

Increased KLF5 gene expression in a Group of Turkish Gastric Adenocarcinoma Patients: Verification of HR-CGH results

Türk Gastrik Adenokarsinomlu Hasta Grubunda KLF5 gen ekspresyonunda artış: HR-CGH sonuçlarının doğrulanması

Bülent Aksel¹, Guvem Gumus-Akay², Benan Kasapoglu³, Lütfi Doğan¹, Ajlan Tukun⁴, Ali Ekrem Ünal⁵

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

³Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 13.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.42375

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada mide kanserli hastalarda 13q21'de sıklıkla amplifiye bölge üzerinde yer alan KLF5 geninin ekspresyon seviyesinin tanısal ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Gastrik adenokarsinomlu 35 hasta çalışmaya alındı ve KLF5 mRNA hem normal hem de tümörlü mide dokularında gerçek zamanlı qPCR ile belirlendi.

BULGULAR: Sonuçlarımız, KLF5'in tümör dokularında normal mide mukozası örneklerinden daha fazla aşırı eksprese olduğunu göstermiştir (P <0.01). Farklı derecelerde lenf nodu metastazı olan hastalarda KLF5 ekspresyonundaki değişikliğin, sınırlı istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı olduğu bulundu (P = 0.052). Lenf nodu metastazlı hastalarda, düşük lenf düğüm metastazı hastalarına kıyasla, aşırı lenf nodu metastazı olan hastalarda KLF5 aşırı ekspresyonu vardı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuçlarımız, KLF5'in gastrik tümör gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü genişletmeye katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik adenokarsinom, KLF5, mRNA, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to investigate the diagnostic and prognostic significance of the expression level of KLF5 gene located frequently on amplified region of 13q21 in patients with gastric cancer.

METHODS: Thirty five patients with gastric adenocarcinomas were enrolled in this study and KLF5 mRNA were quantified by real-time qPCR both in normal and tumoral gastric tissue samples.

RESULTS: Our results showed that KLF5 is significantly over-expressed in tumor tissues than normal gastric mucosa samples (P<0.01). Fold change of KLF5 expression in patients with different degree of lymph node metastasis were found to be different at a level of limited statistical significance (P=0.052). Patients with increased lymph node metastasis had KLF5 over-expression when compared to patients with lower lymph node metastasis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our results may contribute to expand the role of KLF5 in gastric tumor development and progression.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, KLF5, mRNA, prognosis

INTRODUCTION

Gastric cancer (GC) is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. There is a large variation in the geographic distribution of GC. Estimated age-standardized incidence and

mortality rates for both sexes showed that GC is the sixth most common type of cancer and the third leading cause of cancer-related mortality in Turkey. Although the significant advances in diagnostic techniques, surgical and chemotherapeutic approaches have resulted in a gradual decrease of GC incidence in recent

years, it remains a major global health burden [1]. As in many cancers, GC is a biologically heterogeneous disease and both genetic and environmental factors play an important role in its etiology and progression [2, 3]. The most common type of GC is adenocarcinoma, which can be further categorized into two main types, intestinal type and diffuse type, which are biologically different with distinct clinical and epidemiological profiles [4]. The difference in the clinic-pathological characteristics between the histological types of gastric cancer indicates that multiple genetic alterations are responsible for the development and progression of GC [2, 5]. It is accepted that GC originates from a sequential accumulation of molecular and genetic alterations in gastric epithelial cells but the whole mechanism of carcinogenesis has yet to be clarified [6]. Numerical chromosomal abnormalities and other chromosomal rearrangements including translocations, duplications, deletions and inversions are seen in the majority of GCs and these changes may result in increase or decrease in gene expression or the generation of chimeric gene products [2]. Besides chromosomal rearrangements, small scale gene mutations leading to changes in gene expression are also associated with GC.

In recent years by using metaphase- and array-CGH techniques (m-CGH and a-CGH, respectively), different patterns of unbalanced chromosomal aberrations leading to altered gene dosage have been successfully identified in various human malignant neoplasms including GC. Mutations of tumor suppressor genes and oncogenes, such as *APC*, *KRAS*, *TP53*, *RUNX3*, *CDH1* and *CTNNB1*, have been frequently reported, together with amplifications of *MYC*, *FGFR2*, *MET*, and *HER2*. Among these, gene amplification is the most common mode of genetic alterations (41%) and frequently leads to the overexpression of genes that may affect cellular phenotype [7]. Using high-resolution m-CGH, we have previously shown that the copy number gain of 13q with a minimally overlapping region 13q21-q32, the locus containing the *KLF5* gene, is a frequent alteration in GC. It is noteworthy that this copy number gain was significantly associated with increased lymph node metastasis in our gastric adenocarcinoma patients [8].

KLF5 gene (a.k.a. CKLF, IKLF, BTEB2) encodes a member of the Kruppel-like factor subfamily of zinc finger proteins. The protein product acts as a transcriptional activator that specifically binds directly to a "CACCC" motif in the promoters of various target genes. *KLF5* acts downstream of various different signaling pathways and may contribute in both promoting and suppressing cell proliferation. It has been shown that the expression of this gene may be changed in a variety of different cancers and cancer cell lines [9]. Based on our previous finding, in this study we aimed to analyze, for the first time, the possible role of *KLF5* mRNA expression in primary gastric tumors and corresponding normal gastric mucosa samples.

PATIENTS and METHODS

Study Population

This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (approval no: 37-808). A total of 35 newly diagnosed patients with primary gastric adenocarcinoma were included in the current survey. The tissue samples used were obtained from patients who had undergone surgical tumor resection at the Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Ankara University, between October, 2004 and January, 2006, after receiving the patients' informed consent granting permission for anonymous use of their tissue samples in future studies.

The patients had no family history of cancer and were free of concurrent malignant conditions other than gastric cancer. None of the patients had received chemotherapy or radiotherapy prior to surgery. If the lesions were considered as early gastric cancer during surgical resection, the patients were excluded from the study. Patients who were diagnosed with diffuse type gastric adenocarcinoma during histopathological evaluation were excluded from the study and only patients with the intestinal type of gastric adenocarcinoma were enrolled. Tumoral and normal mucosa samples were obtained from all the subjects. Samples of normal mucosa were collected from areas near the surgical margins and far from the

tumors that were macroscopically free of tumor invasion. Only the patients for which RNA samples were available for both tumoral and normal mucosa specimens were included in the present study.

RNA extraction and cDNA synthesis

RNA samples were obtained from freshly frozen tissue specimens stored at -80°C . RNA extraction was performed using Roche TriPure reagent (cat. no. 11667157001; Roche, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. The extracted RNA was quantified using the Spectramax Plus spectrophotometer and SoftmaxPlus v. 4.8 software (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). RNAs were converted to cDNA with High Fidelity Transcriptor cDNA synthesis kit (Roche, Germany; Cat. No: 0508995001) following the protocol provided by the manufacturer. Briefly, the reaction mixture were prepared by mixing 100 ng of RNA sample, 2 μl hexamer primer, and dH_2O to maintain a final volume of 11.4 μl , and then incubated at 65°C for 10 min. After completing the incubation, the reaction mixture was taken on ice and 8.6 μl master mix composed of 4 μl of 5X tampon solution (250 mM Tris/HCl, 150 mM KCl, 40 mM MgCl_2 , pH 8.5), 0.5 μl protector RNase inhibitor (20 mM Hepes - KOH, 50 mM KCl, 8 mM Dithiothreitol, 50% glycerol, pH 7.6), 2 μl dNTP mixture (10 mM each), 1 μl Dithiothreitol (0.1 M) and 1.1 μl reverse transcriptase (200 mM Potassium Phosphate, 2 mM Dithiothreitol, 0.2% Triton X-100 (V/V), 50% glycerol, pH 7.2) was added on reaction mixture. Subsequently, reaction mixture was incubated at 29°C for 10 min, 48°C for 60 min, and 85°C for 5 min. Incubations were carried out on the thermocycler (Eppendorf, Germany).

Real-Time qPCR

KLF5 mRNA expression level was measured by Taq-Man Real-Time qPCR method using Light Cyclor 2.0 instrument (Roche, Germany). Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene was used as housekeeping gene in order to normalize KLF5 expression level. All the intron spanning primers and TaqMan probes used for expression analysis were designed from "Universal Probe Library" available at www.roche-applied-science.com/sis/rtpcr/ezhome.html. Primers and probe sequences used to analyze the expression of the KLF-5 gene were Forward: 5'-

CTGCCTCCAGAGGACCTG -3', Reverse: 5'-TCGTCTATACTTTTATGCTCTGGAAT-3') and UPL prob #65. Primers and probe sequence used for the analysis of expression of the GAPDH gene were as follows: Forward: 5'-ATCATCCCTGCCTCTACTGG-3', Reverse: 5'-GTCAGGTCCACCACTGACAC -3' and Prob: 5'-ACCTTGCCCACAGCCTTGGC-3'. All the probes used were 5' FAM-, 3' TAMRA-labeled.

Roche Light Cyclor TaqMan Master Kit (Roche, Germany; Cat No: 04735536001) was used for PCR reaction preparation. PCR reactions were carried out with a final volume of 20 μl containing 4 μl master mix (5X enzyme, Fast Start Taq DNA polymerase, reaction tampon, MgCl_2 , and dNTP), 0.5 mM of each primers (2 μl each), 0.2 mM of probe, 5 μl dH_2O , and 5 μl of cDNA sample. For each gene, separate PCR reactions were set up in separate capillary. KLF5 and GAPDH expressions of the tissue of interest were analyzed in the same run and no-template control was included in each run. The reaction conditions were as follows: 10 min at 95°C for the pre-incubation step; 55 cycles of 10 s at 95°C , 30 s at 60°C , and 3 s at 72°C for the amplification step, and a final cooling step for 30 s at 40°C . Relative gene expression analysis was performed to determine the expression levels of KLF5 gene by using Light Cyclor 4.05 software. Fold changes in gene expression levels were calculated by $\Delta\Delta\text{Ct}$ ($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$) method.

Representative KLF5 and GAPDH amplification curves obtained from normal and tumor samples belonging to the same patient are depicted in Fig. 1A and 1B, respectively.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS (SPSS Inc, Chicago IL, USA) version 15.0. Kaplan-Meier method was used for calculation of DFS and OS. Prognostic factors were analyzed with Cox Regression Model. The cut-off for statistical significance was set at p value <0.05 . Difference between relative KLF5 mRNA concentration ratios of the tumor and normal tissues was evaluated by Wilcoxon Signed Ranks test. Relative KLF5 expression in normal and tumor breast tissue and fold changes of KLF5 expression in different clinicopathological groups were analyzed with non-parametric Mann Whitney U or Kruskal Wallis tests. Spearman rho

coefficient was used for assessing the relation between age and fold change in *KLF5* expression. Frequencies of *H. pylori* infection in different clinicopathological groups were compared by Pearson Chi-square test.

Table1.Relationship between *KLF5* expression and clinicopathological parameters

Relative <i>KLF5</i> expression							
Mean ± SD				Median (Min - Max)			
Normal (n=35)				0.088±0.164			
Tumor (n=35)				0.249±0.336			
<i>P</i> *				0.006			
Relative <i>GASC1</i> expression in normal tissue		Relative <i>GASC1</i> expression intumortissue		Foldchange of <i>GASC1</i> expression			
Clinicopathological Parameters	N	Mean ± SD	Median (Min - Max)	Mean ± SD	Median (Min - Max)	Mean ± SD	Median (Min - Max)
<i>TumorInvasion</i>							
T1 + T2	6	0.060 ± 0.052	0.048 (0.003-0.152)	0.177± 0.171	0.161 (0.009-0.475)	3.463± 2.620	2.665 (0.788-7.361)
T3 + T4	2	0.091 ± 0.182	0.048 (0.001-0.944)	0.229± 0.315	0.086 (0.002-1.173)	28.985± 102.46	1.690(0.104-542.445)
<i>P</i> **	8		0.843		0.775		0.878
<i>LymphNodeMetastasis</i>							
N0	8	0.058± 0.051	0.047 (0.003-0.152)	0.225± 0.240	0.150 (0.009-0.689)	6.171± 5.872	4.607 (0.536-17.348)
N1 + N2	2	0.107± 0.199	0.055 (0.001-0.944)	0.202± 0.339	0.074 (0.002-1.231)	29.021± 112.457	1.112 (0.104-542.445)
N3	3	0.037± 0.027	0.038 (0.011-0.062)	0.566± 0.385	0.544 (0.202-0.975)	30.76± 41.647	12.830 (4.459-92.947)
<i>P</i> ***	4		0.844		0.068		0.052
<i>Tumor Grade</i>							
G1	1	0.064± 0.049	0.056 (0.001-0.152)	0.151± 0.164	0.068 (0.002-0.569)	4.873± 7.902	1.709 (0.497-28.840)
G2 + G3	7	0.111± 0.225	0.038 (0.002-0.944)	0.342± 0.426	0.089 (0.04-1.231)	42.059± 126.929	4.709 (0.104-542.445)
<i>P</i> **	1 8		0.613		0.258		0.483
<i>H.pylori</i>							
Positive	1	0.089± 0.094	0.058 (0.017-0.360)	0.293± 0.349	0.143 (0.027-1.231)	5.431± 6.180	2.633 (0.247-21.015)
Negative	3	0.105± 0.220	0.056 (0.002-0.944)	0.210± 0.283	0.088 (0.004-0.975)	11.473± 23.678	1.959 (0.104-92.947)
<i>P</i> **	1 7		0.457		0.300		0.742
<i>Resectedtumor size</i>							
<2 cm	6	0.081± 0.138	0.032 (0.002-0.360)	0.104± 0.056	0.088 (0.057-0.212)	12.140± 16.982	4.660 (0.247-44-324)
2-5 cm	1	0.139± 0.258	0.641 (0.003-0.944)	0.169± 0.270	0.071 (0.004-0.975)	8.940± 26.488	0.886 (0.104-92.947)
>5 cm	2	0.050± 0.041	0.055 (0.001-0.142)	0.201± 0.260	0.084 (0.002-0.812)	6.381± 8.272	2.633 (0.475-28.840)
<i>P</i> **	1 3		0.340		0.901		0162
<i>Resectiontype</i>							
Total	1	0.199± 0.244	0.055 (0.001-0.944)	0.184± 0.244	0.084 (0.002-0.812)	8.218± 12.594	1.959 (0.230-44.324)
Partial	5	0.062± 0.050	0.051 (0.003-0.152)	0.215± 0.260	0.116 (0.004-0.975)	10.335± 22.928	2.118 (0.104-92.947)
<i>P</i> **	1 6		0.520		0.711		0.953

* Wilcoxon Signed Ranks test ** Mann-Whitney U test *** Kruskal Wallis test

SD: standart deviation

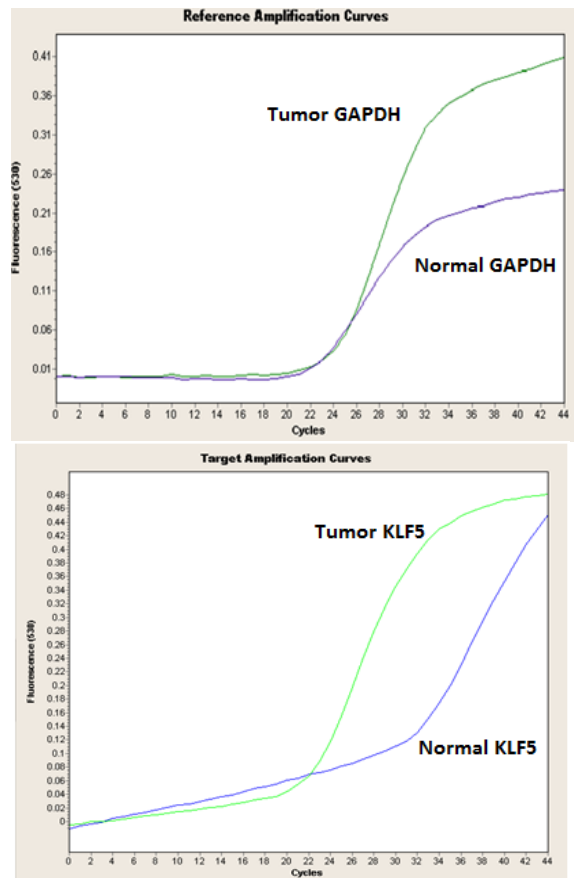


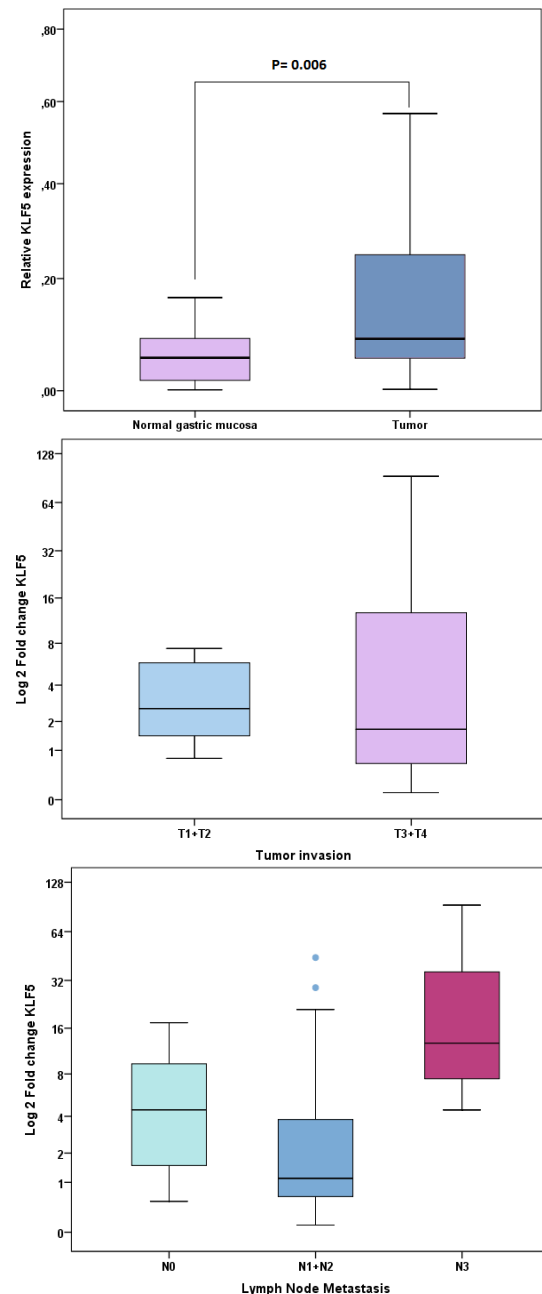
Figure 1. KLF5 (A) and GAPDH (B) gene amplification curves obtained from normal and tumor samples from patient.

Results

The demographic and clinicopathological characteristics of the patients

Of the patients 23 (65.7%) were male and 12 (34.3%) were female with a mean age of 59.45 ± 10.88 years and 60.55 ± 14.73 years, respectively. Histopathological diagnoses were intestinal type adenocarcinoma in all cases. For the tumor invasion, 11.4 % of the patients were designated to be in T1, 8.6 % in T2, 77.1% in T3, and 2.9% in T4 tumor. When the lymph node involvement was investigated, frequency distribution was as follow: N0, 34.3%; pN1, 25.7%; pN2, 28.6%; and pN3, 11.4%. The percentages of low-grade (G1), intermediate grade (G2) and high grade (G3) tumor incidences overall were 48.6%, 14.3%, and 37.1

%, respectively. Only one of the patients had distant metastasis. When the *H. pylori* infection status analyzed, 54.3% of the patients were found to be *H. pylori* positive. 48.4% of the patients had undergone total gastrectomy and the remaining had partial resection.



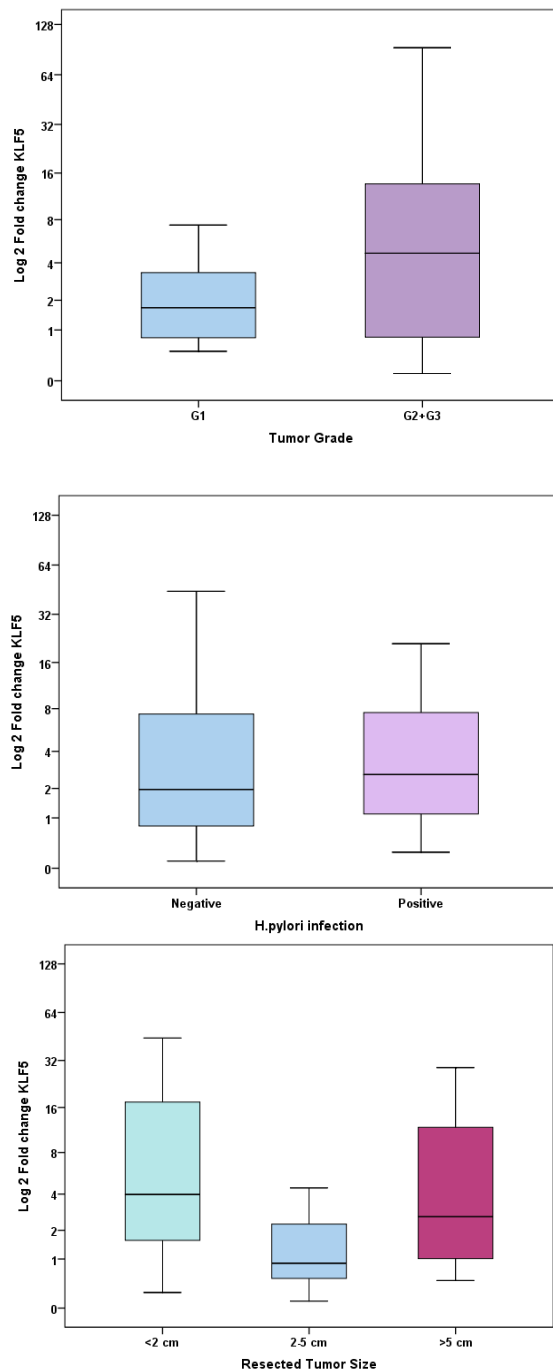


Figure 2. KLF5 expression in different groups. (A) Relative KLF5 expression in normal gastric mucosa and tumor samples. (B) Fold change in KLF5 expression in tumors with different tumor invasion. (C) Fold change in KLF5 expression in tumors with different lymph node metastasis. (D) Fold change in KLF5 expression in tumors with different grade. (E) Fold change in KLF5 expression in tumors with different resection type.

KLF5 mRNA expression

The extent of *KLF5* expression in tumor specimens varied from 0.002 to 1.231 with a mean value of 0.249 ± 0.336 . In non-tumoral

adjacent gastric mucosa the mean *KLF5* expression were found as 0.087 ± 0.164 ranging from 0.001 to 0.944 (Table 1). Our results showed that *KLF5* is overexpressed in tumor tissues than normal gastric mucosa samples ($P < 0.01$, Figure 2A). However, *KLF5* expression levels were shown to have significant relation neither with age nor with gender ($p > 0.05$).

Correlation between KLF5 mRNA expression and clinicopathological parameters

In the present study, we evaluated the correlation between *KLF5* expression and the clinicopathological parameters of TNM classification, histological grade, *H.pylori* infection, resected tumor size, and resection type (Table 1). Since all of the patients exhibited appreciable *KLF5* expression in their normal gastric mucosa, we have analyzed *KLF5* expression levels both in normal tissues and tumor tissues in terms of any relation with clinicopathological parameters. In addition, fold change of *KLF5* expression in tumor tissues compared with their corresponding normal gastric mucosa was also analyzed in this respect.

The association between *KLF5* expression and tumor invasion was evaluated for 34 patients. The median *KLF5* concentration ratio (min-max) in normal gastric tissue of early stage patients (T1 and T2) and late stage (T3 and T4) patients were 0.048 (0.003-0.152) and 0.048 (0.001-0.944), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Median of *KLF5* expressions in tumor tissues with different degree of invasion were found to be similar. Likewise, the fold change of *KLF5* expression in T1+T2 tumors have shown no significant difference from T3+T4 tumors ($P > 0.05$, Figure 2B). Regional lymph node metastasis was also surveyed in relation to *KLF5* expression. The median (min-max) *KLF5* expression in normal gastric mucosa of the patients with N0 tumors was 0.047 (0.003-0.152), similarly in patients with N1 and N2 tumors was 0.055 (0.001-0.944) and in patients with N3 was 0.038 (0.011-0.062) ($P > 0.05$). Although patients with higher number of lymph node metastases had approximately 5-fold increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, this difference has not reached the statistically significance level ($P = 0.068$) (Table

1). Similarly, the fold change of *KLF5* expression in patients with different degree of lymph node metastasis were found to be different at a level of limited statistical significance ($P=0.052$). Patients with increased lymph node metastasis had *KLF5* overexpression when compared to patients with lower lymph node metastasis (Table1, Figure 2C). Due to only one of the patients had distant metastasis, statistical correlation between the *KLF5* expression and distant metastasis was overlooked. When the *KLF5* expression in normal gastric mucosa of patients with low grade G1 tumors was compared with those of high grade ones (G2+G3) [0.056 (0.001-0.152) vs 0.038 (0.002-0.944)] no significant difference was detected ($p>0.05$) (Table1, Figure 2D).

The relation between *H.pylori* infection and different clinicopathological parameters of patients were also analyzed. We have found that the tumors with lower invasion (T1+T2) had no *H.pylori* infection and the *H.pylori* positive samples were all in T3+T4 group ($\chi^2=5.340$; $P=0.021$). Similarly, resected tumors greater than 5 cm were found to be more frequently *H. pylori* infected, although the difference has not reached the statistically significance level ($\chi^2=3.759$; $P=0.052$) (Data not shown).

The relative *KLF5* expression in normal and tumor tissue, and fold change of *KLF5* expression did not show any association with *H.pylori* positivity ($P>0.05$), resected tumor size, and resection type (Table1, Figure 2E).

DISCUSSION

Despite recent advances in surgical techniques and chemotherapeutic regimens, GC still stands out among the cancer-related deaths worldwide [1]. Over the past years, research-based studies on GC have yielded significant knowledge about the molecular genetic mechanisms underlying this disease. Even, work on the reclassification of gastric tumors based on the molecular changes detected is in progress. In spite of these efforts, the factors related to the prognosis of the disease are still not fully understood [7]. In this study we determined that: *KLF5* is overexpressed in tumor tissues compared with normal gastric mucosa samples; although patients with higher number of lymph

node metastases had approximately 5-fold increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, the difference was not statistically significant. On the other hand; the relative *KLF5* expression in normal and tumor tissue did not show any association with *H.pylori* positivity.

A hallmark of most solid tumors, including GC, is chromosomal instability that results in gains and losses of genomic material. Among these, copy number variations are commonly reported in GC and these cause to gene expression changes. In our previous work, we have reported DNA copy number changes in 43 patients with gastric adenocarcinomas by using HR-CGH in Turkey. Our most prominent finding was gains of 13q with a minimally overlapping region 13q21-q32, since it has been correlated with an increased lymph node metastasis. In the current study, we have analyzed the expression of *KLF5* gene located at 13q21 region, as possible target for genomic amplification events in gastric cancer.

Up to date, a number of proteins have been identified belonging to the Kruppel-like factor family, which is effective in controlling epithelial homeostasis and carcinogenesis [10]. Kruppel like factors act as DNA-binding transcriptional regulators and participate in the cell proliferation and differentiation [11,12]. *KLF4* and *KLF5* genes are highly expressed in gastrointestinal epithelial tissue, including esophagus [13]. During embryological development, it was observed that *KLF5* is first expressed in primitive intestine at 10th day of development, and afterwards its expression moves towards to intestinal crypts. In the adults, *KLF5* is expressed especially at the base of the intestinal crypts, where active cell proliferation occurs [13, 14]. Accumulating evidence based on in vivo studies using the knockout and transgenic animals confirms an important role of *KLF5* in embryonic and tissue development via regulating cell proliferation, differentiation, and stemness [9].

The abnormal *KLF5* expression has been reported in different types of cancer. A growing body of evidence supports that *KLF5* is a critical cancer-related gene [15]. Its' inductive effect on cell proliferation and survival suggest that *KLF5* is an oncogene. On the other hand, some studies indicate that *KLF5*

might be a tumor suppressor. The promoting role of the *KLF5* on cell proliferation has been shown by in vitro cell culture experiments. Nandan et al. [16,17] have reported that *KLF5* prevents the contact inhibition and accelerates mitotic entry in H-Ras-transformed NIH 3T3 cells by transcriptionally activating cyclin B1 and Cdc2. In contrast, *KLF5* has been implicated to inhibit cell proliferation in several cancer cell lines in vitro. Yann et al. [18] have shown that *KLF5* transfected TE2 cells, derived from a patient with poorly differentiated esophageal squamous cancer, show increased proapoptotic BAX protein after UV irradiation and *KLF5* induces both DNA repair and apoptosis. Similarly, Chen et al. [19] reported that *KLF5* inhibits colony formation in the DU145 and 22Rv1 prostate cancer cell lines. Important role of *KLF5* in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases are well reviewed elsewhere [9].

Deng et al. [20] have reported that *KLF5* are frequently amplified in gastric cancer, however, lacking expression studies. Kwak et al. [21] have proposed that *KLF5* expression has been reduced in human gastric cancer, which may have been involved in tumor progression because *KLF5* expression rate has been high in early-stage gastric cancer and in a small amount of gastric cancer tissues as well as in gastric cancers without lymph node metastasis. Soon et al. [22] have analyzed the expression of *KLF5* in gastric cancer and its clinical correlation by immunohistochemical microarray technique. They reported that nuclear staining of the *KLF5* expression was significantly associated with a higher tumor grade, higher clinical stage, lymph node status, and 2-year survival, suggesting *KLF5* may play an oncogenetic role in gastric carcinogenesis. Similarly, we have found that *KLF5* is significantly overexpressed in gastric adenocarcinoma when compared to normal gastric mucosa, confirming our earlier HR-CGH results. Aforementioned, our previous findings indicates that gain of 13q21 is well correlated with increased lymph node metastasis. Although not reached to statistical significance level, our present study shows that increased *KLF5* expression is related with increased lymph node metastasis. These results may contribute to expand the role of *KLF5* in gastric tumor development and progression.

H. pylori is the strongest known risk factor for the development of gastric cancer. Noto et al. [23] have reported that *H. pylori* induces expression of *KLF5* in gastric epithelial cells in vitro and in vivo, and that the degree of *KLF5* expression correlated with the severity of premalignant lesions in human gastric carcinogenesis. Although we have found significant relationship between *H. pylori* infection and tumor invasion and tumor size, we could not find any significant effect of *H. pylori* on *KLF5* expression.

It is noteworthy that *KLF5* expression has only been studied in tumor tissues. However, as we have shown here, the adjacent normal gastric mucosa also shows appreciable *KLF5* expression. In addition, *KLF5* expression shows high inter-individual variability in both normal and tumoral tissues, and there is no cut off value of the *KLF5* mRNA level to distinguish normal mucosa from tumoral tissue. We suggest that analyzing the *KLF5* expression in only tumor tissues may be misleading, therefore, for each patient the fold-change of the *KLF5* expression relative to the corresponding normal mucosa tissue should be taken into account when interpreting the association of *KLF5* expression with any clinical variable. There are some limitations of this study that should be mentioned. First, sample size of the 35 patients was relatively small to detect the prognostic significance of the *KLF5*, despite the significantly increased expression in cancerous tissue. Second, we only measured here the *KLF5* expression at the mRNA level and not at the protein level. Further studies with larger sample sizes and additional clinical variables, including disease-free/overall survival rates, are warranted to understand the prognostic value of the *KLF5* in gastric carcinogenesis.

In conclusion we determined that; although *KLF5* is over-expressed in tumor tissues compared with normal gastric mucosa sample and even though patients with higher number of lymph node metastases had increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, the difference was not statistically significant. We also did not determine any association of *KLF5* expression with *H. pylori* positivity. In that aspect we suggest that: *KLF5* expression may have a diagnostic value but not a prognostic worth in patients with gastric cancer. Larger

studies are warranted to define the exact role of *KLF5* expression in gastric cancer.

Acknowledgement: The [DATA TYPE] data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

REFERENCES

- Globacan 2012, corp- author. Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> Accessed on 28th July, 2017.
- Stock, M, Otto, F. Gene Deregulation in Gastric Cancer. *Gene* 2005; 30: 1-19.
- Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastricbiomarkers: a globalreview. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 212.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Apmis* 1965; 64.1: 31-49.
- Zheng L, Wang L, Ajani J, Xie E. Molecular basis of gastric cancer development and progression. *Gastric Cancer*. 2004; 7: 61–77.
- Yasui W, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oue N. Molecular pathology of gastric cancer: research and practice. *Pathol Res Pract*. 2011; 207: 608–12.
- Lee J, Ou S. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer-time to move beyond HER2 inhibition. Part I: targeting receptor tyrosine kinase gene amplification. *Discovery medicine* 2013; 15.85: 333-341.
- Gümüs-Akay G, Unal AE, Elhan AH, et al. DNA copy number changes in gastric adenocarcinomas: high resolution-comparative genomic hybridization study in Turkey. *Arch Med Res*. 2009; 40(7):551-60.
- Dong JT, Chen C. Essentialrole of KLF5transcription factor in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases. *Cell Mol Life* 2009; 66(16): 2691-706.
- Ghaleb AM, Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Hisamuddin IM, Yang VW. Kru"ppel-like factors 4 and 5: the yin and yang regulators of cellular proliferation. *Cell Res* 2005; 15: 92–96.
- Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Kru"ppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996; 271: 20009–20017.
- Yang Y, Goldstein BG, Nakagawa H, Katz JP. Kru"ppel-like factor 5 activates MEK/ERK signaling via EGFR in primary squamous epithelial cells. *FASEB J* 2007; 21: 543–550.
- Conkright MD, Wani MA, Anderson KP, Lingrel JB. A gene encoding an intestinal-enriched member of the Kru"ppel-like factor family expressed in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 1263–1270.
- Ohnishi S, Laub F, Matsumoto N, et al. Developmental expression of the mouse gene coding for the Kru"ppel-like transcription factor KLF5. *Dev Dyn* 2000; 217: 421–429.
- Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: an overview of cancer stemness genes. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Apr;68(3):463-73
- Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Yang VW. Kru"ppel-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclin B1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett* 2005; 579: 4757–4762.
- Nandan MO, Yoon HS, Zhao W, Ouko LA, Chanchevalap S, Yang VW. Kruppel-like factor 5 mediates the transforming activity of oncogenic H-Ras. *Oncogene* 2004; 23: 3404–3413.
- Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, Katz JP. KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2005; 4(11): 1216-21.
- Chen C, Bhalala HV, Vessella RL, Dong JT. KLF5 is frequently deleted and down-regulated but rarely mutated in prostate cancer. *Prostate* 2003; 55: 81–88.
- Deng N1, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012; 61(5):673-84.
- Kwak MK, Lee HJ, Hur K, et al. Expression of Kruppel-like factor 5 in human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:163–167.
- Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, et al. Expression of Krüppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch*. 2011; 459(2):161-6.
- Noto JM1, Khizanishvili T, Chaturvedi R, et al. *Helicobacter pylori* promotes the expression of Krüppel-like factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54344.

Results of Local Recurrence in Patient with Breast Ductal Carcinoma In situ and Comparison with Low-Risk Groups in ECOG 5194 Study

Meme Duktal Karsinoma In Situ Tanılı Olgularda Lokal Rekürrens Sonuçları ve ECOG 5194 Çalışmasındaki Düşük Riskli Gruplar ile Karşılaştırılması

Özlem Özkaya Akagündüz¹, Didem İkiz¹, Burcu Akbelen², Senem Alanyalı¹, Ayfer Haydaroğlu¹, Arif Aras¹, Zeynep Özşaran¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 02.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.48039

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, duktal karsinoma in situ (DKİS) tanılı hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve adjuvan radyoterapi (RT) sonrası lokal yineleme sonuçları, prognostik faktörler araştırılmış ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E5194 çalışması ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: DKİS tanısı 96 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler (yaş, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grad, komedo nekroz varlığı, reseptör durumu) araştırılmış ve ECOG E5194 çalışmasına göre tanımlanmış olan düşük riskli gruplar, lokal kontrol açısından karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Hastalar ortanca 62 ay (8-139) ay takip edilmiştir. Hastalık yinelemesi 5 hastada gelişmiş: 2 (%2.1)'si invaziv meme karsinomu, 3'ü (%3.1) DKİS'dir. On yıllık lokal kontrol %89 olmuştur. Lokal hastalık yinelemesinde 50 yaşın altı, Östrojen (ER) reseptör negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.020, p=0.014, p=0.022). 50 yaş altı için alt grup analizi yapılmış: ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği lokal yinelemeyi arttıran faktörler olmuştur (sırasıyla p=0.024, p=0.046). ECOG çalışmasına göre düşük riskli grup olarak kabul edilen Grup 1 ve Grup 2 ve bu iki grup ile bu iki gruba dahil olmayanlar karşılaştırılmış; her iki karşılaştırmada fark saptanmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: DKİS'da lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler yaş ve hormon reseptör durumu olmuştur. ECOG çalışmasına göre tanımlanmış düşük riskli gruplarda adjuvan RT eklenmesinin 10 yılda mutlak olarak %10 katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: DKİS, Radyoterapi, Lokal kontrol, Prognostik faktörler

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, local recurrence rates and prognostic factors was investigated in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after breast conserving surgery (BCS) and adjuvant radiotherapy (RT) and compared with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E5194.

METHODS: Totally 96 patients were evaluated retrospectively. Prognostic factors that might influence local control (age, tumor size, surgical margins, nuclear grade, comedo necrosis, hormone receptor status) were investigated. The eligibility criteria of ECOG 5194 were stratified into two groups as in the original study and were compared for local control.

RESULTS: The median follow-up time was 62 ay (8-139) months. Local recurrence was observed in 5 patients who had 2 (%2.1) invasive carcinoma and 3 (%3.1) DCIS. Ten years local control rate was 89%. In the recurrence of local disease, the age of 50 years, estrogen (ER) receptor negativity, c-erb-B2 positivity was found to be significant (respectively p=0.020, p=0.014, p=0.022). According to the ECOG study, Group 1 and Group 2, which are considered to be low risk groups, and these two groups were compared with those who were not included in these two groups; there was no difference in both comparisons (p> 0.05).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Prognostic factors affecting local control in DCIS have been age and hormone receptor status. When 10-year results were compared with the ECOG 5194, adjuvant RT produced an absolute difference of 10% in low-intermediate and high grade in local control.

Keywords: DCIS, Radiotherapy, Local control, Prognostic factor

GİRİŞ

Meme kanserinin non-invaziv formu olan duktal karsinoma in situ (DKİS) (1) meme kanserinin yaklaşık %30'unu oluşturur (2). DKİS'de tedavi, mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve adjuvan radyoterapi (RT) olup; tedavide amaç, iyi bir meme kozmetiği ile birlikte in situ ve invaziv meme kanseri riskini azaltmaktır (3). Bu nedenle günümüzde meme koruyucu tedavi DKİS'da kabul görmüş tedavi yöntemidir (4,5). Lokal rekürrens için, DKİS'nin histopatolojik ve klinik karakteri ile ilgili yüksek grad, tümör boyutu, cerrahi sınır yakınlığı, komedo nekroz varlığı, hastanın yaşının <50 olması gibi birçok prognostik faktör ortaya konulmuş olsa da (6), DKİS heterojen bir hastalıktır ve hiçbirinin aynı şekilde seyretmesi beklenmez (7). Birçok randomize çalışmada meme koruyucu cerrahi (MKC)'ye RT eklenmesinin ipsilateral memede in situ veya invaziv tümör rekürrens gelişmesini yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiş (8-11) olsa da, hastalık yinelenmesini öngörece bir konsensus oluşturulmamıştır (7).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)'un ECOG-ACRIN E5194 çalışması DKİS tanıli hastalarda RT'nin gerekli olmadığı düşük risk grubunu araştırmak için yapılmış, çok merkezli, prospektif, tek kollu bir çalışmadır. Düşük-orta grad (LIG) ve yüksek grad (HG)'li olup 'düşük riskli' olarak tanımlanmış olan 2 DKİS grubu, adjuvan RT yapılmadan izlenmiş, 12 yıllık lokal yineme sonuçları sırasıyla %14.4, %24.6 olarak bulunmuştur (12).

