46	6.18±1.78	**<0.001**
Communication	5.71±2.64	6.00±2.25	0.14
Satisfaction	3.46±1.96	3.68±1.83	0.37
Avoidance	4.21±2.22	5.80±1.88	**<0.001**
Touch	4.87±2.44	5.56±2.07	**0.007**
Vaginismus	4.87±1.58	5.34±1.51	0.08
Anorgasmia	3.37±1.47	3.87±1.53	**0.001**
GRISS total	1.46±0.50	1.62±0.49	**0.002**
Partners			
Frequency	4.43±1.24	5.62±1.58	**0.001**
Communication	5.28±2.45	4.90±2.46	0.07
Satisfaction	2.96±1.44	3.28±1.37	0.25
Avoidance	1.90±1.72	1.78±1.40	0.63
Touch	3.71±2.09	3.53±2.10	0.53
Premature Ejaculation	6.21±1.31	6.09±1.27	0.45
Erectile dysfunction	4.12±1.69	4.09±1.57	0.32
GRISS total	1.71±0.45	1.78±0.42	0.32

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction

DISCUSSION

Cancer surgery and chemotherapy have the potential to make along-lasting impact on body image and self-respect. Social roles of the cancer patients may also be affected throughout the cancer treatment. In addition to breast cancer treatments, the traumatic nature of the cancer experience may also bring about sexual difficulties. These sexual difficulties especially appear to be commonly observed in breast cancer patients experiencing body image disturbances. (19)

Given the fact that the sexual dysfunction is a common problem among breast cancer survivors who had received chemotherapy, women should be properly informed at an early stage of treatment. (6) Much of the studies conducted so far have investigated the long-term effects of chemotherapy in terms of sexual dysfunction. However, the present study examined, in a cross-sectional manner, the effect of a specific chemotherapy protocol on the patients' quality of life and sexual satisfaction both at the beginning and end of the treatment. When we compared pre-treatment and post-treatment sexual satisfaction, we found statistical significance levels for the frequency, avoidance, touch and

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

anorgasmia subscores among patients, and we determined statistical significance levels for the frequency of their partners.

In a study conducted by Alicikus et al., forty-one percent of sexually active breast cancer patients had experienced a deterioration of sexual functioning after treatment. This sexual dysfunction was found to be mainly due to loss of libido (80%), loss of interest in the partner (54%), and sexual dissatisfaction (59%). Sexual problems tended to develop in the early course of treatment. (20) Another study further showed that the adjuvant chemotherapy (FEC plus docetaxel) in young breast cancer patients had a strong negative impact on different QoL domains; especially on menopausal symptoms, sexuality and body weight.

Malinovszky et al. treated sexually active breast cancer patients at baseline with either high-dose or conventional chemotherapy and compared the groups of patients with respect to their post-treatment sexual activity. The changes from baseline were not significantly different between the changes at 6 months or 12 months in the patients treated with conventional-dose chemotherapy. (21) In contrast, Joly et al. did not find any difference in the sexual functioning of breast cancer survivors (as measured by EORTC-QoL-C30) after chemotherapy treatment. (22) After an average period of 10 years, patients included in this study were randomized in a trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) to no adjuvant chemotherapy. They found and concluded that the negative effects of chemotherapy on sexual satisfaction may diminish over time.

In the present study, we found that standard chemotherapy regimens negatively affected the cognitive, emotional and social functioning of breast cancer patients. However, conflicting data were reported in the literature on cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. This difference in the cognitive functioning scores of cancer patients may be due to the utilization of different chemotherapeutics as part of those studies. While some recent studies indicated a cognitive impairment in 15–50% of adult solid tumor survivors who had received chemotherapy, Nicoletta et al. demonstrated that chemotherapy did not influence cognitive functions. (23,24) The reason for the occurrence of cognitive dysfunction after chemotherapy remains unknown. There may be different mechanisms involved, such as direct toxic injury to neurons, DNA damage, oxidative stress, menopausal status, cytokine release, and arterial or venous thrombosis in central nervous system. A study conducted by Lôbo et al. on women with breast cancer who received chemotherapy reported a significant decrease in physical, social and cognitive functioning between the beginning and end of treatment (six complete cycles of chemotherapy). (25) On the other hand, in another study, women in all treatment groups reported good emotional functioning but decreased physical functioning at the end of primary treatment for breast cancer, which was the case particularly among women who had a mastectomy or received chemotherapy (26).

The reduced sexual satisfaction scores found part of the present study were considered to be associated with the deteriorated emotional, cognitive and social functions of the patients, which refer to the quality of life scores. One should also take into account the possibility that the process associated with direct effects of chemotherapy may also play a role in this regard.

Breast cancer is a phenomenon that may have psychosocial and psychosexual effects on both patients and their partners. Although there are many studies on the sexuality and quality of life of breast cancer patients in the literature, they rather focus on a single aspect of the breast cancer. The present study includes all the treatment-related quality of life parameters including sexual satisfaction as well. However, the limited number of cases included in the present study constitutes a major limitation; and the study continues given the consideration that it will be more appropriate to evaluate the long-term findings of the study in order to reveal the long-term effects of chemotherapy on sexual satisfaction.

All these data support the need for an evaluation and management of sexual difficulties in breast cancer survivors, particularly if the patients receive treatments with a potential to alter sexual functioning. Therefore, sexual morbidity should be a regular part of the clinical care of those female breast cancer patients treated with chemotherapeutics.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Cetin I, Topcul. M triple negative breast cancer: Asian Pac J Cancer Prev, 2014; 15, 2427-31
2. Alteri R, Bandi P, Brinton L, et al (2011). Breast Cancer Facts & Figures, American Cancer Society, Atlanta, Georgia.
3. Hassan I, Cima RR. Quality of life after rectal resection and multimodality therapy: J SurgOncol 2007; 96:684–92.
4. De Aguiar SS, Bergmann A, Mattos IE. Quality of life as a predictor of overall survival after breast cancer treatment: Qual Life Res 2014; 23:627–37.
5. Li TC, Li CI, Tseng CH, et al. Lin CC. et al. Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer: BMC Public Health 2012; 12:790.
6. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer. Understanding women's health-related quality of life and sexual functioning: J ClinOncol1998; 16:501–14.
7. Meyerowitz BE, Sparks FC, Spears IK. Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: psychosocial implications: Cancer 1979; 43:1613–18.
8. Anllo LM. Sexual life after breast cancer: J Sex Marital Ther2000;26:241–48.
9. Berglund G, Nystedt M, Bolund C, et al. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study: J ClinOncol2001; 19:2788–96.
10. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in longterm, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study: J Natl Cancer Inst 2002; 94:39–49.
11. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy: Cancer Nurs1996; 19:308–19.
12. Rogers M, Kristjanson LJ. The impact on sexual functioning of chemotherapy-induced menopause in women: Cancer Nurs2002; 25:57–65.
13. Akyolcu N. Meme kanserinde cerrahi girişim sonrasi cinsel yasam. Meme Saglıgi Dergisi, 2008; 4, 77-83.
14. Hodgkinson K, Butow P, Hunt GE, et al. Life after cancer: couples and partners psychological adjustment and supportive care needs. Support Care Cancer, 2007; 15, 405-15.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-c30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology: J Natl CancerInst 1993; 85:365–76.
16. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
17. Rust J, Golombok S. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction: Arch Sex Behav 1986; 15:157–65.
18. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin standardizasyon çalısması: TürkPsikiyatriDergisi 1993; 4:83–8
19. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, et al. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance: Psychooncology. 2016; Jan;25(1):66-76.
20. Alicikus ZA, Gorken IB, Sen RC, et al. Psychosexual and body image aspects of quality of life in Turkish breast cancer patients; a comparison of breast conserving treatment and mastectomy: Tumori. 2009; 95(2): 212-8.
21. KM Malinovszky, A Gould, E Foster, et al, on behalf of the Anglo Celtic Co-operative Oncology Group. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer: British Journal of Cancer 2006; 95(12), 1626 – 1631
22. Joly F, Espié M, Marty M, J-F Héron, and M Henry-Amar. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy: Br J Cancer. 2000; 83:577-582.
23. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Ann Oncol 2004; 15:896–905.
24. Nicoletta Biglia, Giulia Moggio, Elisa Peano, et al. Effects of Surgical and Adjuvant Therapies for Breast Cancer on Sexuality, Cognitive Functions, and Body Weightjsm: J Sex Med 2010; 7:1891–1900.
25. Lôbo AS, Fernandes AFC, Almeida PC, Carvalho CML, Sawada NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. Acta Paul Enferm 2014; 27(6):554-9
26. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: First results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 376–387.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Tıbbi Onkoloji Polkiniği Yeşilyurt /İzmir, Turkey
e-mail: u.oflaz@mynet.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Cyberknife Radiotherapy for Pituitary Adenomas: Monitoring Response Using Magnetic Resonance Imaging

Hipofiz Adenomlarında Cyberknife Tedavisine Yanıtın Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi

Ali Fırat Sarp[1], Mustafa Fazıl Gelal[2], Ali Ölmezoğlu[3], Melda Apaydın[2], Mehmet Coşkun[2], Engin Uğur Yardımcı[4]

[1] Department Of Radiology, Faculty Of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey
[2] Department Of Radiology, Faculty Of Medicine, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
[3] Department Of Radiation Oncology, Faculty Of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
[4] Department Of Radiology, Van Bolge Training And Research Hospital, Van, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:24.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.35467

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Cyberknife tedavisi almış hipofiz adenomlu olgularda tedaviye yanıtın MR ile değerlendirilmesi

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 2010 ile 2014 yılları arasında, hipofiz adenomu tanısıyla Cyberknife tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Cyberknife tedavisinden en az 6 ay sonra takip MR'ı bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. 38 hastanın (erkek/kadın=1) tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak incelendi. Tümör hacimlerindeki değişiklikler, lokal kontrol oranı, hacim değişikliğinin izlem süresi ile ilişkisi ve olası çevre beyin parankim değişiklikleri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil 38 hastanın ortalama takip süresi 25 ay (dağılım, 6-51 ay) idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama tümör hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı (sırasıyla 4722 mm3 ve 3475 mm3). Otuzsekiz hastanın 2 tanesinde radyolojik progresyon, 18 tanesinde stabil hastalık, 18 tanesinde ise regresyon saptandı. Tümör lokal kontrol oranı %94.7 olarak hesaplandı. Ayrıca, stabil ve regresyon grupları arasında yapılan analizde izlem süresinin uzamasının daha anlamlı hacim düşüşüne neden olduğu görüldü. Hasta cinsiyeti, ek tıbbi tedavi, hasta yaşı, önceki ameliyatların sayısı gibi durumların tedavi sonucunu etkilemediği saptandı. Hiçbir vakada çevre dokularda patolojik sinyal ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Cyberknife hipofiz adenomlu olgularda etkili bir tedavi yöntemidir. Bu sonuçlar Cyberknife radyoterapisinin çevre dokularda radyopatolojik değişiklik oluşturmaksızın oldukça tatmin edici lokal tümör kontrol oranları sağladığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: CyberKnife Radyocerrahisi, MRG, Hipofiz Adenomu, Stereotaktik Radyocerrahi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Our aim is to determine treatment response to Cyberknife based on follow-up MRI in patients with pituitary adenoma.

METHODS: We retrospectively identified the patients with pituitary adenoma treated with Cyberknife between 2010 – 2014. Patients with postreatment eligible follow-up MRI scan after at least 6 months of Cyberknife treatment were included in this study. Pre- and posttreatment MRI scans of 38 patients (male/female=1) were retrospectively analysed to evaluate tumor response. Volumetric changes of the tumors, local control rate, volumetric changes over time and signal alterations on the surrounding brain parenchyma were assessed.

RESULTS: The mean follow-up time of 38 patients was 25 months (range, 6-51 months). Significant mean tumor volume reduction was found between pre- and posttreatment mean tumor volumes, which were 4722 mm3 and 3475 mm3, respectively. There were 2 cases with radiological progression, 18 cases with stable disease and 18 cases with regression. Thus, tumor local control rate was calculated as 94.7% in our study. There was also a significant follow-up time difference between stable and radiological regression groups which indicates that increased follow-up time may be related with better volume decrease. Patient gender, additional medical treatment, age, the number of previous surgeries did not affect treatment response. Lastly, there was no case with signal alteration on the surrounding brain parenchyma.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: Cyberknife is a known and effective treatment method in patients with pituitary adenoma. Our results also support that Cyberknife provides excellent local tumor control without any radiological obvious side effects on surrounding tissues.
Keywords: CyberKnife Radiosurgery, MRI, Pituitary Adenoma, Stereotactic Radiosurgery.

INTRODUCTION

Pituitary adenomas (PAs) are common sellar tumors with a prevalence around 20% (1,2). PAs are clinically important due to their mass and/or hormonal effects and symptoms are often associated with these effects. According to hormonal activity status PAs can be divided into two groups: functional and non-functional. Another classification is based on maximum tumor dimension: microadenomas (smaller than 1 cm) and macroadenomas (equal or greater than 1 cm).

Although surgical resection is the method of choice for treatment of PAs except prolactinoma, stereotactic radiosurgery (SRS) has gained popularity in recent years. SRS can be an effective treatment for medically inoperable or recurrent - residual tumor cases. Tumor control rates with surgical treatment alone range from 50 to 90% and SRS can be a treatment option for recurrent or residual tumors(1,2).

For more than fifty years, SRS techniques have been used to treat PAs. A newly developed SRS method called CyberKnife gained popularity for PA treatment in the last decades and thriving results have been published recently (3-11).

In this study, we aimed to demonstrate magnetic resonance imaging (MRI) findings of CyberKnife treatment; such as effect of the treatment on the volume of the tumor, relationship between volume difference and follow-up time, local control rate and potential signal alterations on the surrounding brain parenchyma.

MATERIALS and METHODS

This retrospective study includes 38 PAs which were treated with CyberKnife between 2010-2014 at Izmir Katip Celebi Ataturk Training and Research Hospital. The average dose given was 25,4 Gy (range, 20 – 32 Gy) in five or seven fractions.

Patient inclusion criteria were pretreatment adequate MRI scans and the presence of eligible follow-up MRI scan after at least 6 months of CyberKnife. We would like to state that there was no particular follow up schedule in our hospital due to lack of patient cooperation after CyberKnife.

Pre-treatment MRI scans, obtained for CyberKnife treatment planning, were retrospectively analysed and compared with latest routine follow-up MRI scans available in our PACS archive. MRI scans were obtained with 1,5 Tesla Signa Excite (GE, Milwaukee, WI) MRI scanner. High resolution, volumetric, postcontrast T1-weighted (BRAVO) images were obtained in addition to routine brain MRI sequences. Pre-treatment and latest follow-up MRI scans were evaluated to measure tumor volume and to note any emerging signal anomaly on brain parenchyma. We used post-contrast axial volumetric T1-weighted (BRAVO) images to measure tumor volume. These images were recruited from our PACS archive and loaded into our radiology workstation (A.W. 4.1, General Electric). On axial sections, PAs were carefully separated from surrounding tissues by manually drawn ROIs. After this manual segmentation process, tumor volumes were measured by the software. In order to standardise statistical tests and to avoid measurement mistakes, tumors smaller than 1000 mm^3 were excluded from the study.

We assessed radiologic treatment responses as follows: radiologic progression (20% or more volume increase), radiologic regression (20% or more volume decrease) and stable disease (less than 20% volume difference).

Lastly, brain parenchyma, in particular parasellar structures and cerebral white-matter, was evaluated in terms of signal abnormalities. When necessary, pre- and posttreatment images were compared side by side to determine if there were any differences.

All statistical analyzes were performed using SPSS 17.0 software. All statistical tests were performed at 95% confidence interval and a P value <0.05 was considered to indicate statistical significance. Mann Whitney-U Test was used to compare the mean of two different groups. We compared categorical variables

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

using Chi-square test. Finally, Spearman correlation analysis was performed to analyse the relationship between different numeric variables.

RESULTS

The mean age of 38 patients (male/female=1) included in this study was 47.1 ± 13.7 years. The mean and median follow-up times were 25 and 27 months, respectively (range, 6-51 months). Among 38 patients, 3 (7.9%) patients had prolactin-secreting, 12 (31.6%) patients had non-functional and 23 (60.5%) patients had growth hormone-secreting adenomas. Median number of previous surgical resection was 1 (range 0-4). Twenty-one of 38 patients were receiving medical treatment. Among these, 4 patients were under cabergolin, 11 patients were under ocreotid, 1 patient was under lantreotid, 4 patients were under cabergolin and ocreotid and 1 patient was under ocreotid - lantreotid treatments. Demographic profiles, additional medical treatment regimes and PA types of the patients can be seen in Table 1.

Pre- and post treatment mean tumor volumes were 4722±3679 mm^3 and 3475±2579 mm^3 respectively, which indicated statistically significant ($p<0.001$) mean tumor volume reduction after CyberKnife treatment (Table 2).

Among 38 patients, there were 2 cases with radiologic progression (20% or more volume increase) , 18 cases with stable disease and 18 cases with radiologic regression (20% or more volume decrease). Tumor volumes were successfully controlled in 36 of 38 patients after CyberKnife. The sum of stable and regressed tumors was assessed as local control. Therefore, the local control rate in our study was 94,7% (36/38). A comprehensive summary of the patients can be seen in Table 3. A representative case (case number 30) with obvious radiologic regression is available in Figure 1.

There were 18 cases with radiologic regression. Four of them were followed up shorter than 24 months and 14 of them were followed up longer than 24 months. There were 18 cases with stable disease. Twelve of them were followed up shorter than 24 months and 6 of them were followed up longer than 24 months. The relationship between volume difference and follow-up time was statistically significant ($p = 0.007$) (Table 4).

The correlations between the volumetric differences and the other variables were examined. There was no significant correlation between volumetric difference and age ($r=-0.195$, $p=0.241$). Similarly, there was no significant correlation between the number of previous surgical operations and volumetric difference (0.149, $p=0.371$). When the correlation between volumetric difference and follow-up time was examined, we noticed a moderate positive correlation ($r=0.477$, $p=0.002$) (Table 5).

There was no significant difference in the volumetric difference between the sexes ($p=0.619$). Similarly, there was no significant difference in the volume difference between those who received additional medical treatment and those who did not ($p=0.369$) (Table 6).

Lastly, brain parenchyma, in particular parasellar structures and cerebral white-matter, was evaluated in terms of potential signal abnormalities. When necessary, pre- and posttreatment MRI scans were compared side by side. However, none of the cases showed posttreatment newly developed signal abnormalities.

Tablo 1: Demographic Profiles, Additional Treatments and Adenoma Types of the Patients

AGE (Mean, SD)	47.1	13.7
SEX (n, %)		
MALE	19	50
FEMALE	19	50
FOLLOW-UP DURATION (MONTHS) (Median, Min.-Max.)	27	6-51
Previous Surgical Resections (Median, Min-Max)	1	0-4
Additional Medical Therapy (n, %)		
None	17	44.7
Cabergolin	4	10.5
Ocreotid	11	28.9
Lantreotid	1	2.6
Cabergolin and Ocreotid	4	10.5
Ocreotid - lantreotid	1	2.6
ADENOMA TYPE (n, %)		
Prolactin Secreting	3	7.9
Non - Functional	12	31.6
Growth hormone secreting	23	60.5

SD: Standart Deviation, min: Minimum, max: Maximum

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 2: Comparison of pre- and posttreatment mean tumor volumes

	Mean (mm^3)	Standart Deviation	p[a]
Pretreatment	4722.5	3679.9	**<0.001**
Posttreatment	3475.7	2579.0	

a: Mann Whitney U Test

Table 3: A comprehensive summary of the patients

Case	PA Type	Age and Gender	Fractions - Dose (Gy)	Follow-up (Months)	Pre-Treatment Volume (mm^3)	Post-treatment Volume (mm^3)
1	GH	30 F	7 - 28	42	7398	2888
2	GH	47 F	5 - 25	48	1570	1379
3	GH	32 M	5 - 25	45	3269	1360
4	GH	61 F	7 - 28	27	9440	4188
5	GH	47 F	5 - 25	46	3040	1489
6	GH	30 F	5 - 25	39	3329	1993
7	GH	59 M	5 - 25	24	5695	5919
8	GH	55 F	5 - 25	42	2093	1359
9	GH	46 F	5 - 25	39	3028	2521
10	GH	63 M	5 - 25	29	3766	3364
11	GH	46 F	5 - 25	9	2748	3041
12	GH	47 M	7 - 28	35	9141	7937
13	GH	47 E	5 - 25	27	3274	3979
14	GH	56 M	5 - 25	14	2339	2573
15	GH	27 M	5 - 25	35	4765	2253
16	GH	31 M	5 - 25	32	2523	1511
17	GH	33 F	5 - 25	26	2641	1507
18	GH	64 M	7 - 28	31	4608	3137
19	GH	53 F	5 - 25	19	1529	672
20	GH	54 F	5 - 25	6	2800	3100
21	GH	32 M	5 - 25	13	1589	1491
22	GH	39 M	5 - 25	13	2834	2296
23	GH	36 F	5 - 25	9	3802	3001
24	PRL	37 F	5 - 25	26	5505	5324
25	PRL	63 M	5 - 23	10	9702	8026
26	PRL	76 M	5 - 20	8	8636	9352
27	NON	45 M	5 - 25	50	2525	2254
28	NON	38 F	7 - 28	40	17069	12154
29	NON	52 M	7 - 28	33	9121	5412
30	NON	55 M	7 - 32	22	15962	7250
31	NON	30 M	5 - 25	8	3122	2638
32	NON	58 F	5 - 25	36	2196	952
33	NON	31 F	5 - 25	17	4969	4485
34	NON	71 F	5 - 25	8	3583	4357
35	NON	23 F	5 - 25	11	2159	1478
36	NON	44 M	5 - 25	12	2326	1876
37	NON	40 F	5 - 25	28	2806	1493
38	NON	73 M	5 - 25	10	2554	2066

NON: Non-Functional, GH: Growth Hormone Secreting, PRL: Prolactin Secreting, M: Male, F: Female

Table 4: The relationship between volume difference and follow-up time

	Radiologic Regression		Stable Disease		p[b]
	n	**%**	**n**	**%**	
≤24Months	**4**	**22.2**	**12**	**66.7**	**0.007**
>24Months	14	77.8	6	33.3	

b: Chi-Square Test

Table 5: Correlations between the volumetric differences and other variables

	Volume Difference r	p[c]
Age	-0.195	0.241
Previous Surgeries	0.149	0.371
Follow-up (Months)	**0.477**	0.002

c: Spearman Correlation Analysis

Table 6: Volume differences between genders and additional medical treatments

	Volume Difference Mean	Standart Deviation	p[a]
Male	1312.4	2048.6	0.619
Female	1352.2	1650.4	
With Medical Treatment	1814.0	2415.2	0.369
Without Medical Treatment	942.3	1098.1	

a: Mann Whitney U Test

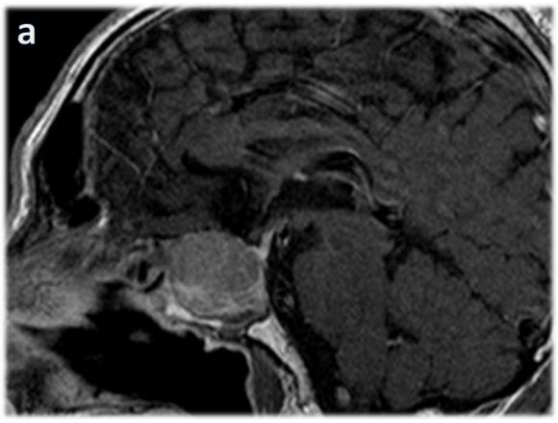


Figure 1a: A representative case (case number 30) with radiologic regression. Sagittal contrast-enhanced T1 Weighted image before Cyberknife treatment.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

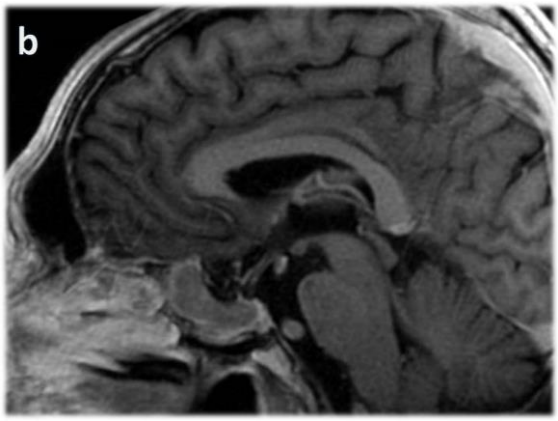


Figure 1b: Sagittal contrast-enhanced T1 Weighted image after 22 months of Cyberknife treatment.

DISCUSSION

PAs are frequent brain tumors in adults and represent approximately 10-15% of all brain neoplasms (1,2). Surgical resection is the first line treatment for PAs, except prolactinoma. However, total surgical resection is usually not possible if there is extrasellar extension, dural or cavernous sinus invasion or close proximity to the surrounding critical structures. Postsurgical residual PA tissue is a potential threat for recurrence. Tumor control rates range from 50 to 90% in surgical treatment alone (1). Consequently, stereotactic radiotherapy methods have been increasingly used in cases of residual or recurrent PAs (1,2). While there are numerous studies related to efficacy of other stereotactic radiosurgery methods for PAs, such as Gammaknife or LINAC, only a few studies have investigated the efficacy of CyberKnife (1,3-11).

Shortly after the introduction of CyberKnife, PA treatment with CyberKnife began. After a while treatment results and side effects published in some articles (1,3-11). In these articles, various criterias were used to determine local control. For instance, Cho et al. used the guideline proposed by the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan, according to this guideline 25% or more growth of Gadolinium enhanced area is defined as progression (3). In the study of Iwata and colleagues, the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria was used to define treatment response (4). In our study we determined local control as the sum of stable (less than 20% volume difference) and regressed (more than 20% volume decrease) tumors according to their volumetric changes.

In the very first study about CyberKnife treatment results of PAs published by Kajiwara et al. in 2005; CyberKnife radiotherapy was applied to 21 patients with PA (5). The study group included 14 cases with non-functioning, 3 cases with prolactin-secreting, 2 cases with adrenocorticotropic hormone-secreting and 2 cases with growth hormone-secreting PAs. The follow-up time ranged from 18 to 59 months (mean 35.3 ± 10.7 months). Tumor size decreased in 4 patients and remained stable in 16 patients according to the guidelines of the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan. In 1 case, cystic enlargement of PA and associated visual field loss was reported. The tumor control rate was 95.2%. No other radiologically apparent side effect was reported in the study.

In a study about CyberKnife treatment for acromegaly which was published in 2007, Roberts et al. released retrospective review of 9 patients with growth hormone-secreting PA. After a mean follow-up time of 25.4 months (range, 6-53 months) no case with tumor enlargement was reported according to MRI results. In addition, there was no side effect such as stroke, secondary malignancy or brain necrosis (6).

In the study of Cho et al., 26 patients with PA, who received CyberKnife, were followed up for a mean of 30 months (range, 7 to 47 months). 17 patients had non-functioning, 3 patients with prolactin-secreting and 6 patients with growth hormone-secreting adenomas. The authors used the guidelines of the Committee of the Brain Tumor Registry of Japan and the tumor control rate in this study was 92,3%. Except two patients with cystic tumor enlargement, no other radiologically detectable side effects reported (3).

In the study of Iwata and colleagues which was published in 2011; 100 non-functioning PAs were followed up between 12 and 118,5 months (mean: 33 months) after CyberKnife treatment. RECIST criteria were used to assess local control response in this study. 3- year local control rate was reported as 98%. No brain necrosis or any other radiologically detectable side effects on surrounding tissues were reported. The authors concluded that CyberKnife radiotherapy with 21 Gy in 3 fractions or 25 Gy in 5 fractions is a safe and

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

effective treatment option for non-functioning PA (4).

In the article of Chen et al. which was published in 2013; CyberKnife treatment results of 22 PAs were released. PAs treated with 25 Gy total dose in 5 sessions were followed up for a median of 30.8 months. Since there was no case with progressive disease, local control rate was found as 100% in this study (7).

Killory et al. released their CyberKnife results of 20 patients with perichiasmatic recurrent or residual PA (8). The radiologic mean follow-up time was 29.3 months (range 10.2-40.5 months). Only 1 patient was treated with 3x5 Gy and the rest of the patients were treated with 5x5 Gy in this study. They reported that none of the tumors enlarged, which indicated 100% local control.

Puataweepong et al. reported 40 perioptic PAs treated with CyberKnife (9). The median dose was 25 Gy in 5 fractions and the median follow-up period was 38.5 months (range, 14-71 months). Among 40 patients, the authors reported only 1 case with radiologic tumor progression. According to this, tumor control rate could be calculated as 39/40 (97.5%).

Avci et al. reported the outcomes of 7 patients with PA treated with CyberKnife (10). In this study median follow-up period was 18 months (range 14-55 months) and the median dose was 22 Gy, given in 3 or 5 fractions. In this study, there was only 1 case with radiologic progression, hence local control rate in this study was 6/7 (86%).

Long-term results of 52 patients with growth hormone-secreting PAs who were treated with CyberKnife were published by Iwata et al. After a median 60 months (range 27-137 months) follow-up, Iwata et al. reported 100% 5- year local control rate. However, they reported 3 cases with local recurrence after 5 years follow-up (11).

In our study, after 27 months median follow-up; there were only 2 cases with more than 20% volume increase (case number 13 and 34). Thus, the local control rate in our study was 94.7% which is consistent with the studies mentioned above. Moreover, this local control rate is also compatible with other SRS methods, such as GammaKnife and LINAC based radiosurgery (1).

In addition, statistically significant tumor shrinkage findings were detected when the mean tumor volumes before and after CyberKnife treatments were compared in 38 patients. There were no statistically significant differences between the number of previous operations, patient age or gender and volumetric change of the tumor. However, when the relation between the volume difference and the follow-up time was examined, it was noticed that volume difference becomes statistically significant as follow-up time increases.

Like the other SRS methods, CyberKnife is very capable to concentrate radiation beams on specific target. Thus, potential side effects to surrounding tissues are minimized. In this study, no case with a side effect on surrounding tissues was detected.

As a limitation of our study, only most recent MRI scans of the patients were evaluated. Therefore, we could not assess whether there were any temporary volume increase or cystic dilatation in the PAs.

In conclusion, CyberKnife is a highly effective treatment modality for local control of PA. In addition, tumor control appears to be a time-dependent process. Brain parenchymal signal alteration should not be expected after CyberKnife treatment. Further studies with more patients and longer follow-up periods are necessary to support our results.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

Acknowledges

The corresponding author would like to thank Dr. Christopher Lord for English editing of the manuscript.

REFERENCES

1- Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. Surg Neurol Int. 2012;3(Suppl 2) S79-89. doi:10.4103/2152-7806.95419. PMID: 22826820; PMCID: PMC3400491.

2- Jagannathan J, Kanter AS, Sheehan JP, Jane JA, Laws ER. Benign brain tumors: sellar/parasellar tumors. Neurol Clin. 2007 Nov;25(4) 1231-49, xi. doi:10.1016/j.ncl.2007.07.003. PMID: 17964033.

3- Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CyberKnife for Pituitary Adenomas. J Korean Neurosurg Soc. 2009 Mar;45(3) 157-163. doi:10.3340/jkns.2009.45.3.157. PMID: 19352477; PMCID: PMC2666117.

4- Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. Neuro Oncol. 2011 Aug;13(8) 916-922. doi:10.1093/neuonc/nor055. PMID: 21665918; PMCID: PMC3145469.

5- Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. Minim Invasive Neurosurg. 2005 Apr;48(2) 91-96. doi:10.1055/s-2004-830261. PMID: 15906203.

6- Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. Pituitary. 2007;10(1) 19-25. doi:10.1007/s11102-007-0004-3. PMID: 17273921.

7- Chen YH, Chang SD, Ma HI, et al. Multisession CyberKnife radiosurgery for post-surgical residual and recurrent pituitary adenoma: preliminary result from one center. J Radiosurg SBRT. 2013;2(2) 105-117. PMID: 29296349; PMCID: PMC5658882.

8- Killory BD, Kresl JJ, Wait SD, Ponce FA, Porter R, White WL. Hypofractionated CyberKnife radiosurgery for perichiasmatic pituitary adenomas: early results. Neurosurgery. 2009 Feb;64(2 Suppl) A19-25. doi:10.1227/01.neu.0000341630.42160.18. PMID: 19165069.

9- Puataweepong P, Dhanachai M, Hansasuta A, et al. The Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy With CyberKnife Robotic Radiosurgery for Perioptic Pituitary Adenoma. Technol Cancer Res Treat. 2016 Dec;15(6) NP10-NP15. doi:10.1177/1533034615607113. PMID: 26424501.

10- Avci GG, Guney YY, Inan GA,et al. Cyberknife® Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: Clinical Outcomes. Acta Oncol Tur.. 2014; 47(3): 16-19. doi: 10.5505/aot.2014.35744

11- Iwata H, Sato K, Nomura R, et al. Long-term results of hypfractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth hormone-secreting pituitary adenoma: evaluation by the Cortina consensus. J Neurooncol. 2016 Jun;128(2) 267-275. doi:10.1007/s11060-016-2105-1. PMID: 26961771.

Adress for correspondence: Yard. Doç. Dr. Ali Fırat Sarp Esogu Tıp Fakültesi, Radyoloji Abd, Eskişehir, Turkey
e-mail: firat_sarp@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluating Sexual Satisfaction and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancer

Jinekolojik Kanserli Hastalarda Cinsel Doyum ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşar Yıldız[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Umut Varol[1], Yüksel Küçükzeybek[1], Nuri Aşık1, Tarık Salman[1], Halil Taşkaynatan[1], Utku Oflazoglu[1], Murat Akyol[1], Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
[2]Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:23.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi:30.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.04834

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Jinekolojik kanser tedavileri, hastaların psikoseksüel durumlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilir. Bu çalışmamızın amacı jinekolojik kanserli (JK) hastalarda cinsel doyum durumlarını değerlendirmektir. Ayrıca cinsel doyum durumları ile birlikte psikolojik durumları (anksiyete ve depresyon) ve yaşam kaliteleri değerlendirildi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kemoterapi alan ve izlemdeki JK'li hastalarının verileri, yüz yüze anketler yapılarak bilgiler toplanmıştır. Görüşmeler sırasında dört form kullanılmıştır. İlk form sosyo-demografik özelliklerden oluşmaktadır. Diğer formlar, Golombok-Rust Cinsel Doyum Anketini (GRISS), European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires-C30 Yaşam Kalitesi Anketini (EORTC-QoL-C30), Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI), Beck Depresyon Envanteri (BDI) idi.

BULGULAR: Bu çalışmaya, JK'li 62 hasta dahil edildi. Toplam GRISS skoru 37.54±11.71 olup, 33 hastada (%53) GRISS cut-off skoru > 35'e göre cinsel tatminsizlik görülmüştür. Toplam GRISS skoru düşük olan hastalar (<35), total GRISS skoru (≥35) olan hastalarla karşılaştırıldığında depresyon skorları (p=0.010) ve STAI-II skorları (p=0.044) anlamlı olarak yüksekti ve EORTC-QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçekleri (fiziksel işlevler (p=0.004), bilişsel işlevler (p=0.021), duygusal işlevler (p=0.019) ve global yaşam kalitesi (p=0.022) anlamlı olarak daha düşüktü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Cinsel olarak doyumsuz olan hastalar kötü yaşam kalitesine sahiptirler ve genellikle endişeli ve depresiftirler. Jinekolojik hastaların onkolojik tedavilerinin yanı sıra, cinsel rehabilitasyon ve psikolojik duygu durumlarının rutin değerlendirmelerde entegrasyonunun sağlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel doyum, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Treatments in gynecologic cancer can affect a patient's psychosexual status and quality of life. The aim of this study was to evaluate the sexual satisfaction levels in patients with gynecological cancer (GC). We also evaluated the relationship between sexual status of these patients with the psychological status (anxiety and depression) and quality of life.

METHODS: The data for GC patients treated with chemotherapy or in surveillance were collected by using four forms completed during face-to-face interviews. The first form consists of socio-demographic features. Other forms were Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QLQ-C30), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI) scoring system.

RESULTS: In this study, 62 patients with GC were included. The mean total GRISS score was 37.54±11.71 and sexual dissatisfaction was seen in 33 patients (53%) according to GRISS cut-off score>35. Depression scores (p=0.010) and STAI-II scores (p=0.044) were significantly higher, and EORTC-QLQ-C30 function subcales (physical functioning (p= 0.004), cognitive functioning (p=0.021), emotional functioning (p=0.019)) and the global quality-of-life (p=0.022) were significantly lower in patients with high total GRISS scores (≥35) when compared with the patients with low total GRISS scores (<35).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Patients with sexual dissatisfaction have poor quality of life, and they are generally anxious and depressive. Besides the oncological treatments of the GC patients, it is necessary to make integration of sexuality rehabilitation and physiological status into their routine assessment.

Keywords: sexual satisfaction, anxiety, depression, quality of life.

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Gynecological cancers are one of the most common cancer and a major public health problem. Gynecological cancer patients are often diagnosed at advanced stages. The 5 year survival rates are approximately 45% for ovarian cancer, 83% for uterine corpus cancer and 70% for uterine cervix cancer and the 15–20% of these cases are in women under the age of 40. (1) Standard treatment modalities may include hysterectomy, bilateral salpingooophorectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy and/or pelvic radiation. All of these treatments have a detrimental effect on female reproductive potential, patient's self-esteem, quality of life and psychosexual status. (2)

The diagnosis of gynecological cancer has a devastating effect on psychological and emotional well-being for woman. Surgical treatment can result in distortions of female anatomy for patients with gynecologic cancers. Additionally, in premenopausal women the removal of the ovaries results to premature menopause with changes in hormonal and physical status that can alter several domains of sexual function (3). Chemotherapy can lead to systemic effects that dampen both sexual desire and arousal. Chemotherapy may also induce ovarian failure with an acute and sudden loss of estrogen in addition to alopecia that can affect a patient's self-perception of sexual attractiveness. Radiotherapy to the pelvis may cause vaginal or rectal mucosal toxicity (4), vaginal fibrosis or stenosis that limits a woman's capacity for vaginal intercourse as well as affects her genital pelvic and clitoral sensitivity during sexual activity. All of these may have significant impact on sexual activity from functional to emotional effects (5).

Sexuality is defined a state of physical, emotional, mental and social well-being; it is not merely the absence of disease, dysfunction or infirmity. Sexual satisfaction is defined as the level of happiness and pleasure of an individual's sexual relations and is determined by the sexual and non sexual aspects of the relationship. Sexuality is an integral element of human life and has been identified as an important QoL component (6,7,8). There are a variety of factors that affect individual sexual satisfaction such as social relationships, general conditions, the gender, age, the cultural environment, and physical and mental health (9). As a result, sexuality are affected with a diagnosis of cancer, the treatment componential of cancer, side effects related with treatment, psychological stress following therapy and relationship with partner during treatment (6).

The most common psychological morbidities experienced by patients with cancer are depression and anxiety (10). It is known that symptoms of depression and anxiety impair quality of life. Quality of Life is a multidimensional property that may include physical, material, social and emotional well-being, and development and activity. Quality of life can also be affected by sexual satisfaction. This study aimed to evaluate in detail the sexual satisfaction levels of GC patients and its relationship with the psychological status (anxiety and depression) and quality of life.

PATIENTS and METHODS

Patient Selection

Sixty-two GC patients treated in Izmir Katip Celebi University Atatürk Research and Training Hospital Clinics of Medical Oncology between November 2014 and February 2016 were participated in this study. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0-1. Patients with poor performance status (ECOG≥2) and age 65 and older were excluded. Patients treated with radiotherapy were also excluded. The patients were informed about the study and then informed consent was applied. The 4 questionnaires used in the study were explained verbally in detail and asked to fill in the surveys were delivered to the patients who agreed to participate.

Data collection

There were four forms which were completed by the participants. The first form consisted of questions regarding the demographic characteristics of the patients. The second form was the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). The GRISS is composed of 28–item questionnaire used to evaluate the presence and extend of sexual problems. It includes 7 subscales evaluating frequency, lack of communication, satisfaction, avoidance, touch, vaginismus and anorgasmia. In any category; a score of 5 points and the total scores

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

35 or higher points shows sexual dysfunction and. Tugrul at al did the validation and reliability study of the GRISS in Turkish population (11). The third form was European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30 (EORTC-QoL-C30). In this form, there are 30 items divided into three major domains that measure the quality of life of cancer patients: symptom scales, functional scales and global health/quality of life (12). Functional scales consist of physical well-being (five items), role wellbeing (two items), emotional well-being (four items), cognitive well-being(two items), social well-being (two items) and quality of life scale(two items) (12). We didn't include symptom scales (nine item) in our analysis. It is a five point Likert Scale ranging from 0 points (never) 3 to 4 points (always) for each question and high scores show higher quality of life. The fourth form was related to physiological status; Beck Depression Inventory (BDI) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). BDI is a series of questions designed to measure the severity, intensity and depth of depression in patients with psychiatric disorders. BDI was developed in 1961 by Beck (13). It includes 21 questions, each with 4 possible responses. Each response is assigned a score ranging from zero to three, indicating the severity of the symptom. Individual questions of the BDI evaluate mood, pessimism, guilt, punishment, sense of failure, self dissatisfaction, self-dislike, self-accusation, suicidal motions, crying, irritability, social withdrawal, body image, work difficulties, insomnia, fatigue, appetite, weight loss, bodily preoccupation, and loss of libido. Questions 1 to 13 assess symptoms that are psychological in nature, while questions 14 to 21 assess more physical symptoms (14). BDI was translated into Turkish and reliability was recalculated by Tegin and Hisli (15,16). For the Turkish population, a score of 17 or over points out depression by Hisli. We used these cut-off scores to describe the levels of depression. STAI questionnaire provides a reliable measure of anxiety. STAI, originally developed by Spielberger in the 1970s, consists of two subscales: state anxiety and trait anxiety. The STAI-1 subscales (20 questions) measure the state anxiety by asking the subjects to feel "right now". The STAI-II subscales (20 questions) measure trait anxiety by asking subject show they 'generally' feel. Each response is given a score ranging from one to four indicating the symptom severity. State/trait anxiety is scored separately and scores range from 20 to 80, high scores represent a greater level of anxiety. It has been translated and validated in Turkish language by Oner (17). The cutt-off value is 35 or over for trait anxiety.

Statistical analysis

All data were analyzed using SPSS for Windows version 20.0. Descriptive statistics summarized frequencies and percentages for categorical variables, mean and standard deviation for continuous variables. For independent samples, T tests were used to compare categorical variables. A value of $p < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS

The mean age of the 62 patients was 52.88 (range: 22-65). Thirty-three (53%) of 62 patients was been receiving chemotherapy and the others were under surveillance. Of the patients, 77% of them were primary school graduated, while only 16% were graduated from college. Most of the patients (71%) were married. Ninety-eight percent of the patients were non-smokers and none of the patients had regular use of alcohol. Eighty-nine percent (n = 55) of patients had ovarian cancer, and 11% (n = 7) had uterus cancer. Seventeen patients (27%) 4 had local disease, 19 patients (31%) had locally advanced disease and 26 patients (42%) had relapsing/metastatic disease. Demographic and disease-related characteristics are shown in Table 1.

Forty-five patients responded to STAI-II, and 48 patients responded to the BDI questionnaire. Hisli at all has defined the depression limit point in the Beck depression scale as 17 above for the Turkish population. According to this point, 16.6 % of the patients were found to be depressive. Anxiety limit point in the Trait Anxiety Inventory scale has accepted as 35 above for the Turkish population. Nearly half of the patients had anxiety (57%) according to this cut-off value in STAI-II.

The mean scores of the GRISS subscales were shown in Table 2. The mean total GRISS score of the GC patients was 37.54±11.71. Sexual dissatisfaction was seen in

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

33 patients (53%) according to the Turkish validation value. The accepted cut-off value of GRISS for Turkish people is 35 and accordingly, it was determined that 43 patients (69%) had problems with communication, 54 (87%) with frequency, 23 (37%) with satisfaction, 40 (64%) with avoidance, 42 (67%) with touch, 56 (90%) with vaginismus and 30 (48%) with anorgasmia.

Depression, anxiety, quality of life and the total GRISS scores were compared and the comparison was shown in Table 3. When the GC patients' total GRISS scores and depression levels were compared we found that patients with high total GRISS scores (≥35) was found to have high depression levels (p=0.010). Similarly, we compared the anxiety scores with the scores of total GRISS. Patients with a high total GRISS score (≥35) were found to have high levels of trait anxiety which was statistically significant (p=0,044).

In addition, we compared total GRISS scores and sociodemographic characteristics. There was not any statistical significance between total GRISS scores and sociodemographic characteristics such as marital status, education status, monthly income and chemotherapy receiving or surveillance status.

Sixty-two patients answered the EORTC-QLQ-C30 questionnaire and 62 patients responded to the GRISS questionnaire. The total GRISS scores and the EORTC-QLQ-C30 function subcales and global QoL was compared. In patients with total GRISS scores ≥35, physical functioning (p=0.004), cognitive functioning (p=0.021), emotional functioning (p=0.019) and global Quality of Life (p=0,022) were statistically significantly low. The social functioning levels of the patients were also significant at the border (p=0,050). There was no statistical significance between GRISS score of patients and role functions.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

	Patients (n=62)
Age (Range)	52.88 (22-65)
Marital status	
Single	29% (18)
Married	71% (44)
Education	
Primary Education	77% (48)
High School	16% (10)
University	7% (4)
Smoking	
Yes	2% (1)
No	98% (61)
Receiving chemotherapy	
Yes	53,2% (33)
No	46,8% (29)
Monthly income	
0-250($)	68% (42)
250 ($) above	32% (20)

1 $ =3,86 TL

Table 2. The mean scores of GRISS, EORTC-QLQ-C30, anxiety and depression of gynecological cancer patients

GRISS (n=62)		EORTC-QoL-C30 (n=62)		BDI (n=48)	STAI-II (n=45)
Frequency	6.46±1.92	Physical functioning	75.27±17.42	9.20±7.87	39.95±11.62
Communication	6.12±3.04	Role functioning	87.71±17.94		
Satisfaction	3.80±2.18	Emotional functioning	84.78±18.29		
Avoidance	5.24±2.73	Cognitive functioning	83.00±22.53		
Touch	5.69±2.69	Social functioning	83.77±19.59		
Vaginismus	5.82±1.29	Global quality of life	73.39±24.91		
Anorgasmia	4.54±2.19				
Glombock total	37.54±11.71				

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction, EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30, BDI: Beck Depression Inventory, STAI: State-Trait Anxiety Inventory

Table 3. Comparison of total GRISS scores with anxiety, depression and quality of life subscales

	Total GRISS Scores			
	n (<35/ ≥ 35)	<35	≥ 35	p
STAI-II	23/22	36.52±8.55	43.54±13.41	**0.044**
BDI	25/23	6.44±6.75	12.21±8.04	**0.010**
Physical functioning	29/33	81.75±11.94	69.57±19.55	**0.004**
Role functioning	29/33	88.94±15.89	86.63±19.75	0.617
Cognitive functioning	29/33	90.27±11.08	79.95±21.88	**0.021**
Social functioning	29/33	88.82±13.66	79.33±22.92	0.050
Emotional functioning	29/33	89.96±16.48	76.89±25.45	**0.019**
Global QoL	29/33	81.03±24.38	66.67±23.73	**0.022**

GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction, BDI: Beck Depression Inventory, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, QoL: quality of life

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION

Cancer disease and all these treatment paradigms may cause sexual morbidity. A healthy sexual relationship needs a balanced interaction between sexual structures and neuronal, vascular and hormonal systems and a healthy mental state (9). The experience of cancer diagnosis and its treatment may deeply affect a woman's body image and sense of sexuality (18). In addition to the direct effects of radiation on the gonads, chemotherapy and radiation alter the hormonal milieu by disrupting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Several studies were focused especially on sexual satisfaction in cancer patients. Currently, discussion of psychological problems is the main subject for sexual evaluation. Many different cancer survivors (colorectal, breast, prostate, testis cancer) can be effected by sexual problems after cancer treatment (19-22). This Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction survey evaluate how women relate to their own body and to their partner's, the level of interest in sexual activity, sexual frequency, quality of communication with the partner, and the ability to achieve orgasm. The mean total GRISS score was 37.54±11.71 and sexual dissatisfaction was seen in 33 patients (53%) of the patients in our study. Giorno et al. also found similar mean total score for postmenopausal women (38.64±16.82) (23). Chan et al. evaluated the rate of sexual satisfaction including 228 women with localized cervical cancer and 125 with localized ovarian cancer. The satisfaction with Life scale was used in this study. Sexual dissatisfaction was reported 49% of the patients surveyed in this study (24). In another study, sexual satisfaction was found to be lower (41%) in ovarian cancer patients (25).

Sexuality has been recently recognized as an important component of Quality of life (26). The effect of sexual satisfaction on quality of life was evaluated in our study. We found that patients with a high total GRISS score had also poor quality of life scores. Studies evaluating the effect of sexual satisfaction on the quality of life in gynecological cancer patients are very limited in the literature. Levin et al. similarly found that sexual status is a significant unique predictor of the psychological QoL (p=0.011) in gynecological cancer patients (27). Kim at al. compared the quality of life and sexuality between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women (28). In total, 73 ovarian cancer survivors and 73 healthy women were included. Satisfaction, sexuality, desire, orgasm, in terms of interest in sex, sexual activity and enjoyment of sex were similar between the groups (28). There was also no significant difference between the two groups in terms of EORTC QLQ-C30 subscores (28).

In our study, the mean anxiety value was 39.95±11.62 and the mean depression value was 9.20±7.87. We found that 57% of the patients showed results above the cut-off for anxiety and 16.6% of the patients had high depression values above the cut-off. Linden at al. (29) declared the anxiety and depression rate of patients after cancer diagnosis. In this study, for gynecological cancers the level of anxiety was 56.2% (subclinical) and 28.4% (clinical), and the levels of depression rate was 38.8% (subclinical) and 16.5 (clinical) (29). Sam et al (30) reported that the rate of depression was 25.3% and the rate of anxiety was 19.1% before the initiation of treatment in ovarian cancer patients. In the Turkish study, Evsen et al. revealed that the mean anxiety value was 43.1±9.77 for GC patients receiving chemotherapy (31). In another study conducted by Chittrakul et al. (32) the prevalence of anxiety was 7.1 and the prevalence of depression was 3.6 in Thai ovarian cancer patients following treatment.

The rates were very low when compared to patients with other nationalities. The rates of anxiety and depression were investigated in different types of cancer. Akyol at al reported that 44% of patients with 105 colorectal cancer had depression and 29% of patients had high anxiety (19). In another study, Alacacioglu at al. investigated the rate of depression and anxiety in the testicular cancer survivors (22) and they found 29.2% and 55.2% respectively. Depression and anxiety rates are exactly different for the patients of GC when compared to other tumors. The reason of this difference between different populations for the same cancer and also for different cancer types can be assumed that the general characteristics of these populations and patient composition are different (33).

There are studies showing that sexual dissatisfaction increases depression and anxiety

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

rates. Sexual morbidity was a significant predictor for the depressive symptoms (p = 0.044) and body change stress (p = 0.008) (27). In another study, sexual dissatisfaction potentially caused high levels of depression and anxiety (33). As a result, gynecological cancer is a disease that may have psychosocial and psychosexual effects on patients. Thus, it is important to take precautions including psychoeducational support, group therapy, sexual counseling, marital counseling, or psychotherapy to reduce this psychosocial and psychosexual contagion of the patients, thus improving the quality of life.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin [Internet] 2015;65(1):29. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/pdf
2. Chan JL, Wang ET. Gynecologic Oncology Oncofertility for women with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol [Internet] 2016;(144(3):631–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.013
3. Falk SJ, Dizon DS. Sexual dysfunction in women with cancer. Fertil Steril 2013;100(4):916–21.
4. Krychman ML, Carter J, Aghajanian CA, Dizon DS, Castiel M. Chemotherapyinduced dyspareunia: a case study of vaginal mucositis and pegylated liposomal doxorubicin injection in advanced stage ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004;93:561–3.
5. Katz A. The Sounds of Silence: Sexuality Information for Cancer Patients. J Clin Oncol 2017;23(1):18–21.
6. For M. sexuality: a qualıty-of-lıfe ıssue for cancer survıvors. Semin Oncol Nursing, 2008;24(2):71–9.
7. Bae H, Park H. Sexual function, depression, and quality of life in patients with cervical cancer. Support Care cANCER 2016;(24):1277–83.
8. Bradford A, Fellman B, Urbauer D, et al. Assessment of sexual activity and dysfunction in medically underserved women with gynecologic cancers. Gynecol Oncol 2015;139:134–40.
9. Gül IG, Kartalci Ş, Cumurcu BE, Karincaoğlu Y, Yoloğlu S, Karlidağ R. I Behçet's disease with or without depression. J Eur Acad Dermatology Venereol 2013;27(10):1244–51.
10. Massimo Pasquini*1 2 and Massimo Biondi1. Depression in cancer patients: a critical 8 review. Clin Pract Epidemiol Ment Heal 2007;12(3,2):1–10.
11. Ceylan TUĞRUL, Nedret ÖZTAN DEK. Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin Standardizasyon Çalışması. Türk Psikiyatr Derg 1993;4:83–8.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: A Quality -of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365–76.
13. Beck at, ward ch, mendelson m, mock j, erbaugh j. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry [Internet] 1961;4:561–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369
14. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. J Clin Psychol 1984;1961:1979–81.
15. Tegin B. Cognitive disorders in depression: A review according to Beck model. Psychol J 1987;(6):116–23.
16. Hisli N. Validation of the BDI with a Group of Turkish Psychiatric Outpatients. 1988;(July):22:118-116.
17. Oner N. State/trait Anxiety inventory Bogazici University Publ Istanbul. 1998;2–26.
18. Ana Begovic-Juhant PhD a, Amy Chmielewski BA b SIP a & LACM a. Impact of body image on depression and quality of life among women with breast cancer. 2012;446–60.
19. Akyol M, Ulger E, Alacacioglu A, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life among Turkish colorectal cancer patients [Izmir Oncology Group (IZOG) study]. Jpn J Clin Oncol [Internet] 2015;45(7):657–64.
20. Can H. Depression, Anxiety and Sexual Satisfaction in Breast Cancer Patients and their Partners-Izmir Oncology Group Study. Asian Pac J Cancer Prev 2014;(15(24)):10631–6.
21. Gilbert SM, Dunn RL, Wittmann D, et al. Quality of life and satisfaction among prostate cancer patients followed in a dedicated survivorship clinic. Cancer 2015;121(9):1484–91.
22. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. Med Oncol [Internet] 2014;31(7):43. 9
23. del Giorno C, da Fonseca AM, Bagnoli VR, de Assis JS, Soares JM, Baracat EC. Effects of Trifolium pratense on the climacteric and sexual symptoms in postmenopause women. Rev Assoc Med Bras 2010;56(5):558–62.
24. Jessica L. Chan a, b, Joseph Letourneau a, c, WaelSalema, Aylin Pelin Cil a, d, SaiWing Chan a, Lee-may Chen a MPR a. Sexual satisfaction and quality of life in survivors of localized cervical and ovarian cancers following fertility-sparing surgery. Gynecol Oncol 2015;139(1):141–7.
25. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJS, Green H, Cohen PA. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2016;
26. Tierney DK. Sexuality: A Quality-of-Life Issue for Cancer Survivors. Semin Oncol Nurs 2008;24(2):71–9.
27. Anna O. Levin, MA*, Kristen M. Carpenter, PhD*, Jeffrey M. Fowler, MD†,‡ BM, Brothers, PhD‡, Barbara L. Andersen, PhD*,‡, and G. Larry Maxwell M. Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynecological cancer survivors. Int J Gynecol Cancer 2010;20(3).
28. Kim SI, Lee Y, Lim MC, et al. Quality of life and sexuality comparison between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women. J Gynecol Oncol 2015;26(2):148–54.
29. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis:

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Prevalence rates by cancer type, gender, and age. J Affect Disord [Internet] 2012;141(2–3):343–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.025

30. Watts S, Prescott P, Mason J, Mcleod N, Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. BMJ [Internet] 2015;30:(5(11)). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/

31. Nazik E, Arslan S, Nazik H, Narin MA, Karlangic H, Koc Z. Anxiety and symptom assessment in turkish gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Asian Pacific J Cancer Prev 2012;13(7):3129–33.

32. Chittrakul S, Charoenkwan K, Wongpakaran N. Prevalence of Anxiety May Not be Elevated in Thai Ovarian Cancer Patients Following Treatment. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(June 2013):2013–6. 10

33. Roland KB, Rodriguez JL, Patterson JR, Trivers KF. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. Psychooncology 2013;22(11):2408–18.

Adress for correspondence: Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Research Hospital, Izmir, Turkey
e-mail: dralaca2000@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Real-Life Evidence From Gallbladder Cancer: A Single Center Experience

Safra Kesesi Kanserlerinde Tek Merkez Deneyimimiz

Fatih Yıldız[1], Emrah Eraslan[1], Ferit Aslan[2], Hüseyin Kanmaz[3], Gülnihal Tufan[1], Umut Demirci[1], Ömür Berna Öksüzoğlu[1]

[1]University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey
[2]Siirt State Hospital, Siiert, Turkey
[3]Balıkesir State Hospital, Balikesir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:17/09/2018 Dergiye Kabul Tarihi:13/11/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.40412

ÖZET

Giriş ve Amaç: Safra kesesi kanserleri nadir fakat ölümcül kanserlerdendir. Literatürde genellikle safra yolu kanserleri ile birlikte sınıflandırılmıştır. Bu yazıda safra kesesi kanserli hastaların klinik özelliklerini, adjuvan ve metastatik tedavi rejimleri ile sağ kalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2011-Ekim 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne safra kesesi tanısı ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri,cerrahi türleri, adjuvan ve metastatik tedavi rejimleri, tedavi yanıt durumları, genel sağkalım (OS) oranı ve hastalıksız sağ kalımları (DFS) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 34'ü (%58.6) lokalize veya lokal ileri evredeydi. Metastatik olmayan hastaların 13'ü (% 38.2) herhangi bir adjuvan tedavi almamıştı. Kemoradyoterapi en çok tercih edilen adjuvan tedavi seçeneğiydi (rezeke edilen hastaların% 35.2'si). Adjuvan tedavi alan hastalarda median DFS ve OS, sırasıyla 24.8 (% 95 CI: 1.5-48.1) ve 28 (% 95 Cl: 20.6-35.4) ay iken adjuvan tedavi almayan hastalarda median DFS ve OS'ye ulaşılamadı.

Tartışma ve Sonuç: Rezeke edilen safra kesesi kanserlerinde adjuvan tedavinin etkinliğini göstermek ve en uygun tedavi modalitesinin seçimi için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: safra kesesi kanseri, safra yolu kanserleri, adjuvan tedavi

ABSTRACT

Introduction: Gallbladder cancer (GBC) is an uncommon and highly fatal carcinoma. It is usually classified with biliary tract cancers in the literature. In this report we have planned to evaluate the clinical characteristics, adjuvant and metastatic treatment options and the survival of GBC patients.

Methods: A retrospective analysis of GBC patients treated in University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology between January 2011 and October 2017 was performed. The files of 58 patients with GBC were screened retrospectively. Treatment regimens, response rates, overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) of the patients were evaluated.

Results: A total of 58 patients of whom 34 (58.6%) were presented as non-metastatic stage. Thirteen (38.2%) of non-metastatic patients did not receive any adjuvant treatment. Chemoradiotherapy was the most preferred adjuvant treatment option (35.2% of resected patients). Median DFS and OS were 24.8 (95% CI: 1.5- 48.1) and 28 (%95 Cl: 20.6-35.4) months respectively in patients who received adjuvant treatment however both were not reached in patients who did not receive any adjuvant treatment.

Discussion and Conclusion: In resected GBC, it is needed to prospective, randomized controlled trials for adjuvan treatment efficacy and choice of treatment modalities.

Keywords: gallbladder cancer, biliary tract cancers, adjuvant treatment

INTRODUCTION

Gallbladder cancer (GBC) is a rare and fatal tumor (1).The incidence of GBC in Turkey is 1.7 / 100,000 and it is quite similar to USA (2). It ranks sixth among all gastrointestinal system cancers, but it is the most frequent tumour of all the biliary tract (3,4). Most of the patients are diagnosed incidentally (5). The majority of patients have poor prognosis as they are in advanced stage at the time of diagnosis (4).The only curative treatment option of early stage GBC treatment is surgery. Despite R0 resection, the majority of patients develop metastases. The efficacy of adjuvant

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

chemotherapy and radiotherapy remains uncertain (6).

The GBC is usually grouped with biliary tract cancers, and therefore the clinical characteristics of the disease are not widely reported in the literature. In addition, the benefit of adjuvant treatment for resected GBC is not clear. Observation, adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy are the options reported in the guidelines because of insufficient number of randomized trials.

In this report, we have planned to evaluate the clinical characteristics, adjuvant and metastatic treatment options and the survival of GBC patients from a single research oncology center.

MATERIALS and METHODS

Between January 2011 and October 2017, a retrospective analysis of patients with GBC treated in University of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department of Medical Oncology, was performed. The demographic characteristics of the patients (sex, age), smoking history, presence of cholelithiasis, date, and stage of diagnosis (localized, locally advanced, metastatic), type of surgery (cholecystectomy, extended liver resection), details of adjuvant and palliative therapy, date of last control and exitus status were evaluated from the hospital registry system, retrospectively.

The 7th edition of the AJCC TNM staging for GBC was used. Stage I/II was defined as localized, stage III as locally advanced and stage IV as metastatic disease.

SPSS version 24 was used for statistical analysis. DFS was defined as the time from diagnosis until the date of recurrence (local, regional or distant metastasis) or death. PFS was defined as the time from onset of chemotherapy to progression or death.OS was defined as the time from diagnosis to death. The Kaplan-Meier method was used to construct survival curves. Survival curves compared by log-rank test. The value of p <0.005 was statistically significant.

RESULTS

Of the 58 GBC patients with a median age of 61 years (range:36-85), 45 (77.6%) were female. The characteristics of patients are shown in table 1.

Table 1: Patient Characteristics

	n:58	*%*
Age -years (Median)	61 (Range:36-85)	
Sex		
Female	45	77.6
Male	13	22.4
Smoking Status		
Smoker	15	25.8
Non-smoker	43	74.1
Gallstones		
Yes	42	72.4
No	16	27.6
Histology		
Adenocarcinoma	55	94.8
Adenosquamous carcinoma	2	3.4
Ring cell carcinoma	1	1.7
Stage		
Localized (Stage I/II)	18	31
Locally advanced (Stage III)	16	27.6
Metastatic (Stage IV)	24	41.4

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Surgery		
Cholecystectomy	10/34	29.4
Extended hepatic resection	24/34	70.5
Adjuvant treatment		
Chemoradiotherapy	12/34	35.2
Chemotherapy	5/34	14.7
Radiotherapy	4/34	11.7
No treatment	13/34	38.2
Adjuvant treatment		
Stage I/II	9/18	50.0
Stage III	12/16	75.0

The majority of early-stage patients were diagnosed incidentally (82.3%). All localized stage patients (n:18) were completely resected (R0) and only two in 16 locally advanced stage patients were R1 resected (12%). Extended hepatic resection was performed in 70.4% of non-metastatic patients.

All of non-metastatic patients had ECOG performance score 1 and half of metastatic patients had ECOG performance score 2. Half of the patients had at least one comorbid disease.

Thirteen of non-metastatic patients did not receive any postoperative treatment. Nine (69%) of the patients who did not receive postoperative treatment had early stage disease. For the 21 patients who received postoperative treatment, 12 of them had stage III disease and 10 of them were lymph node positive. Chemoradiotherapy was the most preferred adjuvant treatment option (35.2% of resected patients). All of the patients in the chemoradiotherapy group were administered 5-fluorouracil based chemotherapy and radiation target volume was 45 Gy at 1.8 Gy/fraction. Cholecystectomy was performed 29.4% of adjuvant treatment group and extended hepatic surgery was performed 38.2% of non-adjuvant treatment group.

The duration of median follow-up of nonmetastatic patients was 23.7 months. Median DFS was 24.8 months (95% CI: 1.5-48.1) in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive any postoperative treatment (Fig.1; p=0.103). Two-year DFS was 42.2% for patients who received postoperative treatment, and 57.1% for patients who did not receive postoperative treatment.

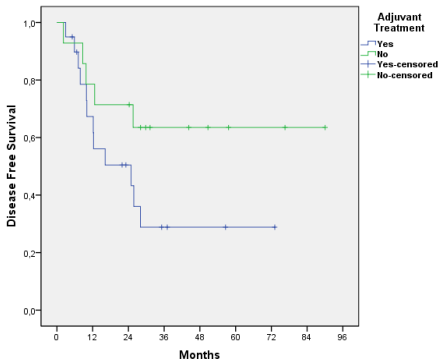


Fig.1: Disease Free Survival For Adjuvant Treatment in Resected Patients (n=34)

In the metastatic stage, 80% of the patients received at least one line of chemotherapy however 25% of patients underwent second-line treatment. Cisplatin/gemcitabine combination was the most preferred regimen in the first-line treatment of choice. Median PFS was 4.3 months (1-12.2) for the first-line chemotherapy.

The median follow-up was 15.3 months for the whole cohort (follow-up for metastatic disease 10.7 months versus non-metastatic disease 26.9 months) Median OS was 38.9 months (95% CI: 9.8-68) for localized stage, 30.6 months (95% CI: 18.7- 42.5) for locally advanced stage and 9.5 months (95% CI: 5-13.9) for metastatic patients. There was no difference between localized and locally advance stages in terms of OS (p:0.68). Overall survival of the metastatic patients was worse than the other two groups (Fig 2; p<0.001)

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

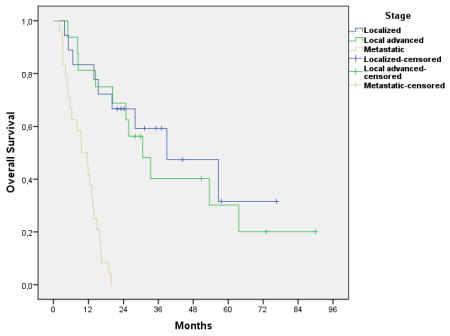


Fig. 2: Overall Survival For Localized, Locally Advanced and Metastatic Stage

Median OS was 28 months (%95 Cl: 20.6-35.4) in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive postoperative treatment. Two year OS was 54% (SE: 11.4%) for patients who received postoperative treatment and 66.7% (SE: %12.2) for patients who did not receive postoperative treatment (Fig 3; p:0.097)

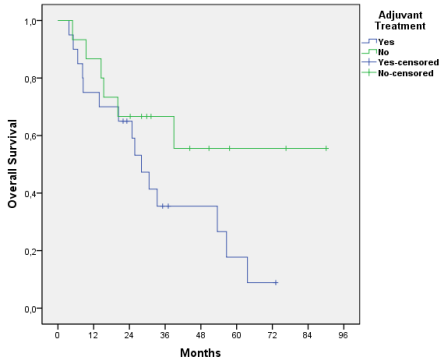


Fig.3 Comparison of overall survival according to adjuvan treatment

DISCUSSION

GBC is a rare and highly fatal carcinoma with different clinical features compared to other biliary tract cancers. In previous studies, GBC was generally assessed with biliary tract cancers. In addition, the benefit of adjuvant treatment in the resected GBC patients is not clear. There is no consensus on the use of adjuvant treatment for completely resected GBC. In this study, we have aimed to evaluate the single center experience with GBC retrospectively.

Similar to previous studies, the median age of 58 patients, of whom 77% were women, was 61 (6,7).The rates of smoking (76.9% for men, 11.1% for women) and cholelithiasis (72.4%) for GBC patients were found to be similar to the other studies which were conducted in different geographic areas (8,9).

In this study, 29.4% of non-metastatic patients underwent cholecystectomy. These patients were not considered as candidates for re-exploration by the surgeon. Due to different reasons (physician preference, co-morbidities), 38.2% of the completely resected patients did not receive adjuvant treatment (50% (n: 9/18) of stage I-II patients and 25% (4/16) of stage III).

Median DFS was 24.8 months in patients who received postoperative treatment and was not reached in patients who did not receive postoperative treatment (p=0.103). Two-year OS was %66.7 for adjuvant treatment group and was %54 for patients who did not receive postoperative treatment. Similarly, Duffy and colleagues found that poorer survival was obtained when adjuvant therapy was added to curative surgery (6).In another study adjuvant chemoradiation had a modest early survival advantage in locally advanced tumors; however, in the long term it was seen that this OS benefit did not continue (10).On the other hand, in the study of Park at al., adjuvant chemotherapy alone group showed a statistically significant improvement in OS compared to no adjuvant treatment or chemoradiotherapy groups (11).In a recent study of patients with gallbladder and biliary tract cancer, it was reported that adjuvant therapy improved DFS of about 3.2 months, but this result was not statistically significant. It was also reported that adjuvant treatment did not result in an OS benefit in this study (12).

In our study, for the non-adjuvant treatment population, despite reaching better DFS and OS outcomes numerically, it was not statistically significant. This may be explained by the low number of patients. Patients were stratified into adjuvant chemoradiotherapy, chemotherapy and radiotherapy arms, but none subgroup analysis were performed due to small number of patients. However, patients who received adjuvant treatment had higher relapse risk than patients who did not receive adjuvant treatment. Additionally, extended hepatic resection ratio was not similar in adjuvant treatment and non-adjuvant treatment group.

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

In the metastatic group median PFS was 4.3 months and OS was 9.5 months. These results were similar to previous studies (13,14).

The limitations of this study include retrospective study nature and the small number of patients for the evaluation of adjuvant treatment efficacy for the adjuvant treatment group who has a higher risk of relapse. However, it represents real world data.