Çalışmamızda, DKİS tanıli hastalarda meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT sonrası lokal yineme sonuçları, prognostik faktörler araştırılmış ve ECOG 5194 çalışmasına göre tanımlanmış olan 'düşük riskli gruplar'ın bu çalışmada adjuvan RT eklenmesi ile sonuçları özgün çalışma ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM:

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda DKİS tanısı ile Ocak 2000-Aralık 2014 arasında RT uygulanan 96 olgu

geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Mikroinvaziv ve invaziv tümörler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta özellikleri, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grad, komedo nekroz varlığı, reseptör durumu ve tedavi şekli hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tümör histopatolojilerinin değerlendirilmesi, meme patolojisi konusunda deneyimli patologlar tarafından yapılmıştır.

Tüm memeye yönelik adjuvan RT, günlük fraksiyonu 2 Gy'den total 50 Gy uygulanmış, ancak yüksek riskli olgularda (cerrahi sınır yakınlığı / pozitifliği ve 40 yaş altı olanlar) total doz, tümör yatağına boost ile 60-66 Gy'e yükseltilmiştir. RT planlamasında doz homojenitesini sağlamak için dinamik wedge, field-in-field tekniği kullanılmış, IMRT yapılan hastalarda forward tedavi tekniği uygulanmıştır.

ECOG E5194 çalışmasına göre düşük risk grubu 2 şekilde tanımlanmış; Grup 1: cerrahi sınır > 3mm, düşük-orta grad DKİS, tümör ≤ 2.5cm, Grup 2: cerrahi sınır > 3mm, yüksek grad DKİS, ≤1cm tümör boyutu olan hastalardır.

Olgular ilk 5 yıl 6 ay'da bir, sonrasında yılda 1 takip ile devam edilmiş, ulaşılabilen takipsiz hastaların klinik ve radyolojik ipsilateral ve kontralateral memede in situ veya invaziv kanser açısından değerlendirmesi yapılmış, ulaşılabilen hastalarda son değerlendirme kaydedilmiştir. Çalışmada tedavi başlangıcından yineme tarihi veya son kontrole kadar geçen süre lokal kontrol süresi olarak değerlendirilmiştir. İstatistik analizi için Predictive Analytic Software (PASW) Version 18.0.A kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Lokal kontrol süresi ve oranları Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi ile hesaplanmıştır. Lokal kontrole etki eden faktörlerin tek değişkenli analizi (hasta yaşı, nükleer grad, komedo nekroz durumu, cerrahi sınır, tümör boyutu, hormon reseptörleri ve ECOG çalışmasına göre Grup 1 ve Grup 2) için karşılaştırma Pearson Chi Square testi ile yapılmış, beklenen sayıların 5'den küçük olması (expected frequencies) durumunda Fisher's Exact testi uygulanmış ve risk faktörlerinin ipsilateral meme nüksü için odds oranı crosstabulation ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta, tümör ve tedavi özellikleri:

Olguların ortalama yaşı 50 ve %48'i premenapozaldır. Hastaların histopatolojik incelemesinde %38 olguda yüksek grad mevcut olup, komedo nekroz saptanmayan olgular çoğunluktadır (%67). Olguların %34'ünde tümör boyutu 10 mm üzerindedir ve %42'sinde

cerrahi sınır 5mm'nin altındadır. Reseptör durumu değerlendirildiğinde ER pozitifliği %67, c-erb-B2 reseptörü pozitifliği %37 olguda izlenmiştir. Olguların %81'i tamoksifen kullanmıştır. ECOG E5194 kriterlerine 55 hasta uygun bulunmuştur: Grup 1'de hastaların %42'si, Grup 2'de %13'ü yer almıştır. Ayrıntılı bilgi tablo 1'dedir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

		Hasta (n)	Yüzde (%)
Takip süresi (ortalama-ay)	62 (8-139)		
Yaş (ortalama-yıl)	50 (24-75)	96	100
Menapoz durumu	Pre-perimenapozal	46	48
	Postmenapozal	49	51
	Bilinmeyen	1	1
Nükleer grad	I	26	27
	II	34	35
	III	36	38
	Bilinmeyen	1	1
Cerrahi sınır	<1mm	10	11
	1-4,9mm	29	31
	5-9,9mm	21	22
	≥10mm	32	33
	Bilinmeyen	3	3
Tümör boyutu	≤5mm	37	39
	6-10mm	26	27
	>10mm	33	34
ECOG 5194	Grup 1	42	42,5
	Grup 2	13	13
	Diğer	41	44,5
Östrojen reseptörü	Pozitif	64	65
	Negatif	22	23
	Bilinmeyen	10	11
Progesteron reseptörü	Pozitif	58	60
	Negatif	28	30
	Bilinmeyen	10	10
C-erb-B2 reseptörü	Pozitif	35	36,5
	Negatif	38	39,5
	Bilinmeyen	23	20

Tablo 2. Lokal yineleme gelişen hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri

* Grup 1 ve 2'de yer almayanlar

Hasta	Yaş	Menapoz	Nekroz tipi	Nükleer grad	Cerrahi sınır (mm)	Tümör çapı (mm)	ER	Cerb-B2	Grup	RT dozu	Yineleme histopatolojisi	Yineleme süresi (ay)
1	35	pre	Non-komodo	3	4	17	-	+	*	60 Gy	DKIS	60
2	48	pre	Komodo	3	10	3	-	+	2	50 Gy	DKIS	6
3	46	post	Komodo	3	1	29	+	+	*	66 Gy	DKIS	77
4	43	pre	Non-komodo	2	2	10	-	+	*	60 Gy	İnvaziv karsinom	97
5	49	pre	Komodo	3	1	26	-	+	*	60 Gy	İnvaziv karsinom	22

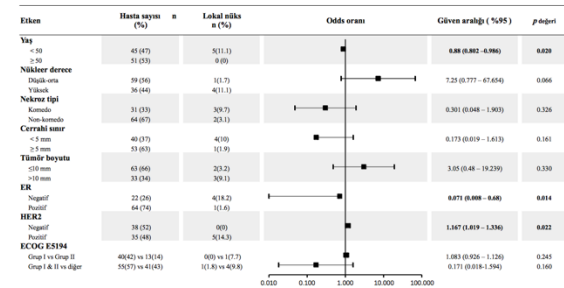
Tedavi sonuçları ve prognostik faktörler:

MKC sonrası adjuvan RT uygulanan DKİS tanılı hastalar, ortalama 62 (8-139) ay takip edilmiştir. Lokal yineleme ortalama 62 ay (6-97 ay) sonra: 2 (%2.1)'sinde meme karsinomu, 3 (%3.1)'ünde DKİS şeklinde olup toplam 5 (%5.2) hastada gelişmiştir. Beş ve 10 yıllık lokal kontrol sırasıyla %95.9 ve %89.5 olmuştur.

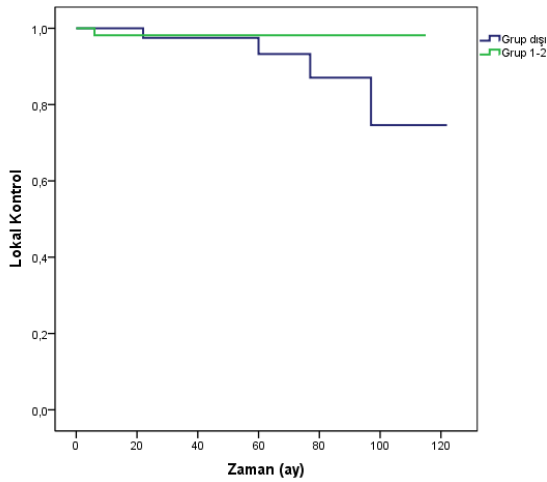
Lokal hastalık yinelemesini etkileyen faktörler açısından değerlendirildiğinde, yaşın 50'nin altında olması, ER negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği meme yineleme riski açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla odds= 0.88 %95 GA (Güven Aralığı) 0.802-0.986, $p=0.020$, odds=0.71 %95 GA 0.008-0.68, $p=0.014$; odds=1.167 %95 GA 1.019-1.336, $p=0.022$) (Resim 1). Yüksek nükleer grad'lı olgularda yineleme riskinde artma eğilimi olmakla birlikte fark gösterilememiştir ($p=0.066$). Nekroz tipi, cerrahi sınır yakınlığı, tümör çapının 1 cm üzerinde olması lokal yineleme açısından anlamlı bulunmamıştır. ECOG çalışmasına göre düşük riskli grup olarak kabul edilen Grup 1 ve Grup 2 ve bu iki grup ile bu iki gruba dahil olmayanlar karşılaştırılmış; her iki karşılaştırmada fark saptanmamıştır ($p>0.05$), Grade 3 olup ECOG Grup 2 'ye dahil olanlar ile grup dışı kalanlar karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.69$) (Sırasıyla Resim 2 ve 3'de gösterilmiştir).

Tüm lokal yinelemelerin 50 yaş altı kadınlarda olması nedeniyle bir alt grup analizi

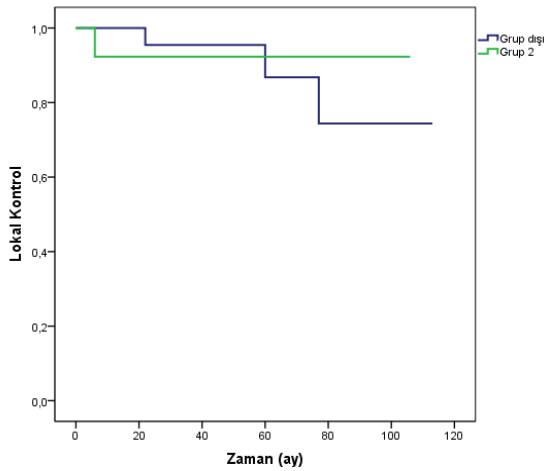
yapılmış ve buna göre; ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği yineleme riski açısından anlamlı bulunmuştur (sırasıyla odds=0.78 %95 GA 0.008-0.786, $p=0.024$, odds=1.357 %95 GA 1.037-1.776, $p=0.046$). Nükleer grad'ı yüksek olan olgularda lokal yineleme riski artma eğiliminde olmakla birlikte anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.060$) (Resim 4).



Resim 1. DKİS için klinik ve histopatolojik özelliklerin lokal yinelemede prognostik açıdan karşılaştırma Pearson Chi Square testi ile yapılmış ve risk faktörlerinin ipsilateral meme yinelemesi için odds oranı crosstabulation ile belirlenmiştir.



Resim 2. ECOG Grup 1-2 ile hiçbir gruba dahil olmayan olguların lokal kontrol karşılaştırması. (5 yıllık lokal kontrol oranı Grup 1-2 ve gruba dahil olmayanlar için sırasıyla %98 vs. % 93,3; 7 yıllık lokal kontrol oranı %98 vs. %87 p=0.124)



Resim 3. Grade 3 olup ECOG Grup 2 'ye dahil olanlar ile grup dışı kalan olguların lokal kontrol karşılaştırması. (5 yıllık lokal kontrol oranı Grup 2 ve gruba dahil olmayanlar için sırasıyla %92,3 vs.% 86,8; 7 yıllık lokal kontrol oranı %92,3 vs. %74,4 p=0.69)

ECOG E5194 çalışmasında tanımlanan düşük riskli gruplarda adjuvan RT sonrası takipte Grup 1'de lokal yineleme gözlenmezken, Grup 2'de 1 (%7.7) olguda lokal yineleme gelişmiştir; diğer 4 hastadaki yineleme, ECOG risk gruplarına dahil olmayan olgularda izlenmiştir. Grup 1'de lokal yineleme gelişmemekle birlikte, 10 yıllık lokal yineleme Grup 2' de %7.7 bulunmuştur. ECOG E5194

çalışmasında ise aynı sonuçlar Grup 1'de 12 yıl için %14.4, Grup 2'de %24.6 olmuştur. Adjuvan RT'nin uygulanmadığı ECOG E5194 çalışması ile adjuvan RT'nin uygulandığı Ege Üniversitesi ve Motwani (13) çalışmalarının karşılaştırmaları tablo 3'de yer verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, DKİS nedeniyle adjuvan RT uygulanmış hastalarda lokal kontrol sonuçları ve lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler araştırılmıştır. DKİS tanılı 96 hasta medyan 50 ay takip edilmiş ve sırasıyla 5 ve 10 yıllık lokal yineleme oranı %4 ve %10.5 bulunmuştur. DKİS'da MKC sonrası RT'nin rolü hala tartışmalıdır. Dört büyük prospektif randomize klinik çalışmanın (NSABP B-17, EORTC 10853, SWE-DCIS, UK/ANZ) değerlendirildiği meta-analizde; adjuvan RT'nin ipsilateral memede invaziv kanser ve karsinoma in-situ olaylarını %60 azalttığını bildirilmiştir. Bu 4 prospektif randomize çalışmada RT ve gözlem kollarında tüm risk grubundaki hastalar yer aldığı için RT'nin gerekli olmayacağı bir alt-grup varlığını tanımlayamamış ancak lokal yineleme riskinin daha yüksek olduğu özellikle genç hastalarda, yüksek grad'lı tümörlerde ve pozitif cerrahi sınırda adjuvan RT'nin rolünün önemli olduğu vurgulanmıştır (14). EORTC 10853 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında adjuvan RT eklenmesi ile lokal yineleme oranları %26'lardan %15'lere düşmüştür (10). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group'un meta-analizinde 10 yılda RT'nin ipsilateral meme de insitu veya invaziv kanser gelişmesinde mutlak riski %15.2 azalttığını bildirilmiştir (15).

Lokal yinelemeyi etkileyen olumsuz faktörler çalışmamızda, yaşın 50'nin altında olması, ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği bulunmuştur. Tüm lokal yinelemelerin 50 yaş altı kadınlarda gelişmesi nedeniyle, 50 yaş altı için alt grup analizi yapılmış; c-erb-B2 reseptör pozitifliği, ER negatifliğinin önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Tümör çapının 1cm üzerinde olması, cerrahi sınırın 5 mm'den yakın olması, komedo nekroz varlığı ise lokal yinelemeyi etkileyen faktörler açısından anlamlı bulunmamıştır. Ontario DKİS Cohort çalışmasında meme koruyucu cerrahinin yeterli olabileceği düşük riskli grubun araştırıldığı çalışmada (16) negatif cerrahi sınırlı yalnızca

meme koruyucu cerrahi yapılan 571 hastada lokal yineleme için prediktif faktörlerin multifokal tümör varlığı, tümör boyutunun 1cm üzerinde olması, 50 yaş altı, solid histopatoloji, komedo nekroz varlığı, yüksek grad olarak gösterilmiştir. Bu prognostik faktörlerle birlikte gen profil analizi geliştirilerek meme koruyucu cerrahi sonrası lokal yinelemeyi öngörecektir. Diğer bir prognostik skorlama çalışmasında ise, SEER verilerinden elde edilmiş 32,144 RT uygulanan ve uygulanmayan hastanın değerlendirildiği çalışmada adjuvan RT'nin katkısı araştırılmış; yüksek nükleer grad, genç hasta, büyük tümör boyutunda RT'nin yalnızca lokal kontrolde değil aynı zamanda sağkalımda da avantaj sağladığı gösterilmiş ve doğrulaması yapılmış olan prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir (17).

DKİS'de her ne kadar adjuvan RT ile hastaların yaklaşık yarısında yineleyen hastalık önlenilse de radyoterapinin en fazla yarar sağladığı grubun tanımlanması ile ilgili belirsizlikler devam etmekte, düşük ve yüksek riskli hastalıkta RT'nin fayda ve zarar dengesi oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (14). DKİS tanısı almış bir kısım hastada adjuvan RT'nin fazla tedavi edici olduğu görüşü de mevcuttur (18). RT'nin gerekli olmayacağı klinik ve patolojik olarak olumlu hasta grubunu tanımlamak için yapılmış tek kollu non-randomize prospektif çalışma olan ECOG-ACRIN E5194'da (12) düşük riskli 2 alt grup tanımlanmış: en az 3mm cerrahi sınırı olan, 1cm ve altında tümör boyutlu, yüksek grad'lı grupta 12 yıllık ipsilateral meme yineleme oranları %24,6 bulunmuştur. Bu grup'ta adjuvan RT'nin gerekli olduğu düşünülmüştür. Grup 1 'de düşük ve orta grad'lı, 2,5 cm ve altında tümör boyutlu, cerrahi sınır 3mm ve üzeri olan hastalar değerlendirilmiş, 12 yıllık sonuçlarında ipsilateral yineleme %14,4 bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli dezavantajının bu olumlu gruplar için RT kolunun olmaması nedeniyle sonuçların karşılaştırılamamasıdır. Çalışmamızda da ECOG çalışmasındaki Grup 1 ve 2'deki hasta özellikleri tanımlanmış ve adjuvan RT sonrası lokal kontrol sonuçları bildirilmiştir. Grup 2'de 1 hastada lokal yineleme gelişmiştir. ECOG çalışmasındaki riskler tanımlanıp adjuvan RT uygulanmış olan Montwani'nin retrospektif çalışmasında (13) 7 yıllık lokal yineleme oranları Grup 1 için %4,4, Grup 2 için %2.0 saptanmıştır. DKİS'de düşük

risk olarak tanımlanmış olan grup için RT ve gözlem kolunun karşılaştırıldığı ilk prospektif randomize çalışma olan RTOG 9804'da düşük-orta grad, 2.5cm altında tümör boyutu ve 3mm ve altı cerrahi sınırlı 636 hasta değerlendirilmiştir. Yedi yıllık sonuçlarda RT kolunda %0,9, gözlem kolunda %6.7 lokal yineleme gelişmiştir ($p < 0.001$). Düşük riskli olarak tanımlanmış olan bu grup için, gözlem kolu her ne kadar lokal yineleme açısından anlamlı yüksek bulunsun da bu çalışma yalnızca lumpektominin yeterli olabileceği konusunda yol gösterici olmuştur. Ancak ECOG çalışmasındaki 12 yıllık sonuçları ile karşılaştırıldığında düşük-orta grad grubunda lokal yinelemelerin geç dönemde olduğu ve uzun dönem sonuçlarının daha belirleyici olacağı vurgulanmıştır (19).

Sonuç olarak, prospektif randomize çalışmalar DKİS'de adjuvan RT'nin ipsilateral meme yinelemelerini %60 azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda 10 yıllık lokal kontrol oranı %89'dur. Lokal kontrolü etkileyen önemli prognostik faktörlerden biri, yaş olmuştur. Elli yaş altı kadınlar değerlendirildiğinde ER negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği lokal yinelemeyi olumsuz etkileyen faktörler olarak değerlendirilmiştir. ECOG 5194 çalışması ile 7 yıllık sonuçlar karşılaştırıldığında adjuvan RT lokal kontrol sağlama açısından düşük-orta grad'da %10.5, yüksek grad'da %10.3 mutlak fark oluşturmuştur. İyi tanımlanmış düşük riskli hasta gruplarını belirleyip adjuvan RT'nin uygulanmayacağı popülasyon için çalışmalar devam etmektedir (20-22). Ancak DKİS'in doğasının oldukça heterojen olduğunu göz önünde bulundurursak RT'nin gerekmeyeceği hastaları belirleyebilmek için klinik ve patolojik özelliklerin yanında moleküler belirteçler daha çok önem kazanacaktır.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 2000;94:1546-1554.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2009;59:225-249.
3. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI. The consensus conference on the

- treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2000;31:131–139.
4. Arnesson LG, Olsen K. Linköping experience. In: Silverstein MJ, editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast (section VII: Excision only)*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997 p. 373–377.
 5. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, et al. Carcinoma in situ of the female breast: 10-year follow-up results of a prospective nation-wide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:197–210.
 6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG]. Overview of the randomized trial of radiotherapy in duct carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* 2010;41:162–77.
 7. Bleicher RJ. Duct carcinoma in situ. *Surg Clin N Am* 2013;93:393–410.
 8. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher E.R, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400–418.
 9. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy, N. Bijker, P. Meijnen et al., Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853-A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group, *J Clin Oncol* 2006;24:3381–3387.
 10. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247–1252.
 11. Houghton J. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial, *Lancet* 2003;362:95–102.
 12. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3938–44.
 13. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal Carcinoma In Situ Treated With Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy: A Comparison With ECOG Study 5194. *Cancer* 2011;117:1156–1162.
 14. Fortunato L, Poccia I, de Paula U, Santini E. Ductal Carcinoma In Situ: What Can We Learn from Clinical Trials? *Int J Surg Oncol* 2012;2012:296829.
 15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monographs* 2010;41:162–177.
 16. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:389–98.
 17. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190–1196.
 18. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, Powell S, Taghian A. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey. *Cancer* 2004;101:1958–1967.
 19. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709–715.
 20. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02926911. Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy (COMET) trial for low risk DCIS (COMET); 2016 Sep 19. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
 21. Francis A, Fallowfield L, Rea D. The LORIS trial: addressing overtreatment of ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol* 2015;27:6–8.
 22. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497–510.

The comparison of oxaliplatin or irinotecan rechallenge treatment with regorafenib in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer

Metastatik kolorektal kanserin üçüncü basamak tedavisinde oksaliplatin veya irinotekan rechallenge tedavi ile regorafenib karşılaştırması

Yakup Ergün, Öznur Bal, Mutlu Doğan, Gökhan Uçar, Merve Dirikoç, Yusuf Açıkgöz, Doğan Uncu
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:05.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.83703

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada iki basamak standart tedavi almış metastatik kolorektal kanser (mKRK) tanılı hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerin yeniden verildiği (rechallenge) hastalar ile regorafenib alan hastaların gerçek yaşam verilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010 ve Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde mKRK tanısıyla takip edilen 427 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilip, iki basamak standart kemoterapi sonrası progresyon nedeniyle rechallenge kemoterapi (n: 40) veya regorafenib (n: 21) alan 61 hasta çalışmaya alındı.

BULGULAR: Medyan takip süresi 7.1 aydı (aralık; 2.2–41.6). Hiçbir hastamızda tam yanıt gözlenmez iken parsiyel yanıt rechallenge grubunda %17, regorafenib grubunda ise %5 olarak bulundu (p=0.2). Rechallenge grubunda ortalama genel sağkalım (GSK) 9.6 ay (%95 CI 7.3–13.3) iken regorafenib grubunda 7 ay (1.9–17) olup istatistiksel olarak fark yoktu (Hazard oranı [HR]: 1.05; %95 Güven aralığı [GA] 0.5–2.1, p=0.9). Ortanca progresyonsuz sağkalım da (PSK) her iki grupta benzerdi (sırasıyla; 4.7 ay ve 3.1 ay, HR: 1.45; 95% GA 0.82–2.5, p=0.1). Rechallenge grubundaki hastalar önceki tedavilerinde tedavisiz süre (TS) <6 ay ve ≥6 ay olarak ayrıldığında TS ≥6 ay olan grupta ortalama PSK (sırasıyla 6.7 ay ve 4 ay, p=0.4) ve GSK (10.3 ve 7.1 ay, p=0.1) numerik olarak daha iyi olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımıza göre rechallenge tedavi ile regorafenib benzer etkinliktedir. Bu verilere dayanarak kötü prognozlu olan bu hasta grubunda rechallenge tedavi üçüncü basamakta alternatif bir tedavi seçeneği veya önerilen tedaviler ile progrese olan hastalarda sonraki basamaklarda tercih edilebilecek bir rejim olabilir. Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu konuda çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: metastatik kolorektal kanser, üçüncü basamak tedavi, regorafenib, rechallenge, oksaliplatin, irinotekan

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to compare the results of regorafenib with those of oxaliplatin or irinotecan based rechallenge therapy as the third-line treatments for metastatic colorectal cancer (mCRC). **METHODS:** Between January 2010 and December 2017, data of 427 mCRC patients were evaluated retrospectively. Sixty one mCRC patients who received regorafenib (n: 21) or rechallenge therapy (n: 40) as third-line setting were included.

RESULTS: Median follow-up was 7.1 months (range; 2.2–41.6). While no complete response was observed in any of our patients, the partial response was 17% in the rechallenge group and 5% in the regorafenib group (p=0.2). In the Rechallenge group, the median OS was 9.6 months (95% CI 7.3–13.3), while in the regorafenib group 7 months (1.9–17) there was no statistically significant difference (HR: 1.05; 95% CI 0.5–2.1, p=0.9). Median progression-free survival (PFS) was similar in both groups (4.7 and 3.1 months, HR: 1.45; 95% CI 0.82–2.5, p=0.1). Although median PFS (6.7 months and 4 months, p = 0.4) and OS (10.3 and 7.1 months, p = 0.1) were numerically better in treatment free-interval (TFI) ≥6 months group, this difference was not statistically significant.

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to our findings, regorafenib with rechallenge treatment is similar activity. Based on these data, rechallenge therapy in this patient group with poor prognosis may be an alternative treatment option in the third step or a regimen that can be preferred in the next steps in the patients who are scheduled with the recommended treatments. However, due to the small number of our patients and the retrospective nature of our study, prospective randomized trials with large number of patients are needed in this area.

Keywords: metastatic colorectal cancer, third line treatments, regorafenib, rechallenge, oxaliplatin, irinotecan

GİRİŞ

Son yirmi yıla kadar tek ajan 5-fluorourasil (5-FU) ile metastatik kolorektal kanserde (mKRK) ortalama genel sağkalım (GSK) 12 ay civarındaydı. Son yirmi yılda onaylanan diğer kemoterapötik ve hedefe yönelik biyolojik ajanlar ile günümüzde ortalama GSK 3 yıla yaklaşmıştır (1). Günümüzde mKRK'in standart tedavisinde fluroprimidinler (5-FU, kapesitabin), irinotekan ve oksaliplatin olmak üzere üç ana kemoterapötik ajan ile anti vasküler büyüme faktörü (Anti-VEGF) ve anti epidermal büyüme faktörü reseptörü (Anti-EGFR) olmak üzere iki hedefe yönelik biyolojik ajan grubu kullanılmaktadır (2-3). Bu ajanların kombinasyonları 2004 yılından beri genellikle sıralı olarak kullanılmaktadır. FOLFOX (folinik asit (FA), 5-FU ve oksaliplatin) veya CAPOX (Kapesitabin ve oksaliplatin) ile tedaviye başlayanlarda ikinci basamakta FOLFIRI (FA, 5-FU ve irinotekan) verilir veya bu sıranın tersi uygulanır (4).

İki basamak standart tedaviden sonra tek başına destek tedavisi ile ortalama GSK 4-6 ay civarındadır (5-6). Bu kötü prognoz nedeniyle iki basamak standart tedavi sonrasında progrese olan hastalarda tedavi arayışları devam etmektedir. Bu hasta grubunda önerilen regorafenib, trifluridin/tipiracil (TAS-102) gibi tedavi seçenekleri ile ortalama GSK 7-8 ay civarındadır (7-9). Regorafenib; oral olarak kullanılan, tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alan birçok reseptör tirozin kinazın (VEGF, FGF, PDGF, BRAF, KIT, RET) küçük molekülli inhibitörüdür (10). mKRK'de regorafenibin etkinliği CORRECT (7) ve CONCUR (8) çalışmaları ile gösterildikten sonra standart tedaviyi tamamlayan hastalarda regorafenib yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Rechallenge tedavi; tümörün dirençli olduğu bilinen tedavi rejiminin araya giren en az bir basamak tedaviden sonra tekrar verilmesi olarak tanımlanabilir. İki basamak tedaviden sonra progrese olan hastalarda sınırlı sayıdaki mevcut ajandan dolayı daha önce almış olduğu standart tedavilerin yeniden verilmesi bir seçenek olabilir. OPTIMOX (11) ve RE-OPEN (12) çalışmalarında oksaliplatinin yeniden kullanılmasıyla klinik fayda sağlanabileceği gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla kemorefrakter mKRK'de hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerle rechallenge tedavi ve regorafenibi karşılaştıran çalışma yoktur. Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma olan retrospektif analizimizde; iki basamak standart kemoterapi almış kemorefrakter mKRK'li hastalarda FOLFOX +/- biyolojik ajan veya FOLFIRI +/- biyolojik ajan ile rechallenge tedavi uygulanan hastalar ile regorafenib alan hastaların gerçek yaşam verilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Ocak 2010 ve Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde mKRK tanısıyla takip edilen 427 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Metastatik evrede iki basamak standart kemoterapi rejimi sonrası progresyon nedeniyle üçüncü basamakta oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerle rechallenge tedavi ile regorafenib alan hastalar çalışmaya alındı. Dahil etme kriterleri; 18 yaş ve üstü, histolojik olarak kanıtlanmış kolorektal karsinomu olması, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumunun en fazla 2 olması, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre ölçülebilir metastatik hastalık olması, daha önce metastatik evrede 5-FU, oksaliplatin ve irinotekan almış olmak ve yeterli karaciğer, kemik iliği ve böbrek fonksiyonuna sahip olmak. Dahil edilme kriterlerini karşılamayanlara ek olarak beyin metastazı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, vücut kitle indeksi (VKİ), KRAS mutasyon durumu, tümör lokalizasyonu, metastatik hastalık süreleri, metastatik bölge sayısı, metastatik bölge lokalizasyonu, daha önce cerrahi yapıp yapılmadığı ve adjuvan tedavi alıp almadıkları kayıt edildi. Toksisite verileri yetersiz olduğundan toksisite analizi yapılamadı.

Prosedür

Rechallenge grubundaki hastalardan FOLFOX rejimini alan hastalara FA 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus ve 2400 mg/m² 5-FU 46 saat infüzyonu ile Oksaliplatin 85 mg/m², kombinasyonu iki haftada bir verildi (13).

FOLFIRI rejimini alan hastalarda ise irinotekan 180 mg/m² dozunda olup, 5-FU ve FA doz ve uygulama şeması FOLFOX ile benzerdi (2). Bevasizumab 5mg/kg, setüksimab 500 mg/m² ve panitumumab 6 mg/kg dozunda 2 haftada bir kemoterapi rejimleriyle kombine edilerek uygulandı. Regorafenib alan hastalarda ise doz 120 mg veya 160 mg/gün olarak başlanmış ve her 28 günlük döngünün 1-21. günleri arasında, tolerabiliteye göre minimum 80 mg–maksimum 160 mg arasında titre edilerek kullanılmıştır.

Rechallenge grubundaki hastalar daha önceki kullanım sonrası tedavisiz süre (TS) bakımından da alt gruplara ayrılıp ayrı bir analiz yapıldı. Cut-off olarak, bu konuda yapılmış olan en büyük havuz-analizinde 6 ay sınırı kullanıldığından biz de analizimizde kesme değeri olarak 6 ay kullandık (11). Tüm hastalara ilk siklusta 2 haftada bir olmak üzere daha sonra ise her siklusun ilk gününde fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı.

Tümör cevabı, RECIST v1.1 kriterlerine göre her 12 haftada bir bilgisayarlı tomografi veya PET/BT (pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirildi.

Prognostik faktör analizi

Daha önce yapılmış olan çalışmalardan yola çıkarak GSK'a etkisi olabilecek 13 değişken seçildi. Değişkenler iki kategoriye ayrıldı; yaş (<65 veya ≥65 yıl), cinsiyet (erkek veya kadın), BMI (<25 kg/m² veya ≥25 kg/m²), tümör lokalizasyonu (sağ veya sol, rektum veya kolon), histolojik alt tip (adenokarsinom veya müsinöz karsinom), KRAS mutasyon durumu (mutant veya wild), metastatik bölge sayısı (1 veya ≥2), karaciğer metastazı (var veya yok), akciğer metastazı (var veya yok), periton metastazı (var veya yok), metastatik hastalık süresi (<18 ay veya ≥18 ay), adjuvan tedavi alma durumu (evet veya hayır).

İstatistiksel analiz

Analizi yapılan tedavileri aldıkları gün ile ölüme veya son vizite kadar geçen süre GSK, hastalık progresyonu veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak hesaplandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için

SPSS 22.0 programı kullanıldı. İki grup arasındaki özelliklerin farklılıkları Pearson ki-kare veya Fisher's exact testi ile analiz edildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Sağkalım süreleri %95 güven aralığında (GA) belirlenmiştir. Çoklu değişkenli analizler için Cox regresyon testi kullanıldı. p <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 61 hasta dahil edildi. Rechallenge grubunda 40 hasta (erkek %58, kadın %42), regorafenib grubunda 21 hasta (erkek %76, kadın %24) vardı. Ortanca yaş her iki çalışma kolunda da 56 yıldır (aralık; 30–74). Metastatik hastalık süresi rechallenge grubunda daha fazlaydı (21.7 ay ve 14.1 ay, p=0.002). Rechallenge grubundaki hastaların tamamına yakınında senkron metastaz var iken regorafenib grubunda bu oran daha düşüktü (sırasıyla; %93 ve %67, p=0.01). Adjuvan tedavi alma oranı regorafenib kolunda daha fazlaydı (%5'e karşı %29, p=0.01). Hastaların tümü önceki iki basamakta 5-FU, oksaliplatin ve irinotekan almıştı. Rechallenge grubundaki hastaların %58'i, regorafenib kolundaki hastaların ise %81'i Anti-VEGF tedavi almıştı. Bu oran Anti-EGFR tedavi için sırasıyla %30 ve %38 idi. Bazal hasta özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Ortanca 7.1 (2.2–41.6) takip süresinde, rechallenge grubundaki hastalarda ortanca tedavi süresi 3.8 ay, regorafenib grubunda 2.9 aydır. Rechallenge grubunda yedi hasta FOLFOX, on dört hasta FOLFOX+bevasizumab, dört hasta FOLFOX+setüksimab, iki hasta FOLFOX+panitumumab, on hasta FOLFIRI+setüksimab, iki hasta FOLFIRI+panitumumab ve bir hasta FOLFIRI+bevasizumab almıştı. Regorafenib grubundaki on beş hasta (%71) 120 mg/gün, altı hasta (%29) 160 mg/gün olarak tedaviye başladı, hastaların son aldıkları doza bakıldığında on üç hasta 120 mg/gün, dört hasta 160 mg/gün dört hasta ise 80 mg/gün almışlardır.

Hiçbir hastamızda tam yanıt (TY) gözlenmez iken rechallenge grubunda kısmi yanıt (KY) oranı %17, regorafenib kolunda ise %5 idi (p=0.2). Tümör yanıt oranları Tablo 2'de verilmiştir. Ortanca GSK tüm hastalarda

9.6 aydı (%95 GA 5.8–13.3). Rechallenge grubunda ortalama GSK 9.6 ay (7.3–13.3) iken regorafenib grubunda 7 ay (1.9–17) olup 2.6 aylık fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Hazard Oranı (HR): 1.05; %95 GA 0.5–2.1, $p=0.9$) (Şekil 1). Ortanca PSK açısından da her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla; 4.7 ay vs 3.1 ay, HR: 1.45; %95 GA 0.82–2.5, $p=0.1$) (Şekil 2).