In conclusion, it is needed to prospective, randomized controlled trials for adjuvan treatment efficacy and choice of treatment modalities, in resected GBC.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Nemunaitis JM, Brown-Glabeman U, Soares H et al. Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of New Mexico. BMC Cancer. 2018; 18:665
2. Graphproduction: IARC(http://gco.iarc.fr/today), GLOBOCAN 2018
3. Shen HX, Song HW, Xu XJ et al. Clinical epidemiological survey of gallbladder carcinoma in northwestern China, 2009–2013: 2379 cases in 17 centers. Chronic Dis Transl Med. 2017; 3(1):60–66
4. Hamrick RE Jr, Liner FJ, Hastings PR, Cohn I Jr. Primary Carcinoma of the Gallbladder. Ann Surg. 1982;195(3):270-3
5. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med. 1991;324(16):1073-8
6. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC).J Surg Oncol. 2008;98(7):485-9
7. Ostwal V, Swami R, Patkar S et al. Gemcitabine–cisplatin (GC) as adjuvant chemotherapy in resected stage II and stage III gallbladder cancers (GBC): a potential way forward. Medical Oncology. 2018; 35:57
8. Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y et al. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: A prospective cohort study in Japan. Int. J. Cancer.2008;122(4),924-9
9. Shaffer EA. Gallbladder Cancer: Gastroenterology&Hepatology. 2008; 4(10):737–741
10. Mantripragada KC, Hamid F, Shafqat H, Olszewski AJ. Adjuvant Therapy for Resected Gallbladder Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. J Natl Cancer Inst. 2016; 109(2)
11. Park HS, Lim JY, Yoon DS et al. Outcome of adjuvant therapy for gallbladder cancer. Oncology. 2010;79(3-4):168-73
12. Tugba Kos F, Aksoy S, Odabas H et al. Adjuvant therapy for gallbladder and bile duct cancers: retrospective comparative study. J BUON. 2011;16(3):464-8
13. Singh SK, Talwar R, Kannan Net al. Chemotherapy Compared with Best Supportive Care for Metastatic/Unresectable Gallbladder Cancer: a Non-randomized Prospective Cohort Study.Indian J Surg Oncol. 2016;7(1):25-31
14. Kim BJ, Hyung J, Yoo C et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(1):209-215

Adressforcorrespondence: Uzm. Dr. Fatih Yıldız, University Of Health Sciences, Dr. A. Y. Ankara Oncology Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey
e-mail: dr.fatihyildiz@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation of Electron Density and Hounsfield Unit Values for 4DCT, NormalCT and BreathHoldCT in Lung SBRT Plan

Akciğer SBRT Planlamada 4DCT, NormalCT ve BreathHoldCT için Elekton Yoğunluğu ve Hounsfield Unit Değerlerinin İncelenmesi

İsmail Faruk Durmuş, Bora Taş

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2018.45712

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Radyoterapide tedavinin başarısı hedefe uygulanan dozun doğruluğu ile doğrudan ilişkilidir. Hedef volümün ve etrafındaki sağlıklı doku ve organların dozunu doğru hesaplamak kritik öneme sahiptir. Hesaplama algoritmalarının dozimetrik hesaplamalardaki en önemli etkeni, etkileşime girilen maddenin fiziksel özellikleridir. Solunum kaynaklı hareket ile tümör ve sağlıklı akciğer dokusu etkilenmektedir ve bu nedenle tomografi görüntülerinde tümörün ve akciğerin şekli, pozisyonu, yoğunluğu değişebilmektedir. Bu solunum kaynaklı değişimler, tümör hacminin büyüklüğünü, tedavi bölgesinin Hounsfield Unit ve elektron yoğunluğu değerlerini değiştirebilmektedir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda 13 akciğer SBRT hastası için NormalCT, BreathHoldCT ve AverageCT (4DCT) taramaları yapıldı. Her bir teknikle taraması yapılan 13 hasta için; Gross tümör hacimleri (GTV) incelendi. Doz hesaplamasında önemli olan elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri üç tarama için karşılaştırıldı.

BULGULAR: BreathHoldCT'ye göre NormalCT de %19.3, AverageCT de %31.3 GTV daha büyük bulundu. NormalCT ve AverageCT ile GTV de yoğunluk azalırken, etrafında sağlıklı akciğer dokusunda yoğunluk artmaktadır. NormalCT ve AverageCT'de elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri sağlıklı akciğer dokusu için benzer bulunurken, GTV için NormalCT de daha yüksek değerler bulundu. GTV de elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri bakımından su eşdeğeri ortama benzer sonuçlar BreathHoldCT ile bulundu. AverageCT de ise en büyük farklar bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Solunum hareketinden kaynaklı distorsiyon ve artifaklar BreathHoldCT ile minimize edilmektedir. BreathHoldCT ile daha solid ve sınırları daha belirgin görüntüler elde edilmektedir. BreathHoldCT ile elektron yoğunluğu ve Hounsfield Unit değerleri solunum kaynaklı hareketten bağımsız olarak daha doğru hesaplanabilmektedir. BreathHoldCT'ye göre NormalCT ve AverageCT de akciğer yoğunluğu artmakta ve bu durum sağlıklı akciğerdeki doz dağılımını etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: 4DCT Akciğer SBRT, Hounsfield Unit, Elektron Yoğunluğu

ABSTRACT

INTRODUCTION: The success of radiotherapy treatment is related with accuracy of dose delivery directly. The exact dose calculation of target volume and healthy organs surround are critically important. The most important effect of calculation algorithms on dosimetric calculations is the physical properties of the material being interacted. Tumor and healthy lung tissue are affected by respiratory motion. therefore, the shape, position, density of the tumor and lung could change in tomography images. The serespiratory variations could change the size of tumor volume, the Hounsfield Unit and electron density of the treatment region.

METHODS: In our study, normalCT, BreathHoldCT and AverageCT (4DCT) scans were performed for 13 lung SBRT patients. The tumor volumes (GTV) were investigated for 13 patients patients who were scanned with each technique. The electron density and Hounsfield Unit values which are important for dose calculation were compared for three scanning techniques.

RESULTS: We determined Tumor volume (GTV) 19.3% larger at NormalCT and 31.3% larger at AverageCT than BreathHoldCT. Density of GTV decreased in NormalCT and AverageCT, while healty lung tissiues's density were increasing. Electron density and Hounsfield Unit values at NormalCT and AverageCT were similar with healthy lung tissue. We obtained higher values For GTV, in NormalCT. In terms of electron density and

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hounsfield Unit values at GTV were equivalent the water results with BreathHoldCT. The biggest difference was found in AverageCT.
DISCUSSION and CONCLUSION: Distortion and artifacts were caused by respiratory movement which were minimized by BreathHoldCT. More solid and clear boundary images could obtain with BreathHoldCT. Electron density and Hounsfield Unit values could be calculated more accurately, independent of respiratory motion With BreathHoldCT. Lung density is increasing in NormalCT and AverageCT, which affects the dose distribution in healthy lung.
Keywords: 4DCT Lung SBRT, Hounsfield Unit, Electron Density

GİRİŞ

Akciğer SBRT tümöre birkaç fraksiyonda yüksek radyasyon dozlarının uygulandığı bir tedavi yöntemidir (genellikle akciğerde 3-6 fraksiyonda 48-60 Gy). Hastaya uygulanan toplam doz, konvansiyonel radyoterapideki (genellikle 25-33 fraksiyonda 50-66 Gy) ile aynı olmasına rağmen SBRT'de fraksiyon başına yüksek radyasyon dozları, biyolojik olarak çok daha büyük radyasyon dozlarına eşdeğerdir. Bu sayede konvansiyonel Radyoterapiye göre biyolojik etkin doz (BED) daha fazladır (50-66 Gy'e karşılık ≥100 Gy). Akciğer SBRT'de non-koplanar ışın demetleri ve küçük alan boyutları kullanılarak hedef dışında keskin bir doz düşüşü ve tümörün şekline uygun doz dağılımı elde edilebilmektedir.

Akciğer SBRT de iki önemli problem vardır. Bunlardan biri solunum kaynaklı hareket, diğer önemli problem ise doku inhomojenitesidir. İnhomojen ortamlarda doz dağılımında farklılıklar olmaktadır. Bunlar akciğer ortamında soğurulmanın zayıflaması, yanal menzilin artması, yüklü parçacık dengesizliği, re-buildup etkileridir. Solunum kaynaklı hareket ise hedefi ıskalama ihtimali doğurmakta ve ayrıca hareket, hedef ve etrafındaki sağlıklı dokunun elektron yoğunluğu (ED) ve Hounsfield Unit (HU) değerlerinin farklı hesaplanmasına neden olmaktadır. Bu iki problem kaynaklı belirsizlikler ve zorluklar özellikle küçük alanlarda daha da artmaktadır. EORTC'a göre akciğer planlama ve uygulanmasında üç boyutta tümör hareketi hesaba katılmalı ve ona göre değerlendirilmelidir. Planlanan Target Volüm (PTV) marjlarını azaltmak içinde IGRT sistemleri kullanılmasını önerilmektedir (2). Akciğer RT'si için hareketi göz önünde bulundurularak; yavaş modda CT çekilebilir, nefes tutma veya diyafram kompresyonu uygulanabilir ya da son olarak solunumun herhangi bir fazında CT çekilip tedavi uygulanabilir (1, 2, 3).

Radyoterapi de tedavi planlaması, tomografi taramalarından elde edilen geometrik ve yoğunluk bilgisine dayanmaktadır. Tarama sırasında solunum hareketinin hasta anatomisini, pozisyonunu ve yoğunluğu değiştirdiği bilinmektedir. Solunuma bağlı olarak tümör, sağlıklı doku ve organlar büyük ölçüde hareket edebilirler, hareket miktarı ise hastanın anatomik ve fizyolojik durumuna, tümörün boyutu ve konumuna göre de değişmektedir. Tümör üç eksende (koronal, sagital ve transvers) de büyük hareketler yapabilmektedir. Bu durum planlanan ve gerçekte verilmek istenen doz dağılımları arasında önemli farklılıklara yol açabilmektedir. Tümör ve organ hareketliliğindeki belirsizliklerden dolayı, ICRU'nun 62 nolu raporuna göre konformal planlamalarda PTV geliştirilmiştir. PTV; solunum, kalp atımı gibi fizyolojik nedenlere bağlı iç organ hareketlerinden ve RT sırasında oluşabilecek hasta hareketleri, hastayı konumlandırma hatalarından kaynaklanan belirsizlikleri kapsamaktadır (3, 4).

Çalışmamızda akciğer SBRT tedavisinde solunum kaynaklı hareketin tümör büyüklüğünü, tümör, sağlıklı doku ve organlarının elektron yoğunluğu ile HU değerlerini nasıl etkilediği araştırıldı.

Bilgisayarlı Tomografi;
Bilgisayarlı tomografi (BT), x-ışın tüpü ve hastanın karşısındaki detektörler ile senkronize hareket ederek tarama yapmaktadır. Temel olarak kolime edilmiş x-ışını kullanılarak incelenmek istenen bölgenin kesitsel görüntüsünü elde eden bir görüntüleme sistemidir. Bu kesitsel görüntüler birleştirilerek üç boyutlu görüntü oluşturulur. Ayrıca kesitler halinde ki görüntüler sayesinde iki boyutlu görüntülemede (röntgen) oluşan görüntülerin süperpoze (üst üste binme) olmasını

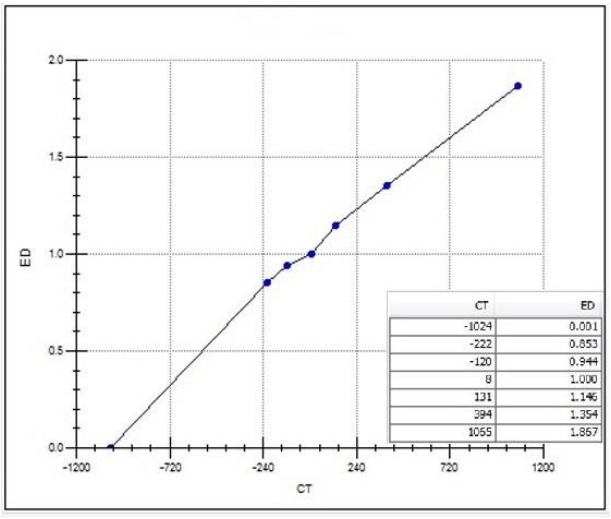
Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

önlemektedir. Bununla birlikte kolimasyon sayesinde foton saçılması en aza indirilerek doku yoğunluk farklılıklarının daha belirgin hale gelmesi sağlanmaktadır. Görüntüler, incelenmek istenen bölgeden geçen her bir ışının, o bölge boyunca her bir noktadaki doğrusal azaltma katsayıların toplamı ile elde edilir. Sonuç olarak elde edilen kesitsel görüntüler ise doğrusal azalım katsayılarının nümerik dağılımıdır. Tek bir geçirgenlik ölçümüyle her bir atenüasyon katsayıları belirlenemez. Çünkü fraksiyonel geçirgenlik eşitliğinde μ_{doku} tam olarak belli değildir. Fakat x ışını kaynağının ve detektörün farklı yönelimlerinden elde edilen çoklu x ışını geçirgenliği her bir atenüasyon katsayılarının hesaplanmasını sağlar (5,6). Hesaplanan attenuasyon katsayıları HU sayısıyla temsil edilir. HU skalası -1024 ile +3071 aralığında değerler alır. Hava eşdeğeri ortamların HU değeri -1000 veya biraz daha büyük değer alırken kemik yapıları HU değeri +1000 civarında değer almaktadır. Hounsfield Unit (HU):

$$HU_{(x,y,z)} = 1000\, x\, \frac{\mu_{doku}(x,y,z) - \mu_{su}}{\mu_{su}}$$

Burada x,y,z bir vokselin koordinatıdır ve μ lineer atenüasyon katsayısıdır. HU sayısı, gri skalaya dönüştürülerek görüntü meydana gelmektedir (5,6,7,8).

HU, atenüasyon katsayısıyla ilişkili olduğu için, elektron yoğunluğu hesaplanabilir. Elektron yoğunluğu birim hacim başına düşen elektron sayısı olarak tanımlanmaktadır. HU, elektron yoğunluğuyla lineer bir ilişkiye sahiptir. Ancak HU sayısı 150'nin üzerinde, kemik gibi yüksek atom numaralı dokular atenüasyonu etkilediği için bu lineer ilişki bozulmaktadır (Şekil1) (5,6,7,8**).** Belirli bir dokunun HU değeri sabit değildir. Tüp voltajına (kVp), çekim görüş alanına (FOV), saçılma koşullarına ve üretici firmanın reconstruction algoritmasına bağlı olarakta minimal düzeyde değişebilmektedir (9,10).



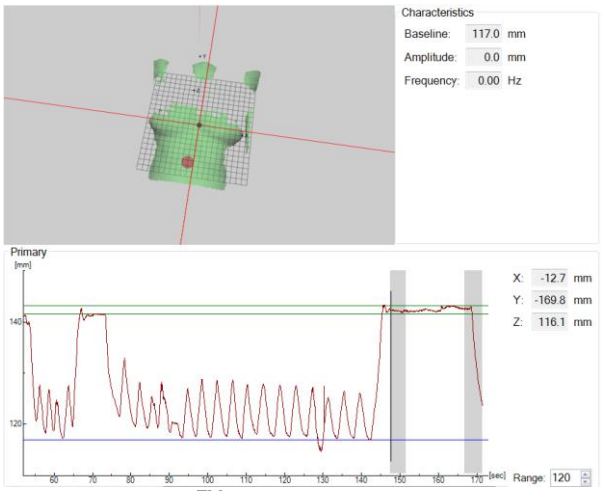
Şekil 1. Monaco Tedavi Planlama Sistemine yüklenen HU-ED eğrisi

MATERYAL ve METOD

13 Akciğer SBRT hastası için 1mm kesit aralıklarında 120kVp, 75mAs de normal CT (nCT), BreathHold CT (BHCT) ve Average CT (AvCT)'leri Siemens® Biograph mCT (Knoxville, TN, USA) cihazı ile taramalar yapıldı. Her bir hasta için üç taramada aynı gün ve ardışık olarak yapıldı. 13 akciğer SBRT hastasının tümör lokalizasyonu sağ-sol ve üst-orta-alt lob olarak gruplandırıldı.

nCT'ler tomografi cihazında yavaş modunda kesit başına 0.13sn olacak şekilde taramalar yapıldı. AvCT için solunum döngüsünü 10 eşit zaman aralığına bölmekte ve solunumun %10'luk dilimlerle maksimum soluk alma ve maksimum soluk verme arasındaki tüm fazlarda görüntüler elde edilmektedir. Solunumun tüm fazlarının taramasını yapılarak elde edilen 4DCT görüntülerinden ortalama bir tomografi görüntüsü (AvCT) elde edildi. BHCT çekerken Catalyst™ (C-RAD AB, Sweden) yüzey tarama sistemiyle hasta belirlenen faz aralığına kadar nefes almakta ve solunumu o faz aralığında kısıtlanarak tomografi çekilmektedir (Şekil2). Derin solunum sonucu akciğer hacmi artmaktadır. Aynı zamanda soluk tutma ile akciğerler ve tümörün hareketi kısıtlanmaktadır.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



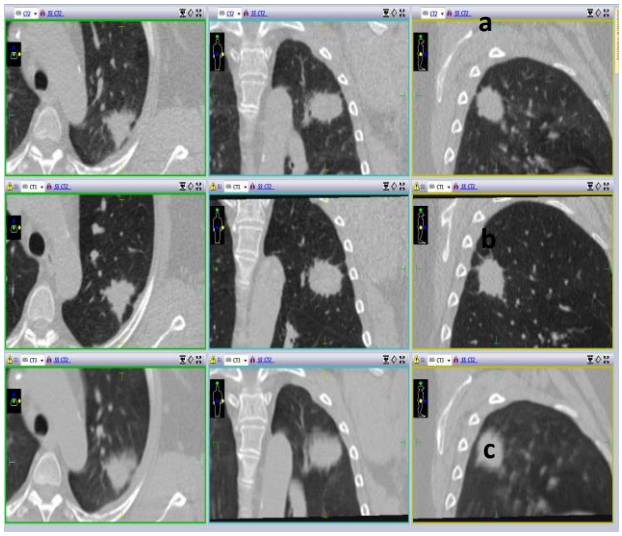
Şekil 2. Catalyst^{TM} yüzey tarama sistemiyle derin solunum faz aralığının ayarlanması

Optik yüzey tarama sistemi olan Catalyst^{TM} (C-RAD AB, Sweden); LED (Light-emitting diode) ve CCD (Charge Coupled Device) kamera sistemi olan iki komponentten oluşur. Tedavi masasının ayak tarafına tavana monte edilir. Hastanın cildini taramak için, yakın görünür bölgede elektromanyetik dalga gönderip sonra hastanın cildinden yansıyan ışık, kamera tarafından toplanır. Hastanın pozisyonu kamera tarafından toplanan ışığın optik üçgenleme mantığıyla hesaplaması sonucu belirlenir. Catalyst^{TM} yüzey tarama sisteminin özellikleri; frekansı 47-63 Hz, tarama ışığının dalga boyu 405nm (mavi), 528nm (yeşil), 624nm (kırmızı) dır. Tarama alanı; 800mm x 1300mm x 700mm (X, Y, Z). Ölçüm tekrarlanabilirliği; 0.2mm. Pozisyon doğruluğu 1mm den daha küçüktür (11, 12).

Tümör volümleri (GTV) 13 hasta için 3 farklı teknik ile taranan tomografi görüntüleri üzerine, Monaco 5.11 tedavi planlama sisteminde akciğer pencere aralığında radyasyon onkoloğu tarafından konturlandı. Her üç teknik için ayrı ayrı konturlanan GTV için elektron yoğunluğu ve HU değerleri tedavi planlama sisteminde hesaplatıldı. Ayrıca tümörün merkezinden 10cm çapında küre oluşturularak, tümör ve çevresindeki sağlıklı doku ve organların elektron yoğunluğu ve HU değerleri de hesaplatıldı. BHCT, AvCT, nCT ile yapılan karşılaştırmalar Friedman testi ile istatistik analizi yapıldı.

BULGULAR

13 hasta için ortalama tümör hacim BHCT ile 17.04mL hesaplandı. nCT ile ortalama tümör hacmi 20.33mL hesaplandı. AvCT ile ortalama tümör hacmi 22.39mL hesaplandı.



Şekil 3. nCT (a), BHCT (b), AvCT (b) ile koronal,sagital ve transvers eksende tümör görüntüsü.

BHCT ile solunum kaynaklı hareketi kısıtlanan tümör, daha solid bir haldedir ve sınırlar daha keskin olarak belirlenir. BHCT'ye göre 13 hastada ortalama tümör hacmi nCT de %19.3, AvCT de %31.3 daha büyük hesaplanmıştır. Friedman istatistik analizine göre üç CT çekim tekniğine göre tümör hacimleri arasında bulunan farklar anlamlıdır ($p<0.001$).

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1. 13 hasta için Tümör hacimleri (GTV) ve lokalizasyonları

		Breath Hold CT	Normal CT	Average CT
Hasta	**Tümör Lokalizasyonu**	**Hacim (mL)**	**Hacim (mL)**	**Hacim (mL)**
1	RLL	0,31	0,52	0,66
2	LML	0,82	0,86	1,99
3	LUL	1,03	1,30	1,42
4	LML	1,22	1,29	1,60
5	LLL	1,38	1,50	1,78
6	RUL	1,63	1,78	2,22
7	LLL	3,60	4,05	6,96
8	LML	5,73	5,90	6,31
9	RUL	15,38	17,19	20,17
10	LUL	16,30	17,32	20,30
11	RUL	18,21	19,67	19,79
12	RML	45,15	48,40	59,49
13	RLL	110,75	144,45	148,39
Ortalama		17,04	20,33	22,39

Elektron yoğunluğu; hedef hacim için ortalama değerler BHCT 0.85, nCT 0.82 ve AvCT 0.79 hesaplandı (p:0.11). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için ortalama değerler BHCT 0.51, nCT 0.61, AvCT 0.61 olarak hesaplandı (p: 0.01). Hedef hacim için median değerler BHCT 0.94, nCT 0.92 ve AvCT 0.84 hesaplandı (p:0.006). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için median değerler BHCT 0.45, nCT 0.60, AvCT 0.54 olarak hesaplandı (p: 0.002).

Tablo 2. 13 hasta için tümör (GTV) ve 10cm çapındaki bölgede elektron yoğunluğu değerleri

	Tümör Volümü						10cm Çapında Bölge					
	TV-Mean ED			TV-Median ED			10cm-Mean ED			10cm-Median ED		
Hasta No	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**
1	0,76	0,63	0,681	0,866	0,618	0,716	0,248	0,355	0,378	0,121	0,203	0,215
2	0,818	0,57	0,715	0,985	0,573	0,728	0,433	0,625	0,65	0,209	0,447	0,515
3	0,68	0,655	0,816	0,723	0,66	0,902	0,641	0,634	0,704	0,41	0,512	0,939
4	0,78	0,795	0,801	0,91	0,903	0,961	0,231	0,217	0,425	0,121	0,342	0,425
5	0,786	0,743	0,788	0,949	0,745	0,92	0,541	0,681	0,681	0,268	0,591	0,381
6	0,785	0,789	0,797	0,919	0,923	0,926	0,637	0,597	0,549	0,943	0,611	0,313
7	0,949	0,863	0,856	1,004	0,898	0,977	0,773	0,796	0,872	0,979	0,967	0,988
8	0,964	0,873	0,87	1,015	0,894	0,973	0,665	0,76	0,743	0,826	0,902	0,879
9	0,745	0,739	0,759	0,878	0,788	0,826	0,343	0,475	0,304	0,193	0,304	0,334
10	0,927	0,873	0,89	0,993	0,958	0,981	0,53	0,818	0,681	0,278	0,359	0,682
11	0,842	0,878	0,85	0,978	0,987	0,98	0,347	0,463	0,441	0,191	0,281	0,266
12	0,993	0,885	0,927	1,021	0,986	1,015	0,551	0,652	0,698	0,291	0,557	0,82
13	0,976	0,954	0,934	1,011	1,007	0,996	0,741	0,794	0,829	0,971	0,975	0,996
ORT	**0,85**	**0,79**	**0,82**	**0,94**	**0,84**	**0,92**	**0,51**	**0,61**	**0,61**	**0,45**	**0,54**	**0,60**
STD	0,10	0,11	0,07	0,08	0,14	0,09	0,17	0,18	0,17	0,33	0,25	0,28

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Hounsfield Unit; hedef hacim için ortalama değerler, BHCT -179.3, nCT -212.3 ve AvCT -253.3 hesaplandı (p:0.02). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için ortalama değerler, BHCT -505.7, nCT -416.5, AvCT -427.8 hesaplandı (p:0.09). Hedef hacim için median değerler, BHCT -89.62, nCT -125.15 ve AvCT -208.92 hesaplandı (p:0.06). Hedef hacim merkezli 10cm çapında küre için median değerler, BHCT -582.3, nCT -353.6, AvCT -342.6 hesaplandı (p:0.02).

Tablo 3. 13 hasta için tümör (GTV) ve 10cm çapındaki bölgede Hounsfield Unit değerleri

	Tümör Volümü						**10cm Çapında Bölge**					
	TV-Mean HU			**TV-Median HU**			**10cm-Mean HU**			**10cm-Median HU**		
Hasta No	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**	**BHCT**	**AvCT**	**nCT**
1	-278	-422	-373	-208	-443	-351	-782	-681	-656	-911	-834	-823
2	-206	-489	-333	-27	-486	-340	-595	-405	-378	-828	-604	-540
3	-365	-390	-233	-344	-404	-167	-384	-391	-321	-477	-543	-126
4	-256	-240	-230	-158	-166	-82	-801	-821	-607	-911	352	-607
5	-245	-308	-247	-109	-324	-147	-486	-345	-344	-773	-469	-424
6	-258	-254	-247	-148	-143	-140	-382	-424	-473	-121	-450	-730
7	-65	-194	-173	11	-171	-45	-248	-231	-149	-41	-68	-19
8	-48	-173	-160	21	-176	-54	-247	-265	-281	-247	-168	-193
9	-290	-309	-280	-194	-283	-247	-692	-562	-739	-843	-739	345
10	-93	-161	-137	-9	-88	-36	-498	-255	-347	-763	383	-383
11	-185	-149	-178	-43	-21	-38	-686	-571	-594	-845	-760	-775
12	-12	-143	-88	26	-25	21	-493	-379	-328	-751	-501	-253
13	-31	-62	-88	17	14	-1	-280	-231	-197	-59	-50	-69
ORT	**-179,38**	**-253,38**	**-212,85**	**-89,62**	**-208,92**	**-125,15**	**-505,7**	**-427,8**	**-416,5**	**-582,3**	**-342,4**	**-353,6**
STD	111,41	119,97	83,27	110,16	159,45	117,71	186,82	175,89	175,19	329,81	385,75	329,69

TARTIŞMA

Akciğer Radyoterapisinde solunum kaynaklı hareket büyük problemdir. Akciğer SBRT gibi yüksek dozların birkaç fraksiyonda uygulandığı ve küçük alanların kullanıldığı tedavilerde çok daha büyük belirsizliklere yol açmaktadır. Hem hedefi ıskalamamak için hem de hedef ve etrafındaki doz dağılımının doğru hesaplanmasındaki belirsizlikleri belirleyip ona göre planlama yapmak kritik öneme sahiptir.

Doz dağılımını hesaplamak için HU değerlerinin elektron yoğunluğuna dönüştürülerek hesaplama yapılmaktadır. HU veya elektron yoğunluğundaki belirsizlikler direkt tedavi planında doz dağılımını etkilemektedir. Hem hedef bölge hem de hedef bölgenin etrafında (özellikle yüksek doz alan bölgede) bu değerlerdeki belirsizliğin azaltılması gerekmektedir. BHCT ile solunum kaynaklı hareket kısıtlandığı için GTV elektron yoğunluğu ve HU değerleri su eşdeğeri ortamlara daha yakın bulundu. Su için elektron yoğunluğu yaklaşık 1.0 gr/cm^3. 13 Hasta için mean elektron yoğunluğu BHCT için 0.85, AvCT için 0.79 ve nCT için 0.82 bulundu. Median elektron yoğunluğu ise BHCT için 0.94, AvCT için 0.84 ve nCT için 0.92 bulundu. HU değeri ise su için yaklaşık 0 dır. 13 Hasta için mean HU değeri BHCT için -179.3, AvCT için -253.3 ve nCT için -212.8 bulundu. Median HU değeri ise BHCT için -89.6, AvCT için -208.9 ve nCT için -125.1 bulundu. GTV de HU ve elektron yoğunluğu değerleri bakımından su eş değeri ortama en yakın sonuçlar BHCT taramaları ile elde edildi.

Eksternal Radyoterapide hedef optimum belirlenen doz ile ışınlanırken, etrafında bulunan sağlıklı doku ve organları

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

maksimum seviyede koruma amacına yönelik uygulanan bir tedavidir. Bu amaca yönelik olarak planlama sırasında hedefin ve etrafının doz dağılımını doğru hesaplamak için radyasyonun etkileşime girdiği her bir noktanın elektron yoğunluğu ve HU değerinin doğruluğu önemlidir. Doz hesaplama algoritmalarının doğru hesaplaması için ışının görüş alanındaki yani etkileşime girdiği tüm doku ve organların fiziksel özellikleri doğru belirlenmeli ve varsa belirsizlikler azaltılmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda GTV'yi merkez alarak 10cm çapında küre oluşturuldu. Bu kürenin elektron yoğunluğu ve HU değerleri üç farklı BT çekimleri için incelendi. 10cm çapında küre daha çok akciğer dokusu içerdiği için HU ve elektron yoğunluğunun düşük olması beklenmektedir. Çalışmamızda HU değerleri BHCT de en düşük değerler elde edildi. AvCT ve nCT de daha yüksek değerler bulundu. Akciğer dokusunun ED ve HU en yakın sonuçlar BHCT taramaları ile elde edildi.

Hanley ve ark. akciğer tümörlerinin tedavisinde derin nefes nefes tutma (BH-CT) tekniğinin dozimetrik yararlarını ve fizibilitesini değerlendirmişlerdir. Tekniğin iki farklı özelliği vardır: Akciğer yoğunluğunu azaltan derin nefes alma ve akciğer tümörlerini hareketsiz kılan nefes tutma, böylece PTV marjlarını azaltmamızı sağlamaktadır. Daha küçük hacimde belirlenmiş ve ve akciğer yoğunluğu diğer tekniklere göre daha düşük bulunmuş CT ile daha doğru daha hassas tedavi uygulanabileceğini vurgulamışlardır (13).

Aarup ve ark. sanal akciğer fantomunda farklı akciğer yoğunluklarında, farklı doz hesaplama algoritmalarının 6MV ve 18MV enerjilerinde doz dağılımlarını karşılaştırmışlardır. Akciğer lobunun merkezinde 2cm çapında tümör oluşturulmuş ve akciğer yoğunluğunu 0.01, 0.1, 0.2, 0.4gr/cm^3 ayarlayarak hesaplamalar yapmışlar. Akciğer yoğunluğunu 0.1-0.4gr/cm^3 arasında değiştirdiklerinde, Monte Carlo (MC) algoritmasında 6MV için hedef doz %89.2-%74.9 arasında, 18 MV için %83.3-%61.6 arasında değiştiğini bulmuşlardır. Pencil Beam (PB) algoritmasında akciğer yoğunluğu değişimi ile anlamlı bir fark bulamamışlar (14).

Sonuç olarak, Solunum hareketinden kaynaklı distorsiyon ve artifaklar BHCT ile minimize edilmektedir ve daha solid, ve sınırları daha belirgin görüntüler elde edilmektedir. BHCT ile elektron yoğunluğu ve HU değerleri solunum kaynaklı hareketten bağımsız olarak daha doğru hesaplanabilmektedir. BHCT'ye göre nCT ve AvCT de akciğer yoğunluğu artmakta ve böylece sağlıklı akciğerin aldığı dozu etkilemektedir (15). nCT ve AvCT arasında sağlıklı akciğerde yoğunluk farkı çok azdır, elektron yoğunluğu ve HU değerleri ise benzerdir(16, 17). GTVde elektron yoğunluğu ve HU, BHCT de su eşdeğeri ortama en yakın bulunurken, nCT de AvCT'ye göre daha düşük elektron yoğunluğu ve HU değerleri elde edildi. BHCT referans alındığında, nCT de hedef hacim %19.3, AvCT de %31.3 daha büyük olarak hesaplanmıştır (18).

REFERANSLAR

1. Bezjak A, Bradley J, Gaspar L, Timmerman R.D, Papiez L, Gore E, Kong P. Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radıotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) In Medically Inoperable Patients. Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0813; 2012
2. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in highdose radiotherapy for lung cancer. Radiother Oncol; 2004: 71: 139–146
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy; 1999: (supplement to ICRU report 50) Report No: 62. Washington DC.
4. Keall, Paul J.; Mageras, Gig S.; Balter, James M.; Emery, Richard S.; Forster, Kenneth M.; Jiang, Steve B.; Kapatoes, Jeffrey M.; Low, Daniel A.; Murphy, Martin J.; Murray, Brad R.; Ramsey, Chester R.; Van Herk, Marcel B.; Vedam, S. Sastry; Wong, John W.; Yorke, Ellen. "The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a)." Medical Physics; 2006: 33(10): 3874-3900.
5. Kalendar W. Computed Tomography. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2005.
6. Mundt AJ, Roeske JC. Intensity Modulated Radation Therapy A Clinical Perspective. Hamilton, USA: BC Decker Inc, 2005
7. Hendee WR. Ibbott SG, Hendee GE. Radiation Therapy Physics.3nd edition. New Jersey:Published by John Wiley& Sons,Inc, 2005.
8. Knöös T. Dose Planning and Dose Delivery in Radiation Therapy, PhD. Thesis. Lund University, Malmö, Sweden. 1991.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

9. Das, IJ, Cheng, CW, Cao, M et al, CT imaging parameters for inhomogeneity correction in radiation treatment planning. J Med Phys. 2016;41:1–11.
10. Mahur M, Gurjar OP, Grover RK, Negi PS, Sharma R, Singh A, Singh M. Evaluation of Effect of Different Computed Tomography Scanning Protocols on Hounsfield Unit and Its Impact on Dose Calculation by Treatment Planning System. Iran J Med Phys 2017; 14: 149-154.
11. Walter F, Freislederer P, Belka C, Heinz C, Söhn M, and Roeder F, "Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (CatalystTM)," Radiat. Oncol; 2016: vol. 11, no. 1, p. 154.
12. CatalystTM 4D Tedavinin Değerlerndirilmesi'Teknik notlar: http://c-rad.se/content/uploads/2017/08/A4_C-RAD_folder_Catalyst_pages.pdf
13. Hanley, J, Debois, M.M, Mah, D et al, Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors (The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:603–611
14. LR Aarup, AE Nahum, C Zacharatou, etal: The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumour coverage Radiother Oncol 91: 405– 414,2009
15. Hedin E, Back A, Chakarova R.Impact of lung density on the lung dose estimation for radiotherapy of breast cancer.Phsyics and Imaging in Radiation Oncology;2017:3;5-10
16. Tian, Y. et al. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. Med. Phys;2012: 39, 2754–2760.
17. Zvolanek K, Ma R, Zhou C, Liang X, Wang S, Verma V, Zhu X, Zhang Q, Driewer J, Lin C, Zhen W, Wahl A, Zhou SM. Zheng D. Still equivalent for dose calculation in the Monte Carlo era? A comparison of free breathing and average intensity projection CT datasets for lung SBRT using three generations of dose calculation algorithms. (In press) Medical Physics;2017: DOI 10.1002/mp.12193.
18. Rietzel E. Chen GT. 4D imaging and treatment planning. In New Technologies in Radiation Oncology;2006: pages 81–97. Springer, Berlin-Heidelberg, Germany.

Adress for correspondence: İsmail Faruk Durmuş, Çukurçeşme Cad. No:51 GOP, İstanbul Türkiye
e-mail: ifarukdurmus@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Effect of N-Acetyl Cysteine on acute kidney injury in patients with colistin used in intensive care; retrospective study

Yoğun bakımda kolistin kullanılmış hastalarda mukolitik doz N-Asetil Sisteinin akut böbrek hasarına etkisi; retrospektif inceleme

Arif Timuroğlu, Selda Muslu, Saadet Menteş, Süheyla Ünver
Doktor Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi:08.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.65002

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut böbrek hasarı (ABH) intravenöz kolistin kullanan kritik hastalarda sıklıkla görülebilen bir durumdur. Oluşan nefrotoksisite doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür, kalıcı böbrek hasarı nadiren görülür. N-Asetil Sistein (NAC) kullanımının böbrek hasarından koruyucu etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde intravenöz kolistin kullanmış olan hastalarımızda beraberinde mukolitik amaçlı NAC kullananlarda akut böbrek hasarını incelemeyi amaçladık.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Onkoloji Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında antimikrobiyal tedavi olarak intravenöz yoldan beş gün ve üzeri kolistin kullanan 18 yaş üzeri otuz beş hasta çalışmaya alındı. Hastalar mukolitik dozda NAC kullanıp kullanmamalarına göre retrospektif olarak incelendi ve iki gruba ayrıldı. NAC kullanan yirmi üç hasta kullanmayan on iki hasta tespit edildi. Mukolitik dozda kullanılan NAC'ın akut böbrek hasarı ile ilişkisi incelendi. Elde edilen veriler SPSS 24.0 programında frekans, çapraz tablolar ve Mann Whitney-U analizleri ile değerlendirildi.
BULGULAR: Kolistin kullanan hastaların yirmi altısında KDIGO kriterlerine göre ABH gelişti (%74,3). NAC kullanan ve kullanmayan grup arasında ABH oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi arasında fark bulunamadı. Yatış sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrası ABH gelişimi arasında ilişki bulunamadı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu retrospektif çalışmada mukolitik amaçlı NAC kullanımının kolistin nefropatisini engellemede başarısız olduğu bulundu. Hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda yüksek doz NAC'ın kolistinin böbrek hasarı etkisinden koruyuculuğu gösterilmiş olmasına rağmen, yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda mukolitik dozda kullanılan NAC'ın kolistine bağlı oluşan ABH'dan koruyucu etkisi görülmedi.
Anahtar Kelimeler: kolistin, akut böbrek hasarı, N-Asetilsiste

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney injury (AKI) is a common condition in critically ill patients using intravenous colistin. Nephrotoxicity is dose-dependent and usually reversible. The protective effect of the use of N-Acetyl Cysteine (NAC) on kidney injury has been the subject of research for many years. In this study, we aimed to investigate the AKI in our patients who have used intravenous colistin in our intensive care unit with N-Acetyl Cysteine for mucolytic use.
METHODS: In the Intensive Care Unit of Ankara Oncology Hospital between June-December 2017, thirty-five patients over 18 years of age who were using colistin via intravenous route for five days and above as antimicrobial therapy were included in the study. Patients were retrospectively examined and divided into two groups according to whether they were using NAC in the mucolytic dose. Twelve patients who did not use NAC and twenty-three patients who used NAC were detected. The relationship of NAC with AKI was investigated. The data were analysed by frequency, cross-tables and Mann Whitney-U analysis in SPSS 24.0 program.
RESULTS: In twenty-six of the patients who were using colistin, AKI developed according to the criteria of KDIGO (74.3%). There was no significant difference between AKI rate, mortality rate, number of days of mechanical ventilation and ICU length of stay among the NAC group and non-NAC group. There was no relationship between eGFR level during hospitalization and development of AKI after use of colistin.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: It was found that mucolytic use of NAC was unsuccessful in inhibiting the nephropathy of the colistin. Although high doses of NAC have been shown to be protective against kidney damage in animal studies and in vitro studies, no protective effect of NAC due to colistin was observed in patients who were in intensive care.
Keywords: colistin, acute Kidney Injury, N-Acetylcysteine

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı intravenöz kolistin kullanan kritik hastalarda sıklıkla görülebilen bir durumdur. Oluşan nefrotoksisite doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür, kalıcı böbrek hasarı nadiren görülür (1). Klinik görünümde kreatinin klerensinde azalma, proteinüri, silindirüri veya oligüri oluşabilir (2). N-Asetil Sistein (NAC) kullanımının böbrek hasarından koruyucu etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Özellikle radyo kontrast nefropatisinden korunmak amaçlı kullanımı son yıllara kadar süregelmiştir (3). Yüksek doz NAC'ın kolistin nefropatisinde böbrek koruyucu etkisi hayvan çalışmasında denenmiş ve olumlu sonuç elde edilmiştir (4). Kolistin nefrotoksisitesinde NAC kullanımı ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma literatürde bulunamadı.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde intravenöz kolistin tedavisi uygulanmış olan hastalarda mukolitik amaçlı NAC kullanımının akut böbrek hasarına etkilerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Ankara Onkoloji Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında antimikrobiyal tedavi olarak intravenöz olarak beş gün ve üzeri kolistin kullanan 18 yaş üzeri otuz beş hasta çalışmaya alındı, verileri retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı olan hastalar, radyolojik görüntüleme amaçlı kontrast madde uygulanan hastalar, beş günden daha az kolistin kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mukolitik NAC dozu (400-1200 mg), Seetal D ve ark.'larının (5) yaptığı çalışmaya göre tanımlandı ve hastalar mukolitik dozda NAC kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldı.

NAC kullanan yirmi üç hasta kullanmayan on iki hasta tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, primer hastalıkları, kemoterapi-radyoterapi uygulanması, APACHE-II (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi-*acute physiology and chronic health evaluation*)**,** SOFA (ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi-*sequential organ failure assessment*)**** skoru, albümin-total bilirubin düzeyleri hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından incelendi. Mukolitik dozda kullanılan NAC'ın ABH **(**akut böbrek hasarı) ile ilişkisi incelendi. Hastaların yoğun bakıma kabul edildiği zaman ve kolistin kullanırken eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı-*estimated glomerular filtration rate*) değerleri hesaplandı. eGFR hesaplanması için CKD-EPI (kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji iş birliği-*chronic kidney disease epidemiology collaboration***)** formülü kullanıldı (6). ABH tanısı için günümüzde kullanılan KDIGO (böbrek hastalığı; küresel sonuçların iyileştirilmesi-*kidney disease: improving global outcomes***)** tanı kriterleri kullanıldı (7). Çalışma verileri işlendikten sonra KDIGO kriterleri kullanılarak elde edilen sonuçlar incelendi.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Çalışmamızdaki ABH oranlarının literatür verilerine göre daha yüksek çıkması üzerine literatürdeki verilerin ABH tanı kriterlerini nasıl kabul ettikleri araştırıldı. İncelenen çalışmalarda ABH tanısı için kabul edilmiş standart bir yöntem olmadığı görüldü ve KDIGO kriterlerinin kabulünden önce kullanılan RIFLE (risk, hasar, yetmezlik, böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği-risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage kidney disease**)** kriterleri kullanılarak hasta verileri tekrar değerlendirildi (8**).** RIFLE ve KDIGO kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Elde edilen veriler SPSS 24.0 programında frekans, çapraz tablolar, Mann Whitney-U analizleri ile değerlendirildi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kolistin kullanan hastaların yirmi altısında KDIGO kriterlerine göre ABH gelişti (%74,3). NAC kullanan ve kullanmayan grupların demografik verileri, APACHE II, SOFA skorları, serum albümin ve total bilirubin düzeyleri, 24 saatte kullanılan toplam furosemid dozu, 24 saatlik ortalama idrar miktarı ve sıvı dengesi arasında fark bulunamadı (Tablo 2). NAC kullanan ve kullanmayan gruplar arasında akut böbrek hasarı oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi arasında fark bulunamadı (Tablo 3). ABH tanısı için RIFLE kriterlerinin "failure" ve üzeri basamakları kullanıldığı zaman ABH oranı %17,1 olarak bulundu. RIFLE-F basamağına benzer olan KDIGO evre 3 ABH tanısı için kullanıldığında ise ABH oranı %22,9 olarak bulundu (Tablo 4). Yatış sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrası ABH gelişimi incelendi. Yoğun bakım yatışı sırasında, eGFR' si 50'nin altında olan on iki hastadan kolistin kullanımı sonrası yedisinde ABH gelişirken (%58,3) yatış eGFR' si 50 ve üzerinde olan yirmi üç hastadan on dokuzunda ABH gelişti (%82,6). Yoğun bakım yatışı sırasındaki eGFR düzeyi ile kolistin kullanımı sonrasında oluşan nefropati arasında ilişki bulunamadı ($p=0,22$) (Şekil 1). ABH gelişen yirmi altı hastadan on sekizinde bir malignite varken sekizinde malignite saptanmadı ($p=0,68$).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, mukolitik amaçlı NAC kullanımının kolistin nefropatisinden koruyuculuğu incelendi ve NAC'ın kolistin nefropatisini engellemede başarısız olduğu bulundu.

Kolistin, çoklu ilaç direnci olan gram negatif bakterilere karşı kullanılan bir ilaçtır. Özellikle acinetobacter baumannii, pseudomonas aeroginosa ve klebsiella pneumoniae'ya karşı etkin bir şekilde kullanılmaktadır ve son yıllarda uygulama sıklığı giderek artmıştır (9,10,11). Kolistin kullanımı ile ilgili endişe oluşturan durumlardan sıklıkla görüleni nefrotoksisitedir. Kolistin ile oluşan akut böbrek hasarı sıklığı literatürde %11 ile %53,5 arasında değişmektedir (12). Literatürdeki nefrotoksisite oranları arasındaki farklılıklar ABH tanısının farklı yöntemler ile konulmasına bağlıdır. Bazı çalışmalar ABH tanısı için RIFLE kriterlerinin her aşamasını kullanırken, bazıları sadece "F-failure" ve daha ileri aşamaları kullanmışlardır. Serum kreatinin

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

düzeyinin 2 mg/dL'den yüksek olmasını böbrek hasarı için kriter olarak kabul eden yayınlar da mevcuttur (13). Çalışmamızda ABH tanısı için KDIGO kriterleri kullanıldı ve ABH oranı %74,3 olarak bulundu. Çalışmamızdaki ABH oranının literatüre göre oldukça yüksek çıkmasının sebebinin ABH tanısı için KDIGO kriterlerini kullanmamız olduğunu düşünmekteyiz. Bunu desteklemek için çalışmamızdaki verileri tekrar değerlendirip RIFLE kriterlerinden "F-failure" ve daha sonraki basamaklardaki hasta sayısını hesapladık ve toplam 6 hastanın (%17,1) bu gruba girdiğini bulduk. Yeniden hesaplanarak bulunan bu oran literatür ile benzerdir. RIFLE-F kriteri ile benzerlik gösteren KDIGO evre 3 hastaların sayısı ise 8 (%22,9) olarak bulundu (Tablo 4). Ülger ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, ABH tanısı sıklığının KDIGO kriteri kullanıldığında RIFLE kriterine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Tsai ve ark'larının 167 ECMO hastasını incelediği bir diğer çalışmada da KDIGO kriterleri ile 142 hastada ABH tanısı varken RIFLE kriterleri ile bu sayı 126'ya inmektedir (15). Bu da bizim bulgularımızdaki KDIGO evre 3 ile RIFLE-F kriterleri kullanılarak ABH tanısı düşünülen hastaların sayısının farklı olması ile uyumludur.

N-asetil sistein (NAC), 50 yıl önce mukolitik ajan olarak kullanıma girmiş ve asetaminofen toksisitesi, doksurobisinin indüklediği kardiyotoksisite ve radyokontast nefropatisi tedavisi için sıklıkla 600 mg/gün ile 150mg/kg/gün doz aralığında kullanılmıştır (16,17,18,19). NAC, inflamatuar sitokinleri baskılar, glutatyon metabolizmasında rol alır, anti-inflamatuar ve antioksidan etki mekanizmasına sahiptir (15,20). Antioksidan özelliklerinin yanı sıra oksijenasyonu iyileştirir, serbest radikal hasarını azaltır, mikrodolaşımı olumlu etkileyerek organ perfüzyonunu artırır (16,21). Yapılan hayvan çalışmalarında NAC kullanımının vankomisin, gentamisin, ifosfamid, lityum, sisplatin ve kontrast madde uygulanmasına bağlı nefrotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (22,23,24,25,26,27). Kontrast madde nefropatisini önlemek amaçlı NAC kullanımı ile ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar içeren çeşitli yayınlar mevcuttur (3). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde NAC'ın kontrast madde nefropatisinden koruyuculuğu artık tartışmalı hale gelmiştir (28).

Kolistin kullanan hastalarda NAC uygulanması ile nefrotoksisite arasındaki ilişki daha önce iki deneysel çalışmada incelenmiştir. Özyılmaz ve ark'ları yaptıkları bir hayvan çalışmasında 150 mg/kg dozunda NAC kullanmış ve nefrotoksisite açısından olumlu sonuç elde etmişlerdir (4). Ceylan ve ark'larının yaptığı bir diğer hayvan çalışmasında ise 300 mg/kg dozunda NAC kullanılmış ve kolistin kullanımına bağlı böbrek hücresi apopitozunda azalma gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda günlük ortalama uygulanan NAC dozu 816,3 mg olarak hesaplandı. Bu da yaklaşık 10-12 mg/kg'lık bir doza denk gelmektedir. Mukolitik amaçlı düşük dozda NAC kullanımı ile oluşan nefropati arasında NAC kullanılmayanlara göre bir fark bulamadık. Yapılan hayvan çalışmalarında çok daha yüksek dozlarda NAC kullanılmış ve nefrotoksisite koruyucu etki elde edilmiştir. Böbrek hasarı oluşturma

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ihtimali olan ilaç kullanımı öncesi profilaktik NAC kullanım süresi ile ilgili literatürde bir öneri bulunmamakla beraber yapılan çalışmalar incelendiğinde, NAC'ın nefropatik ajan verilmeden hemen önce veya yaklaşık 6 saat önce uygulandığını gördük (30). Bizim çalışmamızda hastaların ne kadar süredir NAC kullandığı ile ilgili bir veriye ulaşılamadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve sadece yoğun bakımda yatan hastaları içermesi elde edilen verilerin genellemesini kısıtlamıştır. Hastaların verilerine ulaşmadaki kısıtlılıklar dolayısıyla vazopressör kullanımı, kan basıncındaki değişiklikler, santral venöz basınç gibi nefrotoksisiteyi etkileyecek durumlar değerlendirilmeye alınamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda yüksek doz N-Asetil Sisteinin kolistinin böbrek hasarı etkisinden koruyuculuğu gösterilmiş olmasına rağmen, yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda mukolitik dozda kullanılan N-Asetil Sisteinin kolistine bağlı oluşan akut böbrek hasarından koruyucu etkisi görülmedi. Daha farklı doz ve sürede NAC kullanımının etkisini araştıran çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1. RIFLE ve KDIGO kriterleri

	Serum kreatinin		İdrar çıkışı
	RIFLE	KDIGO	
Tanım	SCr artışı ≥ %50, 7 gün içerisinde	SCr artışı ≥ 0,3 mg/dL, 48 saat içerisinde veya ≥ %50, 7 gün içerisinde	<0,5 mL/kg/sa, 6 saat boyunca
Evreleme			
RIFLE-Risk KDIGO evre 1	SCr artışı ≥ %50 veya GFR'de %25'ten fazla azalma	SCr artışı ≥ 0,3 mg/dL, 48 saat içerisinde veya ≥ %50, 7 gün içerisinde	<0,5 mL/kg/sa, 6 saat boyunca
RIFLE-Injury KDIGO evre 2	SCr artışı ≥ %100 veya GFR'de %50'den fazla azalma	SCr artışı ≥ %100	<0,5 mL/kg/sa, 12 saat boyunca
RIFLE-Failure	SCr artışı ≥ %200 veya GFR'de %75'ten fazla	SCr artışı ≥ %200 veya SCr ≥ 4 mg/dL veya	<0,3 mL/kg/sa, 24 saat boyunca

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

KDIGO evre 3	azalma veya SCr ≥ 4 mg/dL (akut sürede ≥0,5 mg/dL artışla beraber)	RRT ihtiyacı	veya Anüri 12 saat boyunca
RIFLE-Loss	> 4 hafta RRT ihtiyacı		
RIFLE-End stage	> 3 ay RRT ihtiyacı		

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome; SCr, serum kreatinin, GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT: renal replasman tedavisi

Tablo 2. N-Asetil Sistein kullanan ve kullanmayan grupların karşılaştırılması (Ortalama±SD)

		NAC var (n=23)	NAC yok (n=12)	p
Yaş (yıl)		64,5±14,5	53,7±19,7	0,88
Cinsiyet	Kadın (n)	12	8	0,48
	Erkek (n)	11	4	
BKİ (kg/m^2)		27,6±7,4	28,3±7,2	0,53
APACHE II		19,7±6,4	17,8±3,2	0,23
SOFA		6,4±2,5	6,0±3,3	0,51
Albümin (g/dL)		2,3±0,5	2,6±0,5	0,36
Total bilirubin (mg/dL)		1,2±1,2	1,0±0,7	0,83
Günlük ortalama idrar miktarı (mL)		2286±872	1870± 1378	0,48
Günlük ortalama sıvı dengesi (mL)		1435±920	1395±1037	0,91
Furosemid 24 saatlik ortalama dozu (mg)		50,8±33,0	41,0±41,2	0,33
Nefrotoksik ilaç kullanımı (n)		23	12	0,90
NAC 24 saatlik ortalama dozu (mg)		816±217	0	-

Veriler ortalama değerlerdir, ± standart sapma değerleridir, n; hasta sayısı olarak verildi, p<0,05 anlamlı kabul edildi. BKİ: beden kitle indeksi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NAC: N-Asetil Sistein

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3. N-asetil sistein kullanan ve kullanmayan grupların akut böbrek hasarı oluşma oranı, mortalite oranı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi bakımından karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	NAC var (n=23)	NAC yok (n=12)	Toplam (n=35)	p
ABH (n, %)	19 (82,6)	7 (82,6)	26 (74,3)	0,22
Mortalite (n, %)	19 (82,6)	8 (66,7)	27 (77,1)	0,40
Mekanik ventilatör süresi (gün)	19,7±14,1	16,1±12,9	18,5±13,7	0,49
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	23,8±12,4	19,8±11,5	22,4±12,1	0,36

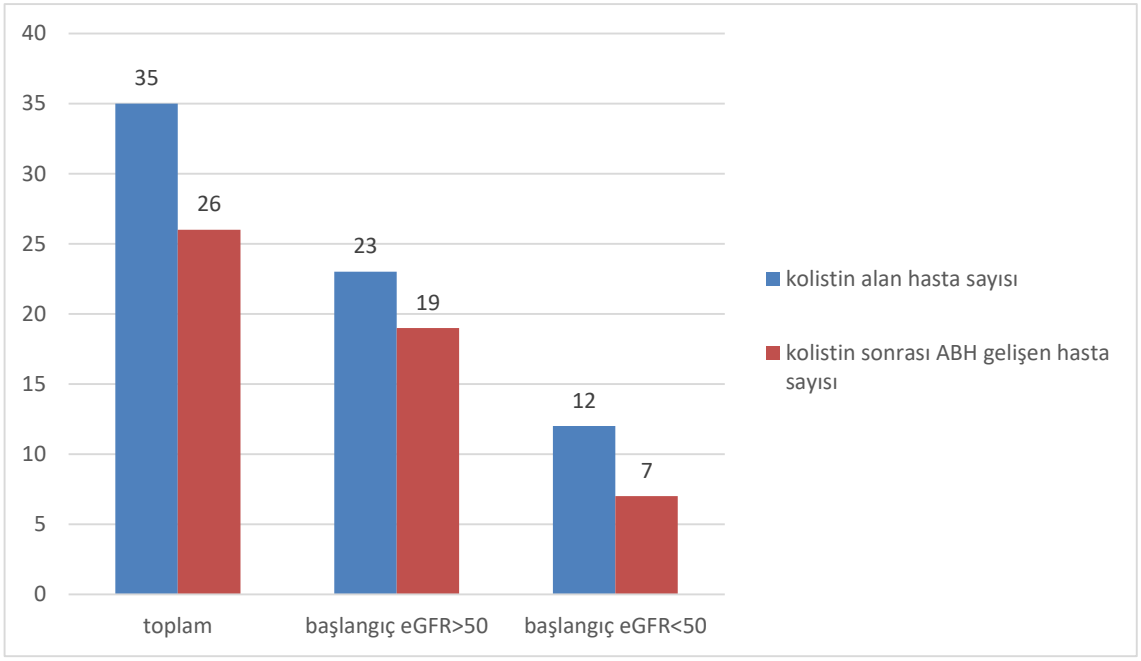
Veriler ortalama değerlerdir, ± standart sapma değerleridir, n; hasta sayısı olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi, NAC: N-Asetil Sistein, ABH: akut böbrek hasarı

Tablo 4. Farklı yöntemlere göre çalışmamızdaki ABH tanısı oranları

	ABH var	ABH yok
KDIGO (n, %)	26 (74,3)	9 (25,7)
RIFLE-F (n, %)	6 (17,1)	29 (82,8)
KDIGO-evre 3 (n, %)	8 (22,9)	27 (77,1)

n; hasta sayısı olarak verildi, ABH: akut böbrek hasarı,
KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes,* RIFLE-F: Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease Failure

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Şekil 1. Kolistin kullanımı sonrası ABH gelişen hastalar, hastane yatış günündeki eGFR değerine göre dağılımları
(ABH: akut böbrek hasarı, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı-estimated glomerular filtration rate)

REFERENCES

1. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. Ann Intensive Care (2011). 1(1):1–7
2. John E, Bennett RD, Blaser MJ Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8 edn. Elsevier Saunders, Canada, 2015, pp 549–555
3. Jo SH. N-acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Narrative Review. Korean Circ J. 2011 Dec;41(12):695-702.
4. Ozyilmaz E, Ebinc FA, Derici U, Gulbahar O, Goktas G, Elmas C ve ark.Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? Intensive Care Med 2011 Jan;37(1):141-6.
5. Seetal Dodd, Olivia Dean, David L Copolov, Gin S Malhi, Michael Berk. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. Expert Opin. Biol. Ther. (2008) 8(12).
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter, Suppl. 2012; 2: 1–138.
8. Rinaldo B, Claudio R, John AK, Ravindra LM, Paul P and the ADQI work group. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Critical Care2004 8:R204
9. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. (2006) Lancet Infectious Diseases, 6 (9), pp. 589-601.
10. Alejandro A, Sergio M, Gisela R, Helia B, Mariana D, Gerardo GR. Colistin in the post-antibioticera. Revistachilena de infectología, (2016). 33(2), 166-176.
11. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: Re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent. J Postgrad Med 2013; 59:208-15
12. Serdar G, Ferit K, Hande A, Dogan BO, Ozcan D, Fazilet D ve ark. Original Article Risk Factors for Colistin-Associated Acute Kidney

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Injury: A Multicenter Study from Turkey. Jpn. J. Infect. Dis. 2016. 69, 109–112

13. *Yahav D, Farbman, L. Leibovici, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. Clinical Microbiology and Infection ,2012, Volume 18, Issue 1, 18- 29*

14. Ülger F, Pehlivanlar Küçük M, Küçük A, İlkaya N, MuratN, Bilgiç B,Abanoz H. Evaluation of acute kidney injury (AKI) with RIFLE, AKIN, CK, and KDIGO in critically ill trauma patients. Eur J Trauma Emerg Surg 2018 Aug;44(4):597-605.

15. Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY, Lee SY et al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. J Formos Med Assoc. 2017 Nov;116(11):844-851.

16. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(8):4117-4129.

17. Atkinson MC. Theuse of N-acetylcysteine in intensive care. Crit Care Resusc. 2002;4(1):21-27.

18. Aitio ML. N-acetylcysteine. passe-part out or much ado about nothing? Br J Clin Pharmacol. 2006;61(1):5-15.

19. M. Gawenda, A. Möller, G. Wassmer, J. Brunkwall. N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie Prophylaxis of Contrast-Induced Nephropathy with N-Acetylcysteine. Zentralbl Chir 2007;132(3): 227-231 DOI: 10.1055/s-2007-960756.

20. Emet S, Memis D, Pamukcu Z. The influence of N-acetyl-L cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. Crit Care. 2004;8(4): R172-R179.

21. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? Chest. 1998;113(6): 1616-1624.

22. Luo J, Tsuji T, Yasuda H, Sun Y, Fujigaki Y, Hishida A. The molecular mechanisms of the attenuation of cisplatin-induced acute renal failure by N-acetylcysteine in rats. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:2198–2205.

23. Efrati S, Averbukh M, Berman S, Leonid F, Dishy V, Kachko L et al. N-Acetylcysteine ameliorates lithium-induced renal failure in rats. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20:65–70.

24. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats. Br J Pharmacol. 2009; 153:1364–1372

25. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S,Celik S, Erdogan S.Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007;100: 328–333.

26. Borisenok OA, Bushma MI, Baraban OV, Zimatkin SM. Therapeutic effect of acetylcysteine on rats with gentamicin-induced nephropathy. Eksp Klin Farmakol. 2012; 75:10–13.

27. Odabasi Z, Karaalp A, Cermik H, Mohr J, Tigen ET, Koc M et al. Reduction of amphotericin B-induced renal tubular apoptosis by N-acetylcysteine. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53:3100–3102.

28. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS et al. PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018; 378:603-614.

29. Ceylan B, Ozansoy M, Kılıç Ü, Yozgat Y, Ercan Ç,Yıldız P et al. (2018) N-acetylcysteine suppresses colistimethate sodium-induced nephrotoxicity via activation of SOD2, eNOS, and MMP3 protein expressions. Renal Failure, 40:1, 423-434

30. Mei Mei MM, Hong-Wen Zhao MD, Qian-Guang Pan MM, You-Min Pu MM, Mao-Zhi Tang MM & Bing-Bing Shen MD: Efficacy of N-Acetylcysteine in Preventing Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis Study, Journal of Investigative Surgery. J Invest Surg. 2018 Feb;31(1):14-23 DOI: 10.1080/08941939.2016.1269853

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. Ve Araş. Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle 06200 Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Evaluation of complications according to the modified Clavien system adapted for percutaneous nephrolithotomy

Perkütan nefrolitotomi için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre komplikasyonlarımızın değerlendirilmesi

Osman Murat İpek

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:02.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.21347

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: 1980'lerden günümüze kullanılan ekipmanların teknolojisindeki gelişmelerle perkütan nefrolitotomiyle (PNL) taşsızlık oranlarında artış, operasyon süresinde kısalma, hastanede kalış süresinde azalma ile daha güvenilir ve etkin hale gelmiştir. Ancak peroperatif ve postoperatif komplikasyon oranları zaman içerisinde azalmış ancak kaybolmamıştır. PNL, minimal invaziv bir yöntem olarak açık taş cerrahisinin yerini almıştır. Bu çalışmamızda olgularda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre inceleyip farklılıkları saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Kasım 2004 ile Ocak 2013 tarihleri arasında kliniğimizde PNL operasyonu uygulanmış 928 hastadaki 980 renal üniteye uygulanan 1011 PNL operasyonu dahil edildi. Her ünite için preoperatif, operatif, postoperatif veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırıldı.

BULGULAR: Tüm vakalarda komplikasyon oranı %18.29 olarak bulundu. Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 143 komplikasyon (%14.14), derece 3A'da 11 komplikasyon (%1.08), derece 3B'de 6 komplikasyon (%0.59), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39), derece 4B'de 15 komplikasyon (%1.48) görülürken, derece 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir. PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 144 komplikasyon (%14.24), derece 3A'da 22 komplikasyon (%2.17), derece 3B'de 9 komplikasyon (%0.89), derece 4A'da 4 komplikasyon (% 0.39) görülürken, derece 4B ve 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmalarda düşük dereceli komplikasyonlarda fark saptanmazken; yüksek dereceli komplikasyonlarda düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmanın daha objektif olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PNL, Komplikasyon, modifiye Clavien sistemi, Böbrek taşı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) in technology today with the development of the equipment used from 1980, the stone-free rate increase, reduction in operation time, with a reduction in length of hospital stay has become more reliable and efficient. However, the perioperative and postoperative complication rates decreased over time but did not disappear. PNL has substituted of open stone surgery as a minimally invasive method. In this study, we aimed to determine the differences in the complications developed according to the modified Clavien system and the modified Clavien system adapted for PNL.

METHODS: The study included 1011 PNL operations performed in 980 renal units in 928 patients who underwent PNL operation between November 2004 and January 2013 in our clinic. Preoperative, operative and postoperative data were evaluated retrospectively for each unit. Complications developed in patients were classified according to the modified Clavien system and the modified Clavien system adapted for PNL.

RESULTS: The complication rate was %18.29 in all cases. According to Clavien's classified, there were 23

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

(%2.27) complications in grade 1, 143 (%14.14) complications in grade 2, 11 (%1.08) complications in grade 3A, 6 (%0.59) complications in grade 3B, 4 (%0.39) complications in grade 4A, 15 (%1.48) complications in grade 4B were seen, but no complication according to grade 5 was observed. According to the modified Clavien classified for PNL, 23 (%2.27) complications in grade 1, 144 (%14.24) complications in grade 2, 22 (%2.17) complications in grade 3A, 9 (%0.89) complications in grade 3B, There were 4 (%0.39) complications in grade 4A, but no complications according to grade 4B and 5.
DISCUSSION AND CONCLUSION: Classification according to modified Clavien system adapted to PNL did not show any difference in low-grade complications; there was a decline in high-grade complications. Therefore, we think that classifying according to modified Clavien system adapted to PNL is more objective.
Keywords: PNL, Complication, modified Clavien system, renal stone

GİRİŞ

Böbreğe perkütan girişimin ilk olarak 1955 yılında Goodwin tarafından uygulanmaya başlanmasından sonra renal taşların tedavisi için perkütan cerrahi yöntemi Fernstrom ve Johansson tarafından 1976'da tarif edilmiştir (1,2). 1980'lerden günümüze kullanılan ekipmanların teknolojisindeki gelişmelerle perkütan nefrolitotomide (PNL) taşsızlık oranlarında artış, operasyon süresinde kısalma, hastanede kalış süresinde azalma ile daha güvenilir ve etkin hale gelmiştir. Ancak peroperatif ve postoperatif komplikasyon oranları zaman içerisinde azalmış ancak kaybolmamıştır. PNL, minimal invaziv bir yöntem olarak açık taş cerrahisinin yerini almıştır.

PNL'nin en sık karşılaşılan komplikasyonları; ateş (%21-32.1), kan transfüzyonu gerektiren kanama (%11.2-17.5) ve ekstravazasyondur (%7.2). Septisemi (%0.3-4.7), kolon yaralanması (%0.2-4.8) ve plevral yaralanma (%0-3.1) ise nadir karşılaşılan majör komplikasyonlardır. Çok sayıda PNL komplikasyonlarını değerlendiren çalışma olmasına rağmen standardize edilmemiştir. Uzun süredir cerrahi komplikasyonları standardize edip sınıflayan Clavien sistem kullanılmaktadır. 2004 yılında Clavien ve arkadaşları, 1992 yılında yaptıkları sınıflandırmayı modifiye ettiklerini bildirmişlerdir. Buna göre derece 1 komplikasyonlar, farmakolojik, endoskopik veya cerrahi müdahaleye gerek duyulmayan postoperatif dönemdeki normal dışı değişiklikleri kapsar. Derece 1'de kullanılabilen ilaçlar diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, antiinflamatuarlar ve elektrolitlerdir. Derece 2 komplikasyonlar ise diğer medikal ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Örneğin total parenteral nütrisyon (TPN) ürünleri, kan transfüzyonu veya diğer antihipertansif ilaçlar. Derece 3 komplikasyonlar ise artık cerrahi veya endoskopik müdahale gerektiren durumları kapsar. Bunun ise 2 alt sınıfı mevcuttur. 3A lokal anestezi altında müdahale edilen komplikasyonlarken, 3B ise genel anestezi altında müdahale edilen durumlardır. Derece 4 komplikasyonlar ise organ bozukluklarını kapsar. 4A tek organ bozukluğuyken, 4B ise çoklu organ bozukluğudur. Derece 5 ise hastanın kaybıdır (3). Clavien sisteminin geçerliği ve güvenirliği perkütan nefrolitotomi operasyonu için uyarlanmamıştır. CROES (The Clinical Research Office of the Endourological Society) PNL çalışma grubu perkütan nefrolitotomiye özgü komplikasyonları uluslararası anket ile 74 uzman üroloğun görüşleriyle Clavien derecelendirmesine göre yeniden sınıfladı (4). Bu çalışmamızda olgularda gelişen komplikasyonlar modifiye Clavien sistemine göre ve PNL için uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre inceyip farklılıkları saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2004 ile Ocak 2013 tarihleri arasında kliniğimizde PNL operasyonu uygulanmış 1011 renal ünite dahil edildi. Her ünite için preoperatif [cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi(VKİ), operasyon tarafı, daha önce taş nedeniyle yapılan işlemler, ektazi ve derecesi,

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

taş lokalizasyonu, taş alanı ve hacmi], operatif (operasyon süresi, skopi süresi, giriş sayısı, giriş yapılan kaliks) ve postoperatif (hemoglobin, hemotokrit, komplikasyon, transfüzyon yapılması, taşsızlık, nefrostomi çekilme süresi, hastanede kalış süresi, ek girişim ihtiyacı) retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar göz önüne alındı.

Kanama diatezi, tek böbrekli, aktif üriner enfeksiyonu, retrorenal kolon, renal tümörü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyon öncesi tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Taş alanı, tüm abdomen spiral bilgisayarlı tomografi (BT) üzerinde taşın en uzun çapı ve bunu dik kesen çapın çarpılması ile mm^2 cinsinden hesaplandı. Birden fazla taş olması durumunda her taş için ayrı ayrı hesaplanıp toplam taş yükü ölçüldü. Opak taşlar için operasyon sonrası çekilen direk üriner sistem grafisinde (DÜSG) 4 mm ve altı taşlar klinik olarak anlamsız fragmanlar (CIRF) olarak kabul edildi. Opak olmayan taşların değerlendirmesinde BT kullanıldı. Operasyon öncesi hazırlıkta tüm hastaların idrar kültürünü de içeren laboratuar analizleri ve radyolojik görüntüleme çalışmaları yapıldı. İdrar kültürlerinde üreme olan hastalar, antibiyogramdaki sonuçlara göre uygun antibiyotiklerle tedavi edilip idrarlarının steril olması sağlandı.

Genel anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra litotomi pozisyonu verilen hastalara toplayıcı sistemin boşluklarının opaklaşması ve genişlemesi için kontrast verilmesini sağlayacak olan 6 F açık uçlu üreter kateteri ipsilateral yerleştirilip foley katetere sabitlendi. Daha sonra hastalar, C kolluyla uyumlu masa üzerinde prone pozisyona alınarak floroskopik kontrol altında uygun kaliksin değişik planlarda C kolluyla görüntülenmesi yardımıyla perkütan girişim iğnesi (18G Percutaneous Access Needle, Boston Scientific Corporation, Natick MA) ile giriş yapıldı. Toplayıcı sisteme kılavuz telin (Sensor Guide Wire, Boston Scientific) yerleştirilip tel üzerinden 14 F'e kadar yol dilate edildi. Dual lumen kateter (Dual Lumen Ureteral Access Catheter, Cook Medical) üzerinden ikinci bir kılavuz tel güvenlik amacıyla yerleştirildi. Daha sonra balon dilatatör (NephroMax Microvasive High Pressure Balloon Catheter, Boston Scientific) veya Amplatz dilatatörlerle (Amplatz Renal Dilator Set, Cook Medical, IN, USA) 30 F'e kadar dilatasyon sağlandı. 30 F Amplatz kılıf içinden 26 F nefroskopla (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany) toplayıcı sisteme girilip pnömotik, ultrasonik ya da her iki litotriptör (Swiss Lithoclast, EMS, Nyon, Switzerland) yardımıyla taşlar kırıldı ve kırılan parçalar da endoskopik kavrayıcılarla dışarı alındı. Operasyon sonrasında 14 F nefrostomi tüpü (Malecot Nephrostomy Catheter, Cook Medical) yerleştirilip cilde sabitlendikten sonra işleme son verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 928 hastadaki 980 renal üniteye uygulanan 1011 PNL operasyonu dahil edildi. 928 hastanın 952'sine tek seansta tek taraflı, 28'ine aynı seansta çift taraflı, 31'ine de başka bir seansta tekrar PNL operasyonu olmak üzere toplam 1011 girişim uygulandı. 185 hastada 196 komplikasyon gelişti. Bu hastaların yaş ortalaması 41.87 ± 15.68 yıl (5–81 yıl); VKİ ortalaması 26,86 ± 6,21 kg\m$^{2;}$ 75'i kadın ve 110'u erkekti. Ortalama taş alanı 950,75 ± 712,62 mm^2 (median:707); taş hacmi 3899,03 ± 3351,91 mm^3 (median: 2703); operasyon süresi 135,02 ± 48,08 dak; hastanede kalış süresi 5,88±4,34 gün (median: 6gün); nefrostomi çıkarılma 4,11±2,93 gün (median: 4 gün) olarak saptandı. 89 (%48,1) hasta taşsız olarak kabul edildi. Tüm vakalarda komplikasyon oranı %18.29 olarak bulundu. Operasyonlarda 153 (%15.13) kanama, 3 (%0.29) dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), 1 (%0.09) hemotoraks, 1 (%0.09) akut böbrek yetmezliği (ABY), 2 (%0.19) kolon

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

yaralanması, 1 (%0.09) jejunum yaralanması, 4 (%0.39) toplayıcı sistem perforasyonu, 12 (%1.18) sepsis, 12 (%1.18) postoperatif üriner enfeksiyon, 5 (%0.49) 24 saatten uzun ıslatma nedeniyle dj stent takılması, 1 (%0.09) nefrektomi, 1 (%0.09) lober pnömoni, 3 (%0.29) üretropelvik bileşke darlığı saptandı (Tablo-1).