Rechallenge grubundaki hastaları daha önce bu rejim sonrası TS bakımından <6 ay ve ≥ 6 ay diye ayırdığımızda ise; yirmi üç hastada TS 6 ayın altında, on yedi hastada ise TS 6 aydan fazlaydı. TS <6 ay olan hastalarda bu rejimin tekrar denenmesinin sebebi çoğu hastanın (%80) ilk kullanımlarında biyolojik ajan almamalarıdır. Üçüncü basamakta fazla seçenek olmamasından dolayı hedefe yönelik biyolojik ajan ile kombine halde tekrar bu rejimler denenmiştir. TS ≥ 6 ay olan grupta ortalama PSK (sırasıyla 6.7 ay vs 4 ay, $p=0.4$) ve GSK (10.3 vs 7.1 ay, $p=0.1$) açısından numerik olarak fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TS'ye göre hasta özellikleri ve sonuçlar tablo 3'te verilmiştir. Rechallenge grubundaki hastalardan TS ≥ 6 ay olan hastalar ile regorafenib alan hastaları ortalama GSK (sırasıyla 10.3 ay' a karşı 7 ay, HR: 0.88; %95 GA 0.42–1.8, $p=0.8$) ve PSK (sırasıyla 6.7 ay'a karşı 4 ay, HR: 1.83; %95 GA 0.92–3.6, $p=0.08$) açısından karşılaştırdığımızda da anlamlı fark bulamadık. Genel sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde; tümör lokalizasyonun sol tarafta olması (11.3 ay'a karşı 6.6 ay, $p=0.03$), metastatik bölge sayısının tek olması (14.5 ay'a karşı 7 ay, $p=0.02$) ve akciğer metastazının olmaması (14.2 ay'a karşı 6.9 ay, $p=0.01$) iyi prognostik faktörlerken, Cox-regresyon analizindeyse sadece metastatik bölge sayısının tek olmasının bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı (HR: 0.29; %95 GA 0.11–0.77, $p=0.01$). Tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellik	Rechallenge	Regorafenib	Toplam	p- değeri
	n: 40	n: 21	N: 61	
Yaş (yıl)				0.9
Ortanca	56 (34–74)	56 (35–74)	56	
(aralık)			(34–74)	
<65	32 (%80)	17 (%81)	49	
			(%80)	
≥ 65	8 (%20)	4 (%19)	12	

Cinsiyet			(%20)	
Kadın	17 (%42)	5 (%24)	22	0.1
			(%36)	
Erkek	23 (%58)	16 (%76)	39	
			(%64)	
ECOG performans skoru				0.1
0	10 (%25)	4 (%19)	14	
			(%23)	
1	28 (%70)	15 (%71)	43	
			(%70)	
2	2 (%5)	2 (%10)	4 (%7)	
VKİ (kg/m ²)				0.1
<25	20 (%50)	15 (%71)	35	
			(%57)	
≥ 25	20 (%50)	6 (%29)	16	
			(%43)	
Tümör lokalizasyonu-1				0.6
Kolon	24 (%60)	14 (%67)	38	
			(%62)	
Rektum	16 (%40)	7 (%33)	23	
			(%38)	
Tümör lokalizasyonu-2				0.2
Sol	29 (%72)	18 (%86)	47	
			(%77)	
Sağ	11 (%28)	3 (%14)	14	
			(%23)	
Histopatolojik alt tip				0.9
Adenokarsinom	36 (%90)	19 (%90)	55	
			(%90)	
Müsinöz	4 (%10)	2 (%10)	6 (%10)	
Karsinom				0.1
KRAS				
Mutant	12 (%30)	10 (%48)	22	
			(%36)	
Wild	28 (%70)	11 (%52)	39	
			(%64)	
Metastatik bölge sayısı				0.08
1	14 (%35)	3 (%14)	17	
			(%28)	
≥ 2	26 (%65)	18 (%86)	44	
			(%72)	
Metastatik bölge				0.7
Karaciğer	31 (%78)	17 (%81)	48	
			(%79)	
Akciğer	22 (%55)	10 (%48)	32	0.5
			(%54)	
Periton	13 (%33)	8 (%38)	21	0.7
			(%34)	
Kemik	4 (%10)	1 (%5)	6 (%8)	0.4
Metastatik hastalık süresi (ay)				0.002
Ortanca	21.7 (7–67)	14.1	20.1	
(aralık)		(6.1–36.7)	(6.1–67)	
<18 ay	10 (%25)	14 (%67)	24	
			(%39)	
≥ 18 ay	30 (%75)	7 (%33)	37	
			(%61)	
Daha önce kullanılan ajan				
Fluoroprimidin	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	
Oksaliptin	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	
İrinotekan	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	

Anti-VEGF ajan	23 (%58)	17 (%81)	40 (%66)	0.01
Anti-EGFR ajan	12 (%30)	8 (%38)	21 (%34)	
Metastaz durumu				0.01
Senkron	37 (%93)	14 (%67)	51 (%84)	
Metakron	3 (%7)	7 (%33)	10 (%16)	
Adjuvan kemoterapi öyküsü				
Hayır	38 (%95)	15 (%71)	53 (%87)	
Evet	2 (%5)	6 (%29)	8 (%13)	

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, VKİ=Vücut Kitle İndeksi VEGF=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör, EGFR=Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

Tablo 2. Tümör yanıt oranı

	Rechallenge	Regorafenib	p-değeri
	n: 40	n: 21	
Tam yanıt (TY)	0	0	—
Kısmi yanıt (KY)	7 (%17)	1 (%5)	0.24
Stabil hastalık (SH)	7 (%17)	3 (%14)	—
Progresif hastalık (PH)	26 (%65)	17 (%81)	0.19
Objektif yanıt oranı	%17	%5	0.24
Hastalık kontrol oranı	%35	%19	0.19

Objektif yanıt oranı= TY+KY, Hastalık kontrol oranı= TY+KY+SH

Tablo 3. Rechallenge grubunda tedavisiz süreye göre etkinlik ve hasta özellikleri

	<6 ay (n: 23)	≥6 ay (n: 17)
TS, ortalama ay (aralık)	1.9 (0.1–5.6)	12 (6–46.3)
İlk kullanım PSK, ortalama ay	7.3	12
Rechallenge sonrası PSK	4	6.7
Rechallenge sonrası GSK	7.1	10.3
İlk kullanım tümör yanıt oranı		
Tam yanıt	0	3 (%18)
Kısmi yanıt	13 (%57)	6 (%35)
Stabil hastalık	8 (%30)	7 (%47)
Progresif hastalık	3 (%13)	0
Objektif yanıt oranı	%57	%53
Rechallenge sonrası tümör yanıt oranı		
Tam yanıt	0	0
Kısmi yanıt	3 (%13)	4 (%23)
Stabil hastalık	3 (%13)	4 (%23)
Progresif hastalık	17 (%74)	9 (%53)

Objektif yanıt oranı	%13	%23
Rechallenge yapılan rejim		
FOLFOX	15 (%65)	13 (%77)
FOLFIRI	8 (%35)	4 (%23)

TS=Tedavisiz süre; PSK=Progresyonsuz sağ kalım; GSK=Genel sağ kalım; FOLFOX= 5-Fluorourasil, folinik asit ve oxaliplatin; FOLFIRI=5-Fluorourasil, folinik asit ve irinotekan

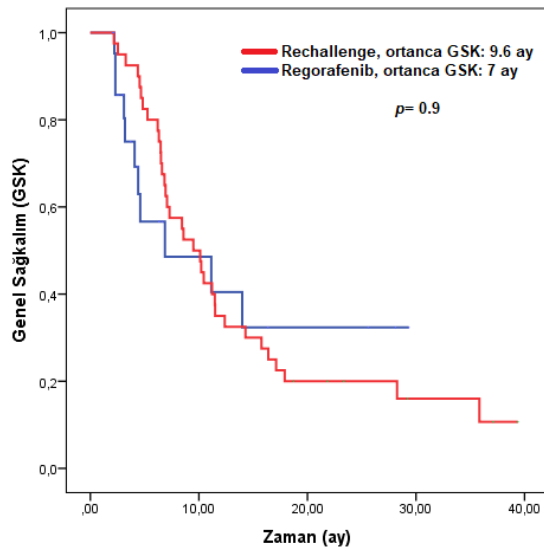
Tablo 4. Genel sağ kalım için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	GSK için tek değişkenli analiz, ortalama (ay)	p-değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş			
<65 yıl	10.3	0.5	
≥65 yıl	6.9		
Cinsiyet			
Kadın	10.2	0.1	HR=0.47, %95 GA 0.20-1.09, p=0.08
Erkek	7.4		
VKİ (kg/m ²)			
<25	9.6	0.9	
≥25	8.5		
Tümör lokalizasyonu-1			
Kolon	10.6	0.9	
Rektum	7.1		
Tümör lokalizasyonu-2			
Sol	11.3	0.03	HR=0.86, %95 GA 0.36-2.01, p=0.7
Sağ	6.6		
Histopatolojik alt tip			
Adenokarsinom	10.2	0.1	HR=0.39, %95 GA 0.12-1.24, p=0.1
Müsinöz Karsinom	6.5		
KRAS			
Mutant	11.6	0.1	HR=1.20, %95 GA 0.60-2.41, p=0.5
Wild	7.1		
Metastatik bölge sayısı			
1	14.5	0.02	HR=0.29, %95 GA 0.11-0.77, p=0.01
≥2	7.0		
Metastatik bölge			
Karaciğer (Evet/Hayır)	8.7/14.2	0.3	
Akciğer (Evet/Hayır)	6.9/14.2	0.01	HR=1.22, %95 GA 0.51-2.90, p=0.6
Periton (Evet/Hayır)	7.4/10.2	0.6	

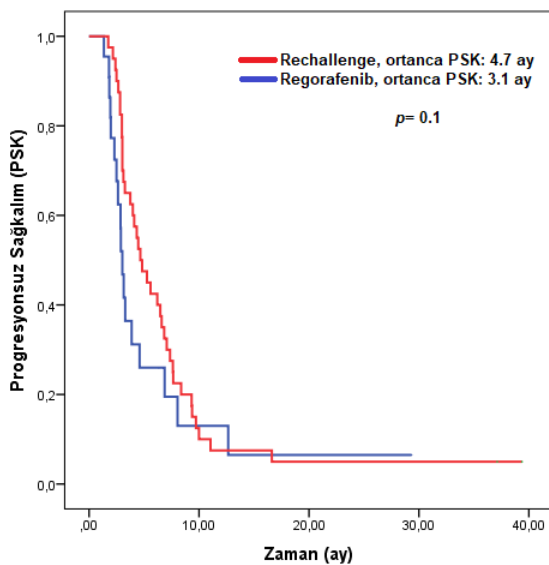
Metastatik hastalık süresi			
<18 ay	7.0	0.1	HR=0.94, %95 GA 0.43-2.03, p=0.8
≥18 ay	10.2		
Adjuvan kemoterapi öyküsü			
Evet	11.3	0.7	
Hayır	9.6		

GSK=Genel sağ kalım, VKİ=Vücut kitle indeksi, HR=Hazard oranı, GA=Güven aralığı

Şekil 1. Genel sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Tartışma

Çalışmamızda iki basamak standart tedavi alıp progresyon gösteren mKRK tanılı hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan temelli rechallenge kemoterapileri ile regorafenib arasında ortalama PSK ve GSK farkı bulunmadı. Bu hasta grubunda yapılmış olan üç farklı faz-3 çalışmada da ortalama GSK, tedavi kollarında plaseboya oranla daha iyi bulunmuştur (CORRECT çalışmasında regorafenib ile 6.4 ay, CONCUR çalışmasında regorafenib ile 8.8 ay ve RECURSE çalışmasında TAS-102 ile 7.1 ay) (7–9). REBECCA kohortu olarak bilinen ve 656 hastanın değerlendirildiği (14) çalışmada regorafenib ile ortalama GSK 5.6 ay olarak bildirilmiştir. Yukarıdaki tüm çalışmalarda ortalama PSK 1.9 ay ile 3.2 ay arasındadır. Bu verilere göre, bizim çalışmamızdaki regorafenib ile elde edilen sağkalım sürelerinin literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Oksaliplatin veya irinotekan rechallenge ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda ise; 2004 yılında 29 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada (15) FOLFOX rechallenge yapılan hastalarda ortalama PSK 4.2 ay ve ortalama GSK 9.8 ay olarak bildirildi. Bu çalışmanın ardından periferik sensorinoral noropati insidansını azaltmak için bekle-izle-tekrar başla stratejisine göre oksaliplatinle bir dönemden sonra tekrar oksaliplatin verilmesinin incelendiği OPTIMOX1 (16) ve OPTIMOX2 (17) prospektif çalışmaları yapıldı. OPTIMOX1 çalışmasında 6 kür FOLFOX alan hastalar FUFA idame ve FOLFOX idame kollarına ayrıldığında PSK ve GSK’de fark saptanmamıştır. OPTIMOX2 çalışmasında ise tedavi bir kolda 6 kür FOLFOX kemoterapisi sonrası tedavi tamamen kesilip tümör eski boyutlarına gelince yeniden başlanmış, diğer kolda ise OPTIMOX1 deki idame kolundaki hastalara progresyonda FOLFOX tekrar başlanarak incelenmiştir ve bu çalışmada, FUFA idamesinin PS ve GSK’ı uzattığı görülmüştür. Oksaliplatin tedavisinden sonra progresyon görülen hastalarda oksaliplatin rechallenge yapılan ilk prospektif çalışma olan faz-2 RE-OPEN (12) çalışmasında ise ortalama GSK 10 ay olarak bildirildi. Çalışmamıza benzer olarak yapılmış olan standart iki basamak tedavi sonrası FOLFOX+bevasizumab veya FOLFIRI+bevasizumab rechallenge tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği

retrospektif bir çalışmada ortalama PSK 5.3 ay ve ortalama GSK 9.5 ay olarak bildirilmiştir (18). Yine çalışmamıza benzer olarak dizayn edilmiş olan diğer bir retrospektif çalışmada ortalama PSK 6 ay, GSK 10 ay olarak bildirilmiştir (19). Bu verilere bakıldığında rechallenge grubundaki hastalarımızın ortalama PSK ve GSK sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın bir diğer sonucunda, rechallenge grubunda oksaliptatin veya irinotekansız sürenin (TS) 6 aydan kısa veya uzun olmasının sağ kalıma etkisiydi. Biz de over kanserinde ki platine duyarlılık ölçütü olan 6 aylık cut-off değerini (20), OPTIMOX çalışmalarının ortak analizindeki (11) cut-off değerinin de 6 ay olarak seçilmesinden dolayı rechallenge grubundaki hastalarımızı iki gruba ayırmada kullandık. Çalışmamızda TS ≥ 6 ay olan grupta ortalama PSK ve GSK numerik olarak daha iyi olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (PSK için sırasıyla; 6.7 ay'a karşı 4 ay, $p=0.4$, GSK için 10.3 ay'a karşı 7.1 ay, $p=0.1$). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının sebebi hasta sayımızın az olması olabilir. Bu cut-off değerini kullanarak yapılan OPTIMOX çalışmalarının ortak analizinde TS <6 ay olan grupta ortalama PSK 5.5 ay ve ortalama GSK 14.3 ay, TS ≥ 6 ay olan grupta ise sırasıyla 5.5 ay'a karşı 16.8 ay olarak bildirildi. Cut-off değerinin 12 ay olarak alındığı bir diğer oksaliptatin rechallenge çalışmasında (21) ise TS <12 ay olan grupta ortalama PSK 3 ay ve ortalama GSK 8 ay, TS ≥ 12 ay olan grupta ise sırasıyla 9 ay ve 21.7 ay olarak bildirildi. Her iki çalışmada da tedavisiz sürenin uzun olmasının daha iyi sağkalım ile sonuçlandığı görülmektedir. Biz çalışmamızda ortalama sağ kalımları daha kısa olarak bulduk. Bunun gerekçesinin, bizim hasta popülasyonumuzun kemorefrakter hasta grubu olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda TS ≥ 6 ay olan rechallenge grubunda ortalama PSK ve GSK regorafenibe göre numerik olarak daha uzun olsa da bu farkı istatistiksel anlamlı bulmadık. TS <6 ay olan grupta ki hastalarımızın çoğu (%80) ilk tedavilerinde biyolojik ajan almamışlardı. Biyolojik ajan kombinasyonu ile rechallenge yapıldığında bu hasta grubunda bile PSK ve GSK sonuçları regorafenib ile benzer olduğu görülmekte. TS <6 ay olan grupta regorafenibe benzer etkinin biyolojik

ajan eklenmesinden dolayı olduğunu kesin olarak söyleyemiyoruz, ancak daha önce yapılmış çalışmalarda bevasizumab ve setüksimab ile rechallenge tedavisiyle sağkalım faydası gösterilmiştir (19, 22). Çalışmamızda ki sonuçlara dayanarak TS ≥ 6 ay olan hastalar ile TS <6 ay olsa bile ve özellikle daha önce biyolojik ajan almamışsa rechallenge tedavinin regorafenib ile benzer etkinlikte olduğu görülmektedir. Kemorefrakter mKRK tanılı hastalarımızda hem rechallenge ile tedavi hem de regorafenib ile sağkalım verilerimizin çoğu literatür verisi ile uyumlu olduğundan yaptığımız çalışmanın onkoloji pratiğinde anlamlı yer edineceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamalar mevcuttu. Çalışmamızın retrospektif olması, örneklem sayısının küçüklüğü ve rechallenge grubundaki tedavilerin heterojenliği çalışmamızın gücünü sınırlamaktadır. Bir diğer önemli limitasyonumuz ise toksisite verilerine ulaşamamış olmasıdır. Önemli pozitif yönleri ise gerçek yaşam verisi olması ve rechallenge tedavi ile regorafenibin karşılaştırıldığı ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma metastatik kolorektal kanserli hastalarda üçüncü basamakta oksaliptatin ya da irinotekan bazlı rechallenge kemoterapi ile regorafenibi karşılaştıran ilk çalışmadır. Günümüzde bu hasta grubu için regorafenib, TAS-102 ve bazı seçilmiş hasta gruplarında Anti PD-1 ajanlar önerilmektedir. Ancak her ülkede bu ilaçlara erişim mümkün olmamakta, ulaşılabilir olsa bile bu tedaviler ile progrese olan hastalarda uygulanabilecek tedavi seçenekleri net değildir. Sonuçlarımıza göre rechallenge tedavi ile regorafenib benzer etkinliktedir. Çalışma sonuçlarımıza dayanarak performans durumu iyi olan metastatik kolorektal kanserli hastaların üçüncü basamak tedavisinde rechallenge tedavi alternatif bir tedavi seçeneği veya kılavuzların önerdiği tedaviler ile progrese olan hastalarda sonraki basamaklarda tercih edilebilecek bir seçenek olabilir. . Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu konuda çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-75.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. March 14, 2018 – Version 2.2018
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
4. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
5. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
6. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303-12.
8. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-19.
10. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245-55.
11. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer.* 2013; 49(18):3813-20.
12. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Dev Ther.* 2015; 9:3099-108.
13. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2002;87(4):393-9.
14. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412.
15. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15(8):1210-4.
16. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
17. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5727-33.
18. Kang BW, Kim TW, Lee JL, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX as third-line or later treatment in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin: a retrospective analysis. *Med Oncol.* 2009; 26(1):32-7.
19. Özaslan E, Bozkurt O, Duran AO, Uçar M, İnanc M, Özkan M. Rechallenge chemotherapy as a third line treatment option for metastatic colorectal carcinoma. *Ortadoğu Medical Journal.* 2017; 9(4):163-9.
20. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017 1;28(suppl_8):viii51–viii56.
21. Kim JJ, Kang J, Hong YS, et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. *Med Oncol.* 2018;35(5):65.
22. Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbix[®]) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(4):287–94.

Synovial Sarcoma in Pediatric Age Group: Single Center Experience

Çocukluk Çağı Döneminde Sinoviyal Sarkom: Tek Merkez Deneyimi

Turan Bayhan¹, Neriman Sarı¹, Ebru Atasever Akkaş², İnci Ergürhan İlhan¹

¹Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.70783

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sinoviyal sarkom (SS) çocukluk çağının en sık rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olmakla birlikte erişkin yaş grubunda daha sık görülür. Çalışmamızda merkezimizde izlenen SS tanılı çocuk hastaların klinik bulgu ve tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde 1993 ile 2017 yılları arasında SS tanısı almış hastalar değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları incelendi.

BULGULAR: Kliniğimizde izlenen 15 çocuk hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortancası 14,5 (13 – 17) yılı, 14 hastada tümör ekstremité kökenliydi. Hastalar IRS gruplama sistemine göre değerlendirildiğinde beş hasta (%33,3) grup I, sekiz hasta (%53,3) grup II ve iki hasta (%13,3) grup III'tü. İlk remisyon sağlanan 12 hastanın dördünde (%33) relaps gelişti, üç hastada sadece akciğer, bir hastada akciğer ve eksternal iliak lenf düğümünde hastalık tespit edildi. Hastalar ortalama 28 (5 – 85) ay izlendi, üç yıllık olaysız sağ kalım %53,6, üç yıllık genel sağ kalım %73 olarak hesaplandı. Hastaların IRS gruplarına göre üç yıllık genel sağ kalımları karşılaştırıldığında IRS grup I; %75, IRS grup II; %100 ve IRS grup III'te %0'dı (p; <0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağında SS yeterli cerrahi yapılamadığında prognozu oldukça kötü bir tümördür. Remisyon sağlanan hastalarda bile akciğer en sık relaps yeridir, kontrollerde küçük akciğer nodülleri tespit edildiğinde akciğer relapsı açısından dikkatli izlenmelidir. Ülkemizde yapılacak çok merkezli çalışmalarla çocukluk çağı SS hakkında genel geçerliliği olan veriler elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer nodülleri, çocuk, prognoz, sinoviyal sarkom

ABSTRACT

INTRODUCTION: Synovial sarcoma (SS) is generally observed in adults, however it is the most common non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma during childhood. In our study we reviewed pediatric patients with SS followed in our clinic retrospectively.

METHODS: Patients with SS diagnosed between 1993 and 2017 in Ankara Oncology Training and Research Hospital included into the study. Their files were reviewed retrospectively, clinical presentation, treatments and response of patients to treatment were investigated.

RESULTS: We analyzed data of 15 pediatric patients. Median age of patients was 14.5 (13 – 17) years, in 14 patients tumor was located in extremities. When we grouped patients based on IRS staging; five patients (33.3%) were in group I, eight patients (53.3%) were in group II, and two patients (13.3%) were in group III. Four (33%) of the 12 patients that in first remission relapse occurred; in three patients there was isolated lung relapse and in one patient relapse was from lung and external iliac lymph node. Patients were followed median 28 (5 – 85) months, three years event free survival was 53.6%, and overall survival was 73%. When we compared three years overall survival of patients based on IRS staging; 75% in IRS group I; 100 % in IRS group II; and 0% in IRS group III (p; <0.001).

DISCUSSION and CONCLUSION: Prognosis of synovial sarcoma during childhood is very bad if surgery is not performed. In patients with remission lung is the most common region for relapse, and patients should be followed carefully for relapse if unspecified small pulmonary nodules are detected. Multi-centric studies with more patients in our country should be performed to get more valid information about our country.

Key Words: Children, prognosis, pulmonary nodule, synovial sarcoma

GİRİŞ

Sinoviyal sarkom (SS), bölgesel yayılım ve metastaz yapmaya eğilimli, yüksek dereceli bir

yumuşak doku sarkomudur. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık otuzlu yaşlarda görülür. Hastaların ancak %30'u 20 yaş altındadır (1, 2). Yirmi yaş altı çocuk ve

Orijinal Çalışma

adolesanlarda yıllık insidansı 0,5–0,7/milyondur (1, 3). Sinoviyal sarkom nadir bir tümör olmasına rağmen çocukluk çağının en sık rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomudur (4). Olguların %66'sında kitle ekstremitelerde ve eklemlerden uzak ortaya çıkmakla birlikte vücudun herhangi bir yerinde de görülebilir (5). Histolojik olarak iki tipi vardır; bifazik tip hem epitelyum benzeri hem de iğsi hücreler içerir, monofazik tip ise sadece iğsi hücrelerden oluşur. Histolojik tipin prognozla ilişkisi yoktur (1, 5). Kromozom 18 ve X arasındaki translokasyon sonucu oluşan SYT-SSX1 ve SYT-SSX2 genleri SS için özgün belirteçlerdir ve hastaların %90 – 95'inde pozitiftir (6).

Çocukluk çağında da erişkin döneminde olduğu gibi SS tedavisinin ilk basamağı tümörün cerrahi sınırlarının negatif olarak çıkarılmasıdır (7). İlk cerrahi mümkün değilse biyopsi alınıp cerrahi neoadjuvan kemoterapi sonrasına ertelenmelidir (1). Sinoviyal sarkomun patolojik ve klinik özellikleri erişkin ve çocukta aynı olmasına rağmen, her iki grubun tedavide farklı yaklaşımları vardır. Medikal onkologlar bu tümörü kemoterapiye dirençli kabul edip daha çok tümörün bölgesel kontrolünün sağlanmasına odaklanırken; çocuk onkologları tümörü kemoterapiye hassas sayarak sistemik kemoterapi kullanma eğilimindedirler (8). Çocukluk döneminde görülen SS ile literatürde sınırlı da olsa yayınlar bulunmaktadır, ülkemizden çocukluk çağında nadir tümörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise dört SS tanılı olgu bildirilmiştir (9). Ülkemizden yayınlanan çocukluk çağında geniş seriler olmadığı için merkezimizin SS deneyimini geriye dönük olarak değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Onkoloji Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Kliniğimizde 1993 ile 2017 yılları arasında SS tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi, tanı için hastaların patoloji raporları esas alındı. Çalışma için kurumsal etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyalarından başvurudaki klinik özellikleri, radyolojik görüntüleme ve patoloji raporları, radyoterapi dozları, kemoterapi şemaları öğrenildi. Tümör boyutu tanı anındaki manyetik rezonans görüntülemedeki en büyük çap kabul edildi. Cerrahi sonrası evrelemede

Rabdomyosarkom Çalışma Grubu (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study; IRS) gruplama sistemi kullanıldı. Buna göre: IRS grup I; cerrahi olarak tamamen tümör çıkarılmış, IRS grup II; cerrahi sınırda mikroskopik tümör kalıntısı bulunması, IRS grup III; cerrahi sonrası büyük kitle kalması, IRS grup IV; tanı anında metastatik hastalık bulunmasıdır (10). Hastalar ifosfamid (bir hastada siklofosfamid) ve adriamisin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edildi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler analizlerle veriler incelendi, sağ kalım analizi Kaplan – Meier yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada 15 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortancası 14,5 (13 – 17) yıl, erkek/kız oranı 3/2'iydi. Tanı anında tümör bir hastada (% 6,7) toraks yerleşimli iken diğer 14 hastada (% 93,7) ekstremitede idi. Ekstremitte tümörlerinin dokuzu (%64,3) sağ, beşi (%35,7) sol taraftaydı. Ortanca tümör çapı 8 cm olup 2,3 – 18 cm arasında değişmekteydi (Tablo 1). Dört hastanın tanı anında, ameliyat olmadan çekilmiş FDG pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması vardı. PET çekilen dört hastada da kitlede aktif tutulum bulunmaktaydı. Tanı anında hastaların hiçbirinde metastaz tespit edilmedi.

On dört hastaya tümörün çıkarılması için cerrahi işlem uygulanırken bir hastanın ailesi amputasyonu kabul etmediğinden cerrahi işlem uygulanamadı. Cerrahi işlem iki hastada amputasyon, torakal kitlesi olan bir hastada kısmi rezeksiyon, diğer 11 hastada geniş tümör rezeksiyonu olarak gerçekleştirildi. Amputasyon yapılan iki hastada ve geniş rezeksiyon yapılan hastaların üçünde cerrahi sınır negatif, diğer sekizinde ise cerrahi sınır pozitif idi. Hastalar IRS gruplama sistemine göre değerlendirildiğinde beş hasta (%33,3) grup I, sekiz hasta grup II (%53,3) ve iki hasta (%13,3) grup III'tü. Amputasyon yapılmayan 13 hastaya radyoterapi verildi, ortanca radyoterapi dozu 63 (21,6 – 72) Gy'di. Bir hastada radyoterapi sırasında operasyon yerinde enfeksiyon gelişti ve radyoterapi uygun dozda verilemeden 21,6 Gy'lik tedavi sonrası kesildi. Radyoterapi alan hastaların dördünde (%31) radyoterapiye ikincil ağır dermatit gelişti. Hastaların hepsi ifosfamid (bir hastada siklofosfamid) ve adriamisin içeren

kemoterapi rejimi ile tedavi edildi. Bir hastanın vincristin adriamisin, ifosfamid, aktinomisin-d içeren kemoterapi rejiminin dördüncü küründen sonra ağır radyasyon dermatiti oldu, kemoterapisine üç ay ara verilen hastanın kemoterapisi kesildi. Üç hastada ilk kemoterapi rejimi sırasında hastalık progresyonu oldu, bu hastalardan ikisi eksitus olurken bir hasta ifosfamid, karboplatin ve etoposid (ICE) içeren tedavi protokolü ile remisyona girdi. Torakal kitlesi olan hastanın tümörü cerrahi olarak tam çıkarılamadı, tümör vinkristin, adriamisin, ifosfamid, aktinomisin d (VAIA) ve ICE kemoterapileri ile küçülmedi, pazopanib başlanan hasta tedavinin birinci ayında başka bir şehirde ani gelişen solunum sıkıntısı ve pnömotoraks nedeniyle eksitus oldu. İlk remisyona sağlanan 12 hastanın dördünde (%33) rölaps gelişti, ortanca relaps gelişme süresi dokuz (2 – 48) aydı. Üç hastada akciğer metastazı bir hastada akciğer ve lenf düğümü (eksternal ilik lenf düğümü) metastazı oldu, hiçbir hastada primer tümör bölgesinden rölaps olmadı. İki hasta rölaps sonrası tedaviyi kabul etmedi ve eksitus oldu, bir hastada 10 kür ICE tedavisi sonrası (altıncı kürden itibaren tedavi etopozidsiz verildi) ikinci rölaps gelişti ve hasta eksitus oldu. Bu hastanın ikinci relapsı akciğerden ve primer tümör bölgesindendi. Relaps olan diğer hastaya irinotekan ve temazolamidden oluşan tedavi üç kür verildi, progresyonu olması üzerine hastaya pazopanib başlandı, pazopanib tedavisinin altıncı ayında hasta halen parsiyel remisyonda izlenmektedir.

Hastalar ortanca 28 (5 – 85) ay izlendi, üç yıllık olaysız sağ kalım %53,6, üç yıllık genel sağ kalım %73 olarak hesaplandı. Hastaların IRS gruplarına göre üç yıllık genel sağ kalımları karşılaştırıldığında IRS grup I; %75, IRS grup II; %100 idi ve IRS grup III'te sağ kalım yoktu ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Sinoviyal sarkom, adlandırmasının aksine sinoviyal zardan değil primitif mezenkimal hücrelerden köken alan bir tümördür. Hastaların %66 - 70'inde ekstremitelerde, özellikle büyük eklem komşuluğunda olsa da vücudun her hangi bir yerinde, eklemlerden uzakta da oluşabilir (1, 4, 5). Ekstremit kökenli SS tanıli hastaların da %70 – 81'inde tümör alt ekstremiteden kaynaklanır (4, 11).

Çalışmamızda tümör, 15 hastanın 14'ünde ekstremit kökenliydi ve bu hastaların 13'ünde alt ekstremitede gelişmişti. Ekstremit kökenli hastaların literatüre göre merkezimizde daha sık görülmesinin (%93,7) nedeni merkezimizin kemik tümörlerinde deneyimli olması ve seçilmiş hastaların merkezimizin Ortopedi Kliniği'ne yönlendirilmiş olmasındandır. Bu çalışmada ayrıca ekstremitede tümörü olan hastaların %64,3'ünde tümör hastanın sağ tarafında tespit edilmişti. Literatürde bu bilgiyi destekler bir veriye rastlanmadı, ancak daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar ile tümörün bulunduğu tarafın sıklığının önemi araştırılabilir.

Çalışmamızda dört hastada rölaps görüldü, ilk rölapsların hiçbirisi lokal değildi ve hepsinde akciğer metastazı mevcuttu. Sadece bir hastada ikinci rölaps sırasında akciğer metastazı yanında lokal hastalık gelişti. Avrupa Pediatrik Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu'nun prospektif bir çalışmasında relaps gelişen SS tanıli 27 hastanın %44'ünde izole akciğer metastazı görülürken %37'sinde lokal rölaps olmuştur (8). Soole ve arkadaşlarının rölaps SS tanıli çocuk hastaları inceledikleri çalışmalarında ise rölapsların çoğunluğu (%73) lokal olmuştur ve beş yıllık sağ kalımları % 42,1 bulunmuştur (12). Rölaps SS tanıli hastaların prognozu bizim serimizde de çok kötü seyretti ve dört hastadan sadece biri parsiyel remisyona girdi. Pazopanib ağızdan kullanılan çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve yumuşak doku sarkomlarında ikinci ve üçüncü aşama tedavi seçeneği olarak etkinliği gösterilmiştir (13). Pazopanib önemli bir yan etkisi spontan pnömotoraktır (14). Pazopanib tedavisi altında ani gelişen solunum sıkıntısı ile kaybedilen hastamız başka bir şehirde eksitus olduğu için torakal kitlesinden mi pnömotoraks nedeniyle mi eksitus olduğu anlaşılamamıştır. Progresyon ve rölaps gelişen diğer hastalarda o dönem pazopanib kullanımında olmadığı için denenebilmiştir. Pazopanib ileride tedaviye dirençli hastalarda öncelikli bir ilaca dönüşebilir, ama bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda cerrahi öncesi PET çekilen dört hastanın dördünde de tümörde tutulum olduğu görülmüştür. Bir erişkin çalışmasında SS tanıli hastalarda PET taramasının duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur (15). Çocukluk çağındaki SS tanıli hastalarda PET taramasının kullanımına

Orijinal Çalışma

dair bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda az sayıda hastada PET taraması yapılmış olsa da hepsinde tutulum olduğu görülmüştür ve bu durum PET taramasının çocukluk döneminde kullanılmasının düşünülebileceğini göstermiştir.

Sinoviyal sarkom yavaş büyüyen bir tümördür ve bu nedenle ilk fark edildiğinde yanlışlıkla iyi huylu bir tümör sanılabilir (1). Benzer şekilde tanı anında hastalar nadiren metastazla gelmektedir, tanı anında metastaz varlığı %5,8 olarak bildirilmiştir ve bu metastazların %85'i akciğerlere olur (16). Bizim serimizde tanı anında hastaların hiçbirisi metastatik değildi, ancak rölaps olan dört hastada da akciğer metastazı gelişti. Rölaps olan üç hastanın tedavi kesimi sonrası izlemlerinde akciğer tomografilerinde 5 mm'den küçük nodüller tespit edildi. Bu nodüllerin ilerleyen dönemde sayılarının arttığı ancak boyutlarında belirgin bir şekilde artmadığı gözlemlendi. Bu durum akciğeri tutan kanser hücrelerinin primer kitle gibi belki de daha da yavaş büyümesiyle açıklanabilir, tanı anında akciğeri tutulu olsa da yavaş büyüyen küçük nodüller tanı almayı güçleştiriyor olabilir. Bu hastaların takibinde sayısı az ve boyutu küçük de olsa tüm nodüller yakından izlenmeli ve nodüller 5 mm'den küçük olsa da biyopsi alınmalıdır.

Çalışmamızda üç yıllık genel sağ kalım %73, olaysız sağ kalım ise %53,6 hesaplanmıştır. Literatürde beş yıllık sağ kalım %62,8 ile %90,7 arasında bildirilmektedir (1, 4, 8, 11). Daha önceki çalışmalarda prognozu etkileyen en önemli iki faktör; tümörün evresi ve boyutu olarak bildirilmiştir (11, 17). Bizim serimizde de IRS grubuna göre hastaların sağ kalımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, IRS grup III hastalarda üç yıllık sağ kalım %0 olarak hesaplandı. IRS grup I hastaların sağ kalımı grup II'deki hastalara göre daha kötü gibi görünse de (%75'e %100)

bu durum hasta sayısının az olması ve üç yıllık sağ kalıma göre değerlendirme yapılması nedeniyle olabilir. Daha önceki çalışmalarda tümör boyutu 5 cm'den büyük olan hastalarda beş yıllık sağ kalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (7, 11). Çalışmamızda hastaların sadece üçünde tümör boyutu ≤ 5 cm olduğu için tümör boyutuna göre sağ kalım karşılaştırılamadı. Almanya, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen çok merkezli çalışmalarda, tümör boyutu yanı sıra tümörün komşu organları tutması da kötü prognostik bir etken olarak bulunmuştur (3, 7, 11). Ayrıca literatürde ekstremitelerde bulunan tümörlerin sağ kalımı gövdedekilere göre daha iyi olarak bildirilmiştir, ancak çalışmamızda bu karşılaştırma da gerçekleştirilemedi (2). Bunun yanı sıra, Stanelle ve arkadaşları üst ekstremitte tümörlerinin sağ kalımının alt ekstremitte kökenli tümörlere göre daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Çocuk çağı SS serilerinde, hastaların ancak %46 – 54'ünde tanı anında tümör boyutunun >5 cm olduğu bildirilmiştir (4, 12). Çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğunun (%80) tanı anında tümör boyutunu >5 cm idi, bu durum ülkemizde çocukluk çağında SS tanısı konulmasında güçlük yaşandığını gösteriyor olabilir. Ayrıca hastaların %80'inde tümör boyutunun >5 cm olması ve iki hastada tümörün tam çıkarılamamasına rağmen üç yıllık sağ kalımın %73 olması başarılı bir sonuç kabul edilebilir.

Sonuç olarak çocukluk çağında SS yeterli cerrahi yapılamadığında prognozu oldukça kötü bir tümördür, remisyon sağlanan hastalarda milimetrik akciğer nodülleri akciğer metastazı açısından dikkatli izlenmelidir. Ülkemizde yapılacak çok merkezli çalışmalarla çocukluk çağı SS hakkında ülkemize has genel veriler elde edilebilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Tablo 1:Hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Yaş, cinsiyet	Tümör yeri	Tümör boyut (cm)	IRS grup	Radyoterapi, doz (Gy)	İlk kemoterapi, kür sayısı	Rölaps, progresyon, kemoterapi	İzlem süresi (ay)	Son durum
1	14, E	Sağ diz	2,3	1	Var, 63	VAIA, 14	Yok	31	Remisyonda
2	16, E	Sağ ayak bileği	4	2	Var, 66	VAIA, 4	Yok	17	Remisyonda
3	17, K	Sol uyluk	11,2	2	Var, 62	VAIA, 14	Yok	18	Remisyonda
4	14,5, K	Sağ uyluk	8,1	2	Var, 66	VAIA, 14	Yok	64	Remisyonda
5	16, K	Sağ uyluk	11	2	Var, 66	Ifosfamid + adriamisin, 6	Yok	5	Remisyonda
6	14, E	Sol uyluk	8	2	Var, 21,6	VAIA, 13	Rölaps; irinotekan + temazolamid x 3 kür, progresyonda pazopanib	28	Parsiyel remisyon
7	14,5, K	Sağ dirsek	7,5	2	Var, 72	VAIA, 14	Rölaps; ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi	45	Eksitus
8	13,5, K	Sağ uyluk	18	3	Var, 64	EVAIA, 9	Progresyon, ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi.	10	Eksitus
9	16, E	Sol ayak bileği	3	1	Yok (ampute)	VACA, 12	Rölaps; ICE x 10 kür, ikinci rölapsta tedavi yok	29	Eksitus
10	15, E	Sağ uyluk	10	1	Yok (ampute)	EVAIA, 12	Yok	67	Remisyonda
11	13, E	Toraks	14	3	Var, 45	VAIA, 6	Progresyon; ICE x 6 kür, ikinci progresyonda pazopanib başlandı	12	Eksitus
12	17, E	Sağ uyluk	6	2	Var, 65	VAIA, 14	Rölaps, ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi.	85	Eksitus
13	14, K	Sol diz	9	2	Var, 59	VAIA, 5	Progresyon, ICE x 3 kür	10	Remisyonda
14	16,5, E	Sağ diz	8	1	Var, 55,8	VAIA, 14	Yok	23	Remisyonda
15	13, E	Sol, uyluk	8	1	Var, 60	VAIA, 14	Yok	65	Remisyonda

E; erkek, K; kız, VAIA; vinkristin, aktinomisin d, ifosfamid, adriamisin, EVAIA; etopozid, vinkristin, aktinomisin d, ifosfamid, adriamisin, VACA; vinkristin, aktinomisin d, siklofosfamid, adriamisin, ICE; ifosfamid, karboplatin, etopozid

REFERANSLAR

1. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(4):257-62
2. Speth BM, Krieg AH, Kaelin A, Exner GU, Guillou L, von Hochstetter A, et al. Synovial sarcoma in patients under 20 years of age: a multicenter study with a minimum follow-up of 10 years. *J Child Orthop* 2011;5(5):335-42
3. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, Mattke A, Pappo A, Cain A, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1602-11
4. Brennan B, Stevens M, Kelsey A, Stiller CA. Synovial sarcoma in childhood and adolescence: a retrospective series of 77 patients registered by the Children's Cancer and Leukaemia Group between 1991 and 2006. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):85-90
5. Orbach D, McDowell H, Rey A, Bouvet N, Kelsey A, Stevens MC. Sparing strategy does not compromise prognosis in pediatric localized synovial sarcoma: experience of the International Society of Pediatric Oncology, Malignant Mesenchymal Tumors (SIOP-MMT) Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1130-6
6. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, Perot G, Pierron G, Delattre O, et al. Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric and adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol* 2013;31(5):608-15
7. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, Schuck A, Mattke AC, Casanova M, et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(1):11-7
8. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol* 2015;26(3):567-72
9. Tacyildiz N, Ozyörük D, Yavuz G, Unal EC, Dinçaslan H, Tanyıldız GO, et al. Rare childhood tumors in Turkish pediatric oncology center. *Indian J Med Pediatr Oncol* 2013; 34(4):264-9
10. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61(2):209-20
11. Stannell EJ, Christison-Lagay ER, Healey JH, Singer S, Meyers PA, La Quaglia MP. Pediatric and adolescent synovial sarcoma: multivariate analysis of prognostic factors and survival outcomes. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):73-9
12. Soole F, Maupain C, Defachelles AS, Taque S, Minard-Colin V, Bergeron C, et al. Synovial sarcoma relapses in children and adolescents: prognostic factors, treatment, and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1387-93
13. Gelderblom H, Judson IR, Benson C, Merimsky O, Grignani G, Katz D, et al. Treatment patterns and clinical outcomes with pazopanib in patients with advanced soft tissue sarcomas in a compassionate use setting: results of the SPIRE study. *Acta Oncol* 2017;56(12):1769-75
14. Celik B, Surucu ZP, Yilmaz V, Celik HK. A Case Report of Secondary Simultaneous Bilateral Pneumothorax Due to Pazopanib Treatment. *Turk Thorac J* 2018;19(1):49-51. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.030118.
15. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(12):1944-51
16. Ferrari A, De Salvo GL, Oberlin O, Casanova M, De Paoli A, Rey A, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: a critical reappraisal of staging investigations in relation to the rate of metastatic involvement at diagnosis. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1370-5
17. Ferrari A, Casanova M. New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5(2):307-18

The efficacy of the fecal occult blood test in colorectal cancer screening and evaluation with the literature: Two-year follow-up results of Rize province

Kolorektal kanser taramada uygulanan gaytada gizli kan testinin etkinliği ve literatür eşliğinde değerlendirilmesi: Rize ili iki yıllık değerlendirme

Gökhan Demiral¹, Muhammet Kadri Çolakoglu, Remzi Adnan Akdoğan, Ahmet Pergel

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Rize.