Çalışmamızda Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 143 komplikasyon (%14.14), derece 3A'da 11 komplikasyon (%1.08), derece 3B'de 6 komplikasyon (%0.59), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39), derece 4B'de 15 komplikasyon (%1.48) görülürken, derece 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir. PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesine göre derece 1'de 23 komplikasyon (%2.27), derece 2'de 144 komplikasyon (%14.24), derece 3A'da 22 komplikasyon (%2.17), derece 3B'de 9 komplikasyon (%0.89), derece 4A'da 4 komplikasyon (%0.39) görülürken, derece 4B ve 5'e uygun komplikasyon görülmemiştir (Tablo-2, Tablo-3).

TARTIŞMA

Perkütan nefrolitotominin komplikasyonları sınıflanmamıştır ve çözüm yollarının nasıl olacağı konusunda da görüş birliği yoktur. Dindo modifiye Clavien sistemi, cerrahi dünyasında kalitenin değerlendirilmesi için 6336 hastada düzenlenerek kullanıma girmiştir (3). Clavien derecelendirilmesine göre PNL komplikasyonlarının sınıflandırılması 2007 yılında 811 hasta sonucunun retrospektif incelemesi yapılmıştır. Vakaların %29.2'sinde komplikasyon gelişmiş olup; bunların Clavien sistemi ile sınıflandırıldığında, derece 1'de %4, derece 2'de %16.3, derece 3A'da %6.6, derece 3B'de %2.8, derece 4A'da %1.1, derece 4B'de %0.3, derece 5'de %0.1 oranlarında komplikasyon izlenmiştir (5). 2011 yılında 5724 hastanın retrospektif incelenmesinde vakaların %85.5'nin sorunsuz geçtiği belirtilmiş. Clavien sistemi ile sınıflandırıldığında, derece 1'de %11.1, derece 2'de %5.3, derece 3A'da %2.3, derece 3B'de %1.3, derece 4A'da %0.3, derece 4B'de %0.2, derece 5'de %0.03 oranlarında komplikasyonla karşılaştırıldığı belirtilmiş (6).

Çalışmalar arasında komplikasyonların yorumlanmasından dolayı çok farklı sonuçlarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bundan dolayı derecelendirme sistemini, PNL komplikasyonlarının bildirilmesini güvenilir ve standart hale getirmek için CROES (The Clinical Research Office of the Endourological Society) PNL çalışma grubundan 74 ürologla birlikte perkutan nefrolitotomiye özgü komplikasyonları uluslararası anket ile Clavien derecelendirmesine göre yeniden sınıflanmıştır. Katılımcıların 528 hastada gelişen komplikasyonları değerlendirilmesi sonucu majör komplikasyonlarda görüş birliği sağlanırken minör komplikasyonlarda güvenirliğin düşük olduğu belirtilmiştir (4). Daha az yoruma dayalı olan PNL için modifiye Clavien derecelendirilmesinde komplikasyonların derecelerinde azalma olduğu görülmüş, ancak minör komplikasyonlarda belirgin artış saptanmamıştır. Literatürdeki komplikasyon oranlarının farklılığının objektiflik yerine yorum kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

153 kanama komplikasyonu gelişen hastanın 130 (%66.32)'una kan transfüzyonu yapılmıştır. 3 (% 0.29) hastada operasyon sonrası nefrostomi kateterinin 24 saat klemplenmesine rağmen hemoglobin ve hematoktik değerlerinde ciddi düşüşe neden olan kanamadan dolayı renal anjiografi yapılmıştır. 2 hastada lasere renal damar ve 1 hastada psödoanevrizma renal anjiografi sırasında tespit edilip metalik koil ile selektif anjioembolizasyon uygulanmıştır. İşlem sonrası kanamada dramatik düzelme görülmüş ve işlemin tekrarına gerek kalmamıştır. Çalışma kanalının renal hilusa yakın geçmesi veya doğrudan posteriora gitmesi vasküler lezyon olasılığını arttırır. Yüksek basınçlı

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

lasere bir arterin düşük basınçlı ven veya parankime akması arteriovenöz fistül veya psödoanevrizma oluşmasına yol açar. 2200 PNL operasyonu sonrasında kontrol altına alınamayan kanaması olan 17 (%0.8) hastada renal anjiografi embolizasyona ihtiyaç duyulmuştur. 15 hastanın kanaması anjioembolizasyon sonrası devam etmemesine rağmen 2 hastaya parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Kanamaya sebep olacak risk faktörü tanımlanamamasına rağmen PNL sonrasında renal anjiografi ve embolizasyon gerektiren durumlar tanımlanmıştır. Bunlar operasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkıp nefrostomi klemplenmesi veya balon tamponad ile kontrol edilemeyen kanamalar; operasyonda replase edilmesine rağmen sonrasında 2. ve 7. günler arasında 3-4 ünite kan transfüzyonu gerektiren kanamalar; operasyon sonrası >7 günde devam eden kanamalar olarak belirtilmiştir (7). Srivastava ve ark. (8) ise vasküler komplikasyonların oluşması öngören en önemli faktörü taş boyutu olarak tanımlamıştır.

Kan transfüzyonu gerektiren kanama komplikasyonu geniş çalışma kanalı, çoklu çalışma kanalı, renal pelvis perforasyonu, operasyon öncesi düşük hemoglobin seviyesi ve kan kaybı ile ilişkilidir. Önceki yıllarda yapılan çalışmaların sonucunda PNL sırasında böbrekten kanamaya bağlı %1-12 oranında kan transfüzyonu gerekmekteydir (6,9-12). Geniş hasta popülasyonuna sahip yayınlarda transfüzyon oranı < %2.5 ve şok belirtilerinin görülebileceği ciddi kanamalar ise hastaların < %3'ünde görülmektedir (9,13-15). Bunun yanında PNL sırasında olan kanama komplikasyonlarını inceleyen 1854 hastalık retrospektif çalışmada ise transfüzyon oranı %12.3 ve kanamanın kontrolü amacıyla hastaların %1.5'e renal anjioembolizasyon uygulandığı belirtilmiştir (16). Böbrek vasküler yapıya sahip olduğundan kanama görülmesi kaçınılmazdır. Arteriyel kanamalar, yüksek hızlı, açık renkli ve işlemi sonlandırabilir düzeyde iken; venöz kanama, irrigasyonla operasyona izin verecek düzeydedir. PNL sırasında aşırı kanama geniş nefrostomi kateteri yerleştirilmesi, klemplenmesi, hidrasyon ve balon tamponadı yapılarak önlenebilir. Kanamaların çoğu venöz kaynaklı olduğundan bu şekilde kontrol altına alınabilir.

12. kosta üzerinden perkütan giriş yapıldığında plevra veya akciğer yaralanma riski % 10 iken, 11. kosta üzerinde bu oran % 35'e çıkmaktadır. 12. kosta üzerinden giriş yapılması gerekiyorsa plevrayı korumak amacıyla BT veya ultrason kontrolünde ekshalasyon sonrası renal giriş yapılması zor durumlarda uygulanabilmektedir. Plevraya giriş yapılması durumunda plevral boşluğa hava girişi veya irrigasyon sıvısının ekstravazasyonu önlenmeli; hidrotoraks ya da hemotoraks oluşması durumunda göğüs tüpü takılarak sualtı drenaj yapılmalıdır. Torakoskopi veya torakotomi çok nadiren gerekmektedir. Bu komplikasyonun olması alt kaliks girişi yapılıp fleksible nefroskop ya da operasyon sonrasında ESWL (Ekstracorporeal Shock Wave Lithotrpsy) ile kombine tedavilerle önlenebilir (9, 17-19). Çalışmamızda 12. kosta üzerinden üst kaliks girişi sırasında 1 (% 0.09) hastada hemotoraks gelişti. Mousavi-Bahar ve ark.'nın 123 hastada yaptıkları 11-12. interkostal giriş sonrası pnömotoraks gelişmesi % 2.4 iken iteratürde suprakostal girişlerdeki pnömotoraks ve hemotoraks oranları % 0-15.3 arasında değişmektedir (20-22). Bizim komplikasyon oranımız düşük olarak görünse de interkostal giriş sayısının yetersiz olması karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Toplayıcı sistem perforasyonu dilatasyon sırasında, taş kırılması ve alınması sürecinde, iyatrojenik, litotriptörün enerjisinin etkisi ya da nefroskopun kendisi ile oluşabilir. İrrigasyon sıvısı bu alandan retroperitona, intravasküler veya plevral alana ekstravaze olabilir. Bunun önlenmesi amacıyla perforasyon tanımlandıktan sonra hızla drenajı sağlanmalıdır. Drenajın sağlanmaması

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

durumunda ürinom, hidrotoraks ve sepsis gibi ciddi problemlere yol açabilir. Modifiye Clavien sistemine göre majör komplikasyonlar içinde yer alan toplayıcı sistem perforasyonu görülme oranı %0.4–11.5 arasında değişmektedir (23,24). Bizim çalışmamızda ise toplayıcı sistem perforasyonu 4 (0,39) hasta gibi düşük orandayken geniş hasta sayısına sahip uluslararası çalışmada ise %3.4 olarak belirtilmiştir (6).

Komşu organ yaralanması için ana risk faktörü, posterior aksiller hattın anteriorundan giriş ve 10. interkostal aralıktan giriş yapılması olarak tanımlanmıştır (25,26). Hasta sayısı 1000 üzerinde olan çalışmalarda kolon, dalak, karaciğer perforasyonu % 0-0.4 oranında nadir rastlanan komplikasyonlardır (6,27). Genellikle tanı koymak belirti ve bulguların değişkenliğinden dolayı zordur. İşlem sonrasında abse ve fistül şeklinde gelişebilir. Yapılan 5039 hastalık çalışmada kolon perforasyonu için risk faktörleri sol böbreğe PNL yapılması, atnalı böbrek (% 5.9), distandü kolon, aşırı zayıflık ve hasta yaşının ileri olması olarak tanımlanmış ve bunların olmasının riski % 1 arttıracağı belirtilmiştir (28,29). Barsak cerrahisi geçirmiş hastada duodenum veya kolon yaralanma olasılığı arttığından dikkatli olunmalıdır. Ekstraperitoneal perforasyon gelişmesi durumunda gastrointestinal sistem üriner sistemden ayrılmalıdır. Bu yüzden kolona kateter yerleştirilip antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Kolon yaralanması olan çoğu vakada konservatif tedavi başarılıyken intraperitoneal perforasyon olan vakalarda hemen açık cerrahi yapılmalıdır. Barsakların ultrasonla kontrolü ve risk faktörlerine sahip hastaların doğru seçilmesiyle kolona giriş riski azaltılabilir (9). Geç dönemde kolokutanöz fistül gelişmesi durumunda 3 ay süre ile kolostomi açılmalıdır. Çalışmamızda PNL yapılan 2 (%0.19) hastamızda kolon yaralanması ve 1 (%0.09) hastamızda jejunum yaralanması gerçekleşti. 1 hasta konservatif yaklaşılarak tedavi edildi. Diğer hastalar opere edilip barsakta perfore alan primer onarılıp kolostomi ve loop jejunostomi açıldı. Sepsis gelişen hastalarda antibiyoterapi sonrasında kür sağlandı. Takipleri süresince kolorenal veya kolokutanöz fistül gelişmedi.

Taşların kırılmasıyla bakterilerin salınımı ve nefrostomiden bakteri girişi PNL sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmesinde temel unsurlardır (30). Enfekte üriner taşa sahip hastalarda operasyon sonrasında ateş anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. PNL sonrasında hastaların %10-35'inde sistemik inflamatuar yanıt gelişirken, az sayıda hastada sepsise ilerler. Böbrekte piyonefroz mevcutsa, PNL öncesinde böbreğin drenajının sağlanıp profilaktik antibiyotik başlanması zorunludur (9). Sepsis ise yıkıcı morbitesinin yanı sıra %25-50 mortaliteye neden olmaktadır (31). Perioperatif profilaksi yapılmasına rağmen PNL sonrası %0.4-3 oranında sepsis gelişebilmektedir (32,33). Hastaya operasyon öncesi tek doz ya da kısa süreli antibiyotik profilaksisi verilmesinin postoperatif enfeksiyon gelişmesi üzerinde etkisi saptanmamıştır (34,35). Yapılan çalışmalarda operasyon sonrası ateş oluşumunda ana risk faktörleri toplam operasyon süresi ve irrigasyon sıvısının miktarı olarak belirtilmiştir (9,36). Toplayıcı sistemde düşük basınçta çalışmak ve operasyon süresinin 90 dakikanın altında bitirilmesi önem taşımaktadır (9). Çalışmamamızda PNL sonrasında 24 hastada (%2.37) postoperatif üriner sistem enfeksiyonu görüldü. Kan/idrar kültür ve antibiyograma uygun olarak antibiyoterapi başlandı. Sonrasında bu hastaların 12 (%1.18) hastada sepsis görülürken, sonrasında 1 (%0.09) hastada sepsis nedeniyle DİC gelişti. Tedavi sonrası hastalarda başka komplikasyon saptanmadı. Hastaların operasyon süreleri operasyon sonrası üriner enfeksiyon gelişenlerde ortalama 123 dakika olurken sepsis gelişenlerde ortalama 156 dakika olması ise mevcut kriterin üzerinde olduğunu göstermektedir.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Fazla komplikasyon görülmesinin başlıca sebepleri operasyonların tek cerrah tarafından yapılmaması, asistan eğitiminin olması, komplikasyon ihtimali yüksek hastaların hastanemize yönlendirilmesinden kaynaklanacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

PNL, minimal invaziv yaklaşım olarak kabul edilsede ölüme kadar oluşabilecek komplikasyon içermektedir. Komplikasyonların oluşumunda taş yükü, lokalizasyonu, cerrahın tecrübesi büyük rol oynasa da diğer faktörlerde gözardı edilmemelidir. Minimal invaziv cerrahi operasyonlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonların standardizasyonu gerekmekte olup bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. PNL'e uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmalarda düşük dereceli komplikasyonlarda fark saptanmazken; yüksek dereceli komplikasyonlarda düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle PNL'ye uyarlanmış modifiye Clavien sistemine göre sınıflandırmanın daha objektif ve kullanıma uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 1. Görülen komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	[n (%)]
Kanama	153 (% 15.13)
Dissemine İntravasküler Koagülasyon	3 (% 0.29)
Hemotoraks	1 (% 0.09)
Akut Böbrek Yetmezliği	1 (% 0.09)
Kolon yaralanması	2 (% 0.19)
Jejunum yaralanması	1 (% 0.09)
Toplayıcı sistem perforasyonu	4 (% 0.39)
Sepsis	12 (% 1.18)
Postoperatif üriner enfeksiyon	12 (% 1.18)
24 saatten uzun ıslatma nedeniyle Double J stent takılması	5 (% 0.49)
Nefrektomi	1 (% 0.09)
Lober Pnömoni	1 (% 0.09)
Ureteropelvik Bileşke Darlığı	3 (% 0.29)

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. PNL komplikasyonlarının Clavien ve PNL için modifiye Clavien sistemlerine göre derecelendirilmesi

KOMPLİKASYON	CLAVİEN DERECELENDİRMESİ	PNL İÇİN MODİFİYE CLAVİEN DERECELENDİRMESİ
Kan transfüzyonu yapılmayan kanama (n: 23)	Derece 1	Derece 1
Kan transfüzyonu yapılan kanama (n:130)	Derece 2	Derece 2
Anjioembolizasyon (n:3)	Derece 3B	Derece 3B
Dissemine İntravasküler Koagülasyon (n:3)	Derece 4B	Derece 4A
Akut Böbrek Yetmezliği (n:1)	Derece 3A	Derece 4A
Hematoraks (n:1)	Derece 3A	Derece 3A
Kolon yaralanması (n:2)	Derece 4A	Derece 2 (konservatif)
		Derece 3B (kolostomi)
Jejenum yaralanması (n:1)	Derece 4A	Derece 3B
Toplayıcı sistem perforasyonu (n:4)	Derece 3A	Derece 3A
24 saatten uzun ıslatma nedeniyle Double J stent takılması (n: 5)	Derece 3A	Derece 3A
Postoperatif üriner enfeksiyon (n:12)	Derece 2	Derece 2
Sepsis (n:12)	Derece 4B	Derece 3A
Loberpnömoni (n:1)	Derece 2	Derece 2
Nefrektomi (n: 1)	Derece 4A	Derece 3B
Ureteropelvik Bileşke Darlığı (n: 3)	Derece 3B	Derece 3B

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3. Clavienve PNL için modifiye Clavien sistemi derecelendirilmesine göre komplikasyonların görülme sıklığı

DERECE		CLAVİEN DERECELENDİRMESİ	PNL İÇİN MODİFİYE CLAVİEN DERECELENDİRMESİ
1		23 (% 2.27)	23 (% 2.27)
2		143 (% 14.14)	144 (% 14.24)
3	**A**	11 (% 1.08)	22 (% 2.17)
	B	6 (% 0.59)	9 (% 0.89)
4	**A**	4 (% 0.39)	4 (% 0.39)
	B	15 (% 1.48)	-
5		-	-

REFERENCES

1. Goodwin WE, Casey W, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J Am Med Assoc 1955. 157: 891-894.
2. Fernstrom I, Johanson B. Percutaneous pyelolithotomy. Scand J Urol Nephrol 1976. 10: 257-259.
3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004. 240: 205-13.
4. de la Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, et al. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol, 2012. 62:246-55.
5. Tefekli A, Karadağ MA, Tepeler K, et al. Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified clavien grading system: looking for a standard. Eur Urol 2008. 53:184-90.
6. de la Rosette JJ, Assimos D, Desai M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. J Endourol 2011. 25:11-7.
7. Kessaris DN, Bellman GC, Pardalidis NP, et al. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Urol 1995. 153:604-8.
8. Srivastava A, Singh KJ, Suri A, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors? Urology 2005. 66:38-40.
9. Michel MS, Trojan L, Rassweiler J. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol 2007. 51:899-906.
10. Wezel F, Mamoulakis C, Rioja J, et al. Two contemporary series of percutaneous tract dilation for percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2009. 23:1655-61.
11. Agrawal MS, Gupta A, Bansal S, et al. A randomized comparison of tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2008. 22:439-42.
12. Tefekli A, Altunrende F, Tepeler K, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized comparison. Int Urol Nephrol 2007. 39:57-63.
13. El-Assmy AM, Shoekir AA, Mohsen T, et al. Renal access by urologist or radiologist for percutaneous nephrolithotomy--is it still an issue? J Urol 2007. 178: 916-20.
14. Soucy F, Ko R, Duvdevani M, et al. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single center's experience over 15 years. J Endourol 2009. 23:1669-73.
15. Ziaee SA, Karami H, Aminsharifi A, et al. One-stage tract dilation for percutaneous nephrolithotomy: is it justified? J Endourol 2007. 21:1415-20.
16. Srivastava A, Singh KJ, Suri A, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors? Urology 2005. 66: 38-40.
17. Liatsikos EN, Kapoor R, Lee B, et al. "Angular percutaneous renal access". Multiple tracts through a single incision for staghorn calculous treatment in a single session. Eur Urol 2005. 48:832-7.
18. Gupta R, Kumar A, Kapoor R, et al. Prospective evaluation of safety and efficacy of the supracostal approach for percutaneous nephrolithotomy. BJU Int 2002. 90:809-13.
19. Matlaga BR, Shah OD, Zagoria RJ, et al. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 2003. 170:45-7.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

20. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. J Endourol 2006. 20:491-4.
21. Falahatkar S, Enshaei A, Afsharimoghaddam A, et al. Complete supine percutaneous nephrolithotomy with lung inflation avoids the need for a supracostal puncture. J Endourol 2010. 24:213-8.
22. Mousavi-Bahar SH, Mehrabi S, Moslemi MK. The safety and efficacy of PCNL with supracostal approach in the treatment of renal stones. Int Urol Nephrol 2011. 43:983-7.
23. Shin TS, Cho HJ, Hong SH, et al. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy Classified by the Modified Clavien Grading System: A Single Center's Experience over 16 Years. Korean J Urol 2011. 52:769-75.
24. Shalaby MM, Abdalla MA, Aboul-Ella HA, et al. Single puncture percutaneous nephrolithomy for management of complex renal stones. BMC Res Notes 2009. 2:62.
25. El-Nahas AR, Mansour AM, Ellaithy R, et al. Case report: conservative treatment of liver injury during percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2008. 22:1649-52.
26. Shah HN, Hegde SS, Mahajan AP, et al. Splenic injury: rare complication of percutaneous nephrolithotomy: report of two cases with review of literature. J Endourol 2007. 21:919-22.
27. El-Assmy AM, Shokeir AA, El-Nahas AR, et al. Outcome of percutaneous nephrolithotomy: effect of body mass index. Eur Urol 2007. 52:199-204.
28. Wu P, Wang L, Wang K. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2011. 43:67-77.
29. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors. Urology 2006. 67:937-41.
30. Mariappan P, Tolley DA. Endoscopic stone surgery: minimizing the risk of post-operative sepsis. Curr Opin Urol 2005. 15:101-5.
31. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001.29:1303-10.
32. O'Keeffe NK, Mortimer AJ, Sambrook PA, et al. Severe sepsis following percutaneous or endoscopic procedures for urinary tract stones. Br J Urol 1993. 72:277-83.
33. Rao PN, Dube DA, Weightman NC, et al. Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991. 146:955-60.
34. Gallucci M, Fortunato P, Schettini M, et al. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Endourol 1998. 12:509-12.
35. Moslemi MK, Movahed SM, Heidari A, et al. Comparative evaluation of prophylactic single-dose intravenous antibiotic with postoperative antibiotics in elective urologic surgery. Ther Clin Risk Manag 2010. 6:551-6.
36. Dogan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. J Endourol 2002. 16:649-53.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Osman Murat İpek, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: omipek@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Factors affecting the development of recurrence in stage I low grade - endometrial stromal sarcoma; multicentre retrospective study

Evre I düşük dereceli - endometrial stromal sarkomda nüks gelişimi üzerine etki eden faktörler; çok merkezli retrospektif çalışma

Varol Gülseren, Mustafa Kocaer, Anıl Turhan Çakır, Müge Harma, Mehmet İbrahim Harma, İsa Aykut Özdemir, Muzaffer Sancı, Kemal Güngördük
[1]Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kırşehir, Türkiye.
[2]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye.
[3]Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Zonguldak, Türkiye.
[4]Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye.
[5]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Muğla, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:15.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.94840

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I düşük grade-endometrial stromal sarkom (LG-ESS) hastalarının incelenmesi ve nüks oluşumuna etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında, ameliyat ve takiplerini bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri; endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tipler, evre II,III ve IV ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve takiplere gelmeyen hastalar.
BULGULAR: Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında takipte nüks oluşma riski üzerine etkileri incelendi ve on büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olması nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Prognostik faktörlerin Hastalıksız (DFS) ve toplam sağkalım (OS) sonuçları üzerine etkileri araştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı etki eden faktör olmadığı saptandı. Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: LG-ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır.
Anahtar Kelimeler: Endometrial stromal sarkom, Ameliyat, Nadir tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: To investigate patients with stage I, low-grade endometrial stromal sarcoma (LG-ESS) which is rare and has good prognosis and to evaluate prognostic factors affecting recurrence.
METHODS: Twenty-four patients with stage I LG-ESS diagnosis and followed-up in Tepecik Education and Research hospital and medical faculty of Zonguldak Bülent Ecevit University were investigated as retrospective. Patients who had undergone surgery and had follow-up at these two centers between 1998 and 2016 were included in the study. Exclusion criteria were endometrial stromal nodule or undifferentiated stromal sarcoma histologic types, stage II, III and IV ESS, accompanying malignancies and non-follow-up patients.
RESULTS: The effects of age, adjuvant radiotherapy (RT), myometrial invasion (MI), tumor size and number of mitotic figures on the recurrence risk of patients with stage I LG-ESS in follow-up were analyzed according to logistic regression analysis and it was found that there was a significant correlation between the risk of recurrence and presence of ≥5 mitosis in 10 microscopic high power fields. The effects of prognostic factors on disease free (DFS) and overall survival (OS) outcomes were investigated, but there was no statistically significant factor. 5-year OS and 10-year OS for Stage I, LG-ESS patients were calculated as 100% and 86.2%, respectively; 5-year DFS and 10-year DFS for those patients were 91.7% and 85.1%, respectively.

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

DISCUSSION and CONCLUSION: LG-ESS patients have excellent prognosis and adjuvant RT therapy has no effect on prognosis. These patients have long survival time, adjuvant RT treatment should be considered in recurrence treatment.
Keywords: Endometrial stromal sarcoma, Surgery, Rare tumor

GİRİŞ

Endometrial stromal sarkom (ESS), uterin sarkomlar arasında en sık görülen 2. sarkom tipidir [1]. ESS, tüm uterin malignitelerin %0.2-4'ü, tüm uterin sarkomların %6-20'si kadardır [2-4]. ESS'ler genellikle leiomyom ön tanısıyla ameliyat edilir. Tanı histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. ESS, genellikle uterin sarkomlu hastalara göre daha genç (45-57 yaş ortalaması) yaşta ve premenopozal dönemde saptanır [3,5,6].

ESS, ilk olarak 1966'da Norris ve Taylor tarafından tanımlandı ve sınıflandırıldı [7]. Endometrial stromal tümörler, son olarak 2014 yılında dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre: benign formu endometrial stromal nodül (ESN); malign formları düşük dereceli (low grade; LG-ESS), yüksek dereceli (high grade; HG-ESS) ve farklılaşmamış stromal sarkom (undifferentiated; U-ESS) olmak üzere alt gruplara ayrıldı [8]. Histopatolojik tanısı, parmak şeklinde myometrial invazyon alanları içeren, genellikle lenfovasküler alan invazyonuna sahip olan ve düşük mitotik aktiviteye (<5 mitoz / 10 büyütme) sahip olması ile konur. Nükleer atipi ve nekroz yokluğunda, eğer mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında ondan fazlaysa yine ESS tanısı konulur [9].

Patogenezi net değildir, ancak bazı vakalarda tamoxifen kullanımı ve karşılanmamış östrojen maruziyeti olduğu bildirilmiştir [10]. Primer tedavide östrojen maruziyetini azaltmak için bilateral salfingoooferektomi (BSO) yapılmalıdır [2,5]. ESS yüksek oranda östrojen ve progesteron reseptörü içerdiği için, hormonoterapiye iyi yanıt verir [3,6]. ESS'de prognostik faktörler; tümör boyutu, mitoz sayısı, evre, histolojik grade, cerrahi marjin tutulumu, menopozal durum ve yaşdır [4,5]. Bu tümörler genellikle yavaş büyüme paternine sahiptir ve geç nüks ederler [6].

Bu çalışmanın amacı, çok merkezli olarak nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I LG-ESS hastalarının incelenmesi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında ESS tanısı alan, evre I olan ve ameliyatı ve takipleri bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; tümörün endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tiplerinde olması, evre II, III ve IV LG-ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve hastaların takiplere gelmemesi olarak belirlendi.

Hastaların ameliyat öncesi yaş, tam kan sayımı ve ultrasound görüntüleri ve tümör boyutları incelendi. Hasta dosyalarından ameliyat tipleri, patoloji sonuçları, pelvik ve para-aortik lenf nodu sayıları, hastalıksız ve toplam sağkalım süreleri, adjuvan tedavi ve takiplerde nüks görülüp görülmediği analiz edildi. Taramalar retrospektif olarak yapıldı. Tüm ameliyatlar jinekolojik onkoloji uzmanları tarafından yapıldı ve kendi merkezlerinde bulunan uzman jinekolojik patologlar tarafından incelendi. 2014 yılından önce yapılan ameliyatlar 2014 dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre revize edildi [8]. 2009 FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evreleme sistemine göre evrelemeler tekrar gözden geçirildi [11]. Bu evrelendirme sisteminde bizim çalışmamızda yer alan evre I: sadece uterusa sınırlı tümörlerin (adneks tutulumu olmadan) olması olarak tanımlanmıştır. Evre IA ≤5 cm,

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

evre IB >5 cm tümörün olması şeklinde alt gruplara ayrıldı. Hastalara ekstrafasiyal histerektomi ve bilateral salfingo-ooferektomi işlemi uygulandı. Pelvik lenfadenektomi eksternal, ana iliak damarlar ve obturator fossa üzerinde bulunan lenfatik dokuların alınma işlemi olarak tanımlandı. Para-aortik lenf nodu diseksiyonu inferior vena kava ve aort üzerinde bulunan sol renal damarlar ile bifurkasyon arasındaki lenf nodunun toplanmasıdır. Hastalar takiplerde ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir sonraki yıllarda ise yılda bir kontrol edildi. Her kontrolde pelvik muayene, tüm batın ultrasonografi görüntülemesi ve tam kan sayımı yapıldı. Yılda bir batın ve toraks tomografisi çekilerek metastaz açısından tarama yapıldı.

İstatistiksel analiz

Sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ve log-rank testi ile analiz edildi. Hastalıksız sağkalım (DFS) hastalığın tanı anından nüks anı veya son muayene anına kadar geçen süredir. Toplam sağkalım (OS) tanı ile ölüm veya son muayene tarihine kadar geçen süreyi ifade eder. Non-parametrik ve parametrik değerler karşılaştırılırken $\chi 2$ (Ki-kare) ve Student t-testleri kullanıldı. Prognostik faktörlerin nüks oluşumu üzerine etkileri lojistik regresyon analizi kullanılarak analiz edildi. Cox regresyon analizi sağkalım üzerine etki eden faktörleri saptamak için kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Windows için MedCalc sürüm 14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Evre I LG-ESS hastalarının klinik özellikleri tablo 1'de anlatıldı. Hastaların tamamında tümör sadece uterusa sınırlı (evre I) olarak saptandı ve hastalarda adneks tutulumu görülmedi. Hastaların 9 (%37.5) tanesinde tümör boyutunun 5 cm ve daha küçük (evre IA) ve 15 (%62.5) tanesinde tümör boyutunun 5cm'den daha büyük (evre IB) olduğu raporlandı. Hastaların %66.6'sının premenopozal dönemde olduğu tespit edildi. Hastaların %70.8'ine sadece cerrahi tedavi verilirken, %29.2 hastaya cerrahinin yanında adjuvan radyoterapi verildi. Adjuvan tedavi olarak hiçbir hastaya internal radyoterapi verilmezken, 6 hastaya 4.5 Gy ve 1 hastaya 5.4 Gy eksternal radyoterapi verildi. Adjuvan kemoterapi verilmediği görüldü. Hormonoterapi olarak, 3 (%12.5) hastaya megestrol asetat (1*160mg) verildi. Rekürrenslerin tedavisinde; inguinal lenf nodu metastazı olan hastaya sisplatin + farmarubisin (6kür), akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalara doksorubisin + dakarbazin (6 kür) tedavisi verildi.

Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında nüks oluşma riski üzerine etkileri tablo 2'de özetlendi. On büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olmasının, nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu hesaplandı (tablo 2).

Prognostik faktörlerin DFS ve OS üzerine etkileri tablo 3'de anlatıldı. DFS ve OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki eden prognostik faktör olmadığı saptandı (Tablo 3). Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çok merkezli çalışmada, evre I LG-ESS tanılı 24 hasta araştırıldı ve prognostik faktörler ve sağkalım verileri incelendi. Erken evre LG-ESS hastalarının prognozunun mükemmel olduğu saptandı. Nüks riskini belirlemede incelenen faktörlerden, mitoz sayısının istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Literatürde LG-ESS hastalarına verilen adjuvan RT'nin nüks

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

oluşumunu engellediği veya azalttığına dair tartışmalı sonuçlar mevcuttur ve bizim çalışmamızda ise adjuvan RT'nin nüks oluşumu ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Literatürde LG-ESS tanılı hastaların ortalama tanı yaşının 42.0-51.5 olduğu, %60.0-85.7'ü premenopozal dönemde tanı aldığı raporlanmıştır [2-6]. Hastaların %62.9-70.5'i evre I olarak saptanmıştır [2,4-6]. Hastaların %17.5-57.1'ine BSO işlemi uygulanmamıştır [3,4]. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşının 45.6 ± 6.2 olduğu ve hastaların %70'inin premenopozal dönemde olduğu saptandı. Hastaların tamamında operasyona BSO işlemi eklendiği tespit edildi. Behtash ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre I LG-ESS hastalarının ortalama OS süresi 73.5±35.09 ay ve 5 yıllık OS oranı %95.0 olarak belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda ortalama DFS süresi 99.3 ± 11.2 ay ve OS süresi 105.2 ± 10.0 ay olarak hesaplandı. Beş ve on yıllık DFS %91.7-85.1 olarak ve beş ve on yıllık OS %100.0-86.2 olarak saptandı.

Adjuvan radyoterapi ve hormonoterapinin ESS hastalarında nüks oluşumunu azaltmadaki etkisi hakkında net konsensus yoktur ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Adjuvan RT ve hormonoterapinin rekürrens gelişimini azaltmadığını belirten çalışmalar azınsanmayacak derecede çoktur [2,5,12]. Hatta pelvik nüksü kontrol altına almada dahi yetersiz olduğunu gösteren veriler mevcuttur [4]. Bilateral salfingo-ooferektomi yapılmayan hastalarda hormonoterapiye rağmen %80 hastada nüks, overlerde meydana gelmiştir [6]. Bizim çalışmamızda %12.5 hastada metastaz meydana geldi ve adjuvan tedavi alan %29.2 hasta mevcuttu. Lojistik regresyon analizine göre, adjuvan tedavi alan hastaların nüks oluşma riskini azaltmada istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı. Nüksler 8-15 ve 93. aylarda meydana geldi. Bu verilere bağlı olarak, adjuvan tedavinin ESS hastalarında nüks riskini azaltmadığı sonucuna varıldı. Özellikle hormonoterapinin artan popülaritesine aldanarak bilateral salpingo-ooferektomiden kaçınılması eksik tedavi sonucu; nüks ve hastalıkla ilişkili ölüm oranlarında artışa neden olabilir.

Endometrial stromal sarkomlu hastaların sağkalımları genellikle çok iyidir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan evre I hastalar gibi erken evreler için özellikle mükemmel prognoza sahiptirler. Literatürde yer alan çalışmalarda sağkalım süresi ve nüks oluşumu üzerine etki eden faktörler incelenmiştir. Derin myometrial invazyon varlığı, ooferektomi yapılmaması ve pelvik lenfadenektomi işleminin cerrahi prosedüre eklenmemesinin sağkalımı negatif etkilediği gösterilmiştir [4,5]. Nüks gelişimini öngörmede anlamlı bulunan prognostik faktörlerin; tümör boyutu ve artmış mitotik aktivite varlığı olduğu önceki çalışmalarda bulunmuştur [2,9]. Bizim çalışmamızda, 10 büyük büyütme alanında ≥5 mitoz olması, nüks gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı. Ancak cox regresyon analizine göre, prognostik faktörlerin DFS ve OS süreleri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı bulundu.

Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar bulunmaktadır. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının doğal sınırlamalarına sahiptir. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan veya bilgisayar kayıtlarından ulaşılamayan verilerin olması çalışmayı negatif yönde etkilemektedir. Ek olarak, 18 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilemeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir. Bu kısıtlamalara rağmen, bizim çalışmamız, spesifik endometrial stromal sarkom grubu nedeniyle önemli bulgulara sahiptir. Bu çalışmanın güçlü yönleri, çok merkezli ve güvenilir veriler içermesidir. Diğer güçlü yönü ise tüm cerrahi örneklerin uzman

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır. Ancak hormonoterapinin prognoz üzerine etkileri yeterli sayıda hasta grupları ile prospektif çalışmalarla incelenmelidir.

Finansal destek veya çıkar çatışması: Yoktur

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri

Yaş (Ort ± std); yıl	45.6 ± 6.2
Tümör boyutu (Ort ± std); cm	5.6 ± 2.7
Cerrahi; sayı (%)	17 (%70.8)
Cerrahi + Radyoterapi; sayı (%)	7 (%29.2)
Histerektomi + BSO; sayı (%)	16 (%66.7)
Histerektomi + BSO + PPLND; sayı (%)	8 (%33.3)
10 Hfr <5 mitoz; sayı (%)	19 (%79.2)
≥5 mitoz; sayı (%)	5 (%20.8)
PLN sayısı (Ort ± std)	23.8 ± 5.7
PaLN sayısı (Ort ± std)	8.5 ± 2.1
Evre; sayı (%)	
IA	9 (%37.5)
IB	15 (%62.5)
Nüks; sayı (%)	
Akciğer	1 (%4.2)
Karaciğer	1 (%4.2)
İnguinal lenf nodu	1 (%4.2)
Hastalıksız sağkalım (Ort ± std); ay	99.3± 11.2
Toplam sağkalım (Ort ± std); ay	105.2± 10.0

(Ort ± std. = Ortalama ± standard sapma, BSO= Bilateral salfingo-ooferektomi, PPLNÖ=Pelvik paraaortik lenf nodu örneklemesi, 10Hfr=10 büyük büyütme alanı, PLN=Pelvik lenf nodu, PaLN=Paraaortik lenf nodu)

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. LG-ESS'de lojistik regresyon analizi ile nüks üzerine prognostik faktörlerin etkisi.

	Univaryant Analiz			Multivaryant Analiz		
	OR	**95.0% CI**	**P**	**OR**	**95.0% CI**	**P**
Yaş (≥48)	0.7	0.1-8.5	0.755	-2.5	-0.4-0.0	0.189
Adjuvan radyoterapi	0.2	0.1-2.1	0.162	-1.6	-0.4-0.0	0.998
Myometriyal invazyon (>1/2)	1.2	0.1-15.8	0.873	-0.4	-0.3-0.2	0.096
Tümör boyutu (≥5 cm)	4.0	0.1-39	0.993	0.6	-0.1-0.3	0.998
Mitoz (≥5 mitoz)	6.4	6.0-7.4	0.001	6.2	4.0-6.7	0.010

(OR= Tahmini risk oranı, CI= Güven aralığı)

Tablo 3. Cox regresyon analizi ile prognostik faktörleri DFS ve OS üzerine etkileri.

	Hastalıksız Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	HR	**95,0% CI**	**P**	**HR**	**95,0% CI**	**P**
Yaş (≥48)	18.5	0.0-5.2	0.838	5.9	0.0-2.6	0.340
Adjuvan radyoterapi	8.9	0.0-4.0	0.978	145.7	0.0-1.2	0.954
Myometriyal invazyon (>1/2)	2.2	0.0-8.6	0.922	0.8	0.0-15.3	0.851
Tümör boyutu (≥5 cm)	0.4	0.0-8.4	0.883	189.4	0.0-2.7	0.957
Mitoz (≥5 mitoz)	0.1	0.0-1,8	0.936	0.1	0.0-1.7	0.398

(HR= Tehlike oranı, CI= Güven aralığı, DFS= Hastalıksız sağkalım, OS= Toplam sağkalım)

REFERANSLAR

1. Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S and Morris RT. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? Gynecol Oncol 2010;118(1):8-13.
2. Kim DY, Lim KT and Kwon YS. Endometrial Stromal Sarcomas: A clinico-pathological analysis of 27 patients. Pak J Med Sci. 2013;29(1):72-76.
3. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M and Mosavi A. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:50.
4. He L, Li JD, Xiong Y, Huang X, Huang L, Lin J, Zhou Y and Zheng M. Clinicopathological and molecular markers associatedwith prognosis and treatment effectiveness of endometrialstromal sarcoma: a retrospective study in China. Arch Gynecol Obstet (2014) 289:383–391.
5. Behtash N, Akhavan S, Gilani MM, Mousavi AA, Ghaemmaghami F, and Mazhari MM. Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma of Uterine: Review of 17 Cases. Acta Medica Iranica, 2011; 49(9): 619-624.
6. Yamazaki H, Todo Y, Mitsube K, Hareyama H, Shimada C, Kato H and Yamashiro K. Long-

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

term survival of patients with recurrent endometrialstromal sarcoma: a multicenter, observational study. J Gynecol Oncol, 2015, Vol. 26, No. 3:214-221.

7. Norris HJ and Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. Cancer. 1966;19:755–766.

8. Ali RH and Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. J Clin Pathol 2015;68:325–332.

9. Feng W, Malpica A, Skaland I, Gudlaugsson E, Robboy SJ, Dalen I, Hua K, Zhou X and Baak J. Can Proliferation Biomarkers Reliably Predict Recurrencein World Health Organization 2003 Defined EndometrialStromal Sarcoma, Low Grade? Plosone 2013 vol 8

10. Feeley KM, Burton JL, Wells M. A diagnosticapproach to endometrial biopsies: selected topics. Curr Diagn Pathol 2000;6(1):13-20.

11. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam E, Powell M, Ray I, Siddiqui N, Sykes P, Westermenn A and Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24: S67-72.

12. Landreat V, Paillocher N, Catala L, Foucher F, Descamps P and Leveque J. Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus: Review of 10 Cases. AnticancerResearch, 2008, 28: 2869-2874.

Adress for correspondence: Varol Gülseren, Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Çiftlikli Mah. 40300 Kırşehir, Türkiye
e-mail: varol_erc@hotmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Early Wound Complications And Influencing Factors For The Breast Cancer Patients After Oncoplastic Surgery

Onkoplastik Cerrahi Uygulanan Meme Kanseri Hastalarında Erken Yara Komplikasyonları Ve Etki Eden Faktörler

Gamze Kızıltan[1], Cihangir Özaslan[2], Niyazi Karaman[2], Lütfi Doğan[2]

[1]Department of Surgery, Kırıkkale Yuksek Ihtisas Hospital, Kırıkkale, Turkey
[2]Department of Surgery, Ankara Oncology Hospital, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi:07.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.85520

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış ve onkoplastik cerrahi teknikleri ile tedavi edilmiş hastalarda gelişen erken dönem yara komplikasyonları ve bu komplikasyonlara etki eden faktörler araştırılmıştır.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Superior ve inferior pedikül onkoplastik cerrahi tekniklerinden biri uygulanarak opere edilmiş 77 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait veriler ile yara komplikasyonlarının gelişip gelişmediği kayıt altına alındı.
BULGULAR: Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda ileri yaş, hipertansiyon ve doku ağırlığının yara komplikasyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Çıkarılan doku ağırlığı ve hipertansiyon bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Meme kanseri nedeni ile ameliyat edilen hastalardan oluşan serimizde minör komplikasyonlar %23.4 oranında görülmüştür.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızdaki minor komplikasyon oranı literatürde belirtilmiş komplikasyon oranları ile uyumludur. Hasta yaşı, yara iyileşmesini etkileyen komorbid hastalıklar ve çıkarılan doku hacmi arttıkça komplikasyon oranlarının arttığı bilinmektedir. İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığı komplikasyonları arttıran bir faktör olmakla birlikte ameliyat için kontrendikasyon teşkil etmez.Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler de onkoplastik meme cerrahisinin, meme kanseri olan hastalarda klasik meme koruyucu cerrahi tekniklerinden daha geniş eksizyon imkanı sağladığı ve komplikasyon oranlarını arttırmadan güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler: meme kanseri, onkoplastik meme cerrahisi, yara komplikasyonları

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, early wound complications and factors affecting these complications were investigated in patients diagnosed with breast cancer and treated with oncoplastic surgery techniques.
METHODS: The data of 77 patients who underwent surgery with superior or inferior pedicle oncoplastic breast surgery techniques were retrospectively analyzed. The patients' data and the information about wound complications were recorded.
RESULTS: As a result of statistical evaluations, it was determined that age, hypertension and removed tissue weight increased the risk of wound complications. The removed tissue weight and hypertension were found to be independent risk factors. In our series, our minor complication rate is 23.4%.
DISCUSSION and CONCLUSION: Minor complication rate of our series is similar with the literature. It is known that the complication rates increases with patient age, comorbid diseases and the amount of removed tissue volume. Age and the presence of comorbid diseases are some of the factors that increase complications, but not a contraindication for the surgery. The data obtained from our study showed that; since oncoplastic breast surgery provides wider excision than classical breast-conserving surgical techniques, it can be used safely without increasing complication rates in the patients.
Keywords: Breast cancer, oncoplastic breast surgery, wound complications

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Breast-conserving surgery (BCS), which is becoming widespread all over the world, is safe and effective for improving aesthetic outcomes and broadening the indication for BCS surgery towards larger tumors (1). The percentage of deformities requiring surgical correction, after standard BCS techniques and radiotherapy were found as 30% (2). These results not only make BCS deviate from its goal but also limits the application of this technique. Poor cosmetic results and development of asymmetry are frequently observed, especially in large breasts and when large tissues are removed with BCS. Radiotherapy after BCS in ptotic breasts becomes more difficult, and BCS may be contraindicated because of the inability to obtain an equal dose in these patients (3).

Oncoplastic surgical techniques allow wider surgical excision especially in cases with macromastia and ptosis and make breast cancer treatment possible with aesthetic satisfaction (4). Besides, patients with macromastia and breast cancer may also eliminate the complaints such as back, neck and shoulder pain due to macromastia.

The most common early wound complications reported after reduction mammoplasty are hematoma, seroma, wound dehiscence, more rarely NAC necrosis and flap necrosis.

The complication rates in literature and classification of surgical complications are very highly variable. Patient age and comorbid diseases are some factors that affects wound healing and increase complications in general. High complication rates may cause adjuvant treatment delays in breast cancer patients.

In this study, we evaluated the early wound complications and the factors affecting these complications among the patients who diagnosed with breast cancer and treated with oncoplastic surgical techniques.

MATERIALS and METHODS

Data of 77 patients, who treated using superior or inferior oncoplastic breast-conserving surgery (OBCS) techniques in our clinic between April 2007-December 2011 with breast cancer were analyzed retrospectively. Patients treated with other oncoplastic methods were not included in this study. Patients with systemic metastases and patients who had OBCS after neoadjuvant chemotherapy were also excluded.

The inferior pedicle technique was preferred primarily for the tumors located in the lateral and medial areas of the breast and also for the tumors located above the nipple areola complex (NAC). The superior pedicle technique was preferred for the tumors located in the lower pole of the breast. The incision scar of the previous diagnostic biopsy was within the excision limits. Resection was performed according to oncological principles. In order to facilitate the planning of postoperative radiotherapy, the tumor localization was marked with titanium clips. A separate axillary incision was used for both SLNB and axillary dissection.

Operations to achieve contralateral breast symmetrization were performed based on patients' decision. Symmetrization procedures were performed at the same session using the same surgical technique.

Wound complications were evaluated in two groups as early and late. Wound dehiscence, areola necrosis, seroma, wound infection and hematoma development were evaluated as early complications.

All patients were called for follow-ups in every months of the first three months. Demographic data (age, sex, BMI(body mass index), comorbidities, tumor type, TNM stage, tumor localization) and surgical data (specimen weight, applied surgical technique) were recorded.

The data were recorded using SPSS version 15.0. For statistical analysis, NCSS (Number Cruncher Statistical System) &PASS (Power Analysis and Sample Size) Statistical Software (Utah, USA) were used. In the evaluation of the study data, Mann Whitney U test was utilized to compare quantitative data, as well as the descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio). Pearson Chi-square test, Fisher's Exact test, Yates Continuity Correction test and ODDS ratios were used to compare qualitative data. Backward Stepwise Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting early complications. The level of significance was evaluated as $p<0.05$.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

RESULTS

Age of the patients varies between 28 and 71, and the mean age was determined as 51,69 ± 9.42 years. 41.6% (n = 32) of the cases were under the age of fifty years, and 58.4% (n = 45) were over fifty years of age. The tissue weights were varied between 100 and 1400 grams, with an average of 623.05 ± 338.40 g.

Table 1: Demographic data

		Min-Max	**median ±SD**
Age		28-71	51,69±9,42
Specimen Weight (gr)		100-1400	623,05±338,40
		n	**%**
Age	<50	32	41,6
	>50	45	58,4
COPD		5	6,5
DM		11	14,3
HT		22	28,6
Obesity		19	24,7
Smoker		21	27,3
SIDE	**Bilateral**	46	59,7
	Right	14	18,2
	Left	17	22,1
Surgical Technique	**İnferior pedicule**	57	74,0
	Superior pedicule	20	26,0
Specimen Weight (gr)	**<500**	30	39,0
	500-1000	32	41,6
	>1000	15	19,5

It is seen that 6.5% of cases (n = 5) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 14.3% (n = 11) had diabetes mellitus (DM), 28.6% (n = 22) had hypertension(HT), 24.7% (n = 19) had obesity and 27.3% (n = 21) of them were smokers. Patients with BMI 30 and above were defined as obese.

Inferior pedicle was used in 57 (74%) patients, and superior pedicle technique was used in 20 (26%) patients. Symmetrisation was performed with 46 patients (59.7%).

Wound complications during the early period were observed in 18 patients (23.4%). In particular 16.9% of patients (n =13) exhibited wound dehiscence, 3.9% (n = 3) of them exhibited infection and 2.6% (n = 2) had hematoma. Patients with wound infection were treated with oral antibiotics. 4 of 13 patients who developed wound dehiscence treated with primary suture and nine patients showed improvement after medical dressing.

Specimen weights were under 500 grams in 39% of the cases (n = 30), 41.6% (n = 32) were between 500 and 1000 grams, and 19.5% (n = 15) were more than 1000 grams.

In the postoperative period, it is seen that 75.3% of cases (n = 58) were administered with adjuvant chemotherapy and hormonal therapy. The average time it takes for patients to begin adjuvant treatment was determined as 19 days (min: 11 days – max: 27 days).

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed for 88.3% of the patients (n = 68). Concurrent axillary dissection was included in the procedure for 31.2% of the patients (n = 24).

According to the pathology reports of the patients; 7.8% of cases (n = 6) were Tis, 29.9% (n = 23) were T1, 53.2% (n = 41) were T2 and 9.1% (n = 7) were T3 tumors. Also according to the status of axilla; 67.5% of cases (n = 52) were N0, % 24.7 (n = 19) were N1, 3.9% (n = 3) were N2 and the 3.9% (n = 3) were N3.

When cases evaluated by age, a statistically significant difference ($p<0,05$) is determined between age groups. The rate of complications for the patients older than 50 was higher. When we calculated odds ratios by age, it was found as 4.833 (95% CI: 1,265-18,469), and these data shows that risk of early complications in patients over 50 is 4.83 times higher.

The rates of COPD, DM, obesity, and smoking did not cause any statistically significant difference with regard to early stage complication. The incidence of early-stage wound complications is significantly higher in hypertensive patients. The ratio of ODDS in accord with HT was determined as 4,896 (95% CI: 1,589-15,084). Accordingly, the risk of developing early-stage complications in hypertensive patients found 4.89 times higher (Table – 2).

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

When the early stage complication rates of patients who had SLNB evaluated, a statistically significant difference was not found ($p > 0.05$). Similarly, patients who had axillary dissection showed no increase of early stage complication rates ($p > 0.05$).

No statistically significant difference was found between surgical methods applied ($p > 0.05$). It has been shown that the rate of early-stage complication development has not increased in patients undergoing bilateral reduction mammoplasty ($p > 0.05$).

Statistically, a significant difference was found between the weights of the tissues removed from the cases according to the early complication ($p < 0.01$). The weight of tissue removed in patients showing early complication was significantly lower than those without early complication. The early complication rate was significantly lower for the patients whose removed tissue weight was below 500 grams ($p < 0.05$) (Table – 3).

Table 2: Comorbidities – Complication rate

	Early complication		
	No (n=59) n (%)	**Yes (n=18) n(%)**	**p**
COPD	3 (%5,1)	2 (%11,1)	***0,332***
Diabetes Mellitus	6 (%10,2)	5 (%27,8)	***0,116***
+Hypertension	12 (%20,3)	10 (%55,6)	***0,009*****
Obesity	14 (%23,7)	5 (%27,8)	***0,760***
Smoker	14 (%23,7)	7 (%38,9)	***0,235***

Fisher's Exact Test + *Yates Continuity Correction* *p<0,05 **p<0,01

Table 3: Early Complication – Specimen Weight

Complication					
	No (n=59)		**Yes (n=18)**		**+p**
	Mean±SD	**Median**	**Mean±SD**		**Median**
Specimen Weight (gr)	823,89±291,13	765	561,78±329,96	500	***0,003*****
	n (%)		**n (%)**		**++p**
Specimen Weight (gr)					
< 500	28 (%47,5)		2 (%11,1)		
500-1000	22 (%37,3)		10 (%55,6)		***0,017****
> 1000	9 (%15,3)		6 (%33,3)		

+*Mann Whitney U Test* ++*Pearson Ki-kare Test* *p<0,05 **p<0,01

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table – 4: Logistic regression analysis of the factors effecting complication rates

		p	Odds	%95 CI Lower	Upper
Age ≥ 50		***0,183***	2,780	0,618	12,502
DM		***0,784***	1,249	0,255	6,131
HT		***0,046****	3,358	1,024	11,010
Specimen weight	**< 500**	***0,113***			
	500-1000	***0,082***	4,421	0,826	23,653
	> 1000	***0,040****	6,759	1,091	41,860

When we evaluated the effects of DM, HT and weight of removed tissue with the early complications by using Backward Stepwise Logistic regression analysis; it is seen that the model is descriptive and meaningful and its coefficient of determination proved to be at high levels (76.6%). In the model, HT and tissue weight were determined as independent risk factors; and it is seen that the effect of ODDS ratio of HT on early complications has 3,358 times (%95 CI:1,02-11,01) and tissue weight above 1000 g has the ODDS value of 6.759 (95% CI: 1.09-41,86) times higher. Accordingly, the risk of early complication increases with the weight of removed tissue (Table – 4).

DISCUSSION

The number of patients in studies, that investigate wound complications in reduction mammoplasty performed in breast cancer, are relatively low. Eight minor complications and no major complications were identified, in the study of Spear et al. which had performed 22 breast reduction surgeries of breast cancer patients (5). In the same study; during two-year follow-up, no local recurrences, no delays in adjuvant radiotherapy and chemotherapy were reported. In Thornton's series consisting of 6 patients, no complications have developed, and no adjuvant therapy delays were reported (6).

Series which reports the results of surgeries performed for macromastia are larger. For example, in the study of Grant et al., consisting of 444 benign patients, the minor complication rate is 14% (7). The main complications were nipple necrosis in 2 patients and pulmonary embolism in 1 patient.

The complication rates reported in the literature vary between 10 to 91% in the reduction mammoplasty operations performed for both malignant and benign reasons (8-13). A recent systematic review of OBCS reported postoperative complications occurred in 14.3% of patients, including liponecrosis 3.3%, skin necrosis 0.5%, hematoma 2.5%, seroma 1.0%, delayed wound healing 2.2%, nipple necrosis 0.4% and/or infection 1.9% (14). Reporting and classification of surgical complications are very highly variable.

High complication rates may cause adjuvant treatment delays in breast cancer patients. In studies that specify delays in adjuvant therapy, delay rates vary between 1.9% and 6% (15-18). When the patients included in our study were examined, none of the patients showed any delay in their

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

treatment. The average time to start adjuvant treatment was 19 days. Current guidelines recommend that adjuvant treatment should be commenced as soon as clinically possible within 31 days of completion of surgery (19).

Seroma is the most common complication after mastectomy. Dead space forming after removing a large tissue is the mechanism most commonly accused in the seroma pathophysiology. After reduction mammaplasty techniques, in which a fairly wide tissue is removed, the seroma occurance rates are usually acceptable.

Hematoma, deemed as one of the most common wound complications in a similar manner to seroma, can easily be prevented with the appropriate hemostasis. Besides, the preoperative bleeding parameters must most certainly be checked, medications effecting bleeding should be discontinued. Infection is another complication which can be prevented by providing appropriate sterilization conditions before and during the operation.

Wound dehiscence occurs most frequently in T junction regions. Frequent stitches and the tension of tissues may be the reasons of wound dehiscence. Another cause of wound dehiscence and delayed wound healing may be superficial infections that are not recognized. The most common minor complication has been determined to be wound dehiscence at the T junction region, especially for the patients that the inferior pedicle technique was performed (20,21). It was reported in the study of Shah et al. which evaluate the wound dehiscence in patients who had undergone reduction mammoplasty, that smoking and comorbid diseases increase the rate of wound dehiscence (22).

Nipple necrosis is the most severe wound complication seen after OBCS. Mostly technical factors are responsible such as the width of the base of pedicle, enough tissue left behind areola, distance between sternal notch or clavicle and areola (23). In our study, no patient developed flap and NAC necrosis.

Our early complication rate was found to be 23.4%. As the patient age, the number of comorbid diseases that affect wound healing and removed tissue volume increases, complication rates are known to increase as well. Advanced age was defined as an independent risk factor known to delay in wound healing (24). In their study evaluating factors affecting wound healing in patients with breast cancer, Ruvalcaba-Limon et al. have determined that age (> 50y) is an independent factor increasing the risk of wound complications (25). In our study, 50 years and older patients seen in early complication rates to be high.

Similarly, the HT is known to negatively affect wound healing. We also study the incidence of HT in patients with early complications seen significantly higher.

DM and chronic lung diseases negatively affect healing of the wound by causing peripheral circulation disorders, like HT. In our study, the rate of early wound complications in patients with these risk factors was higher than the patients without such comorbidities however no statistically significant difference was not found between these two groups.

In many studies, obesity and high BMI was found to be as complication rate increasing factors in mammoplasty surgery. Gamboa-Bobadilla et al. have determined wound complication rates after mammoplasty to be 21% with overweight patients, 43% with obese patients and 71% with morbidly obese patients (26). Obese patients have more breast volume; therefore, as more breast tissue is removed, it is known to increase the rate of complications (27-29). It is known that vascular perfusion of obese patients is insufficient. This may explain wound dehiscence. Fat necrosis, which is common in obese patients, can also be associated with increased seroma ratios. In our study, patients have an average BMI of 24 ± 3, and only 24.7% of them are evaluated as obese. In the studies which reduction mammoplasty is performed for macromastia, the average BMI is 27 or higher (29).

The most commonly used breast reduction technique for both malignant and benign patients is inferior pedicle technique. Mandrekas et al. (30) have evaluated in their series, the complications on 371 patient, who had this technique applied and total complication rate was found to be 11.4%. In this series, the most common wound complication was specified as wound dehiscence experiencing this problem have been pointed at the T zone area. Besides this

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

inferior pedicle technique has the most satisfying cosmetic results. We also used the inferior pedicle technique more often. Considering that most breast tumors occur in the upper outer quadrant, the inferior pedicle technique is an appropriate approach for many breast tumors. In our study, we compared patient groups who had surgeries with two different OBCS techniques. There was no statistically significant difference in wound complications between these two techniques.

In our study, the patients were divided into three groups as <500g, 500-1000g,> 1000g according to the removed tissue weight. Wound complications were found to be significantly less in the group that underwent tissue removal under 500g. Some studies show that the complication rates increase with excised tissue weight; which is similar with our findings (31).

CONCLUSIONS

In the treatment of breast cancer, OBCS techniques have been preferred more and more with the disappearance of concerns about BCS. Oncoplastic surgery allows for wider excision of breast tumors without compromising good cosmetic results.

Rates of complications, which may arise as a result of many surgical techniques that may be used for breast cancer treatment, can be minimized with detailed preoperative evaluation, a careful surgical technique. Surgical wound complications can be affected by the factors related to the patient, besides the surgical techniques. Therefore, during preoperative evaluation; conditions which may affect wound healing in postoperative period such as obesity, DM, smoking, chronic lung disease and HT should be investigated.

While a consensus was not achieved on this subject (1), OBCS techniques can safely be used without increasing the complication rates.

REFERANSLAR

1. Weber WP, Soysal SD, El-Tamer M, et al. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast concerving surgery. Breast Cancer Res Treat. 2017;165. 139-149.
2. Clough KB. Cosmetic Sequela After Conservative Treatment For Breast Cancer: Classification And Results Of Surgical Correction. Ann Plast Surg (1998); 41:471-481.
3. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, et al. Oncoplastic breast surgery – A Guide To Good Practice. EJSO (2007); 33: 1-23.
4. MG Berry. Oncoplastic Breast Surgery: A Review And Systematic Approach. J Plast Reconst Aest Surg (2010) 63, 1233-1243.
5. Spear SL, Pelletiere CV, Wolfe AJ, Tsangaris TN, Pennanen MF. Experience with Reduction Mammaplasty Combined with Breast Conservation Therapy in the Treatment of Breast Cancer. Plast Reconstr Surg. (2003); 111: 1102–1109.
6. Thornton BP, Stewart DH, McGrath PC, Pu LL. Breast Reduction as an Alternative Treatment Option for Early Breast Cancer in Women with Macromastia. *Ann Plast Surg*. (2006); 56: 26–30.
7. Grant SW, Andrew JL, David A, Elliot M. Outpatient Reduction Mammaplasty: An Eleven Year Experience. Aesth Surg J. (2008); 28: 171-179.
8. J.McIntosh, J.M. O'Donoghue. Therapeutic Mammaplasty – A Systematic Review of the Evidence. ESJO. (2012); 38: 196 – 202.
9. CampbellEJ, RomicsL.Oncological safety and cosm etic outcomes in oncoplastic breast conservation sur gery, a review of the best level of evidence literature. Breast Cancer (Dove Med Press). 2017; 9: 521-530.
10. Mattingly AE, Ma Z, Smith PD, et al. CME Article: Early Postoperative Complications after Oncoplastic Reduction. South. Med. J. 2017;110. 660-666.
11. EmirogluM, SertI, KaraaliC, AksoySO, UgurluL, A ydınC.The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery inpatientswithlocallyadvanced breast cancer.Breast Cancer. 2016;23:463-70.
12. Emiroglu M, Salimoglu S, Karaali C, et al. Oncoplastic reduction mammoplasty for breast cancer in women with macromastia: Oncological long-term outcomes. Asian J Surg. 2017;40:41-47.
13. GulcelikMA, DoganL, CamlibelM,etal.Early compli cations ofa reduction mammoplasty technique inthe t reatment of macromastia with or without breast cancer. Clin Breast Cancer. 2011;11:395-9.
14. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Ann Surg Oncol. 2016;23:3247-58.
15. Fitoussi AD, Berry MG, Fama F et al. Oncoplastic Breast Surgery for Cancer: Analysis of 540 Consequtive Cases [outcomes article]. Plast Reconstr Surg (2010); 125: 454-462.
16. Clough KB, van la Parra RFD, Thygesen HH, et al. Long-term Results After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer: A 10-year Follow-up. Ann Surg. 2018;268:165-171.
17. MeretojaTJ, SvarvarC, JahkolaTA.Outcome of onco plastic breast surgery in 90 prospective patients. Am J Surg. 2010;200:224-8.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

18. Nos C, Fitoussi A, Bourgeois D, Fourquet A, Salmon RJ, Clough KB. Conservative Treatment of Lower Pole Breast Cancers by Bilateral Mammaplasty and Radiotherapy. Eur J Surg Oncol (1998); 24: 508-514.
19. National Institute for Health and Care Excellence, "Nice 2009 Cg80". Available from: https://www.nice.org.uk/guidence/cg80>.
20. Mandrekas AD, Zambacoa GJ, Anastasopoulos A, Hapsas DA. Reduction Mammaplasty With the Inferior Pedicle Technique: Early and Late Complications in 371 Patients. Br J Plast Surg (1996), 49: 442-446.
21. Stevens WG, Gear AJ, Stroker DA, Hirsch EM, Cohen R, Spring M. Outpatient Reduction Mammaplasty: An Eleven Year Experience. Aest Surg J (2008), 28: 171-179.
22. Shah R, Al-Ajam Y, Stott D, Kang N. Obesity in Mammaplasty: A Study of Complications Following Breast Reduction. J Plast Recons Aest Surg (2011); 64: 508-514.
23. Setälä L, Papp A, Joukainen S, et al. Obesity and Complications in Breast Reduction Surgery: Are Restrictions Justified J Plast Reconstr Aesthet Surg. (2009); 62: 195- 199.
24. Gurtner GC, Wong VW. Wound Healing:Normal and Abnormal. Galiano RD, Mustoe TA. Wound Care In: Thorne CH ed. Grabb&Smith's Plastic Surgery, (7th ed). Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins;2014:13-19.
25. Ruvalcaba-Limon E, Robles-Vidal C, Poitevin-Chacon A, Chavez- MacGregor M. Complications After Breast Cancer Surgery in Patients Treated With Concomitant Preoperative Chemoradiation. Breast Cancer Research and Treatment (2006), 95: 147-152.
26. Gamboa-Bobadilla GM, Killingsworth C. Large-Volume Reduction Mammaplasty:The Effect Of Body Mass Index On Postoperative Complications. Ann Plast Surg (2007); 58:246-249.
27. Zubowski R, Zins JE, Foray-Kaplon A, et al. Relationship of Obesity and Specimen Weight to Complications in Reduction Mammaplasty. Plast Reconstr Surg (2000); 106: 998-1003.
28. Cunningham BL, Gear AJ, Kerrigan CL, Collins ED. Analysis Of Breast Reduction Complications Derived From The BRAVO Study. Plast Reconstr Surg. (2005) May; 115: 1597-1604.
29. Nelson JA, Fischer JP, Chung CU, et al. Obesity and early complications following reduction mammaplasty: an analysis of 4545 patients from the 2005-2011 NSQIP datasets. J Plast Surg Hand Surg. 2014;48:334-9.
30. Mandrekas AD, Zambacoa GJ, Anastasopoulos A, Hapsas DA. Reduction Mammaplasty With the Inferior Pedicle Technique: Early and Late Complications in 371 Patients. Br J Plast Surg (1996), 49:442-446.
31. Anzarut A, Edwards DC, Calder K, Guenther CR, Tsuyuki R. Superior Pedicle Breast Reduction Techniques Increase The Risk Of Postoperative Drainage. Ann Plast Surg (2008), 60: 367-371.

Adress for correspondence: Gamze Kızıltan, 69 Sk. 6/6 Bahçelievler 06490 Ankara, Turkey
e-mail: kiziltan.gamze@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Our Preference for Central Venous Intervention in Patients with Haematologic Malignancies Following Intensive Care Unit

Yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensi hastalarında santral venöz girişim bölgesi tercihlerimiz

Süheyla Ünver, Arif Timuroğlu, Saadet Menteş, Sinem Gevenkiriş, Tuğba Aşkın

Doktor Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi:20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.28247

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanser hastalarında damar yolu erişimi hayati önem taşıyan bir konudur. Özellikle santral venöz basınç monitorizasyonu, intravenöz kemoterapi, çoklu antimikrobiyal tedavi, laboratuvar inceleme için kan örneği alma, uzun süreli beslenme, kan ve kan ürünü transfüzyonu gibi işlemlere kolaylık sağlaması sebebiyle sıklıkla ihtiyaç duyulur. Ancak bu grup hastalarda santral venöz kateterizasyon girişimi ciddi komplikasyon riski içerir. Kateter ilişkili enfeksiyonlar ve kanama problemleri bu grup hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Santral venöz kateter uygulama bölgesine karar vermek ve yönetmek hematolojik malignensili hastalar için önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada son bir yıl içinde anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensili hastalardaki santral venöz kateter girişimlerimizi uygulama bölgesi tercihimiz ve ortaya çıkan komplikasyon oranları açısından retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bir yıl içerisinde yoğun bakımda santral ven kateteri yerleştirilmiş hematolojik malignensi olan 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar girişim yeri, kanama, kateter enfeksiyonu ve kateterin kalış günü açısından incelendi. Veriler bir kişisel bilgisayarda SPSS 24.0 versiyon ile frekans, çapraz tablolar, mann whitney-u analizleri ile değerlendirildi.

BULGULAR: Takılan kateterlerin 16 tanesinin internal juguler ven/subklaviyen ven (%40), 24 tanesinin ise femoral ven (%60) olarak tercih edildiği tespit edildi. Takılan kateterlerin üç tanesindeki üreme kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edildi, bu kateterlerin yerleşim yeri femoral dışı girişimdi. Femoral dışı girişim yapılan bir hastada kanama komplikasyonu görüldü. Femoral kateterlerin ortalama kalış süresi 5,8 gün internal juguler ven/subklaviyen venden yerleştirilen kateterlerin ortalama kalış süresi 9,3 gün olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hematolojik maligniteli ve yoğun bakım endikasyonu olmuş hastalarda, gerekli asepsi kurallarına uyulduğunda femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından da güvenle tercih edilebileceğini, hemostaz açısından uygun koşullar oluştuğunda subklaviyen veya internal juguler vene geçilmesini tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kateterizasyon, santral venöz, kateter ilişkili enfeksiyonlar, hematolojik malignensiler

ABSTRACT

INTRODUCTION: Intravenous access in cancer patients is a matter of vital importance. In particular, central venous pressure monitoring, intravenous chemotherapy, multiple antimicrobial treatment, laboratory review of blood sample, long-term nutrition, blood and blood product transfusion as a convenience for such operations are often needed. However, in this group of patients, the central venous catheterization attempt involves a serious complication risk. Catheter-related infections and bleeding problems are a major problem in this group of patients. The decision and management of the central venous catheter is important for patients with haematological malignancies. In this study, we aimed to investigate the use of Central venous catheter interventions in hematologic malignancies patients who have followed anaesthesia intensive care unit in the last year and retrospectively in terms of the complication rate of our choice in the region.

METHODS: In one year, 40 patients with haematological malignancies with a central venous catheter were retrospectively evaluated. The patients were examined in terms of location, bleeding, catheter infection and the day of the catheterization. The data were analysed with SPSS 24.0 version on a personal computer.

RESULTS: 16 of the implanted catheters were preferred as internal jugular vein/subclavian vein (40%) and 24 as femoral vein (60%). Three of the implanted catheters were associated with catheter infection, the placement of these catheters was a non-femoral attempt. A patient with a non-femoral procedure had bleeding complication.