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.59389

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kolorektal kanser (KRK)' in erken evrede tespiti mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetlerini de düşürmektedir. Tarama programları ile prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptamak mümkündür. Bu çalışmada Rize ili Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezince KRK tarama programına alınan ve gaitada gizli kan testi (GGKT) pozitif saptanarak merkezimize yönlendirilen hastaların kolonoskopi bulguları ve klinikopatolojik verileri incelenerek tarama programının etkinliği değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: GGKT sonucu pozitif saptanan 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Çalışma kapsamında hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile endoskopide saptanan bulgular, anal fizik muayene bulgusu, histopatolojik sonuçlar, GGKT pozitiflik oranı, polip + kanser saptanma oranı ve kanser saptanma oranları tespit edildi.

BULGULAR: Çalışmada hastaların 74' ü (% 51.4) erkek, 70' i (% 48.6) kadın ve yaş ortalaması 60.1 (min 50-max 70) idi. Toplamda 109 hastada (% 75.7) kolonoskopik bulgular normal idi. 31 hastada (% 21.5) GGKT pozitifliğinin sebebi hemoroid/anal fissür idi. Kolonoskopisi pozitif olanlardan 21 hastada (% 14.6) polip, 7 hastada (% 4.9) kolon divertikülü, 5 hastada (% 3.5) nonspesifik inflamasyon ve 2 hastada (% 1.4) makroskopik tümör saptandı. GGKT pozitiflik oranı % 1.2 (n: 144), polip + kanser saptanma oranı % 0.19 (n: 23) ve kanser saptanma oranı % 0.017 (n: 2) idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İmmünokimyasal testler modern toplum tarama programında KRK için tercih edilen seçenektir. Çalışmamızda katılımcı sayısı, test pozitifliği ve malignite tespit oranları oldukça düşük saptanmıştır. Toplumun GGKT gerekliliği konusunda bilinçlendirilerek teşvik edilmesi ve GGKT' lerin doğru uygulanması tarama programlarının başarıya ulaşmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gaytada gizli kan testi, kolorektal kanser, kolonoskopi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Early detection of colorectal cancer (CRC) reduces mortality and morbidity, and reduces treatment costs. It is possible to detect precancerous lesion or early stage tumor with screening programs. In this study, the efficacy of the screening program was evaluated by examining colonoscopy findings and clinicopathological data of the patients who were taken to CRC screening program by Rize province Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center and who were referred to our clinic with positive fecal occult blood test (FOBT) result.

MATERIAL and METHODS: A total of 144 patients with positive FOBT (Wondfo One Step Fecal Occult Blood Test, Biotech Co.Ltd., Guangzhou, China) results were included in the study. Data were retrospectively reviewed from patient files. Demographic data of age and gender, endoscopic findings, anal physical examination findings, histopathological results, FOBT positivity rate, polyp + cancer detection rate and cancer detection rates were evaluated.

RESULTS: In this study, 74 of the patients (51.4%) were male and 70 (48.6%) were female and the mean age was 60.1 (min 50-max 70). In 109 patients (75.7%) colonoscopic findings were normal. Hemorrhoid / anal fissure was the cause of FOBT positivity in 31 patients (21.5 %). Colonoscopy positive patients were as follows; polyp in 21 patients (14.6 %), colonic diverticulum in 7 patients (4.9 %), nonspecific inflammation in 5 patients (3.5 %) and macroscopic tumor in 2 patients (1.4 %). FOBT positivity rate was 1.2 % (n: 144), polyp + cancer detection rate was 0.19% (n: 23) and cancer detection rate was 0.017% (n: 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Immunochemical tests are the preferred choice for CRC in modern screening program. In our study; the rates of participants, test positivity and malignancy were found to be quite low. Promoting and encouraging public awareness of the need for FOBT and the correct implementation of FOBTs will contribute to the success of screening programs.

Keywords: Fecal occult blood test, colorectal cancer, colonoscopy.

GİRİŞ

Kanser ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanser (KRK)' ler ise tüm dünyada sıralamada üçüncü en sık kanserlerdir (1,2). Ülkemiz Birleşik Veri Tabanı İstatistiklerine bakıldığında 2015 yılında KRK sıklığı erkeklerde % 23.1 ve kadınlarda % 14.4' dür (3). Çevresel ve genetik faktörler KRK' nin gelişme olasılığını artırmaktadır (4). En yüksek risk artışı her ne kadar genetik temelli olsa da, KRK' lerin çoğunluğunu sporadik vakalar oluşturmaktadır (5). Ailesel Adenomatozis Polipozis Koli ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar toplam KRK vakalarının % 5' ten azını oluşturur (6). KRK' de erken tanı, yüksek sağ kalım oranları ile ilişkili olup yapılan çalışmalar tarama ve izlemin mortaliteyi azalttığını göstermektedir (7,8). KRK' nin erken evrede teşhisi mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetlerini de düşüreceğinden asemptomatik evrede tanı imkanı sunan KRK tarama programları birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de uygulanmaktadır (9). Tarama programları ile prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Ülkemizde KRK tarama programı kapsamında İl Sağlık Müdürlüklerine bağlı Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezince (KETEM) 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlara 2 yılda bir gaitada gizli kan testi (GGKT) ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmaktadır (9).

Bu çalışmada Rize ili KETEM birimi tarafından KRK tarama programına alınan ve GGKT pozitif saptanarak merkezimize yönlendirilen hastaların kolonoskopi bulguları ve klinikopatolojik verileri incelenerek tarama programının etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

KRK tarama programı kapsamında Rize İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı KETEM birimince 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında hedef nüfus olarak belirlenen 50-70 yaş aralığında ki 73900 kişiden taramaya katılımı sağlanan 12023' üne GGKT

uygulandı. Test sonucu pozitif saptanarak ilin tek referans merkezi olan hastenemize kolonoskopi amaçlı gönderilen 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Başka hastanelerden veya kliniklerden tarama amacıyla veya GGKT pozitifliğiyle yönlendirilen hastalar bu çalışmada değerlendirilmedi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Eşlik eden dispeptik yakınmaları olan hastalara eş zamanlı gastroskopi uygulandı.

GGKT, verilen eğitim sonrası ücretsiz dağıtılan kit (*Wondfo One Step Fecal Occult Blood Test, Biotech Co.Ltd., Guangzhou, China*) ile kişi tarafından uygulandı ve testin verildiği merkeze 3 gün içerisinde geri getirilmesi sağlandı. Geri getirilmeyen kitler ile ilgili bir işlem yapılmadı ve çalışmaya alınmadı. Kasetlerin geri getirilme işlemini aile sağlığı merkezlerinde ilgili aile hekimleri, toplum sağlığı merkezlerinde ise sorumlu hekimler takip etti. GGKT' nin değerlendirilme işlemi kitleri dağıtan merkezlerdeki Sağlık Müdürlüğünce eğitilmiş sağlık personelleri tarafından yapıldı ve pozitif sonuç saptananlar hem sonuç hem de bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilerek gerekli yönlendirmeler yapıldı.

Çalışma için etik kurul onayı alındı. Endoskopik işlemler; gerekliliği ve nasıl yapılacağı konusunda bilgilendirme sonrası tüm hastalardan ayrıntılı onam alınarak uygun barsak temizliğini takiben yapıldı. Tüm hastalara işlem sırasında sedasyon uygulandı. Endoskopik işlemler Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji uzmanları tarafından yapıldı. Gastroskopi işlemi; gerek duyulan tüm hastalarda duodenum 2. Kıta ve Oddi sfinkteri görülecek biçimde; kolonoskopi işlemi ise tüm hastalarda anüsten çekum tabanına kadar tüm kolorektal bölge incelenecek biçimde uygulandı. Endoskopi esnasında tespit edilen kitlelerden biyopsi alınarak patolojik incelemeye gönderildi. Barsak temizliği yetersiz olan 8 hastada işlem tekrarlandı.

Çalışma kapsamında hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile geçirilmiş gastrointestinal sistem malignite öyküsü, endoskopide saptanan bulgular, anal fizik muayene bulgusu, biyopsi yapılan hastaların

histopatoloji sonuçları ile operasyon gereken hastalara uygulanan cerrahi işlem sonuçları tanımlayıcı istatistik verilerle dönüştürüldü. Ayrıca GGKT pozitiflik oranı, polip + kanser saptanma oranı ve kanser saptanma oranları tespit edildi.

BULGULAR

2016 yılında tarama hedef nüfusu 36645 olup 60031 hastaya; 2017 yılında ise hedef nüfus 37255 olup 5992 hastaya GGKT uygulandı. Çalışmada GGKT pozitif saptanan hastaların 74' ü (% 51.4) erkek, 70' i (% 48.6) kadın ve yaş ortalaması 60.1 (min 50-max 70) idi. Toplamda 109 hastada (% 75.7) kolonoskopik bulgular normal idi. 31 hastada (% 21.5) GGKT pozitifliğinin sebebi hemoroid/anal fissür idi. Kolonoskopisi pozitif olanlardan 21 hastada (% 14.6) polip, 7 hastada (% 4.9) divertikül, 5 hastada (% 3.5) nonspesifik inflamasyon ve 2 hastada (% 1.4) makroskopik tümör saptandı. Toplamda 21 hastada 27 polip saptanmış olup; hiperplastik polip 16, tübüler adenom 7 ve tübülövilöz adenom 4 şeklinde idi. Tübülövilöz adenom saptanan hastalardan birinde intramukozal karsinom odakları içeren yüksek dereceli displazi mevcut idi. Diğer bir tübülövilöz adenomlu hastada şiddetli displazi ve tübüler adenomlu bir hastada da düşük derece displazi saptandı. GGKT pozitiflik oranı % 1.2 (n:144), polip + kanser saptanma oranı % 0.19 (n:23) ve kanser saptanma oranı % 0.017 (n:2) idi.

Poliplerin tümüne polipektomi uygulandı ve sonrasında ek işleme gerek duyulmadı. Makroskopik tümör saptanan 2 hastada biyopsi sonucu adenokarsinom gelmiş olup kitle sigmoid kolon yerleşimli idi. Bu hastalarda açık yöntemle anterior rezeksiyon – uç uca anastomoz işlemi uygulandı. Eş zamanlı gastroskopi yapılan hasta sayısı 39 (% 27) idi. Bunlar arasında 19 hastada *Helicobacter pylori* pozitifliği, 18 hastada gastrit veya pangastrit, 2 hastada gastrik ülser ve 2 hastada özofajit tespit edildi. Gastroskopiye malign bulgu gözlenmedi. Hastaların hiçbirinin özgeçmişinde gastrointestinal sistem malignitesi öyküsü yok idi (Tablo 1-2).

TARTIŞMA

KRK dünya genelinde erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise en sık ikinci kanser

türüdür. Yaklaşık % 55' i gelişmiş ülkelerde görülür (10). Pek çok ülkede yaşam boyu KRK gelişme riski % 5 civarında olup bu kişilerin yaklaşık % 45' i tedaviye rağmen hayatlarını kaybetmektedir (11). Tedavi yöntemlerinde son on yılda yaşanan gelişmeler ile ilerlemiş ve metastatik hastalığın seyrinde ve sağ kalımda iyileşmeler olmuştur. Bu gelişmelere önemli ölçüde artan tedavi maliyetleri de eşlik etmiştir. KRK erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmı ileri evrede saptanmaktadır (12,13). Oysa erken teşhis ile mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetleri de düşecektir. Pilot çalışmalar çeşitli tarama programları ile bu maliyetlerin azaldığını göstermiştir (14). Çoğu KRK öncü lezyon olan bir adenomdan gelişir. Erken adenomun invaziv kansere doğru ilerlemesi yıllar almaktadır (15). Yüksek insidans, uzun preklinik faz, tespit ve tedavi edilebilen bir öncü lezyon varlığı, yüksek tedavi maliyeti ve hastalık evresi ile ilişkili mortalite nedeniyle KRK; tarama programlarının planlanması için oldukça uygundur (16). KRK' yi erken evrede teşhis etmenin yolu asemptomatik dönemde tarama programları ile hastalığı yakalamaktır. Bu sayede hem kansere bağlı morbidite/mortalitenin hem de sağlık harcamalarının önemli oranda azalacağı düşüncesi, KRK taramasını öneren ve uluslararası kılavuzların temelini oluşturan randomize kontrollü çalışmalar ile de desteklenmiştir (17). Bu önerilere rağmen, KRK tarama uygulaması şu anda hedef nüfusun sadece küçük bir kısmına yapılabilmektedir. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılmaktadır.

Tarama programı kapsamında yılda bir yapılan GGKT uygulamasının KRK' ye bağlı ölümleri % 14-16, % 22 yaşam boyu bir kez yapılan fleksible sigmoidoskopinin ise % 27 oranında azalttığı gösterilmiştir (16,18,19) (Tablo 3). Tarama kolonoskopisi yapılanlarda ise genel nüfus ile karşılaştırıldığında % 65 daha düşük KRK mortalitesi ve % 67 daha düşük insidans saptanmıştır (20). Yine başka güncel vaka kontrol çalışmalarında KRK mortalitesinde % 31 (21) ve ileri evre neoplazi saptama oranlarında % 48 azalma bulunmuştur (22). Bu oranlar, tarama programlarının etkinliğini göstermektedir. Bu çalışmalarda

saptanan oranlar rektum ve sol kolon tümörleri ile sınırlı sağ kolon tümörlerinde benzer sonuçlar bulunamamıştır. Kolonoskopinin primer tarama testi olarak etkisini değerlendirmek amacıyla yapılacak geniş çaplı randomize kontrollü bir çalışma bu konuda daha net sonuçlar sunabilecektir (23).

GGKT taramasında en iyi yaş aralığına ilişkin net bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı yazarlar 45-80 arasındaki farklı yaş aralıklarında GGKT ile mortalite azalmasının benzer olduğunu ileri sürmektedir (23). Ulusal tarama programlarında yaş aralığı; KRK insidansının, mortalitenin ve hayat beklentisinin yüksek olduğu 60 - 64 yaş arasını mutlaka kapsamalıdır. Buradan hareketle, riskler ve faydalar gözetilerek daha genç ve daha yaşlı bireyleri içerecek şekilde yaş aralığı genişletilebilir (23). Ülkemizde KRK taramasında önerilen yaklaşım, 50-70 yaş arası tüm hastalarda iki yılda bir GGK testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasıdır. Tarama sonlandırma yaş sınırı ise ülkemizde 70 olarak kabul edilirken, ABD’ de ve Avrupa’ da birçok ülkede 75 olarak kabul edilmektedir (23,24). Çalışmamız da yaş ortalaması 60.1 idi.

GGKT uygulaması genel olarak guaiac (GGKTgb) yada immunokimyasal bazlı test (GGKTib)’ ler ile yapılır. GGKTgb herhangi bir kanın varlığını analiz ederken, GGKTib’ ler sadece insan hemoglobinine özgüdür. GGKTgb’ lerin immunokimyasal testlere kıyasla analitik özellikleri ve duyarlılığı zayıftır. Ancak maliyeti ucuz olup, kit dağıtım ve toplama sürecinde numune dayanıklılığı fazladır ve daha pratiktir. Testlerde ki pozitiflik oranları % 2.4-6.8 arasında değişmektedir. KRK saptamada ki duyarlılık ise % 13-50 arasındadır (Tablo 3). GGKTgb adenomlar ve kanser için zayıf - orta derecede duyarlılığa sahiptir (25). Bu nedenle tarama programlarında GGKTgb’ nin her seferinde iki örneğin bulunduğu üç ardışık uygulama şeklinde yapılması önerilmekte olup tek bir test yeterli değildir (26). Bu durum katılımcı oranını düşürür (27). GGKTgb’ leri arasından daha duyarlı olan HS (Hemokult SENSE) testi önerilmektedir (28). HS’ nin KRK’ deki duyarlılığı % 64-80 iken, özgüllüğü % 87-90’ dır (29). HS kullanılan 382.463 hastada yapılmış bir çalışmada test pozitiflik oranı % 4.2 bulunmuştur (30). Brenner’ in tek uygulamalı GGKTgb pozitifliği sonrası 20884 hastayı kapsayan çalışmada görülmüştür ki

guaiac bazlı testlerin rutin tarama performansı daha önce bildirilen oranlardan daha düşüktür. Rutin taramada GGKTgb ileri adenomların 9/10’ unu ve KRK’ nin 3/4’ ünü kaçırmaktadır. Haliyle bu sonuçlar taramalarda daha etkin test kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (25).

GGKTib’ ler tek bir örnekle bile adenom ve kanser için daha fazla duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (31). Bu testlerin pozitiflik oranları % 1.1-13 arasında değişmektedir. (Tablo 3). Diğer GGKT’ lerine göre daha pahalıdır ancak insan hemoglobinine özgül olduğundan diyet kısıtlaması gerektirmez. KRK saptamada ki duyarlılığı % 79 seviyelerinde olup (Tablo 3) yanlış pozitiflik oranı az olduğundan daha az kolonoskopi gerektirir. Dolayısıyla maliyet etkinliğinde diğerlerinin önüne geçmektedir ve toplum taraması için en uygun test seçeneği olarak kabul görmektedir. GGKTib’ ler 1992 yılından beri Japonya’da toplum taramada kullanılmaktadır (32). Analitik üstünlükleri yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (31). Çalışmada kullanılan testlerin tümü immünokimyasal bazlı test idi.

Van Rossum ve ark.’ nın 20623 kişinin davet edildiği çalışmasında toplamda 4836 GGKTgb ve 6157 GGKTib uygulanmış ve test pozitiflik oranı sırasıyla % 2.4 (n:117) ve % 5.5 (n:339) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada polip + kanser saptama oranları % 0.8 (n:80) ve % 2.1 (n:218); sadece kanser saptama oranları ise % 0.1 (n:11) ve % 0.2 (n:24) bulunmuş olup GGKTib’ nin gerek polip gerekse de kanser tespiti yönünden daha üstün olduğu bildirilmiştir (31). Bir başka çalışmada Levi ve ark.’ ı 16359 davetliden 2266’ sına GGKTgb, 1224’ üne GGKT ib uygulamış sırasıyla 88 (% 3.9) ve 153 (% 12.7) pozitiflik saptamışlardır. Kanser + ileri adenomatöz polip oranları sırasıyla % 1 (n:22) ve % 2.9 (n:35); sadece kanser saptama oranları % 0.35 (n:8) ve % 0.49 (n:6) olup immünokimyasal bazlı testlerin adenom ve kanser saptamada daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda GGKT pozitiflik oranımız % 1.2 (n:144) olup literatürün alt sınırındadır. 21 hastada polip saptanmış ve polip + kanser saptama oranı % 0.19 (n:23)’ dur. Ayrıca kanser saptama oranı % 0.017 (n:2) ile çok düşük olarak bulunmuştur. Mevcut rakamlar oldukça düşük olup ilk planda GGKT’ nin her ne kadar nasıl

kullanılacağı anlatılmış olsada bireyler tarafından yanlış uygulandığını düşündürmektedir. Kaynakların etkin ve verimli kullanılmasını sağlamak adına bu hususun üzerinde durulup eğitimlerin gerekirse video yöntem gibi metodlar ile zenginleştirilmesi ile testlerin doğru şekilde uygulanması sağlanmalıdır. Diğer yandan mevcut çalışmanın devamı sağlanarak GGKT ve kolonoskopi yapılan olgu sayısının artması ile kanser saptama oranları arasında ki ilişki takip edilmelidir.

Çalışmamızda GGK pozitifliği yapabilen malignite dışı sebepler 31 hastada (% 21.5) hemoroid ve anal fissür; 7 hastada kolonik divertikül ve 5 hastada nonspesifik inflamasyon saptanmıştır. Saptanan bu ek hastalıkların oranı GGKT için yalancı pozitiflik sebebi olup testin özgüllüğünü etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda GGKT negatif olan hastaların durumu bilinmediğinden duyarlılık/özgüllük oranı hesaplanamamıştır. Literatürde hastalara eş zamanlı gastroskopi uygulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda semptomları sebebiyle gastroskopi yapılan hastalarda malignite saptanmamış olup endoskopik ve histopatolojik bulgular eşliğinde tedavi edilmişlerdir.

Tarama programlarının tümünde görülen ortak sorunlardan biri davet edilen nüfusun büyük çoğunluğunun iştirak etmemesi ve dağıtılan testlerin dönüşlerinde eksiklikler olmasıdır (25,31). Tarama programının etkin olması daha fazla neoplazinin erken evrede yakalanabilmesi ile mümkün olup bunun için GGKT ve pozitiflik durumunda kolonoskopi yaptırma oranının yükseltilmesi gerekmektedir. Bu amaçla birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda kanserin erken evrede saptanmasının önemi, 50-70 yaş aralığında GGKT gerekliliği ve test pozitifliği durumunda kolonoskopinin faydaları hakkında bilgilendirmeler yapılmalı ve davetler periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda 2016-2017 yılları için hedef nüfus 73900 olup bunun ancak % 16.3 (n:12023)' üne GGKT yapılabilmektedir. KRK tarama programlarında kanser saptama oranı düşüklüğünün kolonoskopi yapılma oranının düşüklüğü ile ilgili olabileceği sebebiyle kolonoskopi yapılma oranının artırılması önerilmektedir (24). GGK pozitifliği sonrası kolonoskopi oranları Avrupa ülkelerinde

göreceli olarak yüksek olup % 66-88 arasında seyretmektedir (24). Bizim çalışmamızda tüm GGKT pozitif hastalara kolonoskopi uygulanmış olup KETEM birimi çalışanlarının bilgilendirmesi sayesinde bunun başarıldığını düşünmekteyiz. Ancak tarama programına dahile edilen katılımcı sayısının artırılması için daha fazla gayret gösterilmesi gerekmektedir.

Etkinlikleri bilimsel çalışmalar ile ispatlanmış GGKT' ler ve endoskopik uygulamaların yanı sıra, bazı yeni teknikler KRK taraması için geliştirilme aşamasındadır. En önemlilerinden bazıları BT kolonografi (Sanal kolonoskopi), gaita veya kanda DNA ve mikroRNA incelemesi ve kapsül endoskopi taramasıdır. KRK insidansı ve mortalitesi üzerine bu yöntemlerin etkileri hakkında güncel kanıt ve standart öneriler henüz bulunmamaktadır (24). BT kolonografi hasta tercihleri açısından kolonoskopiye alternatif gözükmekle birlikte yapılan çalışmalar rutin kullanım için hazır olmadığını göstermektedir. Gaita DNA incelemesinde ise tanısal doğruluğun çok merkezli ve volümlü çalışmalar ile desteklenmesi ayrıca maliyetlerin şimdikinden çok daha az olması gerekmektedir. Diğer yandan kapsül endoskopi entübasyon, insüflasyon, ağrı ve sedasyon olmaksızın kolonoskopiye alternatif olma iddiası taşısa da tanısal doğruluk verileri düşük bildirilmektedir (23,31). Tüm bu teknikler halihazırda tarama için uygun değildir ancak bireysel olarak kullanımları devam etmektedir. İlerleyen yıllarda bu yöntemlerle ilgili yapılan çalışmalar ışığında tarama programlarında farklı yöntemlerin uygulanması mümkün olabilir.

KETEM birimlerince GGKT pozitif saptanan tüm hastaların belirlenmiş tek merkeze yönlendirilmiş olması ve sürecin etkin takibi bu çalışmanın güçlü yanını oluşturmuştur. Hastaların tümüne kolonoskopi yapıldığından tarama programı kapsamında neoplazi tespit oranları tam olarak saptanabilmektedir. Ayrıca neoplazi dışında tespit edilen bulgular ve klinisyenin gerek duyararak gastroskopi uyguladığı hastaların verileri de değerlendirilmiştir.

İle ait verilerin düzenli olarak takip edilebildiği 2016 ve 2017 yıllarını kapsayan bu çalışmanın devam ettirilerek takip eden yıllarda katılımcı sayısının artırılması sayesinde ilimizin KRK oranları hakkında faydalı bilgiler sağlanacağını düşünmekteyiz.

Diğer yandan çalışma sayesinde elde ettiğimiz literatüre kıyasla oldukça az oranda saptanan GGKT pozitifliğinin hatalı test uygulamasına bağlı olabileceğini düşündüğümüzden konuyla ilgili yapılacak eğitim faaliyetlerinin sonraki süreçte test sonuçları ve KRK saptama oranlarında artış ile neticeleneceğini ön görmektedir.

Bununla birlikte tarama programlarının etkinliğini ortaya koyan belirteç erken evre kanser veya adenomatöz polip saptama oranı olduğundan; çalışmamızda ki katılımcı sayısının azlığı daha fazla sayıda bireye ulaşma gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu sayede ileriki yıllarda tarama etkinliği konusunda daha farklı ve literatür oranlarına yakın verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Bir KRK tarama programının uygulanması stratejik kararların ele alınmasını gerektirir. Tarama yönteminin seçilmesi bu kararların temel ögesi olup immünokimyasal testler modern toplum tarama programında KRK için tercih edilen seçenek haline gelmiştir. Çalışmamızda da oldukça düşük oranda tespit etmiş olduğumuz katılımcı sayısının artırılabilmesi için toplumun GGKT gerekliliği konusunda bilinçlendirilerek teşvik edilmesi gerekmektedir. Ayrıca katılımcıların GGKT uygulama hususunda görsel öğeler kullanılarak bilgilendirilmesi test pozitifliğini ve malignite tespit oranlarını artırarak gerekli tüm bireylere kolonoskopi yapılmasına olanak sağlayacak bu da kaynakların etkin ve verimli kullanımı ile tarama programlarının başarıya ulaşmasına katkı sağlayacaktır.

Tablo 1: Hastaların yaş, cinsiyet, hedef/taranan nüfus, gastroskopi yapılma durumu ve hemoroid/anal fissür saptanma durumunu gösteren demografik veriler.

Demografik veriler	
Cinsiyet	74 E / 70 K
Ortalama yaş (yıl)	60.1 (min 50-max 70)
Hedef nüfus / Taranan nüfus	2016 2017
	36645 / 6031 37255 / 5992
Toplam	73900 / 12023 (% 16.3)
GGKT pozitiflik oranı (%)	1.2 (144/12023)
Polip + Kanser saptanma oranı (%)	0.19 (23/12023)
Kanser saptanma oranı (%)	0.017 (2/12023)
GGKT pozitif hastalar arasında eş zamanlı gastroskopi yapılan hasta sayısı	39 (% 27); H. pylori (+) 19 hasta Gastrit, pangastrit 18 hasta Gastrik ülser 2 hasta Özofajit 2 hasta

GGKT pozitif hastalardan fizik muayenede hemoroid / anal fissür saptanan hasta sayısı	31 (% 21.5)

(GGKT: Gaytada gizli kan testi)

Tablo 2: Hastalara ait kolonoskopik bulgular.

Kolonoskopik bulgular	
Polip	21 (% 14.6) hastada toplam 27 polip; Hiperplastik polip: 16 Tübüler adenom: 7 Tübülovillöz adenom: 4
Kolonik divertikül	7 (% 4.9)
Nonspesifik inflamasyon	5 (% 3.5)
Makroskopik tümör	2 (% 1.4) (Sigmoid kolon adenokarsinom)
Normal kolonoskopi	109 (% 75.7)

Tablo 3: GGKTgb ve GGKTib için test pozitiflik, KRK duyarlılık ve KRK mortalitede azalma oranları.

	GGKTgb	GGKTib	Kolonoskopi
Test pozitiflik oranı (%)	2.4-6.8 *(16)	1.1-13 *(16)	-
KRK saptamada duyarlılık (%)	13-50 *(16)	79 *(16)	92-99 *(16)
KRK mortalitede azalma (%)	14-16 *(18)	22 *(16)	65-68 *(19,20)

(GGKTgb: gaitac bazlı gaytada gizli kan testi, GGKTib: immünokimyasal bazlı gaytada gizli kan testi, KRK: Kolorektal kanser, *: Referans numarası)

REFERANSLAR

1. Cancer Fact sheet February 2018. World Health Organization. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Erişim Tarihi: 05.06.2018.
2. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>.
3. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/TurkiyeKanserIstatistikleri2015.pdf>.
4. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 38: 2029-43.
5. Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108: 433-42.
6. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995; 46: 371-9.
7. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-70.
8. Dolar E. Editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-8.
9. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/kolorektal.pdf>.
10. GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
12. Çakmur H, Anuk T, Önder T, Güven H, Köksal N. Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri. *Türk J Colorectal Dis* 2015; 25: 21-7.
13. Özkan ÖF, Kaya Ü, Güner A, Cevizci S, Özkul F, Sezer C, Reis E. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pam Tıp Derg* 2012; 5: 132-5.
14. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1412–22.
15. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011; 31:530–9.
16. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637-49.
17. Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015; 64:121–32.
18. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1541–9.
19. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315: 2564-75.
20. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 770-5.
21. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1-8.
22. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 89-95.
23. Kolorektal Kanser Taraması ve Teşhisinde Avrupa Birliği Kalite Rehberi, Editorler: N. Segnan, J. Patnick, L. von Karsa, Çeviri Editörleri: Keskinçilic B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Hacıkamiloğlu E, Boztaş G, Turan H, Karaca M. 1. Baskı, Ankara, Ozyurt Matbaacılık, 2014.
24. Mayir B, Ensari CB, Durhan A, Çöpelci Y. Kolorektal Kanser Tarama Amaçlı Yapılan Gaytada Gizli Kan Testi Pozitif Saptanan Hastalarda Kolonoskopi Bulguları. *Türk J Colorectal Dis* 2018; 28: 27-30.
25. Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B, et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 427–35.
26. Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142: 479.
27. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005; 142: 86-94.
28. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-37.
29. Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638-58.
30. Kershenbaum A, Flugelman A, Lejbkowitz F, Arad H, Rennert G. Excellent performance of Hemoccult Senta in organised colorectal cancer screening. *Eur J Cancer* 2013; 49: 923-30.
31. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135: 82–90.
32. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; 13: 6–7.
33. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2415-24.

A Single Center Experience of Parathyroid Carcinoma Which Is Less Common Among Parathyroid Tumors

Paratiroid Tümörleri İçerisinde Az Karşılaşılan Paratiroid Karsinomu Tek Merkez Deneyimi

Ahmet Erdoğan¹, Erdiñ Çetinkaya², Kübra Erdoğan³, Samet Şahin⁴, Enes Malik Üçkan², Murat Bulut Özkan⁵, Hikmet Pehlevan², Barış Saylam², Mesut Tez²

¹Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

³Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Kahramanmaraş

⁴Ankara Polatlı Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

⁵Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum

Dergiye Ulaşma Tarihi:08.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:20.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.94809

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Paratiroid tümörleri; Paratiroid adenomu, atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu şeklinde üç gruba ayrılarak sınıflandırılabilir. Paratiroid karsinomu bunlar içerisinde en az görülenidir. Paratiroid karsinomu, tüm kanserlerin yaklaşık %0,005'ini, primer hiperparatiroidi vakalarının ise yaklaşık %1'ini oluşturur. Biz de bu çalışmada, çok sık rastlanmayan paratiroid karsinomu ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde 2008-2015 yılları arasında paratiroid adenomu ön tanısı ile opere edilen 375 hasta içerisinde patoloji sonucu paratiroid karsinomu ve karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan 12 hasta retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların 5'i(%41,6) erkek, 7'si(%58,4) kadın olarak izlendi. Yaş ortalaması 54,5 (±8,40) yaş aralığı 41 ile 68 arasındaydı. Preoperatif kalsiyum değeri ortalama 12,3(±1,33) mg/dL ve 10,9 ile 15,3 arasındaydı. Patoloji sonucu; 4 hastanın paratiroid karsinomu, 4 hastanın paratiroid neoplazmi, 3 hastanın malign potansiyeli belirlenemeyen paratiroid neoplazmi, 1 hastanın malignite ekarte edilemedi, şeklinde idi. Hastaların ortalama takip süresi 61,8 ay (±17,05) ve 35 ile 96 ay arasında idi. 1 hasta kemoterapi aldı ve aynı hasta takiplerinde 55. ayda exitus oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Preoperatif olarak şiddetli hiperkalsemi semptomu olanlarda, kalsiyum değerleri 14mg/dL'den yüksek olanlarda, parathormon seviyesinin anlamlı biçimde yüksek olduğunda ve paratiroid bezinin palpe edildiği durumlarda paratiroid karsinomlarından şüphelenilir. Paratiroid karsinomu tedavisinde boyun eksplorasyonu, tümörün un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması gerekir. Patoloji sonuçları malignite açısından şüpheli ise yakın takip edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, Paratiroid Karsinomu, Parathormon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parathyroid tumors can be divided into three groups: parathyroid adenoma, atypical parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma. Parathyroid carcinoma is the less common one among these. Parathyroid carcinomas account for approximately 0,005% of all cancers and 1% of primary hyperparathyroidism cases. In this study, we wanted to share our experience of parathyroid carcinoma which is not common.

MATERIAL and METHODS: Of 375 patients who were operated with pre-diagnosis of parathyroid adenoma in Ankara Numune Training and Research Hospital Department of General Surgery between 2008 and 2015; 12 patients whose pathology result could not clearly identify a parathyroid carcinoma and could differentiate a carcinoma from an adenoma were examined retrospectively.

RESULTS: Of the patients; 5 (41,6%) were observed to be male and 7 (58,4%) were observed to be female. Mean age was 54,5 (±8,40) and the age range was between 41 and 68. Mean preoperative calcium value was 12,3(±1,33) mg/dL and the range was between 10,9 and 15,3. The pathology results were as "a parathyroid carcinoma" in 4 patients, "a parathyroid neoplasm" in 4 patients, "a parathyroid neoplasm with undetermined malignant potential" in 3 patients and "malignancy could not be discarded" in 1 patient. Mean follow-up duration of the patients was 61,8 months (±17,05) and the range was between 35 and 96 months. 1 patient received chemotherapy and the same patient died on the month 55 during follow-ups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In those with severe preoperative hypocalcemia symptoms, those with a calcium value higher than 14mg/dL, in cases when parathormone level is significantly higher and in cases when parathyroid gland is palpated, parathyroid carcinomas are suspected. For treatment of a parathyroid carcinoma, neck exploration, en-bloc removal of the tumor and ipsilateral lobectomy of thyroid are required. If pathology results are suspicious in regard to malignancy, and then the patient is closely followed-up.

Keywords: Hypercalcemia, Parathyroid Carcinoma, Parathormone.

GİRİŞ

Paratiroid tümörleri; Paratiroid adenomu, atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu şeklinde üç gruba ayrılarak sınıflandırılabilir. Paratiroid karsinomu bunlar içerisinde en az görülenidir[1]. Paratiroid karsinomu(PK), tüm kanserlerin yaklaşık %0,005'ini, primer hiperparatiroidi vakalarının ise yaklaşık %1'ini oluşturur[2]. Hastalar genelde hiperkalsemi semptom ve bulguları ile başvururlar. Tanı; sıklıkla intraoperatif büyük, sert, çevre dokulara yapışık kitle şeklinde görülmesi ile veya paratiroid adenomu nedeni ile opere edilip postoperatif histopatolojik sonuçlar ile konur. Ameliyat öncesi bakılan kan tetkiklerinde çok yüksek kalsiyum ve parathormon değerleri varlığında paratiroid kanserinden şüphelenilir. Tedavide tümörün yapışık olduğu çevre dokular ile birlikte un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması önerilir[3].

Biz de bu çalışmada, çok sık rastlanmayan paratiroid karsinomu ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde 2008-2015 yılları arasında paratiroid adenomu ön tanısı ile opere edilen 375 hasta içerisinde patoloji sonucu paratiroid karsinomu ve karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan 12 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların 5'i (%41,6) erkek, 7'si (%58,4) kadın olarak izlendi. Yaş ortalaması 54,5 (±8,40) yaş aralığı 41 ile 68 arasındaydı. Preoperatif kalsiyum değeri ortalama 12,3(±1,33) mg/dL ve 10,9 ile 15,3 arasındaydı. Preoperatif parathormon değeri

ortalama 108,3 (±91,91) pg/mL ve 16,6 ile 271 arasında idi. Hastaların 7'sinin Ultrasonografi

(USG) görüntülemesinde paratiroid adenomu ile uyumlu görüntü, 1'inin USG'sinde solid noduler lezyon saptandı. 6 hastanın Teknesyum -99m MİBİ kullanılarak yapılan sintigrafisinde paratiroid patolojisi ve hastaların 3'ünün sintigrafi görüntülemesinde paratiroid adenomu ile uyumlu bulgular saptandı. Manyetik Rezonans görüntülemesinde ise 3 hastada paratiroid adenomu ile uyumlu görüntü saptandı. Hastaların 7'sine paratiroidektomi 5'ine ise paratiroidektomi+total tiroidektomi yapılmıştı. Patoloji sonucu; 4 hastanın paratiroid karsinomu, 4 hastanın paratiroid neoplazmi, 3 hastanın malign potansiyeli belirlenemeyen paratiroid neoplazmi, 1 hastanın malignite ekarte edilemedi, şeklinde idi. Paratiroid adenomları arasında kanser görülme oranı %1,06(4/375) idi. Postoperatif kalsiyum değerleri ortalama 8,6(±0,69)mg/dL ve 7,5 ile 10,16 arasında idi. Postoperatif parathormon değeri ortalama 13,25 (±18,93) pg/mL ve 0,2 ile 56,9 arasında idi. Hastaların ortalama takip süresi 61,8 ay(±17,05) ve 35 ile 96 ay arasında idi (Tablo 1). 1 hasta kemoterapi aldı ve aynı hasta takiplerinde 55. ayda exitus oldu. Paratiroid karsinomu olanların yaş ortalaması 57,3(±7,46) yaş aralığı 51 ile 68 arasında idi. Paratiroid karsinomu olan hastaların preoperatif kalsiyum değeri ortalama 13,84(±0,97) mg/dL ve 13,13 ile 15,28 arasında idi. Paratiroid karsinomu olanların preoperatif parathormon değeri 144,66(±91,73) pg/mL 18,6 ile 230 arasında idi.

TARTIŞMA

Paratiroid karsinomu, ilk kez 1904 yılında İsveçli cerrah De Quervain tarafından tarif edilmiştir [4]. Bu tarihten itibaren dünya çapında PK ile ilgili ardarda çalışmalar yayınlanmaya devam etmiştir.

Orijinal Çalışma

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri, yapılan ameliyat, patoloji sonuçları ve nüks durumu

	CİNSİYET	YAŞ	PRE-OP CA	POST-OP CA	PRE-OP PTH	POST-OP PTH	USG	SİNTİGRAFİ	MR	OPERASYON	TAKİP SÜRESİ	NÜKS	PATOLOJİ
1	K	60	12,1	8,8	271	8	6X8X13,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ	46 AY	YOK	MALİGNİTE EKARTE EDİLEMEDİ
2	K	49	11,6	9,5	24,9	0,4	15X13X11 MM PARATİROİD ADENOMU?			PARATİROİDEKTOMİ	55 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
3	E	53	11,2	8,9	98,8	33	4,5X8,5X9,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	52 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
4	K	44	11,3	7,5	177,6	39,4	16,5X17,3X21 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	69 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
5	K	41	10,9	8,2	21,6	2,7			PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ	56 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZM
6	E	66	11,1	8,3	19,7	3,1	3,5X4X8,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	64 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZMI
7	K	50	12,5	8,57	91	2		PARATİROİD ADENOMU		PARATİROİDEKTOMİ	79 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZMI
8	K	63	11,4	8,4	16,6	0,2		PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	53 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZM
9	E	54	13,57	8,2	140	2	14X18X26 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	96 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU
10	E	51	13,4	8,6	190	56,9	23X20 MM SOLİD NODÜLLER LEZYON	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	35 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU
11	E	56	15,28	10,16	230	2,75	20*17 MM PARATİROİD ADENOMU?			PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	55 AY	VAR	PARATİROİD KARSİNOMU
12	K	68	13,13	8,1	18,63	8,6		PARATİROİD ADENOMU		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	82 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU

PK, paratiroid bezinin az rastlanan kanseridir. Primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık % 1'ini oluşturur[5]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak adenom nedeni ile opere edilen hastaların yaklaşık %1,06' sını PK idi.

PK genelde ellili yaşlarda, ortalama 45 ile 59 yaş arasında, her iki cinsiyette eşit şekilde görülür. Paratiroid adenomları ise kadınlarda erkelerden daha fazla görülür, adenom görülme yaşı, PK görülme yaşından bir dekat daha geçtir [2]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelenlerin 3'ü erkek 1'i kadın idi. Literatür ile uyumsuzluğun, hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. 3 hastamızın yaşı sırası ile literatür ile uyumlu olarak 51, 54 ve 56 idi. 1 hasta literatürden farklı olarak 68 yaşında idi.

Preoperatif şiddetli hiperkalsemi semptomu olanlarda, kalsiyum değerleri 14 mg/dL'den yüksek olanlarda, parathormon seviyesinin anlamlı biçimde yüksek olduğunda ve paratiroid bezinin palpe edildiği durumlarda paratiroid karsinomlarından şüphelenilir [6]. Çalışmamızda, patoloji sonu PK olan hastaların preoperatif kalsiyum değeri ortalama 13,84 mg/dL, preoperatif parathormon değeri ortalama 144,66 pg/mL şeklinde literatür ile uyumlu olarak yüksekti.

PK' larının % 10 az kısmı non-fonksiyoneldir. Kalsiyum ve parathormon değerleri normal sınırlar arasındadır. 1909 yılından beri az sayıda non-fonksiyone PK vakası bildirilmiştir [7]. Çalışmamızdaki hastalarının birinde parathormon değeri 18,6 pg/mL olup normal sınırlarda idi, aynı hastanın kalsiyum değeri 13,13 mg/dL olup, diğer hastalara göre daha düşük olup normal sınırın üzerinde idi.

PK' undan şüphelenilen hastalarda, PK yerini belirlemek için çeşitli görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar; ultrasonografi (USG), Teknesyum -99m MİBİ, kullanılarak yapılan paratiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi (PET) dir. Bunlar içerisinde USG, hem ucuz hem de noninvazif olmasından dolayı en yaygın kullanılanıdır [8]. Ameliyat öncesinde bu görüntüleme yöntemlerinden birisini kullanmak yeterlidir, ancak preoperatif tanı için bu görüntüleme yöntemlerinin kombine kullanımları sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır [9, 10]. Bütün bu görüntüleme

yöntemleri ile ancak karsinom varlığını destekleyen bulgulara ulaşılır, karsinom varlığını kesin tespit etmek mümkün değildir [11]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelen 4 hastadan, üçünün USG si vardı. Bunların ikisi paratiroid adenomu, diğeri ise solid noduler lezyon şeklinde raporlanmıştı. 3 hastanın sintigrafisi mevcuttu. 2 hastanın raporunda USG de olduğu gibi paratiroid adenomu şeklinde, birisinde ise paratiroid patolojisi şeklinde ifade edilmişti. 1 hastanın MR görüntülemesi vardı, bu hastada da paratiroid adenomu şeklinde raporlanmıştı. Patoloji sonucu paratiroid adenom- karsinom ayrımı yapılamayan hastaların görüntülenmesinde de benzer şekilde paratiroid adenomu veya paratiroid patolojisi şeklinde ifade edilmiştir. Çalışmamızda ki tüm hastalarda görüntüleme ile literatürde belirtildiği gibi, ameliyat öncesi karsinom tanısı konulamamıştır. Görüntüleme yöntemleri sadece lezyonun yerini belirlemede yardımcı olmuştur.

Çoğu kanser tanısında kullanılan ince iğne biyopsisinin, PK tanısında yeri yoktur. Çünkü malign-benign ayrımı yapılamadığından ve işlem esnasında tümörün ekilme riskinden dolayı önerilmez [12, 13]. Çalışmamızda ki hiçbir hastaya, literatürde bahsedildiği gibi ince iğne biyopsisi yapılmamıştır.

Paratiroid karsinomu tedavisinde boyun eksplorasyonu, tümörün un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması gerekir. Rekürren laringeal sinir direk tümör içerisinde değilse korunmalıdır. Profilaktik boyun diseksiyonu önerilmez, lateral lenf nodlarında metastaz tespit edilirse boyun diseksiyonu önerilir [14]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelen 4 hastaya da literatürle uyumlu olarak paratiroidektomi+total tiroidektomi yapıldığı gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde rekürren laringeal sinir tutulumu olmadığı için, sinir hasarı ve buna bağlı ses kısıklığı gelişmedi. Patoloji sonucu karsinom- adenom ayrımı yapılamayan sekiz hastanın sadece birisine paratiroidektomi+ total tiroidektomi, diğerlerine yalnızca paratiroidektomi yapıldığı gözlemlendi.

Paratiroidektomi sonrası patoloji sonuçları malignite açısından şüpheli veya karsinom-adenom ayrımı net yapılamamışsa, hasta normokalsemik ise hasta yakın takip

edilebilir [15]. Çalışmamızda 4 hastanın patoloji sonucu paratiroid karsinomu iken, 8 hastanın patoloji sonucunda karsinom-adenom ayrımı net yapılamamıştır. 8 hastanında literatürde belirtildiği gibi ameliyat sonrası kalsiyum değerleri normal sınırdadır. Hastalar aralıklı takibe alındı. Ortalama 55,5(±10,71) aylık takip süresinde kalsiyum ve parathormon değeri yüksek seyreden olmadı.

Ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitif veya yakınsa, tümör çevre dokulara invaze ise rüptüre olmuşsa adjuvan radyoterapi düşünülebilir. Ayrıca radyoterapi, unrezektable tümörlerde primer tedavi olarak ve kemik metastazı olanlarda palyasyon amaçlı kullanılabilir. Kemoterapi efektif değildir[15, 16]. Çalışmamızdaki hiçbir hastaya radyoterapi verilmemiştir. 1 hasta da nüks gelişmiştir. Bu hastaya kemoterapi verilmiştir. Aynı hasta takibinin 55. ayında exitus olmuştur.

Sonuç olarak, preoperatif kalsiyum değeri ve parathormon değeri çok yüksek seyreden hastalarda paratiroid karsinomundan şüphelenilmelidir. Postoperatif patoloji sonucu karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan hastalar ise yakın takibe alınarak aralıklı kontrol edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Karaarslan S, Yurum FN and Kumbaracı BS et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman medical journal*. 2015; 30(6): 421-427
2. Al-Kurd A, Mekel M, and Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surgical oncology*. 2014; 23(2):107-114.
3. Sadler C, Gow KW and Beierle EA et al., Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. *Surgery*. 2014; 156(6):1622-1630.
4. De Quevain F. Malignant aberrant parathyroid. *Dtsch Z Fuer Chir*. 1904; 100:334-352.
5. Dignonnet A, Carlier A and Willemse E et al. Parathyroid carcinoma: a review with three illustrative cases. *Journal of cancer*. 2011; 2:532-537
6. Shruti S and Siraj F. Parathyroid carcinoma: an unusual presentation of a rare neoplasm. *GMS German Medical Science*. DOI:10.3205/000262 Published online 2017.
7. Wang L, Han D and Chen W et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer biology & therapy*. 2015; 16(11):1569-1576.
8. Thompson SD and Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004; 12(2):93-97.
9. Kebebew E, Arıcı C, Duh KY and Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Archives of Surgery*. 2001; 136(8):878-885.
10. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M and Scarsboke AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*. 2010; 65(4):278-287.
11. Solbiati L, Osti V, Cova L and Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *European radiology*. 2001; 11(12):2411-2424.
12. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, Materazzi G and Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *Journal of endocrinological investigation*. 2000; 23(4):255-257.
13. Seehofer D, Steinmüller T and Rayes N et al. Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism: comparison with noninvasive localization procedures and review of the literature. *Archives of Surgery*, 2004; 139(12):1331-1338.
14. Başçeken SI, Genç V, Ersöz S, Sevim Y, Çelik SU and Bayram IK. Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma?. *Clinics*. 2015; 70(4):247-249.
15. Lal G and Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal, in *Schwartz's principles of surgery*. 10th ed. New York (NY): McGraw-Hill. 2014; 1521-1590.
16. Sharretts JM, Kebebew E and Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in oncology*. 2010; 37:580-590.

To Evaluate the Success of re-TUR Operation in Bladder Tumor Patients and to Evaluate the Factors Affecting the Determination of Residual Bladder Tumor

Mesane Tümörlerinde Re-Transüretral Rezeksiyonun Başarısını ve Rezidüel Tümör Saptanmasını Etkileyen Faktörler

Serdar Toksöz¹

¹Hatay Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Hatay, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 31.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.44712

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mesane tümörü hastalarında re-Transüretral rezeksiyon operasyonunun başarısını ve rezidüel mesane tümörü saptamayı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2008 - Temmuz 2018 tarihleri arasında mesane tümörü nedeni ile hastanemiz üroloji kliniğinde multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörleri, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve patoloji örneklerinde kas dokusu tanımlanamaması gibi nedenlerden dolayı 2-6 hafta içinde re-TUR yapılan 94 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: İlk TUR'da T1 evre mesane tümörü, yüksek dereceli ve 30mm'den büyük tümörü olan olgularda re-TUR da rezidüel tümör dokusu saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Re-TUR; ek patoloji bilgisi ile yeni veya doğrulanmış evreleme imkanı sağlar, iyileştirilmiş sonuçlarla tedavi planını değiştirebilir, rezidü tümörleri ortadan kaldırma imkanı sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı kolaylaştırır, değerli prognostik bilgiler ve önemli derecede sağkalım oranı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, re-TUR, rezidüel tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the success of re-TUR operation in bladder tumor patients and to evaluate the factors affecting the determination of residual bladder tumor.

MATERIAL and METHODS: Between January 2008 and July 2018, the cause of bladder tumor was defined as re-TUR within 2-6 weeks due to multiple tumor, high grade tumors, T1 tumors, totally unresectable tumors in the urology clinic of our hospital, 94 patients were evaluated retrospectively.

RESULTS: In cases with T1 stage bladder tumors, high grade tumors larger than 30mm after the first TUR, the rate of detection of residual tumor tissue in re-TUR was statistically significant ($p<0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Re-TUR; provide new or verified staging with additional pathology information, change the treatment plan with improved outcomes, enable the removal of residual tumors, facilitate intravesical care response, provide valuable prognostic information and a significant survival rate.

Keywords: Bladder tumor, re-TUR, residual tumor

GİRİŞ

Mesane tümörü sıklığı gittikçe artan ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Mesane tümörlerinin çoğunluğunu değişici epitel hücreli tümörler oluştururken tanı anında yaklaşık %75'i yüzeysel, %25'i ise invaziv olarak saptanmaktadır. Transüretral rezeksiyon

(TUR); mesane tümöründe teşhis, evreleme ve tedavi için kullanılan temel endoskopik cerrahi prosedürdür. TUR'da, tümör invazyonunun varlığını ve derinliğini ortaya koymak ayrıca görünen yüzeysel ve invaziv tümörleri çıkararak yeterli örnek materyali sağlamak hedeflenmektedir. Yeterli TUR materyalinde tümör dokusu ve tümör tabanında ki detrüsör

kas dokusunun bulunması rezeksiyonun başarısının önemli bir göstergesidir (1,2).

Multipl tümör, tümör lokalizasyon uygun olmaması, görülemeyen submukozal tümör olması ve yetersiz cerrah tecrübesi gibi birçok olumsuz faktörden dolayı her hastada, yeterli rezeksiyon ve tümör tabanı örneği almak mümkün olmamaktadır. Bunun bir sonucu olarak, istenen tanı esaslarına her zaman ulaşılamaz. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, Avrupa Üroloji Derneği'nin önerdiği şeklide Re-TUR, ilk TUR' dan 2-6 hafta sonra multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörler, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve tümör örneklerinde kas dokusu tanımlanmadığında gereklidir (3).

Re-TUR; ek patoloji bilgisi ile yeni veya doğrulanmış evreleme imkanı sağlar, iyileştirilmiş sonuçlarla tedavi planını değiştirebilir, rezidüel tümörleri ortadan kaldırma imkanı sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı kolaylaştırır ve değerli prognostik bilgiler sağlar, önemli derecede sağkalım oranı sağlar (4,5).

Re- TUR ile tespit edilen rezidüel tümör oranı %30 ile %77 arasında değişmekte iken düşük evrelendirme oranı ise %20-30 civarında saptanmıştır. Yaş, nüks oranı, tümör sayısı, tümör boyutu ve tümör grade ve evresinin prognostik öneme sahip olduğu çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur (6,7,8).

Biz bu çalışmamızda mesane tümörü hastalarının tedavisinde önemli yer tutan re-TUR operasyonun başarısını ve rezidüel mesane tümörü saptamayı etkileyen prediktif parametreleri değerlendirmeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2008 - Temmuz 2018 tarihleri arasında mesane tümörü nedeni ile hastanemiz üroloji kliniğinde transüretral mesane tümörü rezeksiyonu operasyonu geçiren 489 hastadan multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörleri, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve patoloji örneklerinde kas dokusu tanımlanamaması gibi nedenlerden dolayı 2-6 hafta içinde re-TUR yapılan 94 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İlk TUR patoloji sonuçları ve tümör özelliklerini, re-TUR' da elde edilen patoloji sonuçları ile karşılaştırılıp rezidüel tümör varlığı, tümör evre ve grade değişimi, tedavi planında değişikliğe sebep olup olmadığı ve re-TUR' da detrusör kas

örnekleme ve rezidüel tümör oranını etkileyen parametreleri saptamaya çalıştık. Tümörler, TNM sınıflamasına (evre T0, Tx (spesmende kas dokusu yok), Ta, T1 ve T2) göre sınıflandırılmış ve 2004 WHO / ISUP sınıflandırmasına (düşük dereceli ve yüksek dereceli) göre derecelendirilmiştir. Olguların çoğunda, TUR MT hem de re-TUR MT yeterli premedikasyon ile spinal anestezi altında hem uygulandı. Genel anestezi sadece spinal blok için kontrendikasyonları kabul etmeyen veya olmayan bireylerde uygulandı. TUR da Karl Storz marka rezektoskop ve 30 derece optik kullanıldı.

Re-TUR ilk rezeksiyon alanını ve çevresinin skarı ve kenarlarının derin rezeksiyonunu içermekteydi. Rezidüel tümör, re-TUR spesmeninde tümör saptanması olarak kabul edildi. Rastgele mesane veya üretral biyopsiler rutin olarak alınmadı.

İstatistik

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) yazılımı kullanılarak yapıldı. TURMT ve re-TURMT arasındaki farklar, sürekli değişkenler için Student t testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizde belirlenen olası faktörlerde rezidüel tümör saptanması ve evre ilerlemesi için bağımsız prediktif değerleri belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizlerde, iki taraflı bir p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizde Re-TUR'da tümör saptanmasında cinsiyet, evre, tümör boyutu ve TNM sınıflamasının bağımsız etkileri değerlendirildi.

SONUÇLAR

Kliniğimizde 2008-2018 yılları arasında re-TUR yapılan 94 (79 erkek, 15 kadın) hastanın yaş ortalaması 65 (33-89) idi. İlk TUR sonrası WHO / ISUP sınıflandırmasına göre 45 hasta düşük dereceli, 49 hasta ise yüksek dereceli mesane tümörü olarak bildirildi. Hastaların TNM evreleri ise Ta (yüksek dereceli): 16, Tx (spesmende kas dokusu yok): 36 ve T1: 42 olgu şeklindeydi. Tümör boyutları sırasıyla <10mm: 21, 10-30mm: 26, >30 mm: 47 olarak tespit edildi (tablo 1).

Tablo 1: İlk TUR sonrası hasta bilgileri ve patoloji verileri

Parametreler	N(%)	
Yaş		67 (33-89)
Cinsiyet	Erkek	15 (%16)
	Kadın	79 (%84)
Derece	Düşük dereceli	45 (%48)
	Yüksek dereceli	49 (%52)
Evre	Ta (yüksek dereceli)	16 (%17)
		36 (%38)
	Tx	42 (%45)
	T1	
Tümör Boyutu	<10 mm	21 (%23)
	10-30 mm	26 (%27)
	>30 mm	47 (%50)

Doksan dört hastaya re-TUR yapıp bütün hastalardan patolojik örnek alındı. Hastaların 46'sında (%49) rezidüel tümör dokusu saptanmadı. Rezidüel tümör dokusu saptanan 48 hastanın 16'sı düşük dereceli, 32'si yüksek dereceli idi. Düşük derecelilerde rezidüel doku saptanma oranı % 35 (16/45), yüksek dereceli tümörlerde ise % 65 (32/49) olarak saptandı. İlk TUR sonrası düşük dereceli olarak saptanan 4 hasta re-TUR sonrası yüksek dereceli olarak raporlandı. Yüksek dereceli olup re-TUR sonrası düşük dereceli mesane tümörü olarak raporlanan olgu olmadı. İlk TUR sonrası yüksek dereceli mesane tümörü olan olgularda re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) (OR:4.65, %95 CI:1.23-17.53).

TNM evreleme sınıflamasına göre re-TUR sonrası rezidüel tümör dokusu saptanma oranları ise Ta (yüksek dereceli) için % 50 (8/16), Tx %36 (13/36), T1 %60 (25/42) ve kas invazyonu (T2) tespit edilen hasta oranı %9.5 (9/94) idi. İlk TUR sonrası T1 evre mesane tümörü saptanan olgularda re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) (OR:5.32, %95 CI 1.37-20.59).

İlk TUR sonrası Ta olarak değerlendirilen 2 hasta re-TUR sonrası T1, T1 olan 6 hasta T2, Tx olan 3 hasta T2 olarak raporlandı. Erkeklerin %50'sinde rezidüel tümör dokusu saptanırken kadınlarda ise %53'ünde görüldü. Tümör boyutu 10mm'den küçük olan olguların %24'ünde rezidüel tümör dokusu tespit edilirken bu oran 10-30mm arası için %53, 30mm'den büyük tümörler için ise %62 olarak saptandı. İlk TUR'da 30 mm büyük tümör dokusunun saptanması re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanması açısından anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.05$) (OR:5.26, %95 CI:1.42-19.55) (tablo2).

Tablo 2: Re- TUR hasta bilgileri ve rezidüel doku patoloji verileri

Parametreler	Re-TUR Rezidüel doku/ilık TUR N(%)	
Yaş		72 (42-89)
Cinsiyet	Erkek	40/79 (%50.5)
	Kadın	8/15 (%53)
Derece	Düşük dereceli	16/45 (%35)
	Yüksek dereceli	32/49 (%65)
Evre	T0	46/94 (%49)
	Ta (yüksek dereceli)	8/16 (%47)
	Tx	13/36 (%36)
	T1	25/42 (%60)
	T2	9/94 (%9.5)
Tümör Boyutu	<10 mm	5/21 (%24)
	10-30 mm	14/26 (%53)
	>30 mm	29/47 (%62)

TARTIŞMA

Re-TUR endikasyonları ile ilgili net bir fikir birliği olmadığından, belirli endikasyonların önemini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi

amaçladık. Rezidüel tümör ilk TUR sırasında ki tümörün evresi, derecesi, boyutu ve sayısı ile yakın ilişkili olduğu araştırmalarda bildirilmiştir. Ayrıca yetersiz rezeksiyon, kanama, mesane yapısı nedeniyle bazı tümörlerin atlanması ve mikro invazyon varlığı diğer etkili faktörlerdir. Mesane tümöründe nüks ve progresyonun önemli bir nedeni TUR sonrası rezidüel tümör kalmasıdır(9,10). Farklı çalışmalarda bu oran %30 ile %77 arasında değişmektedir. Birçok klinik araştırmada Re-TUR'un rezidüel tümörü ortadan kaldırarak mesane tümörü hastalarında nüksü ve progresyonu azalttığı ayrıca sağkalım oranlarını önemli derecede yükselttiği gösterilmiştir (3,11,12). Grimm ve arkadaşlarının çalışmasında rezidüel tümör oranı Ta'larda %27 ve T1'lerde %53 (ort. %33) olarak saptanmıştır(13).

Herr ve arkadaşlarının 150 hastalık Re-TUR serilerinde %76 rezidüel tümör saptanmış olup Ta (%72) ve T1 (%77) tümörlerde oranın birbirine yakın olması ile diğer çalışmalarda farklılık göstermektedir(14). Grimm ve arkadaşlarının çalışmasında, sadece TUR ve re-TUR yapılan hastaların beş yıllık nüksüz sağkalımı sırasıyla %40 ve %63 olarak saptanmış ve özellikle yüksek riskli hastalara ikinci TUR önerilmiştir(13). Divrik ve arkadaşlarının çalışmasında rezidüel tümör oranı %33,8 olarak bildirmişlerdir(15). Çalışmalarda ortak sonuç yüksek dereceli tümörlerde mutlaka Re-TUR yapılmasının gerekliliği, ilk TUR'daki patoloji sonucunun rezidüel tümör oranıyla ilişkili olduğu yönündedir(16).

Bizim çalışmamızda re-TUR'da saptanan rezidüel tümör oranı %51 idi. Re-TUR'da tümör saptanmayan(T0) hasta oranı %49 olarak tespit edildi. Bazı çalışmalar sadece ilk patolojisi T1 yüksek derece olan hasta grubundan oluşurken bazıları bizimle aynı şekilde çalışma grubunu Avrupa Üroloji Derneği'nin önerdiği şekilde Ta yüksek dereceli, bütün T1 ve Tx olgulardan oluşturmuştur. Bu durum çalışmalar arasında karşılaştırmaların TNM evreleme sistemine göre yapılmasına yönlendirmiştir. Çalışmamızda Ta yüksek dereceli grupta rezidüel tümör oranı %50, Tx'te %36, T1'de %60 saptanmış olup literatür ile uyumludur. Grimm ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi ilk TUR'da T1 evre mesane tümörü olan olgularda rezidüel tümör dokusu saptanma olasılığı bizim

çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Divrik ve ark bunu destekleyen bulgular yayınlamıştır(13,15).

Mesane tümörü progresyon ve sağkalımında tümör derecesinin önemi birçok randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda düşük dereceli tümörlerin %35'inde yüksek dereceli tümörlerin %65'inde rezidüel tümör saptandı. Yüksek dereceli tümörlerde rezidüel tümör saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Görgel ve ark. özellikle T1 yüksek dereceli tümörlerde rezidüel tümör olasılığına dikkat çekmiş olup Narter ve ark. çalışmalarında benzer bulgular bildirilmiştir(2,18).

Tümör boyutuna göre re-TUR sonrası rezidüel mesane tümörü oranları değerlendirildiğinde <10 mm olgularda olasılık düşük iken >30 mm rezidüel tümör saptanma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bizim çalışmamızın aksine tümör boyutundan çok multifokalitenin anlamlı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(8).

Re-TUR'da derece yükselmesi ve invaziv kanser saptanması progresyonu öngörmenin yanısıra tedavi protokolünü yeniden düzenleme veya tedavi değişikliğine gitmeyi gerektirir(19).

Herr ve ark. T1 tümörlerde evre veya derece ilerlemesinin yüksek olasılık olarak bildirmiş. Ta'da %8, T1'de %28 kasa invazyon olasılığı tespit etmişlerdir(3). Brauers ve ark. %24, Schips ve ark. ise %8,2 düşük evreleme oranı bildirmiştir. Düşük evreleme oranlarındaki farklılıklar çalışmaya alınan grupların değişiklik göstermesinden kaynaklanmaktadır(14,20,21).

Çalışmamızda İlk TUR sonrası düşük dereceli olarak saptanan 4 hasta re-TUR sonrası yüksek dereceli olarak tespit edildi. TNM evre ilerlemesi ise % 12 idi. Kas invazyonu 5 hastada saptandı ve tedavi değişikliğine gidildi. Szabo ve ark. benzer sonuçlar bildirmiştir(22).

Grimm ve ark. prospektif çalışmalarında re-TUR'un nüksüz beş yıllık sağkalıma ek katkısını %23 (%40-%63) olarak bildirmişlerdir(13). Divrik ve ark. mesane tümörünün nüks olasılığını (%71'e %39) re-TUR yapılanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu, 5 yıllık sağkalım oranlarında re-TUR yapılanların lehine (%59'a %32) daha iyi olduğunu bildirmişlerdir(15). Herr ve ark. nüks ve progresyon açısından en önemli prognostik faktörün re-TUR patolojisi olduğunu

bildirmiştir(6). Re-TUR daha iyi lokal tümör kontrolü sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı arttırır ve sıklıkla tedavide pozitif yönde değişikliklere yol açar.

Mesane tümörü hastalarında Re-TURMT uygulanmasından sonra T1 evreli, yüksek dereceli ve 30 mm'den büyük mesane tümörlü hastalarda rezidüel tümör ve düşük evreleme olasılığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(23,24,25). Bu hasta gruplarına mutlaka re-TURMT uygulanmalıdır. Diğer olgularda net bir fikir birliği oluşmamıştır. Re-TURMT, rezidüel tümörlerin rezeksiyonu, evre doğrulaması ve tedavi protokolünde değişiklik gibi birçok avantaj sağlamaktadır. Lokal nüks ve progresyonun önlenmesi için yüksek riskli mesane tümörü hastalarında re-TUR'un faydası birçok çalışma ile desteklenmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, multifokalite ve sağkalım verilerini kapsamaması ise yetersizliğini oluşturmaktadır.

REFERANSLAR

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
2. Narter F, Tarhan F, Sağlam E ve ark. Mesane Kanseri Tedavisinde Re-Transüretal Rezeksiyonun Önemi. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:94-97.
3. Herr HW. Role of Re-Resection in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *TheScientificWorldJournal* 2011;11, 283-288.
4. Yucel M, Hatipoglu NK, Atakanli C, et al. Is repeat transurethral resection effective and necessary in patients with T1 bladder carcinoma? *Urol Int* 2010;85:276-80.
5. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A, Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24:2047- 50.
6. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005;174:2134-7.
7. Hızlı F, Kaynak Y, Benzer E, Berkmen F. İkinci Transüretal Rezeksiyonun Yüzeyel Mesane Kanseri Hastalardaki Değeri *Acta Oncologica Turcica* 2006; 39: 108-111.
8. Lazica DA, Bottcher S, Degener S, et al. T1 high-grade bladder cancer - value of second operation with prognostic parameters of first operation: analysis of 167 cases. *Aktuelle Urol* 2013;44:124-8.
9. Shim JS, Choi H, Noh TI, et al. The clinical significance of a second transurethral resection for T1 high-grade bladder cancer: Results of a prospective study. *Korean J Urol* 2015;56:429-434.
10. Dybowski ZB, Poletajew S et al. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indicationstratified patients with high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer *World Journal of Surgical Oncology* (2018) 16:6.
11. Woldu SL, MD, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of Guidelines – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *BJU Int.* 2017 March; 119(3): 371–380.
12. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int* 2015;116:721-726.
13. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437.
14. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1194-1198.
15. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185-90.
16. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol* 2004;45:539-546.
17. Vögel TA, Grimm MO, Simon X, et al. Prospective study to assess repeat transurethral resection in superficial bladder cancer. *Urology* 2002;41:470-4.
18. Görgel SC, Mahmoud M, Cengiz Girgin C, Dinçel Ç. Yüzeyel mesane tümöründe Re-TUR tedavi seçeneklerini değiştirebilir mi? *Yeni Üroloji Dergisi* 2009, 5(2): 57-61
19. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur Urol* 2003;43:241-5.
20. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165:808-10.
21. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59:220-3.
22. Szabo V, Szucs M, Romics I. The role of repeated transurethral resection in the treatment of bladder tumor. *Magy Onkol* 2000;44:236-237.
23. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J UrolNephrol* 2005;39:206-210.
24. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology* 2002;60:822-4.
25. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004;72:99-102.

Process of home health services provided to patients with gastrointestinal cancers in Turkey

Türkiyede gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda evde sağlık hizmetlerinin gelişimi

Fatih Göksel¹, Lütfi Doğan²

¹Sb Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Sb Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:11.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.02411

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yenilikler sayesinde hemen hemen tüm kanser türlerinde sağkalımda artışlar dikkat çekmektedir. Metastatik hastalarda dahi uzun sağkalım süreleri olanaklı hale gelmiştir. Sonuç olarak karşımıza uzun süredir değişik evrelerde kanser tanısı ile yaşamını sürdürmüş ancak sürekli sağlık hizmetine ihtiyaç duyan bir hasta grubu çıkmaktadır. Bu çalışma ülkemizde gastrointestinal sistem malignitesi tanılı hastalara sunulan Evde Sağlık Hizmetleri (ESH)'nin ülkemizdeki faaliyet sürecinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2011-2017 yılları arasında ösafagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, pankreas ve safra yolu malign neoplazmi tanısı almış hastalara sunulan ESH kapsamında ulaşılan hasta, yapılan ziyaret sayıları ve hizmet sunan ekip sayıları değerlendirildi.

BULGULAR: Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ortopedik hastalıklardan sonra kanser hastaları ESH'ni en sık alan 4. grup hastalığı oluşturmaktadır. Türkiye'de 2011 yılında, toplam 593 hizmet ekibi ile başlayan ESH'inde, 2017 yılına gelindiğinde ekip sayısının 662'ye yükseldiği görülmektedir. 2011 yılında toplam yapılan ziyaret sayısı 344.014 iken 2017 yılında bu rakam 10.917.965 olarak gerçekleşmiştir. 2011 yılında 7278 ziyaret, kanserli hastalar için yapılmış iken 2017 yılında bu rakam 74.261 dir. Toplam GIS maligniteli hasta ziyaret sayısı 7 yıl içerisinde 89.389 olarak gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: GIS malignitesi olan hastalara verilen evde bakım ziyaretlerinin sayılarının, malignitelerin insidansı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Buna göre kolon, mide ve pankreas kanserli hastalar en çok ziyaret yapılan hastalardır. ESH kapsamında ziyaret sunulan hasta sayısının yıllar içerisinde kademeli bir artış gösterdiği görülmektedir. ESH'nin bakanlık politikası haline getirilmesi, ekip sayılarının artırılarak hizmete ulaşmanın kolaylaşması ve gerek sağlık profesyonelleri, gerekse hasta ve yakınları tarafından farkındalığın artmış olması bu artışın temel sebepleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, evde sağlık, gastrointestinal kanser.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Improvements and innovation in cancer treatment led to prolongation of survival in almost every cancer type. Longer survival of even patients with metastasis has become possible. As a result, there is an increasing number of patients who have survived with the diagnosis of cancer in different stages in need of continuous health support. This study is designed to evaluate the process of Home Health Services (HHS) provided to patients with gastrointestinal cancers in our country.

METHODS: Patients with a diagnosis of esophageal, gastric, small intestine, colon, rectum, hepatic, pancreatic or bile duct malignancy between 2011 and 2017 were reviewed for HHS coverage, home visit frequency and HHS-providing medical staff.

RESULTS: Cancer patients are the fourth, after patients with neuropsychiatric disorders, cardiovascular diseases, and orthopedic disorders, that receive HHS support. HHS has started in 2011 with 593 teams in Turkey. The number of teams providing HHS increased to 662 by the end of the year 2017. Total home-visits have dramatically risen from 344,014 to 10,917,965 during a 7-year period. Home-visits to cancer patients have also increased from 7,278 in 2011 to 74,261 in 2017. A total of 89,389 home-visits were made to patients with gastrointestinal cancers.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The number of home-visits to patients with gastrointestinal cancers had increased as the incidence of these diseases increased. Data show that colon, gastric and pancreatic cancer patients were among the most visited patients. The number of home-visits by HHS departments showed a steady increase in years. The main reasons for this increase are that the HHS has become a ministerial policy, the number of teams has increased and the access to service has been facilitated and the health professionals and the patients and their relatives had increased awareness.

Keywords: Cancer, home care, gastrointestinal cancer.

GİRİŞ

Tüm dünyada ortalama insan ömrünün artmasına paralel olarak nüfusun hızla yaşlandığı görülmektedir. Bu durum beraberinde tüm kanser vakalarında artışı da beraberinde getirmektedir. Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yenilikler sayesinde hemen hemen tüm kanser türlerinde sağkalımda artışlar dikkat çekmektedir. Metastatik hastalarda dahi uzun sağkalım süreleri olanaklı hale gelmiştir. Sonuç olarak karşımıza uzun süredir değişik evrelerde kanser tanısı ile yaşamını sürdürmüş ancak sürekli sağlık hizmetine ihtiyaç duyan bir hasta grubu çıkmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem (GIS)maligniteli hastaların uzunca bir dönem palyatif tedavi gereksinimleri devam eder. Bu durum hasta ve yakınları açısından oldukça meşakkatli ve yorucu bir süreç olduğu gibi sağlık çalışanları ve sağlık sistemi açısından da büyük bir iş yüküdür. Günümüzde artan hasta sayısı ve çeşitliliği sebebi ile hekimler hasta yataklarını efektif kullanmak ve yatak devir hızlarını belli seviyelerde tutmak zorundadırlar. Sağlık sistemleri ise her geçen yıl daha fazla sayıda ve çeşitte sağlık hizmetini finanse etmek durumunda kalmaktadır. Ülkemizde palyatif bakım servisleri ve yatak sayılarında artışlar olsa da halen bu konuda tedaviye ve yardıma duyulan ihtiyaçların önemli bir kısmı karşılanamamaktadır.

Ülkemizde 2011 yılından beri Sağlık Bakanlığı aracılığı ile Evde Sağlık Hizmetleri (ESH) adı altında, ihtiyaç duyan hastalara ev ortamında sunulabilecek muayene ve manuplatif tıp hizmetleri sunulmaktadır.2015 yılında. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan yönetmelik ile evde sağlık hizmetlerinin yasal düzenlemesi yeniden yapılmıştır. İlk düzenlemede hastanelere bağlı birimlere ek olarak 81 ilin il sağlık müdürlükleri bünyesinde birimler kurulmuş, 2017 yılından itibaren ağırlıklı olarak hastane temelli yapılanma kalmıştır. Şu an için evde sağlık hizmeti sadece devlet kurumları

tarafından verilmekte ve sağlık bakanlığı kaynaklarından katkı payı olmadan karşılanmaktadır.

Ülkemizde evde sağlık hizmetleri hastanın telefon ile başvurusu üzerine verilmektedir. Bu şekilde başvuru kaydı alınan hastanın bulunduğu bölgeden sorumlu evde sağlık hizmet birimine hasta bilgileri gönderilmekte ve birimin belirli bir sürede ilk ziyareti gerçekleştirmesi gerekmektedir. İlk ziyarette ekipte bulunan hekim hastanın ne kadar süreyle ne sıklıkta ve nasıl bir evde sağlık hizmetine ihtiyaç duyduğunu belirlemekte ve listesine almaktadır. Hizmet almasına gerek olmayanları da dosyasında belirterek programdan çıkarmaktadır.

Ülkeler arasındaki sağlık sistemlerinin ve sosyokültürel yapıların farklılığı nedeniyle evde sağlık hizmetinin sunum şekli ülkeden ülkeye farklılık gösterir (1). Bu çalışma ülkemizde gastrointestinal sistem malignitesi tanılı hastalara sunulan ESH'nin ülkemizdeki faaliyet sürecinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma için Sağlık Bakanlığına müracaat edilerek 2011 yılından itibaren ülkemizde yürütülen ESH faaliyetleri ile ilgili çalışma raporları istenmiş ve çalışma ile ilgili gerekli izinler alınmıştır. 2011-2017 yılları arasında ösafagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, pankreas ve safra yolu malign neoplazmi tanısı almış hastalara sunulan ESH kapsamında ulaşılan hasta, yapılan ziyaret sayıları ve hizmet sunan ekip sayıları değerlendirildi.

2011-2017 yılları arasını kapsayan toplam 7 yıllık veri Microsoft Excel, 2016 version (Microsoft Co., Menlo Park, California) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ortopedik hastalıklardan sonra kanser hastaları ESH'ni en sık alan 4. Grup hastalığı oluşturmaktadır. Türkiye'de 2011 yılında, toplam 593 hizmet ekibi ile başlayan ESH'inde 2017 yılına gelindiğinde ekip sayısının 662'ye yükseldiği görülmektedir. 2011 yılında toplam yapılan ziyaret sayısı 344.014 iken 2017 yılında bu rakam 10.917.965 olarak gerçekleşmiştir. 2011 yılında 7278 ziyaret kanserli hastalar için yapılmış iken 2017 yılında bu rakam 74.261 dir. Ösafagus, mide, karaciğer, kolon, pankreas, ince barsak ve safra yolu kanserli hastalara yapılan ziyaret sayısının yıllara göre dağılımı tablo-1 de gösterilmiştir. 2011 yılı baz alınarak GIS kanseri olan hastalara yapılan yıllık ziyaret artış oranları ise tablo-2 de gösterilmiştir. 2011 yılından başlayarak 7 yıl içerisinde 32.232 kolon, 26.780 mide, 9.749 karaciğer, 10.818 pankreas, 4.409 ösafagus, 3.286 safra yolu ve 2.115 ince barsak kanseri tanımlı hasta ziyareti gerçekleştirilmiştir. Toplam GIS maligniteli hasta ziyaret sayısı 7 yıl içerisinde 89.389 olarak gerçekleşmiştir. En sık ziyaret verilen kolon, mide ve pankreas kanseri tanımlı hastalardaki ve toplam GIS kanserli hastalardaki ziyaret sayılarını gösteren grafikler şekil 1-4 de gösterilmiştir.

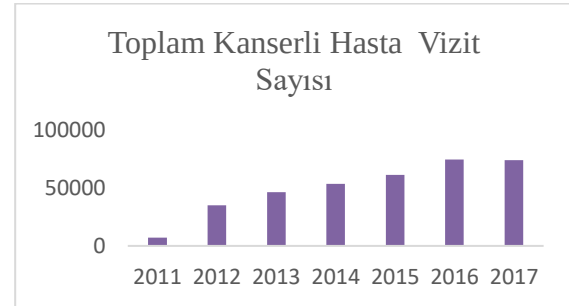
Tablo-1. Türkiye'de yıllara göre evde bakım ziyaret sayıları

	Birim Sayısı	Toplam Ziyaret Sayısı	Kanserli hasta ziyaret sayısı	Ösafa gus kanseri ziyaret sayısı	Mide kanseri ziyaret sayısı	İnce barsak kanseri ziyaret sayısı	Karaciğer kanseri ziyaret sayısı	Kolon kanseri ziyaret sayısı	Pankreas kanseri ziyaret sayısı	Safra yolu kanseri ziyaret sayısı
2011	593	344.014	7.278	55	638	31	159	705	171	101
2012	628	2.300.497	35.161	329	2.760	193	1.064	3.053	1033	379
2013	685	3.839.634	46.507	516	3.548	314	1.398	4.133	1391	409
2014	711	5.463.473	53.701	777	4.207	460	1.598	4.885	1516	543
2015	721	7.199.535	61.477	954	4.652	373	1.539	5.680	1864	487
2016	716	9.688.104	74.997	897	5.713	399	2.114	6.774	2471	792
2017	662	10.917.965	74.261	881	5.262	345	1.877	7.002	2372	575

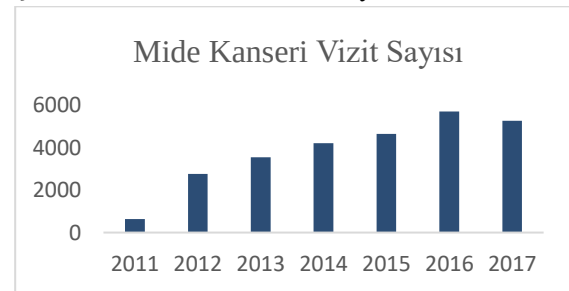
Tablo-2 Yıllık Kanserli Hastalara yapılan Ziyaret Artış Hızları

	Kanserli hasta ziyaret sayısı	Ösafa gus kanseri ziyaret sayısı	Mide kanseri ziyaret sayısı	İnce barsak kanseri ziyaret sayısı	Karaciğer kanseri ziyaret sayısı	Kolon Kanserli ziyaret sayısı	Pankreas Kanserli ziyaret sayısı	Safra yolu kanseri ziyaret sayısı
2011	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	%569	%498	333%	523%	569%	333%	504%	275%
2013	%67	%57	29%	63%	31%	35%	35%	8%
2014	%42	%51	19%	46%	14%	18%	9%	33%
2015	%32	%23	11%	19%	4%	16%	23%	10%
2016	%35	%6	23%	7%	37%	19%	33%	63%
2017	%13	%2	8%	14%	11%	3%	4%	27%

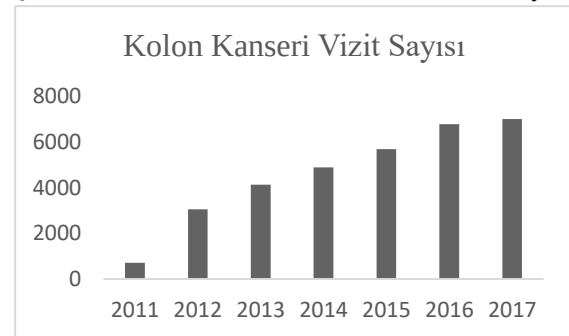
Şekil-1. Toplam kanserli hasta ziyaret sayısı

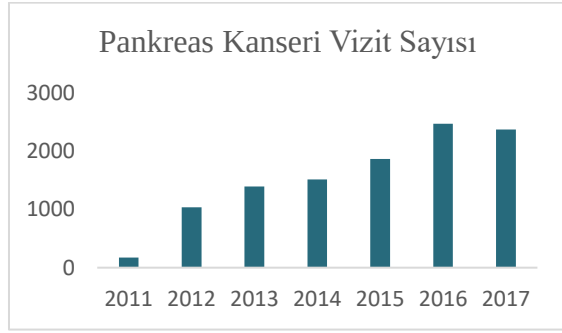


Şekil 2. Mide kanseri ziyaret sayısı



Şekil 3. Kolon kanseri ziyaret sayısı



Şekil 4. Pankreas kanseri vizit sayısı

TARTIŞMA

Tıbbi açıdan definitif tedavi şansı olmayan hastaların palyatif tedavi ve destek hizmet almaları en temel haklarından biridir. (2). Günümüzde bütün dünya da palyatif bakım ihtiyacı olan hastaların önemli bir kısmı bu tedavilerini sağlık kuruluşlarında almak zorundadırlar. Palyatif bakım hizmeti sunulan servis ve yatak sayısı kısıtlı olduğundan bu tedaviler ya kliniklerde geçici olarak yatırılarak ya da polikliniklerde ayaktan hizmet tarzında verilmektedir. Bu durum hasta ve yakınlarında tatminsizlik, yorgunluk, bezginlik ve işgücü kaybına yol açarken sağlık hizmeti finansmanında da ciddi giderlere neden olmaktadır. 2000 li yıllarda bu tip sorunlarla yüzleşen sağlık camiası bu gibi hastaların sağlık kuruluşlarında bakılmasının şart olmadığını ve evlerinde de etkin bir hizmetin sunulabileceğini ortaya atmıştır. Başta Amerika BD ve batı Avrupa ülkelerinde sunulmaya başlanan ESH özellikle palyatif bakım ihtiyacı duyan hastalara sağlık hizmeti vermenin en rasyonel yollarından biri haline gelmiştir. ESH tüm dünyada hükümetlerin en çok geliştirmeye çalıştıkları sağlık politikalarından biri haline gelmiştir. Dünyada ciddi sağlık sorunları olan insanların ölümlerinin önemli bir bölümünün evlerinde gerçekleştiği görülmektedir (3). Brunley ve ark Amerikan sağlık sistemi içerisinde ESH nin maliyet etkin olduğunu ortaya koymuştur (4).

Hasta ve yakını kendi özel çevresini en rahat ve güvenli alan olarak tanımlar. Palyatif bakım ihtiyacı duyan kanser hastalarının yarısından fazlasının bu hizmetleri hastane yerine evde almayı tercih ettikleri bilinmektedir (5). Hastalar aynı hizmeti evde aldıkları zaman bu hizmeti çok daha etkin ve konforlu olarak tanımlamaktadırlar (6).

Hastane de yatarak uzun süre tedavi görmek durumunda olan palyatif bakım hastaları için en önemli sorunlar, hastane ortamının enfeksiyona açık olması, psikolojik açıdan hasta yakınları için yıpratıcı olmasıdır. Ayrıca hastanede yatışın bu hastalar için yapılan gereksiz tetkikleri arttırdığı bilinmektedir (7).

Düzenli beslenememe, kilo kaybı, kronik ağrılar, ostomi ile ilgili bakım problemleri, geçirilmiş batin cerrahisine bağlı problemler GIS malignitesi bulunan hastalarda en sık karşılaşılan kronik sorunlardır. Palliative Care Outcome Scala (PCOS) ölçümleri ile yapılan çalışmalar sonucunda palyasyon ve symptom kontrolü konusunda ESH'nin, polikliniklerde verilen hizmetlere göre daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur (8). PCOS sonuçlarına göre en fazla iyileşme sağlanan symptom kronik ağrıdır. Bunda hastaların doğal ev ortamında olmalarının psikolojik olumlu etkisi olabilir. Nefes darlığı, uyku düzensizliği, bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon, iştahsızlık ESH ile başarılı ve tatminkar bir şekilde tedavi edilebilen kronik semptomlar arasındadır. ESH ve poliklinik hizmeti alan palyatif tedavi ihtiyacı duyan GIS malignitesi alan hastalara uygulanan Yaşam Kalite (QOL) anketlerinde gerek fiziksel gerekse psikolojik iyilik halinin ESH alan hastalarda yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Hasta yakınlarına uygulanan ölçeklerde de benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Özellikle ESH alınmaya başlanmasını takip eden ilk 30 günde, ESH alan hastaların memnuniyet derecesi, poliklinik hizmeti alan hastaların 3 katına çıkmaktadır (8). Jordoy ve ark ESH alan hastalarda en yüksek memnuniyet derecesinin yaşlı ve GIS malignitesi olan hastalar olduğunu bildirmiştir (9). Rabow ve ark nın çalışmasında ise düzenli ESH alan hastalarda Acil servis ve normal poliklinik başvuru sayılarının azaldığı ayrıca bu hastalarda ilaç kullanımının düzene girdiği ya da azalttığı ortaya konulmuştur (10). Profesyonel bir hizmete ulaşabilme imkanı hatta bu hizmetin bizzat ev ortamında verilme şekli hasta ve yakınlarında ciddi güven duygusu oluşturur. Sağlık hizmeti yanında hasta ve yakınlarının önemli bir gereksinimi de fikir danışmak, bilgi almak ve sağlık profesyonellerinin görüşlerine başvurmaktır. ESH bu ihtiyaçlara kolaylıkla karşılık verebilir (8). ESH' nin aynı ekiple hastaya hizmet vermesi, karşılıklı güven duygusunu ve ulaşılabilirliği geliştirir. Bir süre sonra ihtiyaç

duyulan destek ve hizmet, telefon aracılığı ile bile sunulabilir hale gelir. Ekipler, hasta yakınlarına basit girişimsel işlemleri öğretip ciddi zaman tasarrufu sağlayabilirler. Hasta yakınlarının ESH ekiplerinden bir diğer faydalanma şekli de hastaya ait vicdani sorumlulukların paylaşılmasıdır. Hasta yakınları, hastalarının ciddi şikayetleri olmasa da sağlık kuruluşu ile irtibat halinde olunmamasının toplumsal eleştiri ve vicdani baskı oluşturduğunu ifade etmektedirler.

ESH'nin semptom kontrolü konusundaki başarısının ortaya konması ve hasta ve yakınları tarafından memnuniyetle karşılanmasını takiben sunulan hizmetler artırılmaya ve çeşitlendirilmeye başlamıştır (11). Uygulanan model, hizmet ve amaçlar çok farklı olduğu için ideal bir model ya da ekolden bahsetmek mümkün değildir. Ülkeler kendi demografik yapıları, sağlık ve sigorta sistemleri dahilinde kendi sistemlerini geliştirmelidirler. ESH artık ciddi bir klinik hizmet alanı ve sağlık ve sosyal hizmet politikası haline gelmiştir. Gelecekte çok daha fazla önem kazanacağı açıktır. Ekipler içerisinde palyasyon ve semptom kontrolü sağlayacak yetkin uzmanların bulunması gerekir. Hizmetlerin devamlılığı ve 24 saat verilebilmesi hizmet kalitesini arttıracaktır. Ekipler üstlendikleri görevin önem ve sorumluluğunu iyi kavramalıdır. Çalışmamızda GIS malignitesi olan hastalara verilen evde bakım ziyaretlerinin sayılarının, malignitelerin insidansı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Buna göre kolon, mide ve pankreas kanserli hastalar en çok ziyaret yapılan hastalardır. ESH kapsamında ziyaret sunulan hasta sayısının yıllar içerisinde kademeli bir artış gösterdiği görülmektedir. ESH'nin bakanlık politikası haline getirilmesi, ekip sayılarının artırılarak hizmete ulaşmanın kolaylaşması ve gerek sağlık profesyonelleri, gerekse hasta ve yakınları tarafından farkındalığın artmış olması bu artışın temel sebepleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kanser hastalarına verilen ESH'nin kalitesinin, ekonomik katkısının, semptom palyasyonu açısından etkinliğinin, kaynakların etkin kullanılıp kullanılmadığının ortaya konulması için ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar hizmetin çok daha başarılı bir şekilde verilmesi için yol gösterici olacaktır.

REFERANSLAR

1. Steven L, Elizabeth M, Bruce L, Robert JR, Barbara AM, Rodney H, et al. The future of home health care: a strategic framework for optimizing value. *Home Health Care Manag Pract.* 2016;28(4):262–278.
2. UN General Assembly, Universal Declaration of Human Rights, 10 December 1948, 217 A (III), available at: <http://www.refworld.org/docid/3ae6b3712c.html> (accessed 13 Feb 2016).
3. World Health Organisation Executive Board. Resolution EB134.R7: strengthening of palliative care as a component of integrated treatment within the continuum of care. 2014. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B13_4_R7-en.pdf
4. Brumley R, Enguidanos S. Findings from a multisite inhome palliative care study. *Journal of Palliative Care* 2006;22(3):199.
5. European Association for Palliative Care (EAPC). White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care* 2009;16:278–89.
6. Ventura Mde M. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(1):93–4. doi: 10.1590/1516-3180.20161341T2.
7. Connor SR, Bermedo MCS, eds. Global atlas of palliative care at the end of life. World Palliative Care Alliance & World Health Organisation, 2014.
8. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6,6.CD007760. doi:10.1002/14651858.CD007760.pub2.
9. Fredheim OMS, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhøy M, Borchgrevink PC. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52(1):143–8.
10. Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The Comprehensive Care Team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Archives of Internal Medicine* 2004;164(1):83–91.
11. Centeno C, Lynch T, Donea O, et al. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2013. Full Edition. Milan: EAPC Press; 2013.

Use of Herbs or Nutrient Supplements as a Complementary and Traditional Medicine Product in Pediatric Hematology Patients

Çocuk Hematoloji Kliniği'nde İzlenen Hastalarda Tamamlayıcı ve Geleneksel Tıp Ürünü Olarak Besin Desteği veya Bitkisel Tedavilerin Kullanımı

Turan Bayhan¹, Mualla Çetin¹, Fatma Gümrük¹, Özlem Şatırer², Pınar Kahyaoğlu², Şule Ünal¹

¹ Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

² Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 07.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.16362

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp (TGT) ürünleri, çocukluk çağı döneminde birçok kronik hastalıkta modern tedavinin yanında aileler tarafından kullanılabilir. Özellikle beslenme ürünleri ve bitkisel tedaviler TGT uygulamaları içinde sık kullanılan, yan etki ve ilaç etkileşimi gelişme riski yüksek olanlardır. Çalışmamızda çocukluk çağı yaş grubu hematoloji hastalarında beslenme ürünleri ve bitkisel tedavi kullanım sıklığı ve ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hematolojik kanser veya kronik hematolojik hastalığı olan 1 – 20 yaş arası 138 hastanın ebeveynlerinden çalışma anketlerini doldurmaları istendi.

BULGULAR: Yaş ortancası 9 (1 – 20) yıl olan hastaların 91'i (%65,9) maliyn, 47'si (%34,1) beniy bir tanıyla izlenmekteydi. Yetmiş bir (%51,4) hasta en az bir TGT beslenme ürünü kullanırken 67 (%48,6) hasta böyle bir ürün hiç kullanmamıştı. Hastaların 47'si sadece bir ürün, 20'si iki ve dördü üç ürün kullanmıştı. Toplamda 21 çeşit ürün kullanıldığı öğrenildi. En sık kullanılan beş ürün; keçiyoynuzu pekmezi (39 hasta), arı sütü (13 hasta), üzüm çekirdeği ekstresi (9 hasta), üzüm pekmezi (7 hasta) ve polendi (6 hasta). Yirmi yedi hastada (%38) ürünlerin doktorlarının bilgisi dışında kullandığı öğrenildi. Hasta tanıların beniy veya maliyn olmasına göre beslenme ürünü kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanıli hastalarda beniyenlere göre kullanımın daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla; %61,5, %31,9, p ; 0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağında hematoloji hastaları arasında özellikle maliyn bir tanıya sahip olanlarda bitkisel tedavi ve beslenme desteği kullanımı siktir ve bir kısmından hastaların sorumlu doktorlarının da haberi yoktur. Hastaların kliniklerde takiplerinde bu tür destekler alıp almadıklarının rutinde sorulmalı, hastaların kullandıkları ürünler hakkında önyargıdan uzak rasyonel öneriler verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme desteği, bitkisel tedavi, çocuk, hematoloji, tamamlayıcı ve geleneksel tıp

ABSTRACT

INTRODUCTION: Complementary and traditional medicine (CTM) has been used in many chronic diseases during childhood by parents. Herbal medicines and nutrient supplements are the most common used CTM therapies, besides they have increased risk of side effects and drug interaction. In our study, we aimed to investigate frequency of herbal medicine and nutrient supplement usage and associated factors in pediatric patients with hematological diseases.

METHODS: Parents of 138 children with a hematological cancer or chronic hematological disease who were between 1 – 20 years of age filled the study questionnaire.

RESULTS: Median age of patients were 9 (1 – 20) years, 91 (65.9%) of patients were with malign and 47 (34.1%) of patients were with benign diseases. Seventy one (51.4%) of patients have used minimum one CTM nutrient supplement or herbal medicine. Forty seven patients used only one product, 20 patients used two products and four of the patients used three products. Totally 21 kinds of CTM therapies have been used. Most commonly used five herbal medicine and nutrients supplements were; carob molasses (39 patients), gelee royale (13 patients), grape seed extract (9 patients), grape molasses (7 patients), and pollen (6 patients). Twenty seven (38%) of patients used products without permission of their doctors. When we compared frequency of CTM nutrient support or herbal medicine usage in patients with malign and benign diseases, statistically significantly patients with malign diseases have tendency to utilize these products (61.5%, 31.9%, p ; 0.001, respectively).

DISCUSSION and CONCLUSION: Herbal medicine and nutrient support usage is common in pediatric patients with hematological diseases, especially if patients have malign diseases. Some of the patients have been using these products without permission of their responsible doctors. During follow-up of patients with hematological diseases doctors should ask patients if they use CTM therapies, and should give rational advices without prejudice about CTM therapies.

Key Words: Children, hematology, herbal medicine, nutrient supplement, complementary and traditional medicine.

GİRİŞ

Tamamlayıcı ve geleneksel tıp (TGT), modern tıbbi tedavinin yanında tedavi başarısının artırılması ve yan etkilerin azaltılması için besinlerin, fiziksel uygulamaların veya dini yöntemlerin kullanılmasıdır (1, 2). Çocukluk çağı döneminde kanser tanısı almış hastalarda TGT tedavileri kullanım sıklığı %31 – 84 arasında bildirilmektedir (3). Kanser dışında astım, diabetes mellitus, epilepsi, orak hücreli anemi ve talasemi gibi kronik hastalarda da aileler TGT tedavilerine başvurabilmektedir (4). TGT tedavileri içinde en sık kullanılanlar bitkisel tedaviler ve besin desteği (şifalı otlar, hayvansal ürünler, vitaminler, konsantre yiyecekler gibi) olarak bilinmektedir (2). TGT amacıyla kullanılan ürünlerin çeşitliliği toplumlara göre büyük farklılıklar göstermektedir (5-8). Özellikle bitkisel takviye ilaçların böbrek yetmezliği, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, nöbet ve venooklusif hastalık gibi yan etkileri görülebilir (1). Sistemik dolaşıma geçen bu ürünlerin kullanımı, hastaların kullandığı ilaçlarla etkileşime girme riskini de doğurmaktadır. Çocukluk yaş grubundaki hematoloji/onkoloji hastaları, hem bu grupta TGT tedavilerinin yaygın kullanılması hem de kullandıkları TGT ürünleri ile etkileşime geçebilecek birçok ilaç kullanmaları nedeniyle hassas bir hasta grubunu oluşturmaktadır (7). Çocukluk çağında az sayıda çalışmada genellikle kanser hastalarında TGT ürünü kullanımı incelenmiştir (1, 5-7). Çalışmamızda Çocuk Hematoloji Kliniği'nde izlenen beniyin ve maliyn hastalık tanımlı hastaların TGT ürünü olarak kullandıkları besin alışkanlıklarını ve alışkanlıkları ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hematolojik kanser veya kronik

hematolojik hastalığı olan hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmaya kliniğimizde izlenen, 1 – 20 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Ocak 2014 ve Ocak 2016 tarihleri arasında hastaların ebeveynlerine çalışma anketi verilerek doldurmaları istendi, katılımcılardan çalışmaya katılım için sözel onay alındı. Çalışma anketinin birinci kısmında hastaların demografik özellikleri ve anne babalarının eğitim düzeyleri ile ilgili sorular vardı. Anketin devamında TGT ürünü kullanıp kullanmadıkları soruldu, kullananlar için sık kullanılan besin ürünleri şıklar halinde verildi ve bir açık uçlu soruyla şıklarda bulunmayan bir ürün kullandırsa onu da belirtmeleri istendi. Ürünün paket özellikleri, hastaların ürünü kullanmaya nasıl karar verdikleri, nereden elde ettikleri, ne kadar ödedikleri, hekimlerine danışıp danışmadıkları, üründen fayda veya zarar görüp görmedikleri hakkındaki düşünceleri soruldu. Ürün maliyeti, çalışmanın yapıldığı dönemdeki ortalama dolar kuruna göre dolar cinsinden hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerle veriler incelendi, gruplar arası sıklık farkı Ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 138 hastanın yaş ortancası 9 (1 – 20) yıldır. Hastaların 81'i akut lenfoblastik lösemi, beşi kronik myeloid lösemi, dördü akut myeloid lösemi, biri juvenil myeloid lösemi, 14'ü talasemi majör, ikisi talasemi intermedia, sekizi idiyopatik trombositopenik purpura, beşi hemofili A, üçü trombofili, ikisi demir eksikliği anemisi, ikisi sferositoz ve birer hasta da Diamond Blackfan anemisi, Fanconi anemisi, Gorham sendromu, konjenital diseritropoetik anemi, mastositoz, nötropeni, orak hücreli anemi, otoimmün hemolitik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, trombositoz ve von Willebrand hastalığı tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların 91'i (%65,9) maliyn bir tanıya sahipken 47'si

Orijinal Çalışma

(%34,1) beniyin bir tanıyla izlenmekteydi. Yetmiş bir (%51,4) hasta en az bir TGT beslenme ürünü kullanırken 67 (%48,6) hasta böyle bir ürün hiç kullanmamıştı. TGT beslenme ürünü kullananların 47'si sadece bir ürün, 20'si iki ve dördü üç ürün kullanmıştı. Toplamda 21 çeşit ürün kullanıldığı öğrenildi. Kullanım sıklığına göre ürünler şunlardı; keçiboynuzu pekmezi (39 hasta), arı sütü (13 hasta), üzüm çekirdeği ekstresi (9 hasta), üzüm pekmezi (7 hasta), polen (6 hasta), ısırgan otu (4 hasta), propolis (4 hasta), çörek otu (2 hasta), kestane balı (2 hasta), maydonoz suyu (2 hasta) ve birer hastada ada çayı, bal, balık yağı, bitkisel demir şurubu, e vitamini desteği, elma suyu, kapari reçeli, kaplumbağa kanı, kemik suyu, köpek balığı eti, papatya. Hastaların 27'sinin (%38) bu ürünleri doktorlarının bilgisi dışında kullandığı öğrenildi (Tablo 1). Ürünlerin temin edildiği yerler; 44 hastada (%56,3) aktar, 13 hastada (%18,3) tanıdık birileri, 11 hastada (%15,5) eczane, dört hastada (%5,6) internet ve üç hastada (%4,2) yurt dışı bir yerdi. Ürünlerin %79,4'ü paketli, %20,6'sı açık olarak temin edilmişti. İlgili bakanlıklar tarafından onaylanmış ürünlerin kullanımı %69,1 iken %8,8'i onaysızdı, %22,1'inde ise ailelerin onay durumu hakkında bilgisi yoktu. Kullanılan ürünlerin ortalama maliyeti 12,2 (0 – 1224) dolardı. Hasta anne babalarının sadece biri (%1,4) kullanılan ürüne ikincil olumsuz bir etki gördüğünü belirtirken, 43'ü (%60,6) ürünlerden fayda gördüğüne inanmaktaydı. Olumsuz etki görülen hastaya köpek balığı eti yedirilmişti ve bu dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde 40 kat artış olması nedeniyle kemoterapi tedavisine ara verilmişti.

Anne babalarının eğitim düzeyi incelendiğinde 129'u soruya cevap verdi, cevap verenlerin 58'inde (%45) anne veya babadan en az biri üniversite mezunu, 71'i (%55) ise daha alt bir eğitim kurumundan mezundu. Hastaların anne ve babalarının eğitim düzeyine göre TGT beslenme ürünü kullanma sıklığı karşılaştırıldığında üniversite mezunu anne babaların çocuklarında ürün kullanımı %56,9 iken daha düşük eğitim düzeyi anne babalarda kullanım %50,7 idi, iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p ; 0,48) (Tablo 2). Hasta tanılarının beniyin veya maliyn olmasına göre beslenme ürünü ve bitkisel tedavi kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanıli hastalarda beniyinlere göre kullanımın daha

fazla olduğu görüldü (sırasıyla; %61,5, %31,9, p ; 0,001) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Tamamlayıcı ve geleneksel tıp uygulamaları, güncelliğini tüm dünyada sürdürmektedir. Zaman ve bölgeye göre kullanılan yöntemler ve yöntemlerin sıklığı değişmektedir. Ülkemiz Avrupa ülkeleri içerisinde çocukluk çağında TGT uygulamalarının en sık kullanıldığı ülkelerden birisidir (8). Türkiye'den yapılan bazı çalışmalarda da diğer ülkelerle benzer şekilde çocukluk çağında en sık kullanılan TGT uygulamaları beslenme ürünleri ve bitkisel tedavilerinin kullanımı olarak bildirilmiştir (9, 10). Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen beniyin ve maliyn hastalık tanıli hematoloji hastalarında TGT beslenme ürünü ve bitkisel tedavi kullanımı sıklığını %51,4 olarak bulduk. Turhan ve arkadaşlarının Eskişehir'de 74 çocuk onkoloji hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastalarının %67,5'inde TGT uygulaması olarak bitkisel tedavi ve beslenme ürünü kullandığını bildirmişlerdir (1). Bu çalışmada en sık kullanılan ürünler sırasıyla üzüm pekmezi, ısırgan otu ve kaplumbağa kanı çıkmıştır. Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada çocukluk yaş grubundaki talasemi tanıli hastalarda beslenme ürünü desteği kullanım sıklığı %47,4, en sık kullanılan iki ürün ise keçiboynuzu ve üzüm pekmezi olarak bulunmuştur (4). Çalışmamızda hastaların birçok farklı ürün kullandığını gördük. En sık kullanılan beş ürün ise keçiboynuzu pekmezi, arı sütü, üzüm çekirdeği ekstresi, üzüm pekmezi ve polendi. Pekmezin bizim çalışmamızda da sık kullanılan bir ürün olarak öne çıkması ülkemizde anne babaların pekmeze atfettikleri enerji verici ve anemiye iyileştirici etkisi olabilir. Ülkemizde hasta olmayan çocuklarda da anne babalar pekmez tüketimine önem vermekte kahvaltıda çocuklarından sağlıklı olabilmeleri için pekmez içmelerini istemektedirler (4, 9). Antalya (2001) ve Erzurum'da (2003) bulunan merkezlerden yapılan iki çalışmada kanser hastalarında en sık kullanılan TGT beslenme ürünü ısırgan otu olarak bildirilmiştir (11, 12). Eskişehir'den (2016) çocuk onkoloji hastaları ile yapılan çalışmada ise ısırgan otu en sık kullanılan ikinci ürün çıkmıştır (1). Ankara'da 2003 yılında çocukluk çağı astım hastaları ile yapılan çalışmada bildircin yumurtası en sık

Orijinal Çalışma

kullanılan TGT beslenme ürünü (13), Antalya'da (2012) çocukluk çağındaki talasemi hastaları incelendiğinde ise en sık kullanılan üçüncü ürün bildiricin yumurtası olarak bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise ısırgan otu sadece 4 hastada kullanılmış, bildiricin yumurtası ise kullanılan ürünler arasına girmemiştir. Bu sonuçlar bölgesel farklılık olabileceği gibi farklı dönemlerde beslenme ürünlerinin kullanım eğiliminin değişebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalarda maliyn ve beniyin tanı olmasına göre TGT beslenme ürünlerinin kullanım sıklığını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanılı hastalarda bu ürünlerin kullanımının daha sık olduğunu gördük (Tablo 2). Maliyn tanılı hastalarda hastalığın daha ciddi ve tehlikeli olması ve kemoterapinin yan etkilerinden korunma isteği aileleri farklı arayışlara itmiş olabilir. Bizim sonuçlarımızın aksine Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında çocuk onkoloji hastaları ve orak hücreli anemi tanılı hastaların bitkisel tedavi ve beslenme ürünü kullanım sıklığı arasında fark bulunmamıştır (7). Bu fark çalışmamızdaki maliyn tanılı hastaların hepsinin tanısının lösemi olması ve bu nedenle diğer onkolojik tanılara göre daha ağır kemoterapi rejimleri almaları, tedavi komplikasyonlarının ağır olması ve ailelerin daha fazla destekleyici tedaviye ihtiyaç duymaları ile açıklanabilir. Ladas ve arkadaşlarının çalışmasında da lösemi tanılı çocuk hastalarda diğer solid tümör tanılı hastalara göre bitkisel tedavi kullanımının daha sık olduğu gösterilmiştir (5).

Anne babaların eğitim düzeyi ile TGT beslenme ürünleri ve bitkisel tedavilerin kullanımı sıklığını incelediğimizde anne ve babasından en az biri üniversite düzeyinde eğitim görmüş hastalarla diğerleri arasında fark olmadığını gördük. İskoçya'dan yapılmış bir çalışmada ise sosyoekonomik düzeyi en yüksek olanların en düşük olanlara göre TGT tedavisi kullanmaya 4,6 kat daha yatkın oldukları gösterilmiştir (6). Ülkemizden çocuk onkoloji hastaları ile yapılan bir çalışmada ise bitkisel tedavi ve beslenme/vitamin desteği kullanımı ile anne-baba eğitim düzeyi arasında ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda hastaların %38'inin ürünleri doktorlarının bilgisi dışında kullanması, kullanılan ürünlerin %20,6'sının

paketsiz olması ve çocuklarına ürün kullanan anne babaların ancak %69,1'inin ürünün ilgili bakanlıklar tarafından onaylı olduğunu bilmesi hastaların bir kısmının güvenli olmayan ürün kullanımı açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Çocuk hematoloji-onkoloji hastaları ile yapılan daha önceki çalışmalarda da hastaların %50 – 87'ye varan çoğunluğuna doktorlarının bilgisi dışında TGT tedavileri kullanıldığı bildirilmiştir (5, 7). Çocuk hematoloji-onkoloji kliniklerinde çalışan doktorların rutin takiplerde hasta ailelerine TGT ürünü kullanıp kullanmadıklarını sormaları hastaların riskli bir ürünü kullanmalarının önlenmesi için faydalı olabilir. Bitkisel tedavilerin ve beslenme ürünlerinin sık kullanılması hastalara uygulanan ilaçlara gelişebilecek etkileşimler açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Çalışmamızda hasta ailelerinin %60,6'sı kullandıkları TGT ürününden fayda gördüğünü düşünürken sadece bir hastanın (%1,4) anne babası kullandıkları ürünle ilişkili bir yan etki geliştiğini belirtmiştir. Yan etki gelişen hastaya köpek balığı eti yedirilmiş ve hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi nedeniyle kemoterapisine ara verilmişti. Çalışmamızda hastalara köpek balığı eti ve kaplumbağa kanı gibi gündelik tüketimi olmayan ürünler verildiği gibi normal beslenme öğünlerinde de kullanılabilen pekmez, bal gibi gıdalar hastalarca daha çok tüketilmiştir. Bu konuda Uluslararası Çocuk Onkoloji Derneği'nin (International Society of Pediatric Oncology; SIOP) sağlık çalışanları için önerileri şunlardır: hastalara ve anne babalarına fiziksel ve psikolojik zararı dokunabilecek TGT tedavilerine karşı dikkatli olunmalı, ancak zararı olmayan tamamlayıcı tıp tedavileri küçük görülüp otomatik olarak reddedilmemelidir (2, 14).

Sonuç olarak çocukluk çağında hematoloji hastaları arasında özellikle maliyn bir tanıya sahip olanlarda bitkisel tedavi ve beslenme desteği kullanımı sıklığı ve bir kısmından hastaların sorumlu doktorlarının da haberi yoktur. Hastaların kliniklerde takiplerinde bu tür destekler alıp almadıklarının rutinde sorulmalı, hastaların kullandıkları ürünler hakkında önyargıdan uzak rasyonel öneriler verilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Orijinal Çalışma

Tablo 1: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp beslenme desteği ve bitkisel tedavi olarak kullanılan ürünlerin genel özellikleri

	n (%)
Ürün kullanımı: Var	71 (51,4)
Yok	67 (48,6)
Doktora sorma: Evet	44 (62)
Hayır	27 (38)
Ürünün temin edildiği yer	
Aktar	40 (56,3)
Tanıdıktan	13 (18,3)
Eczaneden	11 (15,5)
İnternet	4 (5,6)
Yurt dışından	3 (4,2)
Paketli ürün mü?*	
Evet	54 (79,4)
Hayır	14 (20,6)
Olumsuz etki: Var	1 (1,4)
Yok	70 (98,6)
Olumlu etki: Var	43 (60,6)
Yok	28 (39,4)

*68 katılımcı bu soruya cevap verdi

Tablo 2: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp beslenme desteği ve bitkisel tedavi kullanım sıklığının karşılaştırılması

	TGT beslenme ürünü kullanımı		p
	Var	Yok	
Üniversite mezunu anne-baba: Evet	33 (%56,9)	25 (%43,1)	0,48
Hayır	36 (%50,7)	35 (%49,3)	
Maliyn hastalık	56 (%61,5)	35 (%38,5)	0,001
Beniyn hastalık	15 (%31,9)	32 (%68,1)	

REFERANSLAR

1. Turhan AB, Bor O. Use of herbs or vitamin/mineral/nutrient supplements by pediatric oncology patients. Complement Ther Clin Pract 2016; 23: 69-74
2. Kelly KM. Integrative therapies for children with hematological malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 307-312
3. Kelly KM. Complementary and alternative medical therapies for children with cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2041-2046
4. Efe E, Isler A, Sarvan S, Baser H, Yesilipek A. Complementary and alternative medicine use in children with thalassaemia. J Clin Nurs 2013; 22: 760-769
5. Ladas EJ, Rivas S, Ndao D, Damoulakis D, Bao YY, Cheng B, et.al. Use of traditional and complementary/alternative medicine (TCAM) in children with cancer in Guatemala. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 687-692
6. Revuelta-Iniesta R, Wilson ML, White K, Stewart L, McKenzie JM, Wilson DC. Complementary and alternative medicine usage in Scottish children and adolescents during cancer treatment. Complement Ther Clin Pract 2014; 20: 197-202
7. Sanchez HC, Karlson CW, Hsu JH, Ostrenga A, Gordon C. Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Hematology/Oncology Patients at the University of Mississippi Medical Center. J Altern Complement Med 2015; 21: 660-666
8. Zuzak TJ, Bonkova J, Careddu D, Garami M, Hadjipanayis A, Jazbec J, et. al. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. Complement Ther Med 2013; 21 Suppl 1: S34-47
9. Karadeniz C, Pinarli FG, Oguz A, Gursel T, Canter B. Complementary/alternative medicine use in a pediatric oncology unit in Turkey. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 540-543
10. Ozturk C, Karayagiz G. Exploration of the use of complementary and alternative medicine among Turkish children. J Clin Nurs 2008; 17: 2558-2564
11. Gozum S, Tezel A, Koc M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. Cancer Nurs 2003; 26: 230-236
12. Samur M, Bozcuk HS, Kara A, Savas B. Factors associated with utilization of nonproven cancer therapies in Turkey. A study of 135 patients from a single center. Support Care Cancer 2001; 9: 452-458
13. Orhan F, Sekerel BE, Kocabas CN, Sackesen C, Adalioglu G, Tuncer A. Complementary and alternative medicine in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 611-615
14. Jankovic M, Spinetta JJ, Martins AG, Pession A, Sullivan M, D'Angio GJ, et. al. Non-conventional therapies in childhood cancer: guidelines for distinguishing non-harmful from harmful therapies: a report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 106-108

Clinical, radiological and toxicity evaluation of Vestibular Schwannoma patients treated with Cyberknife® stereotactic radiosurgery-radiotherapy

CyberKnife stereotaktik radyocerrahi- radyoterapi ile tedavi edilen Vestibuler Schwannoma hastalarının klinik, radyolojik ve toksisite açısından değerlendirilmesi

Gonca Altınışık İnan¹, Süheyla Aytaç Arslan², Ebru Karakaya³, Yıldız Güney⁴

¹Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

³Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

⁴Memorial Ankara Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.05.2018 Dergiye Kabul Tarihi:05.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.88700

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada amaç CyberKnife stereotaktik radyocerrahi-radyoterapi uygulanan vestibuler schwannom hastalarının klinik, radyolojik ve toksisite verilerinin sunulmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Haziran 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri bununla birlikte tedavi öncesi ve son kontrollerine ait işitme değerlendirmesi (Gardner-Robertson skalası), 7. kranial sinir motor fonksiyon değerlendirmesi (House-Brackmann skalası), 5. kranial sinir duyu muayenesi sonuçları ile toksisite değerlendirmesi yapılmıştır.

BULGULAR: Lokal kontrol, radyolojik stabil veya regresif hastalık olarak tanımlandı ve tüm hastaların son kontrollerinde %100 olarak saptandı. GRS ve HB skoru tedavi öncesi değerleri tedavi sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p= 0,042 ve p= 0,046).Trigeminal toksisite %7 oranında saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmada lokal kontrol oranları literatür ile benzerlik göstermekle birlikte trigeminal toksisite oranı yüksek bulunmuştur. Doz ve fraksiyon şemalarının optimizasyonu için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vestibuler schwannoma, Stereotaktik radyoterapi, Stereotaktik radyocerrahi, CyberKnife

ABSTRACT

INTRODUCTION: The current study was done by means of clinical and radiological evaluations of vestibular schwannoma patients who treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy using Cyberknife® (Accuray, Sunnywhale, USA).

MATERIAL and METHODS: Between June 2009 and September 2014,30 vestibular schwannoma patients were treated in Dr. AY. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology. The patients were assessed before and after radiotherapy retrospectively, for hearing capacity (via Gardner-RobertsonScale), motor function of cranial nerve 7. (via House-Brackmannscale),the sensorial function of cranial nerve 5.

RESULTS: Local control was defined as radiologically stable or regressive disease and achieved for all of the patients at the last control (%100). Preradiotherapy mean values of GRS and HB scores were both statistically different from post radiotherapy mean values (p=0,042 and p=0,046, respectively). Trigeminal toxicity was determined as 7%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: When the study results were interpreted, while the local control results were found similar with the literature, trigeminal nerve toxicity values were higher than the reported results. Prospective studies are needed to optimize dose and fraction schedules.

Keywords: Vestibular schwannoma, Stereotactic radiosurgery, Stereotactic radiotherapy, Cyberknife.

INTRODUCTION

Vestibular schwannomas (VS) are benign tumours of Schwann cell origin that occur on the eighth cranial nerve. They are known also

as acoustic neuromas and account for approximately 8% of all tumors inside the skull¹. In recent years, an increasing incidence of diagnosed vestibular schwannoma has been reported by several centers². The most common symptom is unilateral hearing loss by the tumor effect through either direct progressive injury to the cochlear nerve (slowly progressive sensorineural hearing loss) or interruption of cochlear blood supply (sudden and fluctuating hearing losses)³. Other commonly presenting symptoms are tinnitus and balance disturbance, with its tumor progression can lead to brainstem compression, cranial neuropathies and hydrocephalus⁴. To manage the VS include 4 strategies: observation, microsurgical resection, stereotactic radiosurgery (SRS) and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT)^{4,5}. Tumor size, age, severity and duration of symptoms, the patient preference and the clinician experience are the factors for determining which option should be undertaken for a particular case. There is no international consensus regarding the optimal treatment for vestibular schwannoma⁶.

Stereotactic radiation therapy is a type of external beam radiation therapy and can be delivered in two ways: 1. Stereotactic radiosurgery (SRS) delivers a single high dose of radiation to the tumour 2. Stereotactic radiotherapy (SRT) gives relatively smaller doses of radiation over a number of treatment sessions (called multiple, ex 1-5 fractions). Stereotactic radiosurgery was administered for Vestibular schwannoma treatment using the Gamma Knife® by Leksell in 1969⁷, henceforth stereotactic radiotherapy is increasingly used in the management of patients with vestibular schwannomas⁶. While many papers and review articles report satisfactory tumour growth control and few side effects with stereotactic radiosurgery/radiotherapy there is no consensus about which patient suitable for this treatment and RT parameters such as prescription dose, number of fractions etc. In this study we aimed to assess tumour control, hearing preservation status and complication rate after fractionated SRS/SRT by using CyberKnife® in patients with VS and to contribute the literature with the study results.

PATIENTS and METHODS

In the present study, we retrospectively reviewed 30 adult patients with 31 tumor sites, aged 18 years or older diagnosed as vestibular schwannoma treated with SRS at Ankara Oncology Hospital Radiation Oncology Clinic between June 2009 and September 2014. Data was obtained from patients' medical charts and RT documents. Patients were included only if they had radiologic and/or pathologic confirmation and had their follow-up at our institution. Clinical assessment was done using with preRT and postRT Gardner Robertson Score (Table 1) for hearing evaluation and House-Brackman scale (Table 2) to quantify facial function. Tumour was assessed using Koos classification (Table 3) which is a common classification system frequently used for vestibular schwannoma⁸. Trigeminal nerve toxicity was also evaluated. Patients clinically assessed based on the presence or absence of: hypoesthesia, anesthesia and hyperesthesia. Patients had pre RT Response evaluation to treatment was done using gadolinium enhanced MRI and aforementioned tests.

Radiation Therapy

All the patients were immobilized in a fixed position with custom-made thermoplastic masks and simulated at computed tomography (CT) with a 1.5 mm slice thickness. These CT images were fused with the magnetic resonance imaging (MRI) images of the same slice thickness. Gross total volumes (GTVs) were delineated using contrast enhancement on T1-weighted series and an extra 1-mm margin was added to form planning target volume (PTV) depending on the discretion of treating physician.

Brainstem, chiasma, bilateral cochleas, internal acoustic canals, hippocampus, eyes, lenses, optic nerves and healthy brain tissue outside the GTV were contoured as organs at risk. The contoured images were then sent to Cyberknife planning system and a prescribed dose of 11,25-22,50 Gy in 1-5 fractions were planned using sequential technic and applied with 6D skull tracking (figure 1).

Statistics

The collected data were evaluated using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5.

$p=0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Total of 30 adults with 31 lesions treated at Ankara Oncology Hospital were reviewed. Patients demographics and clinical characteristics are presented in Table 4. The median follow up was 21 (range, 2-57) months. Median age at diagnosis was 47 years ranging from 25 to 77 and male to female ratio was 14 / 16 with a slightly female predominance. Prescribed dose was median 18 Gy (range, 10-22.5) with a median of 6 Gy (4-13) in median 3 (1-5) fractions. RT was delivered as a single fraction in 4 (13%) patients and every other day in the rest of 10 (37%). According to the Koos grading, the most predominant type was group 2 (n=18, 58%) and lesions were mostly right side located (n=19, 63%).

Gadolinium enhanced MRI revealed a 64.5% partial response and 35.5% stable disease so an overall 100% local control achieved during a median 20 months (range, 2-57) follow-up.

When the plan data were evaluated median coverage, homogeneityindex (HI), conformityindex (CI), newconformityindex (nCI), andmonitor unit (MU) values were %97,42 (92,97-99,90), %87 (71-95), 1,15 (1,05-1,41), 1,39 (1,1-2,33), 1,44 (1,13-2,33) ve 18405 (3276-36448) respectively.

Of the 30 patients, 11 (35%) had nonservicable hearing before treatment and one of them progressed to servicable hearing after treatment. Four of nineteen patients with servicable hearing worsened after RT (three patients had received 18 Gy / 3frc and remaining one had received 12.5 Gy / 1 frc) to nonservicable hearing. PostRT decreases in GRS was statistically significant (p=0,042). But the difference between pre and post RT GRS was not associated with cochlear dosimetry (1cc, max and mean and central). Facial nerve assesment was done using pre and post RT House Berckman scoring. All patients except one (grade 4) had grade 1 facial nerve function before treatment. Scores worsened in 4 of 29 patients after RT and no change was seen in patient previously graded 4, facial nerve toxicity rate was 13.3% and decrease in HB score was statistically significant (p=0.046).

Pre-treatment trigeminal assessment of the patients was done by grouping them as hypoesthesia, normal and hyperesthesia. Only one patient had sensory loss before treatment. The sensory loss in this case continued in the same way after the treatment. In addition, hypoesthesia was observed in 1 case, and hyperesthesia in 1 case was observed in 2 cases which pre-treatment trigeminal sensory function was normal. Based on these data, it was determined that the trigeminal toxicity ratio was 7%.

Table 1: Gardner –Robertson Score

	pure tone audiogram (dB)	speech discrimination (%)
Grade I (good-excellent)	0-30	70-100
Grade II (serviceable)	31-50	50-69
Grade III (non-serviceable)	51-90	5-49
Grade IV (poor)	91-max	1-4
Grade V (none)	not testable	0

Table 2: House-Brackmann facial nerve grading system

Grade I	Normal facial function in all areas
Grade II	Slight Dysfunction Gross: slight weakness noticeable on close inspection; may have very slight synkinesis At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - moderate to good function; eye - complete closure with minimum effort; mouth - slight asymmetry.
Grade III	Moderate Dysfunction Gross: obvious but not disfiguring difference between two sides; noticeable but not severe synkinesis, contracture, and/or hemi-facial spasm. At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - slight to moderate movement; eye - complete closure with effort; mouth - slightly weak with maximum effort
Grade IV	Moderate Severe Dysfunction Gross: obvious weakness and/or disfiguring asymmetry At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - none; eye - incomplete closure; mouth - asymmetric with maximum effort.
Grade V	Severe Dysfunction Gross: only barely perceptible motion At rest: asymmetry Motion: forehead - none; eye - incomplete closure; mouth - slight movement
Grade VI	Total Paralysis No movement

Table 3: Koos grading scale

Grade 1	Tumors involve only the internal auditory canal.
Grade 2	Tumors extend into the cerebellopontine angle, but do

	not encroach on the brainstem
Grade 3	Tumor fills the entire cerebellopontine angle.
Grade 4	Tumor displaces the brainstem and adjacent cranial nerves.

Table 4. Patients demographics and clinical characteristics

	n=30
Age (year)	47,1±12,5
Gender	
Male	14 (%46,7)
Female	16 (%53,3)
Duration of symptoms (month)	4,5 (0,25-120)
Comorbid disease	6 (%20,0)
Comorbid malignite	3 (%10,0)
Prior surgery	3 (%10,0)
Koos classification	
I	5 (%16,7)
II	18 (%60,0)
III	1 (%3,3)
IV	6 (%20,0)
On alternate days treatment	10 (%33,3)
Tumor Laterality	
Right	19 (%63,3)
Left	11 (%36,7)
Follow up (month)	20 (2-57)

DISCUSSION

During the median 20 mo follow up, 100% radiologic local control was achieved with statistically significant deterioration of GB and HB scores which could be attributed to treatment related toxicity.

Retrospective evaluation of vestibuler schwannoma patients treated with a dose of median 13 Gy gama-knife SRC reported a favorable local control of 97 % in long term follow-up^{9,10}. Conventional doses between 46.8-59 Gy (1.8 Gy/frx) showed similar results^{11,12}. Moreover, Combs et al compared the results of 200 patients treated either with SRS or conventional doses of FSRT and found no statistically significant difference between groups in terms of local control¹³. In a prospective evaluation of 158 VS patients treated with FSRT¹⁴. Patients were treated with received a dose of 50.4 Gy and a safety margin of 1–2 mm was used. The local tumor control

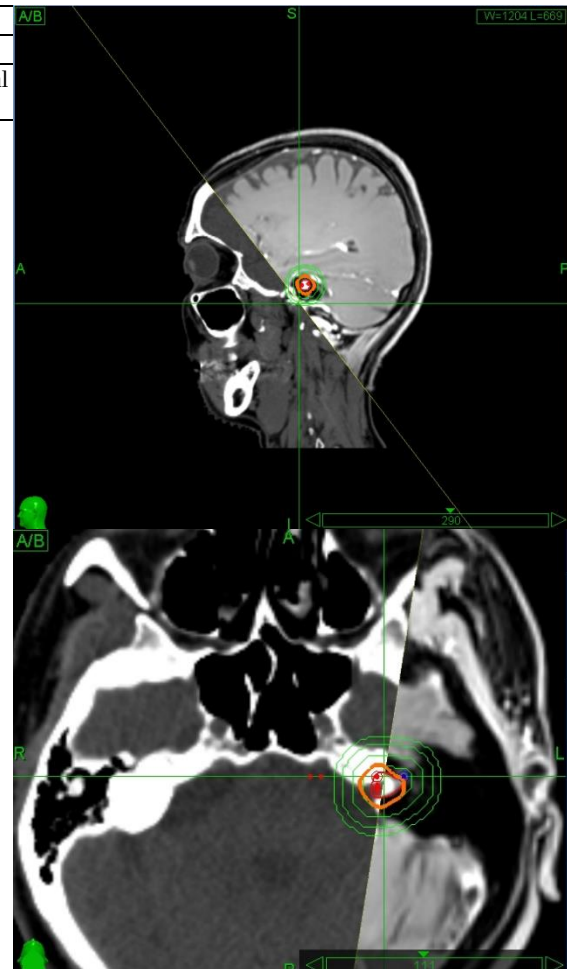


Figure 1. Fused images of a patient treated in 3 fractions

rate was 95.2% at >7-year of follow-up. Overall 4 patients progressed, two assessed with MRI and remaining 2 had clinical deterioration.

Toxicity related to 7th and 8th cranial nerves and cochlea is as important as local control. Patients with VS mostly have unilateral hearing loss as at the time of admission. In the current study, while one patient with initial hearing loss progressed to serviceable hearing after RT, 4 other patients worsened clinically after treatment so that hearing impairment rate was found to be 21% at 21 months follow up. Although pre and post RT change in GR scale was found to be statistically significant this change was not correlated with PTV, Koos Grading and maximal tumor diameter. Baschnagel et al reported that 40 patients with pretreatment serviceable hearing retained hearing 93% in the 1st year, 77% and 73% in 2nd and 3rd years respectively¹⁵. They also observed that hearing impairment was seen more with SRS compared

to FSRT but for doses below 13 Gy, toxicity rates are same. The threshold between cochlear dose and hearing dysfunction is not clearly identified but in some SRS studies doses over 4 Gy have been associated with hearing loss¹⁶. We also found no statistically significant correlation between cochlear dosimetry and GR scale alteration. Since toxicity related hearing impairment become evident after 3 years, longer follow up is mandatory.

Due to close proximity, facial nerve is frequently jeopardized. Motor dysfunction is frequent but loss of taste may also become evident. In the study of Combs, fascial toxicity was reported for 4% of 200 patients but it was 17% and 2% for different modalities respectively. We evaluated facial nerve function with pre and post HB scores and found a deterioration which was statistically significant but not correlated with PTV, Coos classification and maximal tumor diameter.

In current study the trigeminal toxicity rate was 6%. In older SRC studies, trigeminal toxicity rates reach to 60% (15-60%)¹⁷⁻¹⁹. The high rates of toxicities have led to a reduction in prescribing doses and in this way a reduction observed in toxicity rates. In 2000 studies, doses prescribed were reduced to 13 Gy and trigeminal nerve protection rates were higher than 95%^{13,20,21}. The trigeminal toxicity rate observed in this study seems to be higher than current studies. One of the patients had VS surgery before RT but others had no known prescribed risk factor. Although there are studies showed that the presence of comorbid disease increasing the risk of developing trigeminal toxicity we could not show a statistically significant association in our series.

CONCLUSION

Due to the lack of randomized controlled study about this subject and the variability of the parameters of these studies, it is difficult to draw definitive results but SRT with CyberKnife seems appropriate for VS treatment in terms of local control and toxicity.

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

REFERENCES

1. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J: What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:216-220, 2004
2. Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2012;45(2):257-68.
3. Chaimoff M, Nageris BI, Sulkes J, Spitzer T, Kalmanowitz M: Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol* 20:157-160, 1999
4. Hanssuta A, Choi CYH, Gibbs IC, Soltys SG, Tse VCK, Lieberman RE, et al. Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery* 2011;69(6):1200-9).
5. Varughese JK, Breivik CN, Tore WL, Morten LJ. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Journal of Neurosurgery* 2012;116(4):706-12.
6. Dario Muzevic, Jelena Legcevic, Bruno Splavski, Per Cayé-Thomasen. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12.
7. Leksell L: A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 137:763-765, 1971)
8. House, J.W., Brackmann, D.E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, [93] 146-147. 1985
9. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, Franzin A, Gemma M, del Vecchio A et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121 Suppl:123-42
10. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg.* 2013 Dec;119 Suppl:195-9.
11. McClelland S, Gerbi BJ, Higgins PD, Ormer JB, Hall WA. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *J Neurooncol.* 2008 Jan;86(2):191-4. Epub 2007
12. Andrews DW, Werner-Wasik M, Den RB, Paek SH, Downes-Phillips B, Willcox TO et al. Toward Dose Optimization For Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Acoustic Neuromas: Comparison Of Two Dose Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 1;74(2):419-26
13. Combs SE, Kano T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus R. Differences In Clinical Results After Linac-Based Single-Dose Radiosurgery Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Patients With Vestibular Schwannomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 1, pp. 193-200, 2010*
14. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: A prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiotherapy and Oncology* 106 169-174, 2013
15. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, Pieper D, Kartush J, Didyuk O et al. Hearing preservation in

- patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2013 Mar;118(3):571-8.
16. Benghiat H, Heyes G, Nightingale P, Hartley A, Tiffany M, Spooner D et al. Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A UK Series. *Clinical Oncology xxx* (2014) 1-7
 17. Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, et al. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1153–1160.
 18. Suh JH, Barnett GH, Sohn JW, Kupelian PA, Cohen BH. Results of linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for recurrent and newly diagnosed acoustic neuromas. *Int J Cancer* 2000;90: 145–151.
 19. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, Duma CM, Kondziolka D. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: Multivariate analysis of four year results. *Radiother Oncol* 1993;27:91–98.
 20. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 56:927-935; discussion 927-935, 2005.
 21. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2009; 22:45–62.

Retrospective Analysis of Demographic and Laboratory Data of Patients with Hepatocellular Carcinoma: Single Center Experience

Hepatosellüler Kanserli Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Murat Bardakçı¹, Yakup Ergün², Kendal Yalçın³

¹Diyarbakır Silvan Dr. Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

²SBÜ Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.69672

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hepatosellüler kanser (HSK) sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişen agresif bir tümördür. Bölgemizde farklı etyolojilere bağlı olarak gelişen hepatosellüler kanserin epidemiyolojik, klinik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2000-2015 yılları arasında hastanemiz gastroenteroloji bölümüne başvuran 18 yaş ve üstü, uluslararası kabul görmüş histolojik veya non-invazif kriterlere göre (EASL, AASLD) HSK tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 377 hasta alınmış olup demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif analiz edildi. Hastalar etyolojik nedenlerine göre gruplandırıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 58.70±12.50 yıl olup, %82.2'si erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu şehir merkezinde yaşamakta olup, %67.6'sının eğitim seviyesi ilkökul veya daha düşük seviyedeydi. Hastaların %87'sinde HSK'nın siroz zemininde geliştiği görüldü. Etiyolojik nedenlere baktığımızda ise hastaların %57.8'i HBV'ye, % 15.6'sı HDV'ye, % 8.2'si HCV'ye, % 18.3'ü non-viral nedenlere bağlı geliştiği görüldü. Viral etyolojilere bağlı HSK gelişen hastalarda ortalama enfeksiyon süresi 9.38±9.08 yıl olup, % 23.6'sı antiviral tedavi almaktaydı. Hastaların %72'sinin Child-Pugh skoru B ve C olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Viral hepatitler, HSK gelişiminde en önemli risk faktörü olup, HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Bu nedenle kronik viral hepatitli ve siroz hastalarının takip ve taraması büyük önem taşımaktadır. Bölgemizde HSK'lı hastaların anti-viral tedavi kullanma oranlarının düşüklüğü ve yüksek Child-Pugh skoru ile başvurmaları bu konunun hala önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler ile ilgili farkındalığın artırılması, aşı programlarına hastaların teşviki ile HSK prevalansının azaltılacağı aşikar olup, siroz gelişen hastalarda da düzenli takip programlarıyla daha erken evrede HSK tanısı konup daha efektif tedavi seçenekleriyle uzun süreli sağ kalım elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, etyoloji, kronik viral hepatit, siroz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatocellular carcinoma (HCC) is an aggressive tumor that frequently occurs in the setting of chronic liver disease and cirrhosis. In this study, we aim to evaluate the etiologic factors associated with Hepatocellular carcinoma and their role on the clinical outcome and prognosis of the disease.

METHODS: A total of 377 patients were included in the study. Patient files were retrospectively analyzed. HCC was diagnosed based on radiologic, histologic, clinical and laboratory findings. Patients were grouped according to etiology.

RESULTS: The mean age of the patients was 58.70±2.50 years and 82.2% of them were male. The vast majority of the patients were living in the city center, and 67.6% of them had primary education or lower education level. It was seen that HCC developed in cirrhosis base in 87% of the patients. When we looked at the etiologic factors, 57.8% of the patients were found to develop due to HBV, 15.6% to HDV, 8.2% to HCV and 18.3% to non-viral causes. The mean duration of infection was 9.38±9.08 years and 23.6% were taking antiviral treatment in patients with HSC due to viral etiology.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Viral hepatitis is the most important risk factor for the development of HCC, and HCC often develops on the basis of cirrhosis. Therefore, the follow up and treatment of patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis is of great importance. Patients with HCC in our region with low rates of anti-viral treatment and high Child-Pugh score suggest that this is still a serious health problem that is still important. Increased awareness of viral hepatitis is evident when the incidence of HCC is reduced by vaccination programs, and patients with cirrhosis will be diagnosed with HCC at an earlier stage with regular follow-up programs and will have a long-term survival benefit with more effective treatment options.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, etiology, chronic viral hepatitis, cirrhosis

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup dünya çapında erişkin erkeklerde en sık saptanan beşinci ve yetişkin kadınlarda en yaygın dokuzuncu kanserdir (1). HSK dünyadaki kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir (2).

Hemen hemen bütün popülasyonlarda HSK erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte olup erkek/kadın oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (3). HSK'lerin çoğunluğu kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda görüldüğünden uzun süredir devam eden karaciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda HSK görülmesi daha olasıdır. Hem Asya hem de Batı Avrupa'da yapılan birkaç büyük prospektif çalışma, HSK görülme yaşını ortalama 50-60 yaş olarak bildirmişlerdir (4-5).

HSK insidansı coğrafi bölgeye göre büyük oranda değişmektedir (6). HSK vakalarının %80'inden fazlası Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya'da bulunmaktadır. HSK gelişimi için çeşitli önemli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, kronik hepatit C virüsü (HCV), alkol, aflatoksin maruziyeti, non-alkolik stetohepatit (NASH) ve neredeyse her nedene bağlı siroz bulunur (7). Dünya genelinde 2012 yılında meydana gelen 770.000 HSK vakası analizinde, vakaların %50'sinden fazlası kronik HBV'ye atfedilmiş ve vakaların %20'si HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır (8). HBV ve aflatoksinle bağlı HSK doğu toplumlarında sık görülürken HCV, alkol ve NASH'e bağlı HSK batı toplumlarında daha sık görülmektedir. Türkiye'de de HSK sıklıkla

daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu HSK gelişimindeki en önemli etyolojik faktördür (9-10).

HSK tanısında yaygın olarak kullanılan klavuzlar European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) ve Asian Pacific Society for the Study of the Liver (APASL)'dir (11). Güncellenen klavuzlarda radyolojik tetkiklerdeki tipik görüntü yeterli bulunmaktadır. AFP seviyesi tanıya yardımcı olabilmekte ancak tanı için AFP yüksekliği gerekli değildir. Radyolojik olarak HSK kriterlerini yerine getiren bir hastada histolojik onay gerekli değildir. Radyolojik olarak kesin tanı koyulamıyorsa ve sonuçları hastanın yönetimini etkileyecekse biyopsi yapılmalıdır. Bölgemizde farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen HSK'nın epidemiyolojik, klinik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 2000-2015 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim dalına başvuran HSK tanılı hastalar alındı. 18 yaş ve üstü, uluslararası kabul görmüş histolojik veya non-invazif kriterlere göre (EASL, AASLD) HSK tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 377 hasta alınmış olup demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif analiz edildi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, yaşam alanı ve komorbid hastalıklar gibi demografik veriler ile HBsAg, anti-HBs,

HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, anti-HCV, total Anti-HDV, HBV DNA, HCV RNA, HDV RNA düzeyi ve AFP, ALT, AST, ALP, GGT, kreatinin, albumin, total bilirubin, hemogram, ferritin, sedimentasyon, PTZ-INR değerleri ve ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme sonuçları incelendi.

HBV DNA düzeyi için hastanemiz laboratuvarı alt sınırı; 20 IU/ml, lineer aralığı; 20 – 1.7×10^8 IU/ml idi. (1 IU/ml = 5.82 kopya/ml). HDV RNA alt sınırı; 400 kopya/ml, lineer aralığı; 400 – 4×10^7 kopya/ml idi. HCV RNA alt sınırı; 15 IU/ml, lineer aralığı; 15 – 6.9×10^7 IU/ml idi (1 IU/ml = 2.7 kopya/ml).

Karaciğer sirozu tanısı belirli kriterlere göre konulmuştu. Bu kriterler; serum albumin düzeyinin 3 g/dl'nin altında olması, serum bilirubin düzeyinin 4 mg/dl'nin üzerinde olması, protrombin zamanının 3 sn'den uzun olması, trombosit sayısının 150000 K/uL'nin altında olması, histolojik veya radyolojik olarak karaciğer sirozu bulgularının olmasıydı. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalar ise asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati öyküsü olan hastalar olarak belirlendi.

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildikten sonra testler bu program üzerinde yapıldı. Sayısal parametreler için Student's t-test ve Mann-Wittney U testi, sayısal olmayan parametreler için ki-kare testi uygulandı. P değeri < 0.05 olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Epidemiyolojik bulgular

HSK tanısı konan 377 hasta çalışmaya alındı. Hastalar etiyolojik faktörlere bağlı olarak dört gruba ayrıldı. Grup A; 218 HBV'ye bağlı HSK (%57.8) , grup B; 59 HDV'ye bağlı HSK (%15.6), grup C; 31 HCV'ye bağlı HSK (%8.2), grup D; 69 non-viral nedenlere bağlı

HSK (%18.3) hastalarından oluşmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 58.70 ± 12.50 yıldır. HBV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 59.31 ± 11.98 , HDV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 , non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 58.28 ± 14.67 , HCV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması ise 65.42 ± 10.05 yıl olup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Tüm hastaların 310'u erkek, 67'si kadın hasta olup, erkekler tüm hastaların % 82.2'sini oluşturmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu şehir merkezinde yaşamakta olup, %67.6'sının eğitim seviyesi ilköğretim veya daha düşük seviyedeydi. Hastaların epidemiyolojik özellikleri tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Laboratuvar ve Klinik bulgular

Hastaların bilinen ortalama enfeksiyon süresi 9.38 ± 9.08 yıldır, HBV'ye bağlı HSK hastalarında 6.86 ± 5.94 , HDV'ye bağlı HSK hastalarında 8.39 ± 10.31 , bu süre HCV enfeksiyonuna bağlı HSK hastalarında ise 10.67 ± 8.12 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.04$). Hastaların % 23.6'sı antiviral tedavi almaktayken, HBV'ye bağlı HSK hastalarının %32.6'sı, HCV'ye bağlı HSK hastalarının %16.7'si, HDV'ye bağlı HSK hastalarının ise %51'i antiviral tedavi almış olup diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.005$). Hastaların %87'sinde HSK siroz zemininde gelişmiş olup, hastaların Child-Pugh skoruna bakıldığında ise A, B ve C için sırasıyla %28, %50 ve %22 idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

HBV'ye bağlı hastaların ortalama AFP değeri 2600.28 ± 6652.17 ng/ml, HDV'ye bağlı hastaların 209.88 ± 311.76 ng/ml, HCV'ye bağlı hastaların 421.96 ± 462.99 ng/ml, non-viral nedenlere bağlı hastaların 1571.46 ± 3469.82 ng/ml olup, HBV'ye bağlı hastaların ortalama AFP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.008$). Hastaların biyokimyasal ve

hematolojik parametreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Kronik HBV olan hastalardan iki hastada okült HBV'yle uyumlu olarak HBsAg (-), anti-HBs (+) ve HBV DNA (+) olarak saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 13'ünde, HDV'ye bağlı hastaların % 13.6'sında HBeAg pozitifliği saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 78.4'ünde, HDV'ye bağlı hastaların % 78'inde anti-HBe pozitifliği saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 84.1'inde, HDV'ye bağlı hastaların % 91.5'inde, Anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. HBV ve HDV grupları arasında; HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgG pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların serolojik ve virolojik parametreleri Tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 52.4'ünde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 41.9'unda, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 46.4'ünde sadece sağ lob tutulumu vardı, bu oran HDV'ye bağlı HSK hastalarında % 71.4 olup anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.01$). HBV'ye bağlı HSK hastalarında maksimum tümör çapı (cm) 6.85 ± 6.94 , HDV'ye bağlı HSK hastalarında 5.28 ± 3.54 , HCV'ye bağlı HSK hastalarında 5.39 ± 2.99 , non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarında 6.6 ± 3.65 cm olup, maksimum tümör çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların tümör özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58.70 ± 12.50 yıl olarak bulundu. Yalçın ve ark. (10) yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 57.67 ± 12.03 yıl olarak bulunmuş olup çalışmamızla uyumluydu. Çalışmamızda gruplar arasında HCV'ye bağlı HSK hastalarında yaş ortalaması 65.42 ± 10.05 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Bu sonuç; HCV'ye bağlı HSK'nın daha ileri yaşta ortaya çıktığını göstermektedir. HCV taşıyıcılarının çoğu

yetişkin yaşlarda virüsle enfekte olurken HBV taşıyıcıları daha genç yaşlarda enfekte olmaktadır (12). Gambia'da yapılan başka bir çalışmada HCV ile ilişkili HSK hastaları HBV ile ilişkili HSK hastalarına göre yaklaşık 10 yıl daha yaşlı bulunmuştur (13). HDV ko-enfeksiyonu ile tek başına HBV enfeksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada HDV ko-enfeksiyonu anlamlı düzeyde daha erken yaşlarda HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup, bu fark yaklaşık 10 yıl olarak tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda HDV'ye bağlı HSK gelişen hastaların yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 yıl olup, en genç hastalar bu gruptaydı ve literatür ile uyumluydu. HDV enfeksiyonuna bağlı gelişen HSK'nın daha erken yaşlarda görülmesinin nedeni bu enfeksiyona bağlı olarak daha ciddi nekroinflamatuvar ve fibrotik aktivitenin görülmesi, bu hastalarda daha erken ve progresif siroz tablosunun görülmesi olabilir.

HSK erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bu fark yüksek insidanslı bölgelerde düşük insidanslı bölgelere göre daha fazladır (15). Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda HSK görülmesinin erkeklerdeki daha yüksek sigara ve alkol kullanım oranları ve/veya östrojen ve androjen faaliyetleriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (12). Yalçın ve arkadaşlarının (10) çalışmasında erkek/kadın oranı 5.8:1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 4.6:1 olarak bulundu ve Türkiye verileriyle uyumluydu.

Çalışmamızda vakaların %57.8'inden HBV sorumlu olup, bu sonuç ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. ABD'de HSK vakalarının %50-80'inden HBV'nin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (16-17). Global olarak tüm karaciğer kanserlerinin %54'ünün HBV'ye bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (18). Yalçın ve ark. (10) yaptığı çalışmada HSK tanıli hastaların %45'inde HBV, %29'unda HDV etiyolojik faktör olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada HSK

tanılı hastaların %44.4'ünde HBV bulunmuştur (19).

HBV ve HCV dışındaki faktörlerle meydana gelen HSK'nın Asya'daki oranı % 1-20'dir (20). Yalçın ve ark. (10) non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 10 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 14.5 olarak bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının oranı % 18.3 olarak bulundu ve Asya verileriyle uyumluydu.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 89.7'sinde, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.1'inde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 90.3'ünde, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının ise % 73.9'unda siroz bulunmaktaydı. Bu sonuç; non-viral nedenlere bağlı gelişen HSK'nın viral sebeplere göre daha az sıklıkla siroz zemininde geliştiğini göstermektedir ($p=0.002$). HBV ve HCV ile ilişkili HSK olgularının çoğu siroz zemininde meydana gelmektedir (22). Çalışmamızda ortalama Child-Pugh ve MELD skoru viral sebeplere bağlı HSK hastalarında daha yüksek bulundu ($p=0.01$), bu sonuç viral sebeplere bağlı HSK hastalarında karaciğer yetmezliği bulgularının daha şiddetli olduğunu desteklemektedir. Viral grupta HCV ve HDV'ye bağlı HSK hastalarında Child-Pugh skoru diğer gruplardan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.02$). Tüm gruplarda ortalama Child-Pugh skoru 7-8 olarak bulundu. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK tanılı hastaların büyük çoğunluğu Child B-C olarak tespit edilmiştir (21). Bu bulgular ülkemizde HSK tanısı konduğunda hastaların yüksek Child-Pugh skoru olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama AFP değerleri diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.008$). HSK tanısı konan hastalarla yapılan bir çalışmada AFP seviyeleri yüksek olabilirken hastaların büyük kısmında normal olarak bulunmuştur (23). Çin'de yapılan bir çalışmada küçük HSK'ların %

40'ında serum AFP konsantrasyonları normal bulunmuştur (24). HSK vakalarında AFP değerlerinin normal olabileceği görüldüğünden HSK tanısında kullanımını kısıtlamıştır.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 81.9'una, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 88.1'ine, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.5'ine ve non-viral sebeplere bağlı HSK hastalarının % 72.5'ine biyopsisiz tanı konuldu. Çalışmamızda en fazla HCV'ye bağlı HSK hastalarına biyopsisiz tanı konuldu ($p=0.03$). Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle, radyoloji HSK tanısında oldukça spesifikleşmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların % 66.51'ine biyopsisiz tanı konulduğu rapor edilmiştir (10). Ülkemizde HSK etyolojisinde çoğunlukla viral sebeplerin olması, radyolojik bulgularla beraber yeterli tanı kriterlerini oluşturduğundan çoğunlukla, hastalara biyopsiye gerek kalmadan tanı konulabilmektedir. Ayrıca ülkemizde genellikle HSK ileri evrede tanı almaktadır, bu yüzden tanı için, radyolojik tetkikler çoğu zaman yeterli olmaktadır.

Sonuç olarak; viral hepatitler, HSK gelişiminde en önemli risk faktörü olup, HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Bu nedenle kronik viral hepatit tanılı hastaların ve karaciğer sirozu olan hastaların takip ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bölgemizde HSK'lı hastaların anti-viral tedavi kullanma oranlarının düşüklüğü ve yüksek Child-Pugh skoru ile başvurmaları bu konunun önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler ile ilgili farkındalığın artırılması, aşı programlarına hastaların teşviki ile HSK prevalansının azaltılacağı aşık olup, siroz gelişen hastalarda da düzenli takip programlarıyla daha erken evrede HSK tanısı konup daha efektif tedavi seçenekleriyle uzun süreli sağkalım elde edilecektir.

Tablo 1: Hastaların epidemiyolojik özellikleri

	Değerler
Yaş (yıl, ortalama)	58.70±12.50
Cinsiyet (erkek, %)	310 (% 82.2)
HBV'li hasta sayısı	218 (% 57.8)
HDV'li hasta sayısı	59 (% 15.6)
HCV'li hasta sayısı	31 (% 8.2)
Non-viral hasta sayısı	69 (% 18.3)
Kent/kırsal (kent, %)	275 (% 72.9)
Eğitim seviyesi, düşük/ yüksek (ilkokul ve altı, %)	255 (% 67.6)
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	78 (% 20.7)
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	20 (% 5.3)
Diyabet öyküsü (Var/yok)	75 (% 19.9)
Sigara kullanımı (Var/yok)	198 (% 52.5)
Alkol kullanımı (Var/yok)	17 (% 4.5)

Tablo 2: Gruplar arası epidemiyolojik özelliklerin karşılaştırılması

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Yaş (yıl)	59.31±11.98	53.39±10.75	65.42±10.05	58.28±14.67	P=0.001
Cinsiyet (erkek, %)	% 86.2	% 78.0	% 87.1	% 71.0	P=0.002
Kent/kırsal (kent, %)	% 73.7	% 82.1	% 74.2	% 75.4	P=0.63
Eğitim seviyesi, düşük/yüksek (ilkokul ve altı %)	% 77.1	% 75.0	% 83.9	% 85.5	P=0.37
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	% 29.8	% 33.3	% 13.3	% 22.2	P=0.21
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	% 7.3	% 9.8	% 0.0	% 3.4	P=0.24
Diyabet öyküsü (Var/yok)	% 20.1	% 16.9	% 33.3	% 18.2	P=0.29
Sigara (Var/yok)	% 67.2	% 52.0	% 63.3	% 50.7	P=0.05
Alkol (Var/yok)	% 6.2	% 4.0	% 6.7	% 3.0	P=0.73

Tablo 3: Hastaların klinik özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
İnfeksiyon süresi (yıl)	6.86±5.94	8.39±10.31	10.67±8.12	-	P=0.04
Anti-viral tedavi alımı (Var/yok)	% 32.6	% 51.0	% 16.7	-	P=0.005
Siroz varlığı (Var/yok)	% 89.7	% 93.1	% 90.3	% 73.9	P=0.002
Portal ven trombozu (Var/yok)	% 35.9	% 30.8	% 35.5	% 29.4	P=0.75
MELD, skor	13.01±5.33	13.08 ±4.98	12.00±3.43	10.91±4.35	P=0.01
Child-Pugh, skor	7.99±2.04	8.24±2.06	8.23±2.20	7.28±1.58	P=0.02

Tablo 4: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal testleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.43±2.17	12.58±2.29	11.97±2.03	11.84±2.30	P=0.14
Trombosit (K/uL)	184318.76± 202451.47	141547.46± 85712.87	158901.94± 91756.27	229055.07± 138789.59	P=0.03
Ferritin (ng/ml)	279.14±292.00	304.47±438.40	202.48±214.41	210.41±230.65	P=0.34
PTZ, INR	1.37±0.28	1.37±0.25	1.29±0.23	1.23±0.22	P=0.001
Sedimentasyon hızı	34.48±24.72	33.86±30.73	31.97±21.30	41.48±28.01	P=0.23
ALT (U/L)	78.54±67.26	108.39±136.61	67.03±43.36	59.62±57.13	P=0.005
AST (U/L)	125.90±125.60	127.31±144.39	80.48±41.51	100.22±117.00	P=0.13
ALP (U/L)	219.01±180.01	168.24±102.13	210.03±179.03	280.42±315.43	P=0.02
GGT (U/L)	186.05±153.59	168.68±182.53	218.61±196.94	257.36±254.88	P=0.02
Albumin (g/dl)	2.72±0.71	2.90±0.78	2.77±0.75	2.97±0.66	P=0.07
Total bilirubin (mg/dl)	3.04±4.35	2.27±2.17	2.13±2.02	2.12±4.12	P=0.20
Kreatinin (mg/dl)	0.92±0.57	0.93±0.50	0.85±0.27	0.87±0.31	P=0.80
AFP (ng/ml)	2600.28±6652.17	209.88±311.76	421.96±462.99	1571.46±3469.82	P=0.008

Tablo 5: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV	HDV	P değeri
HBsAg pozitifliği, n (%)	216 (% 99.1)	59 (% 100)	P=0.61
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	9 (% 4.1)	2 (% 3.4)	P=0.57
HbeAg pozitifliği, n (%)	27 (% 13.0)	8 (% 13.6)	P=0.52
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	163 (% 78.4)	46 (% 78.0)	P=0.53
Anti-HBc IgG pozitifliği, n (%)	175 (% 84.1)	54 (% 91.5)	P=0.10
HBV DNA, pozitifliği, n (%)	83 (% 78.0)	25 (% 64.4)	P=0.03
HBV DNA, Log10 kopya/ml (ortalama)	4.31±2.23	2.92±1.12	P=0.001

Tablo 6: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV DNA pozitifliği n/%	HDV RNA pozitifliği n/%	HCV RNA pozitifliği n/%	P değeri
Aktif viral replikasyon oranı, n/%	83 (% 78.0)	25 (% 26.5)	19 (% 95.0)	P=0.05
Viral replikasyon düzeyi (Log10 kopya/ml (ortalama))	4.31±2.23 Log10 kopya/ml (ortalama)	3.06±0.97 Log10 kopya/ml (ortalama)	5.51±1.53 Log10 kopya/ml (ortalama)	P=0.001

Tablo 7: Hastaların tümör özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Sadece sağ lob tutulumu (Var/yok)	% 52.4	% 71.4	% 41.9	% 46.4	P=0.01
Sadece sol lob tutulumu (Var/yok)	% 12.7	% 8.9	% 9.7	% 13	P=0.84
Bi-lobüle tutulum (Var/yok)	% 34.6	% 18.6	% 48.4	% 40.6	P=0.01
Uninodüler tutulum (Var/yok)	% 42.5	% 48.2	% 41.9	% 42.0	P=0.87
Multinodüler tutulum (Var/yok)	% 57.0	% 49.2	% 58.1	% 58.0	P=0.71
Maksimum tümör çapı (cm)	6.85±6.94	5.28±3.54	5.39±2.99	6.6±3.65	P=0.20
Biyopsisiz tanı (Var/yok)	% 81.9	% 88.1	% 93.5	% 72.5	P=0.03
Biyopsili tanı (Var/yok)	% 18.1	% 11.9	% 6.5	% 26.1	P=0.05

REFERANSLAR

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. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1683-91.
3. Katherine A. McGlynn, Jessica L. Petricka, and W. Thomas London. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015;19(2):223-38.
4. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675-80.
5. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328(25):1797-81
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
7. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127(5):1372-80.
8. Maucort-Boulch D, de Martel C et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer* 2018;142(12):2471-7

9. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46(5):1022-8.
10. Yalçın K et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):806-13.
11. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4:439-74.
12. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
13. Kirk GD, Lesi O.A., Mendy M et al. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004;39:211-9.
14. Oliveri F, Brunetto MR, Actis GC, Bonino F. Pathobiology of chronic hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma (HCC). *Ital J Gastroenterol* 1991;23(8):498-502
15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
17. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 2:S88-94.
18. Parikh A, Taouli B. Imaging of hepatocellular carcinoma: current concepts. *Recent Results Cancer Res* 2013;190:33-55.
19. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683-8.
20. Farrell GC, Chan HL, Yuen MF et al. Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(4):657-63.
21. Kaya Ö. Hepatosellüler kanserli hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ve bunların klinik seyir ve prognoz üzerine etkileri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2011
22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,700 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256,9):1129-33.
23. Benson AB, D'Angelica MI et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1152-82
24. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86(6):1404-9.

Assessment of complications after anesthesia in the postanesthetic care unit of the oncology hospital

Onkoloji hastanesi postanestezi bakım ünitesinde anestezi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi

Selma Ölmez¹, Menşure Kaya², Dilek Kalaycı², Seda Yılmaz², Erdal Eskiçırak², Süheyla Ünver²

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr AY Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.49344

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Postoperatif komplikasyonlarla hızlı ve etkin mücadele etmek için cerrahi girişime özgü olan ve olmayan komplikasyonların bilinmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması gerekir. Bu çalışmada amacımız postanestezi bakım ünitesinde (PABÜ) en sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonları ve prediktif faktörleri belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Elektif şartlarda operasyona alınan, 18-70 yaş arası 1000 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ilk 24 saat boyunca kardiyovasküler, solunum, nöromusküler, gastrointestinal, nörolojik ve diğer komplikasyonlar için izlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ASA skorları, preoperatif risk faktörleri, operasyon süresi, anestezi yöntemleri, postoperatif ağrı skorları ve postanestezi bakım ünitesinde kalış süreleri kayıt edildi.

BULGULAR: Postoperatif en sık kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar (%24) ve gastrointestinal sistem komplikasyonları (%14) gözlemlendi. Kombine spinal epidural anestezi uygulanan hastalarda hipotansiyon ve taşikardi sıklığı ve spinal anestezi sonrası bradikardi görülme sıklığı daha yüksek bulundu. ($p<0,05$). Preoperatif hipertansiyon mevcut olan hastalarda postoperatif hipertansiyon gelişme insidansının 3,6 kat daha fazla olduğu görüldü ($p=0,001$). Bulantı, genel anestezi alan hastalarda yüksek orandaydı (% 19,8). Uzun operasyon süresinin postoperatif bradikardi, taşikardi ve aritmi insidansını etkilediği saptandı ($p<0,05$). Yüksek ASA skoru ile kardiyovasküler ve solunum sistemi komplikasyonları arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Yaş, ASA skoru, preoperatif sistemik hastalık varlığı ve operasyon süresinin PABÜ'de kalma süresi etkileyen faktörler olduğu saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda, en sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonun kardiyovasküler sistem ait komplikasyonlar olduğu saptandı. Ağrı ve bulantı-kusma insidansının literatüre benzer şekilde yüksek oranda olduğu görüldü. Kardiyovasküler ve solunum komplikasyonlarının PABÜ'de kalma süresini uzattığı saptandı. Yaş, eşlik eden komorbiditelerin varlığı ve ASA skorlaması olası komplikasyonların belirleyicileri olarak bulundu. Bu risk faktörlerinin varlığı hem anestezi hem cerrahi ekip için uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, postoperatif, komplikasyonlar, postanestezi bakım ünitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In order to fight postoperative complications quickly and effectively, it is necessary to know the complications that are specific or not specific to the surgical procedure and to take precautions against them. Our aim in this study was to determine the most common postoperative complications and predictive factors in the postanesthetic care unit (PACU).

METHODS: A total of 1000 patients between 18-70 years of age undergoing elective surgery were included in the study. Patients were monitored for cardiovascular, respiratory, neuromuscular, gastrointestinal, neurologic and other complications during the first 24 hours of the operation. Patients' age, gender, ASA scores, preoperative risk factors, duration of operation, anesthesia methods, postoperative pain scores and duration of stay in the postanesthetic care unit were recorded.

RESULTS: Postoperative cardiovascular complications (24%) and gastrointestinal system complications (14%) were observed most frequently. The incidence of hypotension and tachycardia in patients undergoing combined

spinal epidural anaesthesia and the incidence of bradycardia after spinal anesthesia was higher ($p < 0,05$). The incidence of postoperative hypertension development was 3,6 times higher in patients with preoperative hypertension ($p = 0.001$). Nausea was higher in patients receiving general anesthesia (19,8%). It was found that the long operation time effected postoperative bradycardia, tachycardia and arrhythmia incidence ($p < 0,05$). There was a positive correlation between high ASA scores and cardiovascular and respiratory complications. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** In our study, the most common postoperative complications were cardiovascular system complications. It was seen that the incidence of pain and nausea-vomiting was similarly high in the literature. It was found that the cardiovascular and respiratory complications extended the duration of stay in PACU. Age, presence of accompanying comorbidities, and ASA scoring were found to be determinants of possible complications. The presence of these risk factors should be stimulating for both the anesthesia and the surgical team.

Keywords: Anaesthesia, postoperative, complications, Post-anaesthesia Care Unit

GİRİŞ

Postoperatif gelişebilecek komplikasyonlar yapılan ameliyatın fonksiyonel sonuçlarını etkiler ve bu durum hastanın ameliyat öncesi mevcut fonksiyonel kapasitesinin bile kaybolmasına hatta hastanın ölümüne neden olabilir. PABÜ 'de meydana gelen kritik olaylar genellikle kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilişkilidir.

Operasyon öncesi dönemde hastanın fizyolojik durumunun iyi değerlendirilmesi, gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve erken tanınması hastanın yaşam boyu sakatlık ve/veya ölüm riskini büyük ölçüde azaltmaya olanak sağlar. Ayrıca komplikasyonları veya semptomları tanımak ve komplikasyonları önceden tahmin ederek risk azaltma önlemlerine odaklanmak postoperatif bakım ünitesinin kalitesini artırır.

Bu çalışmada amacımız; hastanemiz postanestezi bakım ünitesinde (PABÜ) sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonları saptamak ve gelişen komplikasyonlar için prediktif faktörleri tanımlamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (14/2013) ve bilgilendirilmiş gönüllü olur alınması sonrası Dr. AY Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Elektif şartlarda genel anestezi veya rejyonal anestezi uygulanarak operasyona alınan ve

anestezi sonrası bakım ünitesinde takip edilen, 18-70 yaş arasındaki 1000 hasta çalışmaya alındı. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Hastalar, preoperatif anestezi viziti sırasında çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Acil şartlarda operasyona alınan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ASA skorları, preoperatif risk faktörleri ve operasyon nedenleri not edildi. Premedikasyon, anestezi yöntemi, operasyon süresi, hasta pozisyonu, intraoperatif ve postoperatif transfüzyon gereksinimleri, invaziv girişimler, planlanan postoperatif analjezi yöntemleri kaydedildi. Postoperatif ağrı, Visüel Ağrı Skalası (VAS) kullanılarak PABÜ'ne kabullerinde ve çıkışlarında olmak üzere iki kez değerlendirildi (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı). Ayrıca hastaların postanestezi bakım ünitesinde kalış süreleri not edildi.

Postanestezi bakım ünitesinde takibe alınan hastalar, gelişen kardiyovasküler, respiratuar, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonla raçısından takip edildi. Sık karşılaşılan komplikasyonlar aşağıdaki sınıflama ile tanımlandı;

1. Kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Kan basıncı değişiklikleri:
 - b. Kalp hızı değişiklikleri
 - c. Ritm bozuklukları
 - d. Miyokardial iskemi
 - e. Kardiyak Arrest

2. Respiratuar sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Desatürasyon
 - b. Hipoksemi
 - c. Hava yolu obstrüksiyonu
 - d. Pnömotoraks
 - e. Hiperkapni
 - f. Aspirasyon
 - g. Pulmoner Emboli
3. Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Deliryum
 - b. Ajitasyon
 - c. İnme
 - d. Sinir hasarı
4. Gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Bulantı ve kusma
 - b. İleus
 - c. Aspirasyon
5. Diğer komplikasyonlar
 - a. Hipertermi
 - b. Hipotermi
 - c. Titreme
 - d. Alerjik reaksiyonlar
 - e. Rekürarizasyon

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.00 paket programında yapıldı. Anestezi yöntemleri; genel anestezi (GA), spinal anestezi (SA), kombine spinal-epidural anestezi (KSEA) ve laringeal maske anestezisi (LMA) uygulaması alt gruplarına ayrılarak hastaların verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (%25-75), (Min-Maks), n (%)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal olup olmadığı belirlendi. Gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, farklılık olması durumunda Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Nitel verilerin değerlendirmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

Postoperatif bakımda kalma süresi ile veriler arasındaki ilişki ise Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. 0-0.49 arasında ise korelasyon zayıf, 0.5-0.74 arasında ise orta derecede, 0.75-1 arasında ise kuvvetli ilişki var olarak değerlendirildi.

Bulgular

En sık operasyon nedeni % 10,8 ile meme kansinomu olup, 356 hastanın malignite tanısı ile operasyona alındığı tesbit edildi (Tablo 1). Preoperatif risk faktörlerinden sıklığı en fazla olan sigara kullanımı (%28,1), hipertansiyon (%20,6) ve diabetes mellitus (%10,1) idi (Tablo 2). İntraoperatif işlemler ve anestezi uygulamaları Tablo 3 te, operasyon süresi, transfüzyon ihtiyacı, PABÜ'de kalma süreleri, derlenme ve ağrı skorları Tablo 4 te verildi. Operasyona alınan hastaların %76'sı ASA II risk grubunda hastalardı. (Tablo 5)

Hastaların %49,1'inde komplikasyon saptandı Kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar (%24,4) ve gastrointestinal sistem komplikasyonları (%14,3) en sık karşılaştığımız komplikasyonlar olarak tesbit edildi (Tablo 6, 7). Hipertansiyon ve bradikardi en sık karşılaşılan postoperatif kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlardı.

Anestezi yöntemine göre komplikasyonlar değerlendirildiğinde; spinal anestezi sonrası bradikardi, kombine spinal

epidural anestezi sonrası hipotansiyon ve taşikardi insidansı daha yüksekti (Tablo 8). Hastaların %14,3'ünde bulantı, %1,6'sında kusma gelişti. Bulantı insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda daha fazlaydı (kadınlarda %19 ve erkeklerde %13,9) ($p=0,095$). Preoperatif hipertansiyonu olan hastalarda postoperatif hipertansiyon gelişme insidansının 3,6 kat daha fazla olduğu ($p<0,001$). uzun operasyon süresinin postoperatif taşikardi ve aritmi gelişimini artırdığı saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,005$).

İleri yaş ve yüksek ASA skorlarının PABÜ'de kalma süresini uzattığı, ayrıca preoperatif diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) varlığının PABÜ'de kalma süresini etkilediği görüldü. PABÜ'de kalma süresini etkileyen en önemli faktör olarak operasyon süresi saptandı. (Tablo 9)

Malignite tanısı olan hastalarda özellikle solunum sistemi komplikasyonlarının (hipoksemi, hiperkapni, hipoventilasyon) malign olmayan hastalara göre daha fazla olduğu saptandı. (Tablo 10)

Tartışma

Postoperatif komplikasyonlar hem hasta morbidite ve mortalitesini artırmakta hem de kalite iyileştirme programları için ana hedeflerden biri olamaya devam etmektedir(1). Anestezi sonrası gelişen komplikasyonların sıklığını doğru olarak değerlendirmek zordur (2). Çalışmamızda PABÜ'de komplikasyon oranı % 49 gibi yüksek bir oranda tesbit edildi. Postoperatif erken dönemde komplikasyonların gelişimi; kullanılan anestezinin tipi, ameliyat nedeni olan hastalık, ameliyat tekniği, hastanın yaşı ve sistemik hastalıkların varlığı gibi faktörler ile değişiklik göstermektedir (1-4). Anestezi sonrası bakım ünitesinde komplikasyon görülme insidansları farklı çalışmalarda farklı oranlarda verilmiştir. Hines ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, anestezi

sonrası bakım sırasında genel komplikasyon sıklığının %23.7 gibi neredeyse her 5 hastadan birinde komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir.(5) Cooper ve arkadaşları (6) bu oranı %18, Bruins ve ark. ise % 74 olarak bildirmişlerdir (7). Farklı insidanslar, farklı raporlama tekniklerini, hasta popülasyonlarındaki farklılıkları veya her ikisini de yansıtır olabilir.

Komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı üzerine yapılmış çalışmalar, sistemlere göre dağılım hakkında farklı sonuçlar bildirmektedir (8,9). Çalışmamızda komplikasyonları sistemlerine göre incelediğimizde birinci ana grubu kardiyovasküler sistem komplikasyonları (%24,4) oluşturmaktadır. Zelker ve Wells bir aylık dönemde derlenme odasında görülen komplikasyonların insidansını %30 olarak bulmuşlar ve 443 hastanın 68'inde (%15.3) kardiyovasküler komplikasyon bildirmişlerdir (1). Bu komplikasyonlardan disritmi (%14), hipertansiyon (%1) ve hipotansiyon en sık görülenleridir. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler komplikasyon oranı %24,4 olup en sık hipertansiyon (% 13,9), disritmi (%7,2) ve hipotansiyon(%3,2) gözlemlendi. Özellikle hipertansiyonda belirgin bir yüksek oran tespit edildi. Çalışmamızda %20 oranında yandaş hastalığı hipertansiyon olan hastaların varlığı bu yüksekliğin sebeplerinden biri olabilir. Kombine spinal epidural anestezi uygulanmış hastalarda hem kardiyovasküler hemde solunumsal komplikasyonların daha fazla görülmesinin nedeni bu hastaların büyük çoğunluğunun bilateral diz artroplastisi ve diğer majör ortopedik onkolojik vakalar olması olabilir. Bu operasyonlarda intraoperatif ve postoperatif kan kaybı transfüzyon gereksiniminin daha yüksek olmasına da neden olmuştur.

Yaş arttıkça yandaş hastalıklar ile majör ve destekleyici sistemlerin yetersizliği nedeniyle mortalite ve morbidite yükselmektedir(10). Artan yaşla birlikte

otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem hemodinamik stabiliteyi korumakta zorlanır ve bazı organlarda fonksiyonel rezerv değişiklikleri meydana gelir (10,11). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yaş ile birlikte postoperatif komplikasyon insidansında artış olduğu ve PABÜ süresinin uzadığı görüldü.

Çalışmada hastalarımızın yaklaşık% 89'u ASA I ve II hasta olmasına rağmen yüksek oranda komplikasyon insidansı tesbit ettik. ASA III ve IV hastaları için iyi bir peroperatif hazırlık yapılmasının daha az komplikasyonla karşılaşılmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Operasyon süresi ile ilgili olarak süre uzadıkça postoperatif komplikasyon riskinin arttığı kabul edilir (11). Operasyon süresi uzadıkça cerrahiye ait ağrı, volüm kaybı ve cerrahi strese yanıt artmakta, bu durum vital organların perfüzyonunu sağlamaya yönelik dolaşımdaki katekolaminleri arttırmasının yanı sıra miyokardın oksijen tüketimini de arttırmaktadır. Sonuçta kardiyak instabilitesi olan hastada iskemi, yetmezlik ve aritmilere neden olmaktadır. Operasyon süresi ile ilgili artan volüm kayıpları da hemodinamik stabiliteyi değiştirmektedir (11). Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da operasyon süresinin uzamasının taşikardi ve aritmi insidansını artırdığı, ayrıca PABÜ'nde kalma süresini etkileyen en önemli faktör olduğu saptandı

Bulantı ve kusma insidansı, anestezi sonrası yoğun bakımda %5-60 gibi geniş bir yelpazede görülmektedir (12,13). Bu farklılık özellikle yapılan cerrahi prosedüre bağlı değişmektedir. Bizim çalışmamızda da bu oranlar sırasıyla %14,3 ve %1,6 olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalar insidansın kadınlarda daha sık olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmektedir (13,14). Çalışmamızda kadınlarda daha fazla oranda bulantı

(kadınlarda %19 ve erkeklerde %13,9) gözlemlememize rağmen bu farklılık anlamlı değildi. Uzun süren operasyonlardan sonra bu sıklığın artışından yola çıkarak postoperatif bulantı-kusmanın operasyon süresinden etkilenebileceğini, bunun sebebinin hastaların emetojenik ilaçlara fazlaca maruz kalmasının olabileceği belirtilmiştir (12,13,14). Bizde operasyon süresinin uzamasının bulantı insidansını artırdığını gözlemledik.

Genel anestezi sonrası ajitasyon anlamlı olarak yüksek bulunurken hastaların hiçbirinde deliryum gözlenmedi. Bunun nedeni deliryum tanısı için postoperatif herhangi bir tarama metodunun kullanılmamasıydı. Bu da çalışmamızın eksiklikliydi.

Kardiyovasküler komplikasyon insidansı genel popülasyonla benzer oranlarda iken (malignite tanısı olanlarda %24, olmayanlarda %24,7) solunum sistemi komplikasyonlarının kanser tanısı ile opere edilen hastalarda daha fazla olduğunu saptadı (sırası ile %12,9- %2,4). Bulantı-kusma insidansı da malign hastalarda daha yüksek idi. (%26,1-%10,2). Cerrahi öncesinde veya sırasındaki malignitenin yaygınlığı, medikal tedavi uygulamaları ve bunların komplikasyonları, eşlik eden organ ve sistem yetmezlikleri, yapılan cerrahinin büyüklüğü ya da cerrahi komplikasyonlar gibi nedenler hastaların postoperatif dönemde daha fazla komplikasyona açık hale gelmesine neden olmaktadır. Hasta grubumuzun içinde kanser cerrahisi yapılan hastaların varlığı, genel komplikasyon oranımızın da literatürdeki oranlara göre daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Literatürde, cerrahi geçiren hastaların yaklaşık dörtte üçünde ağrı geliştiği ve bunların %80'inde ağrının orta ve yüksek şiddette olduğu bildirilmişti (15,16, 17). Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye,

strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur. Başarılı bir postoperatif analjezi, solunum fonksiyonlarında düzelme, kardiyak yükün azalması, tromboembolik komplikasyon insidansının düşmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminde stres yanıtın azalması gibi etkileri ile morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayabilmektedir (18). Çalışmamızda özellikle genel anestezi yapılan hastalarda VAS değerlerinin daha yüksek olduğu, nöroaksiyal blok yapılan hastalarda ise PABÜ' ne ilk çıkışta analjezik ihtiyacının daha az olduğunu gördük. Postoperatif ağrının tedavisinde en sık tercih edilen ajanlar opioidlerdir. Biz, çalışmamızda postoperatif analjezi için en fazla (%45,6) Tramadol HCL + Non steroid anti-inflamatuar ilaç kombinasyonunun tercih edildiğini hasta kontrollü analjezi (HKA) yönteminin ise yeterli oranda kullanılmadığını gözlemledik. Özellikle genel anestezi yapılan hastalarda %55 gibi yüksek oranda ağrı görülmesi ve VAS değerlerinin daha yüksek olması postoperatif analjezi amacıyla daha güçlü opioidlerin tercih edilmemesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. HKA'nin düşük kullanım oranı hastanemizdeki postoperatif analjezi için bu yöntemin kullanım insidansını objektif olarak yansıtmamakta,

çünkü dönemsel olarak cihaz eksikliği ve HKA setlerinin olmayışı bu oranın düşmesine sebep olmaktadır. Ayrıca uygun hastalarda postoperatif analjezi için rejyonel analjezi yöntemlerinin mutlaka düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamız; yaş, eşlik eden hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığı, yüksek ASA skorunun oluşabilecek komplikasyonların temelinde belirleyici faktörler olduğunu göstermiştir. Anestezi pratiğindeki gelişmelere ve monitorizasyondaki ilerlemelere rağmen, halen ani post anestezi komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. PABÜ' deki kritik olaylara ilişkin veriler, bu tür olayları öngörmek ve önlemek ve bakım süreçlerini geliştirmek için kullanılabilecek önemli bir bilgi kaynağıdır. Anestezi sonrası bakım ünitelerinde yapılan hızlı ve etkin müdahalelerle birçok komplikasyon ya da fizyolojik dekompanseasyon, sistemik hasar oluşmasına fırsat verilmeden çözümlenebilmektedir. Böylece gerçekten yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların önceden belirlenebilmesi ve sınırlı sayıdaki yoğun bakım yataklarının organizasyonu ve verimli kullanılabilmesi de sağlanabilir.

Çıkar Çatışması: Yok

**Tablo 1.** Hastaların tanıları, hasta sayısı (n)

Hastalık adı	Hasta Sayısı
Malignite	356
Meme karsinomu	108
Gastrointestinal sistem tümörleri	77
Genitoüriner sistem tümörleri	84
Kemik tümörü	49
Troid tümörleri	24
Baş-boyun tümörleri	14
Ortopedi	206
Genel Cerrahi	164
KBB	48
Üroloji	74
Kadın Doğum	53
Beyin Cerrahi	15
Plastik Cerrahi	25
Kalp Damar Cerrahi	16

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeler, hasta sayısı: n(%)

	Genel Anestezi (n=652)	Spinal Anestezi (n=212)	Kombine Spinal- Epidural Anestezi (n=78)	LMA (n=58)
Yaş (yıl)	48,38±13,15 (18-70)	47,27±15,85 (18-70)	55,79±12,54 (20-70)	49,00±16,13 (18-70)
Sigara	174(%26,7)	84(%39,6)	9(%11,5)	14(%24,1)
Alkol	15(%2,3)	14(%6,6)	1(%1,3)	1(%1,7)
DM	59(%9)	18(%8,5)	15(%19,2)	9(%15,5)
HT	123(%18,9)	38(%17,9)	34(%43,6)	11(%19)
KOAH	36(%5,5)	17(%8)	5(%6,4)	0(0)
ASKH	38(%5,8)	19(%8,5)	13(%16,7)	2(%3,4)
KBY	1(%0,2)	0(0)	0(0)	0(0)
DVT	12(%1,8)	5(%2,4)	4(%5,1)	3(%5,2)

Ort±SS (Min-Maks), (DM: DiabetesMellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASKH: aterosklerotik kalp hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, DVT: derin ven trombozu, LMA: laringeal maske

Tablo 3. İntraoperatif yapılan işlemler ve anestezi uygulamaları, hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)
Premedikasyon	970 (% 97)
Anestezi	
Genel	652 (% 65,2)
LMA	58 (% 5,8)
Kombine spinal/epidural	78 (% 7,8)
Spinal	212(% 21,2)
Genel anestezi	710 (% 71)
Rejyonel anestezi	290(% 29)
Hasta pozisyonu	
Litotomi	70 (% 7)
Pron	46 (% 4,6)
Sağ lateral	11 (% 1,1)
Sol Lateral	7 (% 0,7)
Supin	866(% 86,6)
Nazogastrik sonda	94 (% 9,4)
Isı takibi	231 (% 23,1)
Antikolinerjik	636 (% 63,6)
Antiemetik	638 (% 63,8)
Arter kanülasyonu	76 (% 7,6)
Santral kanülasyon	47 (% 4,7)

Tablo 4. Anestezi yöntemlerine göre operasyon süresi transfüzyon ihtiyacı, PABÜ'de kalma süreleri [Ort±SS (Min-Maks), hasta sayısı: n(%)]

	Genel Anestezi (n=652)	Spinal Anestezi (n=212)	Kombine Spinal- Epidural Anestezi (n=78)	LMA (n=58)	P*
Operasyon süresi (dk)	103,8 ± 67,7* (10-480)	44,0 ± 23,0 (10-120)	100,8 ± 27,5* (60-180)	27,9 ± 15,1 (5-70)	<0.0001
PABÜ'de kalma süresi (dk)	247,1 ± 408,2* (35-2460)	92,8 ± 101,3 (30-1200)	188,4 ± 240,9* (60-1260)	65,3 ± 13,7 (45-120)	<0.0001
İntraoperatif transfüzyon ihtiyacı (n(%))	33(5,1)	3(1,4)	20(25,6)*	0(0)	X ² =41.433 <0.0001
Postoperatif transfüzyon (n(%))	18(2,8)	8(3,8)	51(65,4)*	0(0)	X ² =396.57 4 <0.0001
VAS 1	2,1 ± 2,2 (0-8)	0,1 ± 0,8 (0-6)	0,6 ± 1,7 (0-7)	1,5 ± 2,1 (0-8)	<0.0001
VAS çıkış	0,3 ± 0,8 (0-6)	0,0 ± 0,2 (0-2)	0,0 ± 0,3 (0-2)	0,3 ± 0,8 (0-3)	<0.0001

*p<0,05 anestezi yöntemleri karşılaştırıldığında, LMA: laringeal maske, PABÜ: postanestezi bakım ünitesi, VAS: visüel ağrı skoru, VAS1 PABÜ'ne kabullerindeki VAS, VAS çıkış: PABÜ'den servise gönderildiklerindeki VAS

Tablo 5. ASA sınıflaması

ASA	Hasta sayısı (n)	%
I	129	%12,9
II	763	%76,3
III	105	%10,5
IV	3	%0,3
N	1000	

Tablo 6. Postoperatif kardiyovasküler ve respiratuar komplikasyonlar

hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)	
Hipertansiyon	139 (13,9)	
Bradikardi	46 (4,6)	
Hipotansiyon	32 (3,2)	
Aritmi	14 (1,4)	
Taşikardi	12 (1,2)	
Arrest	1 (0,1)	
MI	0 (0)	
Desatürasyon	33 (3,3)	
Hipoksemi	20 (2)	
Hiperkapni	9 (0,9)	
Reentübasyon	2(0,3)	
Hava yolu obstrüksiyonu	0 (0)	
Pnömotoraks	0 (0)	
Pulmoner Emboli	0 (0)	
Hava yolu obstrüksiyonu	0 (0)	

Tablo 7. Postoperatif gastrointestinal sistem, nörolojik ve diğer komplikasyonlar, hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)
Bulantı	143 (14,3)
Kusma	16 (1,6)
Aspirasyon	0 (0)
İleus	0 (0)
Ajitasyon	22 (2,2)
Deliryum	0
İnme	0
Sinir hasarı	0
Titreme	10 (%1)
Alerji	3 (% 0,3)
Hipotermi	7 (%0,7)
Derin ven trombozu	0 (0)
Ateş	0 (0)
Ölüm	0 (0)

Tablo 8. Anestezi yöntemlerine göre komplikasyon insidanslarının karşılaştırılması hasta sayısı: n(%)

	Genel anestezi (n=652)	Spinal anestezi (n=212)	Kombine spinal- epidural anestezi (n=78)	LMA (n=58)	P
Bulantı	129 (19,8)*	7 (3,3)	4 (5,1)	3 (5,2)	$X^2=55.437$ <0.0001
Kusma	14 (2,2)	0 (0)	1(1,3)	1(1,7)	$X^2=4.751$ 0.191
Hipertansiyon	97(14,9)	19(9)	13(16,7)	10(17,5)	$X^2=5.984$ 0.112
Hipotansiyon	9(1,4) [#]	11(5,2)	12(15,4) [°]	0(0)	$X^2=34.809$ <0.0001
Aritmi	9(1,4)	4(1,9)	1 (1,3)	0(0)	$X^2=1.194$ 0.754
Bradikardi	17(2,6)	23(10,8) ^{°°}	6(7,7)	0(0)	$X^2=27.658$ <0.0001
Taşikardi	6(0,9)	0(0)	6(7,7) [°]	0(0)	$X^2=19.434$ <0.0001
Arrest	1(0,2)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=0.534$ 0.911
Reentübasyon	2(0,3)	0(0)	0(0)	0 (0)	$X^2=1.070$ 0.784
Desatürasyon	29(4,4)	0(0) [°]	3(3,8)	1(1,7)	$X^2=10.451$ 0.015
Hipoksemi	16(2,5)	0(0)	3(3,8)	1(1,7)	$X^2=6.391$ 0.094
Hiperkapni	9(1,4)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=4.847$ 0.183
Alerji	3 (0,5)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=1.606$ 0.658
Hipotermi	6 (0,9)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	$X^2=1.559$ 0.669
Ajitasyon	20(3,1)*	1(0,5)	0(0)	1(1,7)	$X^2=9.883$ 0.020

*p<0.05, *GA (genel anestezi) ile diğer yöntemler, °KSEA (kontinü spinal epidural anestezi) ile diğer yöntemler, °°SA (spinal anestezi) ile GA ve LMA (laringeal maske), °SA ile GA ve KSEA, °SA ile GA

Tablo 9. PABÜ'nde kalma süresini etkileyen faktörler

Parametre	Korelasyon	Parametre	Korelasyon
Yaş	r=0.220 p<0.0001	Kanama	r=0.173 p<0.0001
ASA	r=0.299 p<0.0001	Hipotansiyon	r=0.128 p<0.0001
Sigara	r=0.065 p=0.041	Hipertansiyon	r=0.116 p<0.0001
Alkol	r=0.014 p=0.659	Bradikardi	r=0.076 p=0.017
DM	r=0.142 p<0.0001	Taşikardi	r=0.102 p=0.001
HT	r=0.154 p<0.0001	Desatürasyon	r=0.276 p<0.0001
KOAH	r=0.125 p<0.0001	Hipoksemi	r=0.265 p<0.0001
ASKH	r=0.208 p<0.0001	Postoperatif transfüzyon	r=0.294 p<0.0001
İntraoperatif transfüzyon	r=0.274 p<0.001	VAS giriş	r=0.153 p<0.0001
Geç derlenme	r=0.149 p<0.0001	VAS çıkış	r=0.126 p<0.0001
Anestezi şekli	r=0.158 p<0.0001	Operasyon süresi	r=0.569 p<0.0001
Ajitasyon	r=0.080 p=0.012		

Tablo 10. Malignite tanısı olan hastalarda sık görülen komplikasyonlar, n(%)

	Malignite tanısı (n=356)	Malign olmayan (n=644)	Odds oranı (%95 Confidence interval)	P
Bulantı	86 (%24)	57(%8,9)	3,2 (2,2-4,7)	0,001*
Kusma	7 (%2)	9 (%1,4)	1,4 (0,5-3,8)	0,494
Aritmi	10 (%2,8)	4 8%0,6)	4,6 (1,4-14,8)	0,005*
Hipoksemi	15 (%4,2)	5 (%0,8)	5,6 (2,0-15,6)	0,001*
Hiperkapni	8 (%2,2)	1 (%0,2)	14,7 (1,8-118,6)	0,001*
Desatürasyon	23 (%6,5)	10 (%1,6)	4,3 (2,0-9,3)	0,001
Hipertansiyon	55 (15,4)	84 (%13,1)	1,2 (0,8-1,7)	0,301
Hipotansiyon	6 (%1,7)	26 (%4,0)	0,4 (0,1-1,0)	0,059
Taşikardi	3(%0,8)	9 (%0,1,4)	0,6(0,1-2,2)	0,443
Bradikardi	14 (%3,9)	32 (%5)	0,7 (0,1-1,4)	0,451

*p<0.05

REFERANSLAR

1. Zelcer J, W.D. Anaesthetic related recovery room complications. *Anesth Intensive Care* 1987; 15: 168-174.
2. Sarah E. Tevis, Gregory D. Kennedy. Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes *Surg Res* 2013; 181(1): 106–113. doi:10.1016/j.jss.2013.01.032.
3. Owens WD, Spitznagel EL. Anesthetic side effects and complications: an overview. *Int Anesthesiol Clin* 1980; 18: 1-10.
4. Roberta H, P.G., Gail W, et al. Complications Occurring in the Postanesthesia Care Unit: A Surve. *Anesth Analg* 1992;74: 503-9.
5. Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. *Anesth Analg* 1992; 74: 503.
6. Cooper AL, L.J. Tring IC, Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 year. *Anaesthesia* 1989; 44(12): 953-958.
7. Bruins SD, Choo Leong PM, Yi Ng Shin. Retrospective review of critical incidents in the post-anaesthesia care unit at a major tertiary hospital. *Singapore Med J* 2017; 58(8): 497-501. doi: 10.11622/smedj.2016126
8. Kluger MT, Bullock MF. Recovery room incidents: a review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 2002; 57: 1060-6.
9. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP, Math M. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit: Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994; 81: 410–8.
10. Sandner-Kiesling A, L.W. Anesthesia related physiologic and pharmacologic changes in elderly. *Anesthesiol Reanim* 2003; 28: 60-68.
11. Wynter Blyth V, Moorthy K. Prehabilitation: preparing patients for surgery. *BMJ* 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3702>
12. Watcha MF, W.P. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-184.
13. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52: 443–449.
14. Anderson R, K.K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth SOC J* 1976; 23: 36-39.
15. Roger Chou, Debra B. Gordon, Oscar A. de Leon-Casasola, et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, 2016; 17(2): 131-157.
16. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-540.
17. Tong J. Gan, Ashraf S. Habib, Timothy E. Miller, William White and Jeffrey L. Apfelbaum. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion* 2014; (30): 149-160.
18. Henrik Kehlet, Troels S Jensen, Clifford J Woolf. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. 2006; 367: 1618-1625.

The Importance of Radiological Measurements at Determination and Classification of Inner Ear Anomalies

İç Kulak Anomalilerinin Saptanması ve Sınıflandırılmasında Radyolojik Ölçüm Tekniğinin Önemi

Özlem Demircioğlu¹, Erkin Arıbal¹, Sanem Koruyucu², Ali Özdek³, Baki Hekimoğlu⁴

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Bursa Çekirge Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Bursa

³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak-Burun-Bogaz Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 28.07.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.04900

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sensori-nöral işitme kaybı (SNİK) olan hastalarda şiddetli iç kulak malformasyonlarının saptanma oranı, yüksek çözünürlüklü temporal kemik bilgisayarlı tomografisi (TKBT) vizüel değerlendirmesine ayrıntılı ölçüm teknikleri eklenmesi ile artırılabilir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 2008-2010 yılları arasında TKBT çekilen 48 hasta dahil edilmiştir. Bunların 24'ü SNİK dışı otolojik problemler ile başvurmuşken diğerlerinde konjenital SNİK bulunmaktadır. 4 sıralı multidedektör BT ile 1,2 mm kesit kalınlığında aksiyel görüntüler alınmıştır. Rekonstrükte edilen koronal görüntüler 0,6 mm kesit kalınlığında oluşturulmuştur. Tüm iç kulak yapılarının sayısal ölçümleri ve vizüel değerlendirmeleri yapılarak SNİK bulunan ve bulunmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: SNİK bulunan hastalarda TKBT' nin sadece vizüel yöntemlerle incelenmesinde 7 hastada anomali saptanmıştır. Buna rağmen ölçüm yönteminin eklenmesi ile 24 hastanın 15'inde anomali saptanmıştır. Bu anomaliler; 3 kohlear hipoplazi, 3 kohlear hiperplazi, 5 lateral semi-sirküler kanal hiperplazisi, bir superior semi-sirküler kanal displazisi, bir posterior semi-sirküler kanal displazisi, beş vestibüler hiperplazi, 5 bitişik internal akustik kanal olarak görülmektedir. Vizüel değerlendirmeye göre sayısal değerlendirmede 8 hastada daha anomali saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: TKBT'de vizüel değerlendirmeye sayısal ölçüm tekniğinin eklenmesi SNİK olan hastalarda anomali saptama oranını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Temporal Bilgisayarlı Tomografi, Sensori-nöral İşitme Kaybı, Ölçüm Teknikleri, Anomali

ABSTRACT

INTRODUCTION: The detection rate of moderate inner ear malformations in patients with sensori neural hearing loss (SNHL), can be increased with detailed measurement techniques of high definition temporal bone computed tomography (TBCT), in addition to visual evaluation.

METHODS: Fortyeight patients who had TBCT between 2008-2010 were included in our study. Twenty-four of these had otological problems without SNHL while the others had congenital SNHL. Axial images were taken with 1,2mm slice thickness with four sequential multidetector CT. Reconstructed coronal images were obtained with 0,6mm slice thickness. The quantitative measurements and visual evaluation of inner ear structures were made and compared between the groups with and without SNHL.

RESULTS: Anomalies were detected in 7 patients with only visual evaluating of the TBCT of SNHL patients. Whereas 15 of 24 patients showed inner ear abnormalities with measurement correlations. These anomalies were; three cochlear hypoplasia, three cochlear hyperplasia, five Lateral Semi-circular Channel hyperplasia, one Superior Semi-circular Channel displasia, one Posterior Semi-circular Channel displasia, five vestibuler hypoplasia, two vestibuler hyperplasia, five narrow internal acoustic channel in 15 patients. Quantitative evaluation detected more anomalies in eight patients when compared to visual inspection.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Quantitative measuremet techniques when added to visual evaluation of TBCT in patients with SNHL increased the detection rate of anomalies.

Keywords: Temporal Computed Tomography, Sensorineural Hearing Loss, Measurement Techniques, Anomalies.

INTRODUCTION

Congenital Sensorineural Hearing Loss (CSNHL) is a disease characterised with developmental, structural and functional anomalies and it is encountered by 4-11/10.000 [1]. Inner ear anomalies can be shown by temporal bone computed tomography (TBCT) in 20-30% of the patients [2,3]. Cochlear implantation is the most promising treatment method on patients with CSNHL. Inner ear malformations are evaluated in attempt to decide patient selection and comparison of implamentation direction and technique by using preoperative high resolution temporal bone CT in cochlear implant candidates. In addition, intraoperative risks and postoperative results can be predicted by this method.

While severe inner ear anomalies such as complete labyrinthine aplasia (Michel deformity), cochlear aplasia and single-space deformity are differantiated to a large extent by the evaluation of temporal bone CT with visual inspection; mild deformities such as lateral, posterior, superior semi-circular channel (SCC) displasia and cochlear displasia may go unnoticed solely by visual inspection. The differantiation of these anomalies is increased by measuring normal inner ear structures and obtaining significant standart values.

Our aim in this research was to obtain the normal measurement values of inner ear structures in patients who underwent TBCT without CSNHL and compare them with the findings of patients with CSNHL in order to find out their value in determining inner ear anomalies.

MATERIALS and METHODS

Fourtyeight patients (96 ears) comprising of 24 (48 ears) patients having CSNHL (study group) and 24 (48 ears) patients having otologic problems other than CSNHL (control group) who had TBCT between 2008-2010 were included in this study. Inner ear structures were evaluated with CT examination using quantitative measurement and anomalies were

scrutinized with visual inspection. The control group was comprised of 10 male and 14 female patients and their average age was 35.6 (between 10-66). The study group was compromised of 11 male and 13 female patients and their average age was 23.26 (between 2-58).

The TBCT was obtained with high resolution slices by 4-serial (Marconi MX8000; Philips, Amsterdam, The Netherlands) Multidetector CT in all cases. Consecutive slices were obtained with 1.2 mm slice thickness parallel to hard palate on axial plan and reformatted displays were obtained on coronal plan with 0.6 mm slice thickness. The parameters for the examination were: 120 kV and 150 MAS, 512x512 matrix, 3000 window width and 300 window level. The slices were started 1cm below the external ear upper layer while the patients were in supine position with the chin in flexion. The whole petrous bone and mastoid cells were included in the slices.

Eight meauserements from each inner ear were taken on axial images. Cochlear basal turn length, basal turn height where seen in its maximum, apical turn height where lumen diameter was widest, vestibule width in its widest point, superior semi-circular channel bone island width where parallel to cochlear basal turn and in its widest portion, lateral semi-circular channel bone island width where distance between anterior and posterior portions is maximum, posterior semi-circular channel island width where the widest distance is observed within the whole channel, internal acoustic channel (IAC) gap width where the distance between medial and lateral arms is maximum, IAC where it is widest parallel to posterior channel (fig.1).

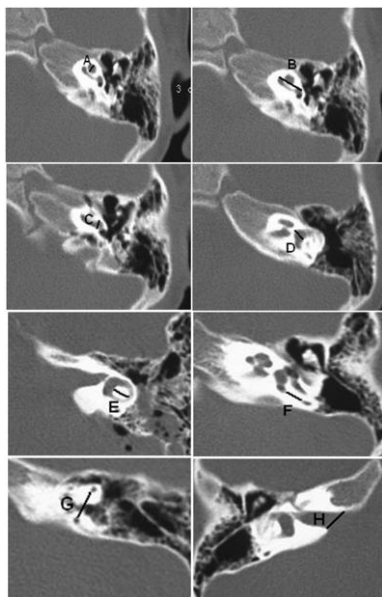


Figure 1: Measurement technique on axial plane; A: cochlea apical turn height, B: cochlea basal turn length, C: cochlea basal turn height, D: vestibule width, E: LSCC bone island width, F: PSSC bone island width, G: SSCC bone island width, H: IAC opening width.

Eight different measurements in the coronal plane were taken as follows: cochlear height and vestibule width where they were widest and parallel to oval window, width of superior semi-circular channel and lateral semi-circular channel bone island, IAC gap and mid-point width at its widest width where the vestibule is seen on the slice, IAC length on slices where its width is at maximum and visibility of the whole canal is available from IAC gap to falciform crest (Fig. 2).