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

The mean duration of the femoral catheters was 5.8 days and the mean duration of the catheters placed from the internal jugular vein/subclavian vein was 9.3 days.
DISCUSSION and CONCLUSION: In patients with hematologic malignancy and intensive care indications, we recommend that femoral catheterization be safely chosen in terms of infection if the required asepsis rules are followed, and subclavian or internal juguler vene should be recommended when appropriate conditions are established for haemostasis.
Keywords: Catheterization, Central Venous, catheter related infections, haematologic malignancies.

GİRİŞ

Kanser hastalarında damar yolu erişimi hayati önem taşıyan bir konudur. Santral venöz kateter hematoloji ve onkoloji hastalarının yoğun bakım tedavisinde de önemli yer tutmaktadır. Özellikle santral venöz basınç monitorizasyonu, intravenöz kemoterapi, çoklu antimikrobiyal tedavi, laboratuvar inceleme için kan örneği alma, uzun süreli beslenme, kan ve kan ürünü transfüzyonu gibi işlemlere kolaylık sağlaması sebebiyle sıklıkla ihtiyaç duyulur (1). Ancak bu grup hastalarda santral venöz kateterizasyon girişimi ciddi komplikasyon riski içerir. Uygulanan tedaviler ve hastalığın doğal seyri gereği sıklıkla anemi, trombositopeni, koagülopati ve nötropeni görülmektedir. Kanama girişimin en öncelikli komplikasyonudur. Kateter girişim yerinden sızıntı ve cilt altı kanama şeklinde hafif ve önemsiz olabileceği gibi hemomediastinum veya hemotoraks gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddi de olabilir. Bir diğer sorun da kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Santral venöz kateter uygulama bölgesine karar vermek ve yönetmek hematolojik malignensili hastalar için önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada son bir yıl içinde anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hematolojik malignensili hastalardaki santral venöz kateter girişimlerimizi uygulama bölgesi tercihimiz ve ortaya çıkan komplikasyon oranları açısından retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Ocak 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında yoğun bakımda santral ven kateteri yerleştirilmiş hematolojik malignensi olan 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar demografik veriler, girişim yeri, kanama, kateter enfeksiyonu ve kateterin kalış günü açısından incelendi. Kliniğimiz protokolü gereği olarak tüm invaziv işlemler bir uzman doktor veya uzman doktor eşliğinde bir araştırma görevlisi tarafından gerçekleştirildi. Kateterler Seldinger yöntemi ile maksimum sterilizasyon kurallarına uyularak, steril eldiven önlük, bone maske eşliğinde yerleştirildi. Kanama komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla hastaların girişim öncesi trombosit sayısı, INR değeri ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kaydedildi. Kateter malpozisyonu akciğer grafilerinden, komplikasyonlar klinik seyirlerden kontrol edildi. Ateşi çıkan her hastanın kateter ve perifer kan kültürü eş zamanlı olarak alındı. Kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilen vakalar enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları ile tespit edildi. Kateter enfeksiyonu olarak kabul edilenler gerekli kan ürünü replasmanı yapılarak çekildi. Veriler bir kişisel bilgisayarda SPSS 24.0 versiyon ile frekans, çapraz tablolar, mann whitney-u analizleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

İncelenen olguların yaş ortalaması 56 (± 16) yıl, hastaların 18'i kadın, 22'si erkek idi. Hastaların ortalama trombosit sayısı 55.000 (± 49.000) /mm^3, INR 1.50 (± 0.57), aPTT 32 saniye (± 8.9), fibrinojen 346 (± 151) mg/dL idi (Tablo 1). Takılan kateterlerin 16 tanesinin internal juguler ven/subklaviyen ven (İJV/SCV) (%40), 24 tanesinin ise femoral ven (%60) olarak tercih edildiği tespit edildi. Takılan kateterlerin üç tanesindeki üreme kateter ilişkili enfeksiyon olarak kabul edildi,

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

bu kateterlerin yerleşim yeri İJV/SCV idi (Tablo 2). Femoral kateterizasyon yapılan hastaların ortalama trombosit sayısı 41.000/mm^3 iken, femoral dışı kateterizasyon yapılan hastaların trombosit sayısı 75.000/mm^3 olduğu tespit edildi. İJV girişim yapılan 39.000 /mm^3 trombosit sayılı bir hastada ultrason eşliğinde uygulanan girişim sonrası hematom gözlemlendi. Hiçbir hastada hemopnömotoraks ya da kateter malpozisyonu görülmedi.

TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda santral venöz girişimlerin iki önemli sorunu vardır. Birinci sorun bu grup hastaların koagülopati sorunu olmasıdır. Hemostaz bozukluklarına yol açan sebepler aynı zamanda ciddi immunsupreyona da neden olmaktadır. Bu da hematolojik maligniteli hastalarda santral venöz girişimlerin ikinci büyük sorunu olan kateter ilişkili enfeksiyon kontrolünü zorlaştırmaktadır.

Tecrübeli ellerde geçici santral venöz kateter yerleştirilmesi hemostaz sorunu olan hastalarda bile güvenli bir yöntem olup, kanama komplikasyonu düşüktür (2). Ancak yine de kanama komplikasyonu birçok çalışmalarda %3–20 düzeylerindedir (3). Kanama ve hematom ile ilişki en önemli klinik faktör düşük trombosit düzeyidir. Hatta hemostaz problemi olan hastalarda kanama komplikasyonu ile ilişkili tek klinik faktörün trombositopeni olduğunu bildiren araştırmacılar mevcuttur. Doerfler, santral venöz kateter yerleştirilen ve minör kanama komplikasyonu gelişen hastaların trombosit değerlerinin 6000–37000 /mm^3 (ortalama 22000 /mm^3) arasında olduğunu bildirmiştir (4). Birden fazla girişim, girişimin İJV yoluyla olması, başarısız kateterizasyon, yüksek INR değeri, düşük trombosit değeri de hematom ve kanama için predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (3). Hematolojik malignitesi olup yoğun bakıma kabul edilen hastalarda kemik iliği depresyonu nedeni ile hemostaz problemleri ön plandadır. Bu da santral venöz yol için tercih edilecek bölgeyi zorlaştırmaktadır. Biz de geçmiş tecrübelerimizdeki tercihlerimize baktığımızda femoral kateter tercih oranımızın %60 olduğunu gördük. Bir hastamızda girişim yeri olarak femoral dışı yol tercih etmemize ve girişimin ultrason eşliğinde gerçekleştirilmesine rağmen hematom oluştu. Bu hastanın trombosit sayısı 39000 mm^3 idi. Takiplerinde hematom rezorbe olarak dağıldı.
Santral venöz kateterler ile ilgili ikinci önemli çekince de kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Hematolojik malignensili hastalarda yapılan santral venöz kateterizasyon işlemleri, kullanılan kemoterapotikler ve hatta beraberinde steroid tedavisinin de olması nedeniyle artmış kateter enfeksiyon oranlarına neden olabilir.

Kateter ilişkili enfeksiyonlar incelendiğinde femoral venöz kateterizasyona bağlı artmış enfeksiyon hızları, femoral dışı girişime oranla daha yüksek kabul edilmesine rağmen, femoral girişimin bu açıdan yüksek riske sahip olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Paul E. Marik ve ark.'ın yaptığı bir meta analizde internal juguler, subklaviyen ve femoral venöz girişimler incelenmiş ve kateter ilişkili enfeksiyon hızları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da kateter ilişkili enfeksiyon kabul edilen vakaların tamamı femoral dışı girişim neticesinde gerçekleşmiştir. Ancak oluşan kateter enfeksiyonlarının femoral dışı girişim bölgesinde gerçekleşmesine sebep olarak, yerleştirdiğimiz femoral kateterlerin kalış süresinin diğer gruba göre daha kısa olması da olabileceğini düşünmekteyiz. Girişim esnasında steril örtü, önlük, maske, eldiven kullanımının artması, el hijyenine dikkat edilmesi, cilt dezenfeksiyonu için klorheksidin kullanımı, ultrason rehberliğinde işlem yapılması sonucunda kateter ilişkili enfeksiyon hızı yıllar içerisinde giderek azalmaktadır (6). Galler Sağlık Hizmetleri İlişkili Enfeksiyon Programı da girişim yerleri

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

arasında enfeksiyon hızı açısından anlamlı fark olmadığını belirtmektedir (7). Biz, femoral santral venöz kateteri ortalama 5,8 gün hastada kullandığımızı gördük. Hastanın hemostaz verileri düzeldiği zaman, hala kateterizasyon ihtiyacı mevcut ise femoral dışı santral kateterizasyona geçtik.

Yoğun bakım ünitesinde santral venöz kateterizasyon endikasyonu olduğunda oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak ve hasta için en doğru yeri seçmek zor bir karar olmakla beraber hematolojik maligniteli hastalarda çok daha önemlidir. Biz de klinik deneyimlerimizle geçmişte yaptığımız tercihlerimize baktığımızda hematolojik maligniteli hastalarda femoral kateterizasyonu daha sıklıkla tercih ettiğimizi gördük ancak femoral venöz kateteri femoral dışı kateterlere göre daha kısa süre tuttuğumuzu gördük. Güncel literatürde femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından güvenli olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.

Sonuç olarak biz; hematolojik maligniteli ve yoğun bakım endikasyonu olmuş hastalarda, gerekli asepsi kurallarına uyulduğunda femoral kateterizasyonun enfeksiyon açısından da güvenle tercih edilebileceğini, hemostaz açısından uygun koşullar oluştuğunda subklaviyen veya internal juguler vene geçilmesini tavsiye ediyoruz.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları

	İJV/SC*	Femoral	p
Yaş (yıl)	50,0 (±18,3)	59,9 (±13,6)	0,06
Cinsiyet (n) (E/K)	(8) / (8)	(14) / (10)	0,62
Trombosit (mm^3)	75810 (±55443)	41170 (±41442)	0,03
INR†	1,31 (±0,20)	1,62 (±0,69)	0,99
Fibrinojen (mg/dL)	306 (±115)	373 (±168)	0,18
aPTT‡ (saniye)	29 (±7)	35 (±9)	0,049

p<0,05 anlamlı kabul edildi. n; hasta sayısı olarak verildi, veriler ortalama değerlerdir, parantez içerisindeki veriler (±) standart sapma değerleridir.

* İnternal juguler ven/subklaviyen ven
† İnternational normalized ratio
‡ Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2. Komplikasyonlar ve kateter kalış süresi

	IJV/SC[1]	Femoral	p
Kanama komplikasyonu (n)	1	-	0,40
Kateter enfeksiyonu (n)	3	-	0,06
Kateter kalış süresi, gün	9,3 (2-28)	5,8 (2-14)	0,03

p<0,05 anlamlı kabul edildi. n; hasta sayısı olarak verildi, parantez içerisindeki veriler minimum-maksimum değerlerdir
[1]İnternal juguler ven/subklaviyen ven

REFERANSLAR

1. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. Cancer 1997; 79: 1635-45
2. Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous catheterization in patients with coagulopathy. Arch Surg 1992;127(3):273-275.
3. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy-a prospective audit. Intensive Care Med 1999;25:481-48
4. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. Chest 1996;110(1):185-188
5. Paul E. Marik, Mark Flemmer, Wendy Harrison, The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: A systematic review of the literature and meta-analysis. Crit Care Med. 2012 Aug;40(8):2479-85
6. O'GradyAlexander, Burns LA et al: CDC Guidelines for the Prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html 2011 Accessed September 29, 2011.
7. Welsh Healthcare Associate Infection Programme Critical care annual report. 01/09/2018.http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/WHAIPDocs.nsf/3dc04669c9e1eaa880257062003b246b/e4ff93f1d0620dbc80257bc9003cffe5/$FILE/All%20Wales%20Critical%20Care%20CVC%20&%20VAP%20Report%202012.pdf

Adress for correspondence: Arif Timuroğlu, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araş. Hastanesi Ankara, Türkiye
e-mail: ariftimuroglu@yahoo.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Analyze of Physical Activity and Quality of Life on Breast Cancer Patients with Bone Metastases

Kemik Metastazı Olan Meme Kanserli Hastalarda Fiziksel Aktivite Düzeyi Ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Ahmet Yıldırım[1], Mehmet Ali Eryılmaz[2]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:07/10/2018 Dergiye Kabul Tarihi:02/12/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.00922

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, halen kadınlarda dünyada en sık görülen kanser tipi olup; yine gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler yanında, kanserli hastalarda yaşam kalitesinin arttırılması oldukça önemlidir. Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Kemik metastazı olan ve olmayan meme kanseri ile takip edilen 100 hastada Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ve kısa form-36 yaşam kalitesi ölçeği yardımı ile kemik metastazı olan ve olmayan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

Bulgular: Kemik metastazı olmayan hastaların kemik metastazı olan hastalara göre fiziksel olarak daha aktif olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır Kısa Form-36'nın alt ölçeklerine göre karşılaştırılmasında kemik metastazı olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel güçlük, mental sağlık puan ortalamalarının kemik metastazı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Tartışma ve Sonuç: Kanser tedavisi almalarına rağmen kemik metastazı olmayan grupta, kemik metastazı olanlara göre fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi oranının her kategoride anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve patolojik kırıkları olmasa da kemik metastazı sonrası hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitesinin düştüğü anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, metastaz, yaşam kalitesi, egzersiz, fiziksel aktivite

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is still the most common type of neoplasm in the world. It is also the first reason of cancer-related death on women in developed and developing countries. In addition to surgical and non-surgical treatment, it is important to improve the quality of life in cancer patients. The aim of this study is to evaluate the physical activity level and quality of life on breast cancer patients with bone metastasis.

Methods: A cross-sectional studywas done that aimed determining the physical activity levels and quality of life of patients with and without bone metastasis. International Physical Activity Questionnaire (short) and short form-36 quality of life questionnaire were used for 100 breast cancer patients.

Results: It was found that patients without bone metastasis were physically more active than patients with bone metastases. In comparison of subscales of Short Form-36; physical functioning, role functioning, pain, general health, vitality (energy), social function, The mean scores of emotional health and mental health scores were found to be significantly higher in the without bone metastases group ($p <0.001$).

Discussion and Conclusion: In this study, it has been shown that though the cancer treatment, the ratio of physical activity and quality of life was significantly higher in the group without bone metastasis compared to those with bone metastasis and it was found that the physical activity levels and quality of life of the patients after bone metastasis were found to be decreased.

Keywords: Breast cancer, neoplasm metastasis, quality of life, exercise, physical functioning

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

GİRİŞ

Son 30 yıl içinde meme kanserinin erken tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle, meme kanseri tanısı alan pek çok hastaya farklı tedavi seçenekleri sunulmakta ve hastalarda tanı sonrası uzun yaşam süreleri gözlenmektedir (1). Meme kanseri tanısı konulmuş pek çok hastada tedavi sonrası normal aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi beklenmektedir (2). Tedavi seçenekleri her ne kadar gelişme gösterse de meme kanseri, halen kadınlarda dünyada en sık görülen kanser tipi olup; yine gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır (3).

Dünya çapında her yıl yaklaşık 1,7 milyon yeni meme kanseri tanısı konulmakta ve yine yaklaşık yarım milyon insan her yıl meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir (3). Meme kanserinde ölüm nedeni olarak, kansere ait lokal bulgulardan çok uzak organ metastazlarına bağlı komplikasyonlar suçlanmaktadır (4). Meme kanseri uzun süre sessiz kalabilmesi nedeniyle çok uzun yıllar metastaz riski taşımaktadır. Hastaların %5'inde ilk tanı aldıklarında metastaz mevcutken, %70'inde ise tanı sonrası metastaz riski mevcuttur (3-5). Metastaz bölgeleri içerisinde ise kemik ilk sırada yer almakta olup, metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı görülmektedir (6).

Bu kadar sık karşılaşılan ve göreceli olarak aktif nüfusu tutan meme kanserinde hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak cerrahi dışında da pek çok tedavi modalitesi geliştirilmektedir. Son 20 yıl içerisinde meme kanserinin önlenmesi ve meme kanseri tanısı konulan hastalarda yaşam kalitesinin arttırılmasında egzersiz ve fiziksel aktivitenin etkisini araştıran çalışmalar yapılmış olsa da çalışmaların büyük çoğunluğunda metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (2, 7, 8). Metastaz olan bölgeler içerisinde egzersiz ve fiziksel aktiviteyi en yüksek düzeyde etkileyebilecek kemik metastazının mevcut olduğu hasta grubu ile yapılmış çalışmalara ise literatürde yeterince rastlanılmamaktadır. Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız üniversite yerel etik kurul onayının alınmasını takiben iki farklı üniversite hastanesinde prospektif olarak düzenlenen kesitsel bir çalışmadır. 15.08.2018-15.10.2018 tarihleri arasında çalışmaya dahil olan ilgili branş hekimlerinin de aktif olarak çalışmakta olduğu meme kliniği tarafından takip edilen ve meme kanseri tanısı almış 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar kemik metastazı olan ve olmayan katılımcılar olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Çalışmada kemik metastazı olan ve olmayan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ortopedik açıdan değerlendirilmesi için hastalar ortopedi uzmanına yönlendirilmiştir. Hastalara sosyo-demografik bilgilerin yer aldığı anket formu ve fiziksel aktivite düzeylerini saptamak için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi doldurtulmuştur. Yaşam kalitesinin ölçülmesi için kısa form-36 yaşam kalitesi ölçeğinden faydalanılmıştır. Hastalar gönüllük prensibine göre çalışmaya alınmış olup, çalışmaya katılmayı kabul eden meme kanseri tanısı almış olan tüm hastalar gruplardaki hasta sayısı eşit olacak şekilde basit randomizasyon yöntemi kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; gönüllü olmak, patolojik olarak meme kanseri tanısı doğrulanmış olmak, son 6 hafta içerisinde kemoterapötik ajan kullanmamış olmak, son 6 hafta içerisinde radyoterapi almamış olmak, metastatik meme kanseri grubunda en az bir veya daha çok kemikte patolojik kırık riski taşımayan (yüksek gerilim barındıran anatomik bölgelerde metastazı bulunmayan, kemik korteksin % 50'sinden daha az tutulum gösteren, radyoterapi ve/veya kemoterapiye dirençli kemik ağrısı bulunmayan hastalar) kemik metastazı bulunmak, belirtilen anket formlarını kendi başına doldurmuş olmak; olarak belirlenmiştir. Çalışma döneminin 3 ay öncesinden itibaren hastaların fiziksel aktivitesini engelleyecek bir travma geçirmiş olan, metastaza bağlı patolojik kırığı bulunan, patolojik kırığa yönelik tedavi almış olan, son 3 ay içerisinde radyoterapi öyküsü bulunan, efor kapasitesini düşürecek kardiyopulmoner bir hastalığı olan, mental düzeyini etkileyecek santral sinir sistemi tutulumu olan ve ankette cevaplanmamış soru bırakan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

UFAA Kısa Form:

Hastaların fiziksel aktivite düzeyini saptamak için kullanılan, 9 sorudan oluşan, kendi kendine yapılabilen bir anket formudur. Hastaların son 7 gün içinde yapmış oldukları fiziksel aktivitede tükettikleri zamanla alakalıdır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği 2005 yılında Öztürk tarafından yapılmıştır (9). Hastaların fiziksel aktiviteleri; son 7 gün içinde en az 10 dakika fiziksel aktivite (FA) yapıyor olması ölçüt alınarak saptandı. Şiddetli fiziksel aktivite (ŞFA) ile ilgili ağırlık kaldırma, aerobik, kazma, futbol, hızlı bisiklet çevirme gibi aktiviteler dakika cinsinden sorgulanarak hesaplandı. Orta dereceli fiziksel aktivite (ODFA) ise hafif yük taşıma, halk oyunları, dans, masa tenisi ya da bowling gibi aktiviteler dakika cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Yürüme ve 1 gün boyunca oturma süreleri de dakika olarak hesaplandı.

Toplam Fiziksel Aktivite Skoru (TFA); katılımcıların son 1 haftada yaptıkları şiddetli ve orta düzeyde fiziksel aktivite ile yürüme süreleri aşağıda verilen formüller ile dakika, gün sayısı ve yapılan fiziksel aktiviteye uygun MET-dakika skoru ile çarpılarak (MET-dk/hafta) saptandı. Bu fiziksel aktiviteler için standart MET değerleri vardır.

Yürüme skoru (MET-dk/hf) =3.3 *yürüme süresi* yürüme gün sayısı

Orta şiddetli aktivite skoru (MET-dk/hf) = 4.0 * orta şiddetli aktivite süresi * orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Şiddetli aktivite skoru (MET -dk/hf) = 8.0 * şiddetli aktivite süresi * şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Toplam Fiziksel Aktivite skoru (MET-dk/hf) = Yürüme + Orta şiddetli aktivite + Şiddetli aktivite skoru

Hastalar toplam fiziksel aktivite puanlarına göre "düşük, orta ve yüksek" FA yapanlar olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplara göre hastaların aldıkları puanlar; <600 MET-dk/hafta altında ise; düşük düzeyde fiziksel aktivite, 600-3000 MET-dk/hafta arasında ise; orta düzeyde fiziksel aktivite ve >3000 MET-dk/hafta üzerinde ise; yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapmaktadır şeklinde sınıflandırıldı (9)

Kısa Form 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği:

Yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan KF-36 çok sık kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek 1992 yılında Ware ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (10). Türkiye'de geçerlik ve güvenirliği ise Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (11). Bu ölçek toplam da 36 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler ile 8 farklı boyut ele alınmaktadır (12).

Bunlar;

1. Fiziksel fonksiyon
2. Sosyal fonksiyon
3. Fiziksel rol güçlüğü
4. Emosyonel rol güçlüğü
5. Ruhsal sağlık
6. Enerji/Vitalite
7. Ağrı
8. Genel sağlık algısı

Ölçeğin 2. sorusu dışında ki sorular hastaların son dört haftada mevcut hallerini dikkate alarak değerlendirme yapmakta iken, ikinci soru hastaların son bir yıl içinde sağlık durumlarında meydana gelen değişiklik algısını dikkate almaktadır. Ölçeğin dördüncü ve beşinci soruları evet/hayır şeklinde cevaplanırken diğer soruları Likert tipi derecelendirme ile değerlendirme yapmaktadır. Ölçekten alınan 100 puan sağlık durumunun iyi olduğunu, 0 puan ise sağlığın kötü olduğunu ifade etmektedir (13, 14).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packet for The Social Science) 22.0 bilgisayar programından faydalanıldı. Çalışmada ki verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden; frekans (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, min (minimum) – max (maksimum), Q25–Q75 (ortanca değerleri ile 1 ve 3'üncü çeyreklik değerleri) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıklar için; Ki-kare (X^2) testi, normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırılmasında ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak kontrol edildi. Tüm analizler %95 güven aralığında yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık için $p<0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

BULGULAR

Meme kanseri tanısı almış olan hastaların kemik metastazı durumlarının sosyo-demografik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre katılımcıların yaş ortalaması 53.44±7.22 *(min:41, max:66)* yıl olup, çalışmaya meme kanseri tanısı almış olan 100 hasta katılmıştır. Kadın hastaların %67 (n=67)'sinin sigara içmediği, %20 (n=20)'sinin sigara içmeyi bıraktığı, %13 (n=13)'ünün sigara içtiği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların sosyo-demografik özellikleri

Değişken	**Kategori**	**n**	**%**
Yaş Ort±SS(min-max)	**53.44±7.22 (41-66)**		
Yaş Grupları	41-50 Yaş	35	35.0
	51-60 Yaş	40	40.0
	≥ 61 Yaş	25	25.0
Medeni Durum	Evli	75	75.0
	Bekar	25	25.0
Gelir	2000 ve ↓	65	65.0
	2000-4000	25	25.0
	4000 ve ↑	10	10.0
Eğitim Durumu	İlkokul	30	30.0
	İlköğretim	35	35.0
	Lise	10	10.0
	Üniversite ve ↑	25	25.0
Meslek	Ev hanımı	65	65.0
	Emekli	20	20.0
	Memur	15	15.0
Doğum Şekli	Normal Doğum	60	60.0
	Sezaryen	40	40.0
Sigara Kullanımı	Hayır	67	67.0
	Evet	13	13.0
	Bıraktım	20	20.0
Toplam	**100**	**100.0**	

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma.

Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması; 29.77±3.53 (*min:24.98, max:43.28*) kg/m^2 olarak bulunmuştur. Katılımcıların kemiğe metastaz durumlarının VKİ'ye göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Hastaların fiziksel aktivite puan ortalamasının; 828.70±844.28 MET-dk/Hafta olduğu saptanmıştır. Kemik metastazı olmayan hastaların kemik metastazı olan hastalara göre fiziksel olarak daha aktif olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (p<0.001). (Tablo 2).

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 2: Hastaların kemik metastazı durumlarına göre VKİ ve fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	KM Var		KM Yok		X^2	*p*
		n	%	n	%		
VKİ Ort±SS(min-max)	**29.77±3.53 (24.98-43.28)**						
VKİ grup	18,5-24,9	4	33,3	8	66,7	1,574	0,455
	25,0-29,9	22	53,7	19	46,3		
	≥30	24	51,1	23	48,9		
Fiziksel Aktivite Puan Ort±SS(min-max) 828.70±844.28 (198-3252)							
Fiziksel aktivite düzeyi	Aktif olamayan	45	90,0	5	10,0		
	Düşük aktivite	5	12,5	35	87,5	64,500	**<0.001**
	Yeterli aktivite	0	0,0	10	100,0		

KM: Kemik metastazı; Ort±SS: Ortalama ± standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi.

KF-36'nın alt ölçekleri ile ilgili ortalama, standart sapma (SS), minimum-maksimum, ortanca ile 1 ve 3'üncü çeyreklik (Q25-Q75) değerleri her iki grup için de çalışılmıştır. Yapılan anketin sonuçlarına göre hastalar en yüksek puanı sosyal fonksiyon (58.75±22.8) alt ölçeğinden alırken, en düşük puanı ağrı (45.87±28.9) alanından almışlardır (Tablo 3).

Tablo 3: Kısa form 36'nın alt ölçeklerinin ortalama ± standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca değerleri

KF-36'nın alt ölçekleri	*Ort±SS*	*Min - Max*	*Ortanca*	Q25- Q75
Fiziksel fonksiyon	50.50±40.1	0-100	55	0-90
Fiziksel rol güçlüğü	52.50±46.2	0-100	50	0-100
Ağrı	45.87±28.9	0-100	45	22.5-74.3
Genel sağlık	50.50±21.3	20-80	50	26.2-70
Vitalite (enerji)	52.00±18.8	20-100	50	45-67.5
Sosyal fonksiyon	58.75±22.8	12.5-100	56.2	50-75
Emosyonel güçlük	48.33±47.9	0-100	33.3	0-100
Mental sağlık	56.80±11.6	44-92	56	48-60

KF-36: Kısa form 36, Ort±SS: Ortalama± standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, Q25–Q75:1 ve 3'üncü çeyreklik değerleri göstermektedir.

Hastaların kemiğe metastaz yapma/yapmama durumlarının KF-36'nın alt ölçeklerine göre karşılaştırılmasında kemik metastazı olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel güçlük, mental sağlık puan ortalamalarınınkemik metastazı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4).

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 4: Katılımcıların kemik metastazı durumları ile kısa form 36'nın yaşam kalitesi alt ölçekleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

KF-36'nın alt ölçekleri	Kemik Metastazı Durumu	*n*	Ort±SS	*Min - Max*	X^2	*p*†
Fiziksel fonksiyon	Var	50	14.00±18.18	0-50	8.808	<0.001
	Yok	50	87.00±14.32	60-100		
Fiziksel rol güçlüğü	Var	50	15.00±23.14	0-50	8.172	<0.001
	Yok	50	90.00±30.30	0-100		
Ağrı	Var	50	27.00±17.00	0-45	7.000	<0.001
	Yok	50	64.75±25.98	25-100		
Genel sağlık	Var	50	33.50±13.74	20-50	8.595	<0.001
	Yok	50	67.50±12.00	50-80		
Vitalite (enerji)	Var	50	39.50±13.06	20-50	7.152	<0.001
	Yok	50	64.50±15.05	45-100		
Sosyal fonksiyon	Var	50	45.00±15.57	25-62.5	7.011	<0.001
	Yok	50	72.50±23.14	12.5-100		
Emosyonel güçlük	Var	50	3.33±10.09	0-33.3	9.439	<0.001
	Yok	50	93.33±20.21	33.3-100		
Mental sağlık	Var	50	51.60±4.93	48-60	4.539	<0.001
	Yok	50	62.00±13.90	44-92		

KF-36: Kısa form-36, Ort±SS: Ortalama± standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, †Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Meme kanseri tanısı alan hastalarda, ölümün yaklaştığı düşüncesiyle birlikte ortaya çıkan depresif bulgular hem hastalığa bağlı semptomların daha hızlı ortaya çıkmasına hem de hastalarda tanı öncesine göre mevcut fiziksel aktivite ve fiziksel kapasitenin düşmesine neden olmaktadır (15-17) Oysa ki sağlık alanında hızla yaşanan gelişmeler meme kanserinde sağ kalımın ve yaşam kalitesinin gittikçe arttığını göstermektedir (2).

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin kronik hastalıklardaki etkisi Farrell ve ark. (18) tarafından gösterilmiş ve kronik hastalıklarda egzersizin yaşam kalitesini arttırdığı anlaşılmıştır. Holmes ve ark. (8) ise orta düzey fiziksel aktivitenin meme kanserinde yalnızca yaşam kalitesini değil aynı zamanda da sağ kalımı arttırdığını göstermişlerdir.

Literatürde meme kanseri ile fiziksel aktivite ve egzersiz arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmalarda kemik metastazı olan hastaların aktivite düzeyi ve aktivite sonrası bu yaşam kalitesi ve sağ kalım oranları daha önce araştırılmamıştır ve bu hastalar sıklıkla çalışma dışı bırakılmıştır (7, 8, 17, 19, 20). Kemik metastazı olan meme kanseri hastalarının ağrı yakınması ve patolojik kırık riski nedeni ile her ne kadar çalışma dışı bırakılması anlamlı görünse de son dönemde meme kanseri ve kemik metastazının tedavisinde kaydedilen ilerlemeler, patolojik kırık gelişmemişse fiziksel aktivitenin bu hastalar içinde olumlu sonuçlarının olabileceğini düşündürmüştür (21, 22). Osteoporoz hastalarında fiziksel aktivitenin olumlu etkileri düşünüldüğünde benzer medikal tedavinin semptomatik amaçlı kullanıldığı bu hastalardaki fiziksel aktivitenin sürdürülebilirliği çalışmamızda araştırılmıştır (23).

Pinto ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada katılımcı sayısı 86, Schmitz ve ark'nın (25) yaptığı çalışmada 85, Schwatz ve ark'nın (26) yaptığı çalışmada ise 66 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir; çalışmamızda 2 farklı grupta 50'şer hasta olacak şekilde toplamda çalışmaya dahil edilen 100 hastanın literatürle benzer ve yeterli olduğu düşünülmüştür. Yine çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları yukarıda belirtilen çalışmalarda sırasıyla 53, 53.1 ve 48.2 bulunmuş, çalışmamızda ise yaş ortalamasının 53.44 olduğu ve yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Yapılan çalışmalarda egzersizin etkisini en iyi gösteren kanıtların fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi ölçeği olduğu belirtilmiş olup (27, 28) çalışmamızda hem UFAA kısa form hem de kısa form 36 yaşam kalitesi ölçeği tüm katılımcılar tarafından doldurulmuştur.

Literatürde metastazı olmayan meme kanserli hastalarda; kanser tedavisinin başlaması sonrasında fiziksel aktivite güçlüğü, vitalite ve fiziksel aktivite puanlarının genel olarak düştüğü ancak sosyal fonksiyonun sınırlı çalışmalarda arttığı gösterilmiş (8, 17, 27) ; yaşam kalitesinin ve sağ kalımın ise arttığı gözlenmiştir (8). Çalışmamızda kemik metastazı olan hastalarda ağrı puanının belirgin olarak kemik metastazı olmayan gruba göre düşük bulunması, hastalarda metastaz sonrası oluşan depresif etki ve mental durumda labilite sonucu ağrı eşiğinin düşmesi ile ve metastaza yönelik semptomatik tedavileri etkin olarak almamaları ile açıklanabilir.

Meme kanserli hastalarda fiziksel aktivite yanında doğru medikal tedavi, adjuvan tedaviler (kemoterapi, hormanaterapiler ve aromataz inhibitörleri) hem olası kötü semptomların azaltılmasında hem de fiziksel aktivite kapasitesinin arttırılarak daha uzun yaşam süresi elde edilmesinde yardımcı olacaktır; Bachelot ve ark.'nın (29) 3. nesil aromataz inhibitörleri ile yaptıkları çalışmalarda; doğru adjuvan tedavinin klinik yararlanım indeksi ve sağ kalım süresini uzattığı görülmüştür.

Çalışmamızda olası limitasyonlar meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası ortaya çıkabilecek lenfödemin patolojik kırık gibi dışlama kriterleri içerisinde değerlendirilmemesi, hasta sayısındaki yetersizlik ve olası benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmemesidir. Yine katılımcıların kemiğe metastaz durumlarının VKİ'ye göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş olsa da iki gurupta da VKİ yüksek hastaların çalışmaya dahil edilmesinin TFA skorunu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte daha sonra daha yüksek hasta katılımı ile yapılacak çalışmalarda grupların kullanılan kemoterapötikler ve aromataz inhibitörlerine göre alt gruplara ayrılması ve bunun sağ kalıma etkisinin incelenmesi ile sonraki çalışmalarda daha kapsamlı sonuçlara ulaşılabilecektir. Çalışmamız izole olarak meme kanserli hastalarda kemik metastazı olan ve olmayan 2 alt grubun kıyaslandığı bir çalışmadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda kanser tedavisi almalarına rağmen kemik metastazı olmayan grupta, kemik metastazı olanlara göre fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi oranının her kategoride anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve patolojik kırıkları olmasa da kemik metastazı sonrası hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitesinin düştüğü anlaşılmıştır. Literatür ışığında, patolojik kırıkları olmamasına rağmen kemik metastazı olan hastalarda yaşam beklentisindeki azalma ve ölüm düşüncesi olası nedeni ile hastaların fiziksel aktivite kapasitelerinin azaldığı düşünülmektedir. Patolojik kırığı bulunmayan kemik metastazı olan hastalarda ağrı ve metastaza yönelik doğru semptomatik tedavinin fiziksel aktivite ve yaşam kalitesini arttıracağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; istatistik değerlendirme açısından, desteğinden dolayı Uz. Dr. Duygu İlke Yıldırım'a teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi

REFERANSLAR

1. Moulder S, Hortobagyi G. Advances in the treatment of breast cancer. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;83(1):26-36
2. Brown JK, Byers T, Doyle C, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. CA: a cancer journal for clinicians. 2003;53(5):268-91
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108
4. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. Bmj. 2014;348:g366
5. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. Journal of internal medicine. 2013;274(2):113-26
6. Yalçintaş Arslan Ü, Önder Fo, Alkiş N. Meme kanserli hastalarda kemik metastazı tedavisinde bifosfonatlar. Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi. 2011;26(1)
7. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. Medicine and science in sports and

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

exercise. 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10
8. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. Jama. 2005;293(20):2479-86
9. Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2005
10. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Medical care. 1992:473-83
11. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirligi ve gecerliligi. Ilaç ve tedavi dergisi. 1999;12:102-6
12. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000;25(24):3130-9
13. Heuker D, Lengele B, Delecluse V, Weynand B, Liistro G, Balduyck B, et al. Subjective and objective assessment of quality of life after chest wall resection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2011;39(1):102-8
14. Yıldırım Dİ, Yıldırım A, Eryılmaz MA. Sağlık Çalışanlarında Fiziksel Aktivite İle Yaşam Kalitesi İlişkisinin Değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal.44:1
15. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. Bmj. 2005;330(7493):702
16. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. General hospital psychiatry. 2008;30(2):112-2
17. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Medical oncology. 2011;28(3):753-65
18. Farrell SW, Braun L, Barlow CE, Cheng YJ, Blair SN. The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all-cause mortality in women. Obesity Research. 2002;10(6):417-23
19. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(4)
20. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. Cmaj. 2006;175(1):34-41
21. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(35):5132-9
22. Group EBCTC. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 2015;386(10001):1353-61
23. Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlinska MA, Nsir H, Imbesi R, Musumeci G. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. Histology and histopathology. 2016;31(11):1183-94
24. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. Journal of clinical oncology. 2005;23(15):3577-87
25. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2005;14(7):1672-80
26. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B, editors. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Oncology nursing forum; 2007
27. Andria Syka R. The Effect of Exercise in Surviving Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. International Journal of Caring Sciences. 2015;8(2):488
28. Atlantis E, Chow C-M, Kirby A, Singh MF. An effective exercise-based intervention for improving mental health and quality of life measures: a randomized controlled trial. Preventive medicine. 2004;39(2):424-34
29. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(22):2718-24

Adress for correspondence: Ahmet Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 42050, Konya, Türkiye
e-mail: dr1907@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

AOT ACTA ONCOLOGICA TURCICA
Original Article

Which Operations of Musculoskeletal Tumors Should Be Accompanied by A Vascular Surgeon?

Hangi Muskoloskeletal Tümörlerin Cerrahisine Damar Cerrahı Eşlik Etmelidir?

Ahmet Yıldırım[1], Recep Öztürk[2], Şefik Murat Arıkan[2], Ahmet Fevzi Kekeç[3], İlknur Bahar Günaydın[4]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[4]Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:01/07/2018 Dergiye Kabul Tarihi:27/08/2018 Doi: 10.5505/aot.2018.10337

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kas iskelet sistemi benign ve malign tümörleri, önemli nörovasküler yapılarla ilişkili olabilmektedir ve uygulanan bazı cerrahi prosedürlere damar cerrahı da eşlik etmektedir. Bu çalışmada, nörovasküler yapılarla ilişkili olabilen tümörlerin demografik incelenmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER**: 2010-2014 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesiortopedi ve travmatoloji kliniğinde, kas iskelet sistemi tümörü nedenli ile ameliyat edilen ve ameliyata kardiyovasküler cerrahın eşlik ettiği 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, benign/malign olması, kemik-yumuşak doku yerleşimi, histopatolojik tanı ve tümör lokalizasyonu açısından incelendi. **BULGULAR**: Ortalama yaşı 36± 0,17 (2-76 yaş arası) olan 30 erkek ve 28 kadın hastanın 15 sında benign, 43 sinde malign tümör mevcuttu. En sık görülen tümör malign mezenkimal tümör idi ve 14 vakada görüldü. En sık görülen benign tümör, 6 vakada görülen osteokondromdu. En sık tutulan lokalizasyon, uyluk ve diz bölgesi idi. **TARTIŞMA ve SONUÇ**: Nörovasküler yapılara yakınlık gösteren ve kardiyovasküler cerrahın operasyona eşlik ettiği tümörler, geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. Sıklıkla malign tümörlerdir. En sık uyluk ve diz lokalizasyona yerleşirler.
Anahtar Kelimeler: damar cerrahisi, muskuloskeletal tümörler, nörovasküler tutulum, cerrahi tedavi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Benign and malign tumors of the musculoskeletal system may be related with thecritical neurovascular structures. Therefore, some surgical procedures are applied with cardiovascular surgeons. In this study, demographic examination of the musculoskeletal tumors which might be related with neurovascular structures was aimed.
METHODS: Between 2010 and 2014, 58 patients who were operated with cardiovascular surgeon due to musculoskeletal tumors in orthopedics and traumatology clinic were included in the study. Patients were examined for age, sex, benign / malignant features, bone-soft tissue location, histopathological diagnosis and tumor localization.
RESULTS: Among 30 male and 28 female patients with a mean age of 36 ± 0,17 (2-76 years), 15 patients had benign and 43 patients had malign musculoskeletal tumors. The most common tumor was a malign mesenchymal tumor and it was seen in 14 cases. The most common benign tumor was osteochondroma and it was found in 6 cases. The most common tumor localization with cardiovascular surgeon requirement was thigh and knee.
DISCUSSION and CONCLUSION: Musculoskeletal tumors may be closely related to the neurovascular structures and therefore they are needed to beoperated with cardiovascular surgeons; can be seen in kind of ages. These are often malign tumors. The most common localizations are thigh and knee.
Keywords: cardiovascular surgeon, musculoskeletal tumors, neurovascular involvement, surgical treatment

INTRODUCTION

Vascular invasion of musculoskeletal tumors is rare. In a multicenter study, main vessel involvement was shown as 3.3% in primary bone tumors and 9.0% in soft tissue sarcomas (1). However, in patients who have extremity musculoskeletal tumors, the presence and level of vascular involvement is necessary for determination of surgical treatment (2).

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

Accurate identification of the presence and level of vascular involvement is necessary for determination of surgical treatment in patients who have extremity musculoskeletal tumors. Moreover, some tumors which have rich vascularity own enlarged feeding arteries and therefore they can cause severe bleeding during surgery (3).

Magnetic resonance imaging (MRI) is the primary imaging modality for the evaluation of extremity sarcomas. Today, computed tomography (CT) and contrast-enhanced CT can often be used to determinate of tumor characteristics and resectability in patients who cannot undergo MR or in addition to MR. Several studies have examined musculoskeletal sarcomas using conventional angiography or MR angiography (2-4).

When a musculoskeletal system tumor is diagnosed, orthopeadic surgeons should carefully evaluate the lesion before surgery and should be able to determine whether radiotherapy or chemotherapy is needed to reduce the size of the tumor (5).

In this study, the patients who underwent surgical operation accompanied with cardiovascular surgeons in our clinic were retrospectively analyzed and demographic data of these cases were presented.

METHOD

Between January 2010 and December 2014, 58 patients who were operated accompanied with cardiovascular surgeons because of musculoskeletal tumors in our clinic were retrospectively analyzed.

The study was planned with the patients who had benign and malign musculoskeletal tumors. The patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy treatment also included to the study and the main goal was to identify the cardiovascular surgeon requirement for those cases.

Statistical analysis

All statistical analyzes were performed using IBM SPSS 22.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were expressed as mean ± Standard deviation, frequency and percentage.

RESULTS

30 of the patients were male, 28 were female, and the age range was between 2-76 years. The mean age was 36 ± 0,17 std. 15 patients had benign tumor, 43 patients had malignant tumor. When benign tumors were evaluated, the diagnoses were osteochondroma in 6 patients, fibromatosis in 3 patients, aneurysmal bone cyst in 2 patients, solitary fibrous tumor in 2 patients, giant cell tumor of bone in 1 patient and hemangioma in 1 patient.

When malignant tumors were evaluated, 14 patients had malign mesenchymal tumors (MMT), 13 patients had osteosarcoma, 3 patients had Ewing's sarcoma, 3 patients had chondrosarcoma, 2 patients had angiosarcoma, 1 patient had synovial sarcoma, 2 patients had fibrosarcoma, 1 patient had rhabdomyosarcoma, 1 patient had soft tissue Ewing's sarcoma, 1 patient had chondromyxoid sarcoma, 1 patient had liposarcoma and 1 patient had metastasis.

When the tumor localizations were evaluated, tumor were at bone in 31 patients and were at soft tissue in 27 patients. Tumor's localization was proximal femur in 13 patients and distal femur in 10 patients, popliteal soft tissue region in 7 patients, pelvic soft tissue region in 6 patients, cubital soft tissue region in 5 patients, proximal humerus in 3 patients, distal humerus in 1 patient, axilla in 3 patients, kruris in 3 patients, ankle soft tissue in 2 patients, proximal tibia in 3 patients, proximal fibula in 1 patients and gluteal soft tissue area in 1 patient.

DISCUSSION

Complete resection improves local tumor control and survival in musculoskeletal tumors. Involvement of vascular structures during resection is very important (7). In these days, adequate surgical margins can be achieved with advanced imaging techniques, adjuvant chemotherapy and radiation protocols. Thus, there is no requirement of radical resection or amputation (8,9).

If the sarcomas show vascular invasion, the vessels should be resected (10,11). Soft tissue sarcomassurrounded by a plane of normal tissue can be dissected from major blood vessels. By longitudinally splitting the adventitia opposite the tumor, a rim of normal

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

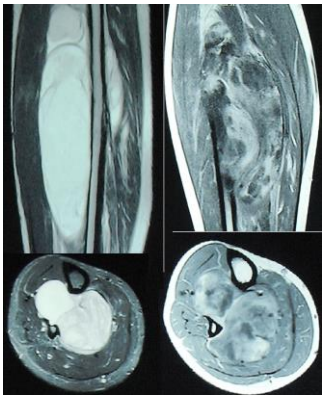
tissue is preserved in the vessel-tumor interface (10,12). However, vascular resection increases the extent of their section margin. Therefore, vascular resection is indicated when a large resection margin cannot be achieved without vascular resection (7,10,11).

In this study,it was aimed that the clinicians should be able to get an idea about that in which localizations, ages or histopathological diagnoses of the tumors are more related to blood vessels. According to our results, it cannot be said that the musculoskeletal tumors have a narrow age range in which vascular involvement is frequent. There are cases between the ages of 2 and 76 in our study.

The most common localizations in our study were thigh, femur and knee. Therefore, we know that the most commonly affected structures are femoral and popliteal vessel-nerve packs. In the literature, there are studies about vessel involvement and treatment of tumors in these localizations (7,10,14,15).

According to our study, the most common vessel-associated tumors are malignant mesenchymal tumors and osteosarcomas. Although osteochondromas are the most common benign tumors, they rarely show vascular complications.


Figure 1a


Figure 1b

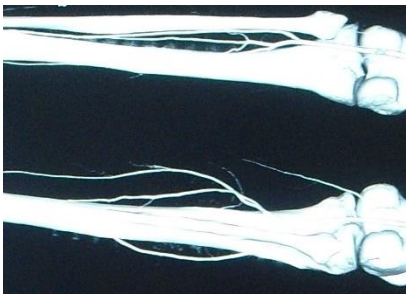

Figure 1c


Figure 1d

Figure 1: 30 years old male patient, liposarcoma located right cruris posterior. a) radio-opacity due to soft tissue mass in direct radiographs b) MRI sections of tumoral mass, connections between neurovascular tissues c) BT angiography images d) macroscopic view of the resected tumor, saphenous vein bypass was performed after extensive resection by orthopedics and cardiovascular surgeons

CONCLUSIONS

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

It is important to know which tumors and which localizations are associated with neurovascular structures. For the tumors that are close to the neurovascular structure; cardiovascular surgeon is obligatory needed. The most common tumors among these cases are malign mesenchymal tumors. The most common localizations are thigh and knee. Correct identification of the tumor and to know tumor's relation with adjacent vascular structures is very important for successful surgical operation.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1- Panicek DM, Go SD, Healey JH, et al. Soft-tissue sarcoma involving bone or neurovascular structures: MR imaging prognostic factors. Radiology. 1997;205:871–5

2- Feydy A, Anract P, Tomeno B, et al. Assessment of vascular invasion by musculoskeletal tumors of the limbs: use of contrast-enhanced MR angiography. Radiology. 2006;238(2):611-21

3- Li Y1, Zheng Y, Lin J, et al. Evaluation of the relationship between extremity soft tissue sarcomas and adjacent major vessels using contrast-enhanced multidetector CT and three-dimensional volume-rendered CT angiography: a preliminary study. Acta Radiol. 2013;54(8):966-72

4- Fujii J, Ozaki T, Kawai A, et al. Angiography for assessment of preoperative chemotherapy in musculoskeletal sarcomas. Clin Orthop Relat Res 1999;360:197–206

5- Canter RJ, Smith CA, Martinez SR et al. Extremity soft tissue tumor surgery by surgical specialty: a comparison of case volume among oncology and non-oncology-designated surgeons. J Surg Oncol. 2013;108(3):142-7

6- Zheng W, Song S, Liang F. Major blood vessel excision and reconstruction in the treatment of retroperitoneal neoplasms. Zhonghua Zhong Liu ZaZhi. 1998;20:225-7

7- Schwarzbach MH[1], Hormann Y, Hinz U, et al. Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessel involvement. J Vasc Surg. 2006;44(1):46-55

8- Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1102-10

9- Öztürk R, Aydın M, Arıkan M, et al. The report of tumor resection prosthesis infection due to Sphingomonaspaucimobilis: A case report. Acta Oncol Tur. 2016;49(1): 57-60

10- Bonardelli S, Nadari F, Maffeis R, et al. Limb salvage in lower-extremity sarcomas and technical details about vascular reconstruction. J Orthop Sci. 2000;5:555-60

11- Öztürk R, Arıkan ŞM, Şimşek MA, et al. Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017;28(2):121-7

12- Ceraldi CM, Wang T-N, O'Donnell RJ, et al. Vascular reconstruction in the resection of soft tissue sarcoma. Perspect Vasc Surg 2000;12:67-83.

13- Hohenberger P, Allenberg JR, Schlag PM, et al. Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures. Cancer 1999;85:396-408

14- Fortner JG, Kim DK, Shiu MH. Limb-preserving vascular surgery for malignant tumors of the lower extremity. Arch Surg. 1977;112(4):391-4.

15- Baxter BT, Mahoney C, Johnson PJ, et al. Concomitant arterial and venous reconstruction with resection of lower extremity sarcomas. Ann Vasc Surg. 2007;21(3):272-9

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

Management of Nora's Lesion: Case Series

Nora Lezyonunun Yönetimi: Vaka Serisi

Recep Öztürk[1], Şefik Murat Arıkan, Galip Beltir, Emin Kürşat Bulut, Ahmet Fevzi Kekeç, Bedii Şafak Güngör

[1]Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
[2]Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
[3]Dortyol State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Hatay, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.03.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 23.05.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.37167

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Nora'nın lezyonu olarak da bilinen bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, kemikten egzofitik büyüme ile kendini gösteren, benign bir lezyondur. Bu çalışmada, 2010-2018 yılları arasında tedavi edilen Nora lezyonuna sahip dört hastanın değerlendirilmesi ve kısa bir literatür taraması yapılarak güncel bilgilerin incelenmesi amaçlandı.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Ortalama yaşları 32+24 std (26-37 yaş arası) olan iki erkek ve iki kadın toplam 4 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıya kadar geçen süre ve semptomları, klinik bulguları, kitle boyutu, MRI bulguları, cerrahi tedavileri, tedavi sonuçları ve komplikasyonlar incelendi.
BULGULAR: Tüm hastalara marginal eksizyon yapıldı. En sık kitle lokalizasyonu ön kolun uzun kemikleri idi. Bir vakada post-operatif 24. ayda rekürrens görüldü, nüks rezeksiyonu yapıldı. Diğer üç hastada takiplerinde nüks ya da komplikasyon görülmedi.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, vücudun birçok farklı lokalizasyonunda yerleşebilen, benign karaktere sahip ancak sık rekürrens ile karşımıza çıkabilen, nadir bir kemik lezyonudur. İyi bir preoperatif planlama ile yapılan dikkatli bir marginal eksizyon, nüksün önlenmesinde en önemli anahtardır.
Anahtar Kelimeler: Bizarre parosteal osteokondromatöz proliferasyon, Nora'nın lezyonu, radius, ulna, poplitea

ABSTRACT

INTRODUCTION and OBJECTIVE: Also known as Nora lesion, bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a benign exophytic lesion originated from the bone. In this study, we aimed to evaluate four patients with Nora lesion who were evaluated between 2010 and 2018, and to review current information through a brief literature screening.
MATERIAL and METHODS: A total of four patients with a mean age of 32 ± 24 years (26-37 years) including 2 female and 2 male patients were included in the study. Patients' time to diagnosis and symptoms, clinical findings, mass size, MRI findings, surgical treatments, treatment outcomes and complications were investigated.
RESULTS: Marginal excision was made to all the patients. The most common mass localization was the long bones of the forearm. Recurrence was developed in one patient at postoperative 24th month, and underwent relapse resection. The remaining three patients did not develop relapse or complications at follow-up.
DİSCUSSION and CONCLUSION: Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation is a rare bone lesion, which may be localized in many different part of the body, has a benign character, but may be encountered with frequent recurrence. A careful marginal excision to performed with a good preoperative planning is the most crucial key in prevention of relapses.
Keywords: Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation, Nora's lesion, radius, ulna, poplitea

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

INTRODUCTION

Also known as Nora's lesion or periostitis ossificans, bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare lesion which was described for the first time by Nora et al. in 1983 [1-3]. Although so far BPOP has been reported in the literature many times as case reports, there are less than 10 case series in the literature on this issue [4-13].

BPOP is defined as a lesion containing bone, cartilage or fibrous tissue, and showing exophytic growth from the bone surface [5].

The most commonly involved regions are reported as phalanges, metacarpi and metatarsi, although rarely the lesions may also be seen in the long bones, skull, maxilla [6, 7]. In this study, we analyzed management of four BPOP cases with three localized in the long bones of the forearm, and one in the popliteal region, including the diagnosis, treatment and follow-up in the light of the current literature.

MATERIAL and METHODS

A screening which included only 'Nora' term was made on the Medline database from 2010 through 2018. Various search terms ('nora', 'periostitis ossificans', 'bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP)') were used, including the combination of index and free text terms as recommended by Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The abstracts were screened and the relevant full text articles were further examined in details. References sections of the publications identified were screened for further literature review. All evidence levels were included.

Case Reports

Case 1:

A 29-year-old male patient presented to the outpatient clinic with the complaint of pain in the left forearm and palpable stiff swelling. He stated that the swelling has existed for about one year and increasingly grown. The patient had no history of trauma.

Direct radiograph ordered showed an irregular mass lesion originated from the radius (Figure I). Contrast enhanced forearm MRI revealed a regular and lobulated contoured mass lesion of 27x25x15 mm in the central region of the left forearm, which was in vicinity of the radius central diaphyseal cortex, showed exophytic growth to the soft tissue, and was seen as isointense on T1A sections, and hyperintense on T2A sections and enhanced after gadolinium. (Figure II).

Marginal excision of the mas was performed. Histopathologic examination was compatible with periostitis ossificans. No recurrence or complication was seen at the follow-up for 36 months.



Figure I: Case 1, radius originated, irregular contoured mass lesion is seen on left forearm antero-postero-lateral direct radiography.

Case 2:

A 37-year-old female patient with occasional pain in the knee, stated that she had developed restrictions in her knee movements and her pain had increased in the last 8 months. She had no ~~a~~ history of trauma.

Her radiological investigations revealed a lobulated contoured mass lesion with heterogeneous inner structure, which filled the popliteal fossa, reached to a size of of 47x73x62 mm at the largest part, was seen as isointense on T1A sections, and iso-hyperintense on T2A sections, accompanied by signal free millimetric areas in the central region, and heterogeneously enhanced after the injection of intravenous contrast agent (Figure III).

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

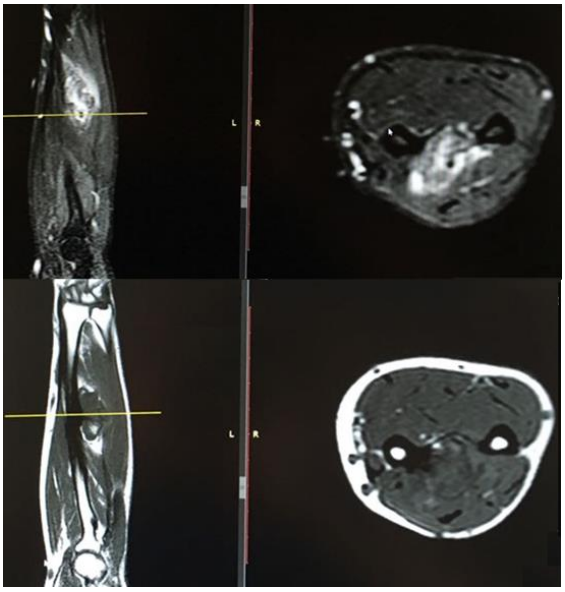


Figure II: Case 2, Magnetic resonance imaging shows a smooth and lobulated contoured mass of 27x25x19 mm with contrast enhancement after gadolinium in the central section of the left forearm, which was isointense with the muscles on T1A sequences, hyperintense on T2A sequences, showing vicinity with radius central diaphyseal cortex, and exophytic growth to the soft tissue.



Figure III: Right knee Magnetic resonance imaging shows a lobulated contoured mass lesion which was isointense with the muscle on T1 sequences, and hyperintense compared to the muscle on T2 sequences.

Atypical condrocytes were observed in examination of the diagnostic biopsy material. The patient underwent wide tumor resection. Histopathological diagnosis was reported as bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. The patient developed recurrence at the 24th month of the follow-up in the postoperative period. Recurrence resection was performed upon recurrent mass was detected in the investigations of the patient who presented with painful swelling localized in the incision line.

Case 3:

A 27-year-old female patient was referred to the orthopedics outpatient clinic with the complaints of swelling and pain in the right forearm. Radiological investigations of the patients revealed a lesion in the central of the right forearm, which was originated from the ulna, showed exophytic growth to the soft tissue, was seen as isointense on T1A sections, and hyperintense enhanced on T2A sections (Figure IV).

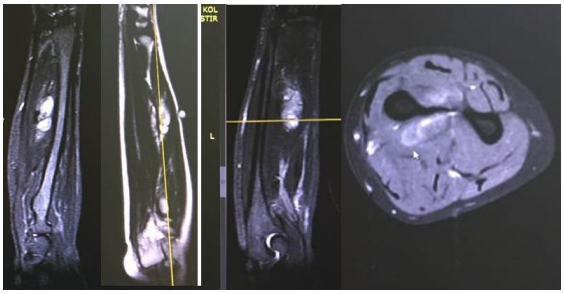


Figure IV: Case 3, right forearm Magnetic resonance imaging shows a lesion in the central section of the right forearm, arisen from the ulna, which which was isointense in T1A sequences, and hyperintense in T2A sequences, showing exophytic growth to the soft tissue.

The patient underwent marginal excision. Pathologic outcome was compatible with Nora's lesion. No recurrence was found at the last follow-up of the patient carried out at the 24th month. The patient was lost from the control in the next periods.

Case 4:

A 40-year-old male patient presented to the outpatient clinic with the complaint of swelling in the volar side of the left wrist. Physical examination revealed a mass lesion of approximately 3 cm2 in the volar side of the wrist. Neurovascular examination was normal. Direct radiography and MRI revealed a mass lesion of about 33x23 mm in the palmar side of the wrist in the middle line interosseous area in distal vicinity of the radius and ulna, which

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

was seen as isointense enhanced on T1A sections and hyperintense on T2A sections.

Tru-cut biopsy was performed, and the diagnosis was reported as chondroid lesion. Then, marginal excision of the mass was carried out. Pathologic outcome was compatible with Nora's lesion. No recurrence was found at the 6th month follow-up of the patients who are currently under our control.

DISCUSSION

There are at least 100 cases that were reported in the literature and one of them extensively evaluated these lesions regarding etiology, cytogenetic aberrations, radiographic interpretation and treatment [5]. Less than 10 of these studies have been presented as case series.

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare, reactive, mineralized mesenchymal benign lesion, affecting bone surfaces [8]. In the present study, we analyzed case reports and case series published on Medline in 2010 and later. This analysis included total 22 articles and 60 cases.

Although BPOP may be seen in any age, the most common age range has been reported as 20-30 years [9]. In our literature screening, age range was between newborn and 65 years old, and the mean age was found as 34.6 years unlike the literature. In the present study, mean age of 4 patients was 33.2 years.

Studies have reported similar rates of BPOP in among the sexes [10]. In our literature review also 29 cases were female and 31 male patients, in the present study.

This tumoral lesion has a benign pathology, although it may be mistaken for malignant lesions. Because it occasionally shows a rapid growth and a high incidence of recurrence [7].

In addition, the differential diagnosis includes parosteal osteosarcoma because of its parosteal localization [11]. Furthermore, it may be confused with osteochondroma because of being localized on the bone surface and having cartilaginous component. It can be distinguished by not showing continuity with medullary canal [12].

Horiguchi et al., suggested that mechanism of BPOP development is a lesion secondary to injury [9]. However, most cases in the literature had no ~~a~~ history of trauma.

Whereas malignancy or metastasis has not been reported in almost all studies about BPOP, Choi et al. described a case of BPOP associated with fibrosarcoma in 2001 [13]. Treatment method is resection with wide margins in aggressive benign and malignant tumors, while marginal excision is performed in benign tumors [14, 15]. No malignancy was found in our recent literature review and in the 4 patients in the current study [2-13, 16-18].

The current treatment method recommended for BPOP is marginal excision of symptomatic lesion. Intralesional excision is highly associated with recurrence [16]. We applied marginal excision in all of our patients after a careful preoperative planning.

High recurrence rates between 29% and 55% at 2-year follow-up have been reported in the literature, and even it has been reported that about half of these recurrent cases were referred again due to a second recurrence [1, 17, 18]. In our study, one of four patients developed recurrence at follow-up, and thus the rate of recurrence was 25%.

This study has several limitations. The study included data of a single center, and the number of patients was low because of the lesion being seen rarely. In addition, we evaluated the cases retrospectively. Further multicenter prospective studies with a larger number of patients are warranted.

CONCLUSION

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (BPOP) is a rare bone lesion which may be localized in many different localizations of the body, and although being of benign character, it may be encountered with frequent recurrence. A careful marginal excision performed with a good preoperative planning, is the most important key in prevention of recurrence.

REFERENCES

1. Nora FE, Dahlin DC, Beabout JW. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferations of the hands and feet. Am J Surg Pathol. 1983;7:245-50.
2. Kershen LM, Schucany WG, Gilbert NF. Nora's lesion: bizarre parosteal osteochondromatous

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

proliferation of the tibia. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2012;25(4):369-71.
3. Chaabane S, Chelli Bouaziz M, Ben Ghars KH, Abid L, Jaafoura MH, Ladeb MF. Bizarre Parosteal Osteochondromatous Proliferation: Nora's Lesion. Iran J Radiol. 2011;8(2):119-25.
4. Sökücü S, Aycan OE, Arıkan Y, Kabukçuoğlu YS. Congenital bizarre parosteal osteochondromatous proliferation in unusual location and age: a case report. Acta Orthop Traumatol Turc. 2016;50(1):120-4.
5. Doganavsargil B, Argin M, Sezak M, Kececi B, Pehlivanoglu B, Oztop F. A bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) of metatarsus, a histopathological and etiological puzzlement Joint Bone Spine. 2014;81(6):537-40.
6. Kumar A, Khan SA, Sampath Kumar V, Sharma MC. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) of phalanx in a child. BMJ Case Rep. 2014:23;2014.
7. Gruber G, Giessauf C, Leithner A, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora lesion): a report of 3 cases and a review of the literature Can J Surg. 2008; 51(6): 486–9.
8. Rappaport A, Moermans A, Delvaux S. Nora's lesion or bizarre parosteal osteochondromatous proliferation: a rare and relatively unknown entity. JBR-BTR. 2014;97(2):100-2.
9. Horiguchi H, Sakane M, Matsui M, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora`s lesion) of the foot. Pathol Int 2001;51:816-23.
10. HussainMM and Arif KS. Bizarre Parosteal Osteochondromatous Proliferation causing angular deformities: A Case ReportJ Orthop Case Rep. 2015; 5(1): 45–47.
11. Lindeque BG, Simson IW, Fourie PA. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of a phalanx. Arch Orthop Trauma Surg 1990;110:58-60.
12. Torreggiani WC, Munk PL, Al-Ismail K, et al. MR imaging features of bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). Eur J Radiol 2001;40:224-31.
13. Choi JH, Gu MJ, Kim MJ, Choi WH, Shin DS, Cho KH. Fibrosarcoma in bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. Skeletal Radiol. 2001;30(1):44-7.
14. 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
15. Toğral G, Arıkan M, Aktaş E, Öztürk R, Güven O, Eksioğlu F. Surgical Management Of Bone Metastases From Urological Malignancies: An Analysis Of 70 Cases. Acta Orthop Traumatol Turc 2015;49(6):634–640
16. Rushing CJ, Rogers DE, Spinner SM, Gajzer DC. A Case Report of Heel Pain Mimicking Plantar Fasciitis and Osteosarcoma: A Unique Presentation of a Nora's Lesion. J Foot Ankle Surg. 2017;56(3):670-3.
17. Meneses MF, Unni KK, Swee RG. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). Am J Surg Pathol 1993;17:691-7.
18. Dhondt E, Oudenhoven L, Khan S, et al. Nora's lesion, a distinct radiological entity? Skeletal Radiol 2006;35:497-502.

Adress for correspondence: Recep Öztürk, Polatlı State Hospital, Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
e-mail: ozturk_recep@windowslive.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Isolated para-aortic lymph node recurrence of a woman with low-grade serous ovarian cancer: The importance of lymphadenectomy

Düşük grade seröz over kanseri olan bir kadında izole para-aortik lenf nodu rekürrensi: Lenfadenektominin önemi

İbrahim Yalçın, Burak Ersak, Hanifi Şahin, Mustafa Erkan Sarı, Tayfun Güngör

Department of Gynecologic Oncology, Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital, Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.04.2018 Dergiye Kabul Tarihi:07.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.60352

ÖZET

Bu olgu sunumunda evre I düşük grade seröz over kanseri rekürrensi olan bir kadının ayrıntılarını bildirdik. 72 yaşında bir kadın izole paraaortik lenf nodu rekürrensiyle başvurdu. Hastaya 2015 yılında primer sitoredüktif cerrahi uygulanmıştı. Bu cerrahi esnasında pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanmamıştı. Aralık 2017 esnasında uygulanan PET CT görüntülemede belirgin olarak aortokaval alanda paraaortik 2.7x1.8 cm lenfadenopati gösterildi. Bu olgu sunumunda düşük grade seröz over kanseri yönetiminde sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin önemini gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Düşük-grade seröz over kanseri, paraaortik lenfadenektomi, rekürrens

ABSTRACT

In this case report, we reported the details of a woman with stage I low-grade serous ovarian carcinoma recurrence. A 72-year-old woman presented with isolated para-aortic lymph node recurrence. In 2015, she underwent primary cytoreductive surgery. A pelvic/para-aortic lymphadenectomy was not performed during this primary surgery. PET CT Examination on December 2017 clearly demonstrated para-aortic 2.7x1.8 cm lymphadenopathy in the aortocaval region (SUV max: 24.09). This case report shows that importance of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the management of low-grade serous ovarian cancer.

Keywords: Low-grade serous ovarian cancer, para-aortic lymphadenectomy, recurrence.

INTRODUCTION

Primary cytoreductive (i.e. complete resection without any macroscopic post-operative tumor residuals) surgery has the main role in the management of ovarian cancer (1). Despite the standard surgical treatment, another significant factor positively associated with superior outcome is response to systemic treatment (2).

Low-grade serous ovarian cancer represents a minority within the group of invasive serous tumors of the genital tract. This type of serous ovarian carcinoma harbor different molecular abnormalities and have different clinical courses than high-grade serous carcinoma (3). Especially this difference could be seen in chemotherapy response. It was demonstrated that low-grade serous ovarian cancer is relatively insensitive to chemotherapy (4). Due to the decreased response to the chemotherapy, primary cytoreductive surgery transforms to a more crucial position in the management of low-grade serous cancer.

LION study reported that systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy did not neither improve overall nor progression-free survival in advanced ovarian cancer (5). Unfortunately they were unable to analyze only low grade and early stage patients.

In this case we want to demonstrate the importance of retroperitoneal lymphadenectomy in a low-grade ovarian cancer patient who had recurrence only in para-aortic nodal region.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

CASE

We present a case of a 72 year-old woman who was referred to our hospital from her primary care provider. In 2015, she underwent midline laparotomy for a 15x14 cm diameter right ovarian cyst. They performed hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy and appendectomy, frozen pathology was low-grade serous carcinoma. There was no evidence of peritoneal implantation and enlarged pelvic/paraaortic lymph nodes. A pelvic/para-aortic lymphadenectomy was not performed during this primary surgery. The final pathology examination showed that low-grade serous carcinoma of the right ovary and there were no infiltration to other dissected uterus, left ovary and omentum. The patient had been managed for FIGO stage IA. Two years after the first operation, recurrence was suspected based on the results of a positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) examination. Patient admitted to our outpatient clinic. CA 125 level was increased to 174 U/ml. PET CT Examination clearly demonstrated para-aortic 2.7x1.8 cm adenopathy in the aortocaval region. Increased FDG uptake was localized in these lymph nodes on the fused PET/CT image (SUV max: 24.09). No other lesions were observed. Patient's physical condition was able to tolerate surgery. We suggest her to perform seconder cytoreductive surgery. Although ovarian cancer recurrence was suspected the patient refused surgical treatment. After refusing surgical treatment, 6 cyles of paclitaxel and carboplatin chemotherapy administration was planned.

DISCUSSION

In this report we describe the isolated paraaortic lymph node recurrence of a low-grade serous ovarian cancer patient. Unfortunately the patient denied undergoing for a secondary debulking surgery. Thus we referred the patient to receive chemotherapy.

Independent of the tumor grade in women with ovarian cancer, it is important to achieve an optimal cytoreduction without residual disease (1). This should include at least total abdomin al hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, lymph node resection, and resection of all visible macroscopic disease. As our knowledge lymphadenectomy and survival for low-grade serous ovarian cancer patients has not been previously reported.

Several authors reported different survival outcomes of lymph node resection in ovarian cancer surgery. Panici et al. demonstrated that systematic lymphadenectomy improves progression-free but not overall survival in women with optimally debulked advanced ovarian carcinoma (6). On the other hand du Bois et al. reported that ovarian cancer patients with and without lymphadenectomy, the median survival time was 103 and 84 months, respectively, and 5-year survival rates were 67 % and 59.2%, respectively (p = .0166) (7). Additionally, Chan et al. suggested that an extensive lymph node resection may lead to an improvement in survival by removing micrometastatic disease within the lymph nodes that may be resistant to chemotherapy (8). Although a recent prospective randomized study from Harter et al. (LION study) reported that systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy did not neither improve overall nor progression-free survival in advanced ovarian cancer, a large epidemiologic study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database suggested that women with stage I non–clear cell ovarian cancers who underwent lymphadenectomy had a significant improvement in survival (9). Also, It should be noted that in the LION trial early stage patients have not been inclued in the study and no analysis was performed according to tumor grade.

To date only one author reported isolated lymph node recurrence recurrence of low-grade serous ovarian cancer (10). But, both the stage and the recurrent lymph node region of low-grade serous ovarian cancer have not been described in detail. When they looked at the whole study group (73 patients,) isolated lymph node recurrence was higher (75.4%) in the patients who were not undergone systematic lymphadenectomy during initial surgery.

This case report shows that importance of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the management of low-grade serous ovarian cancer. In view of the fact that low-grade serous ovarian cancer is less

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sensitive to platinum based chemotherapy (4), it would be more appropriate to perform systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during the initial surgery.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.
2. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl 1):S43-9.
3. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. Oncogene. 2005;24(6):1053-65.
4. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. Gynecol Oncol. 2009;114(1):48-52.
5. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):5500-.
6. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(8):560-6.
7. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol. 2010;28(10):1733-9.
8. Chan J, Urban R, Hu J, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. British journal of cancer. 2007;96(12):1817.
9. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstetrics & Gynecology. 2007;109(1):12-9.
10. Ferrero A, Ditto A, Giorda G, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2014;40(7):891-8.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İbrahim Yalçın Hacettepe Mh, Talatpaşa Blv, 06230 Samanpazarı/Altındağ Ankara, Türkiye
e-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi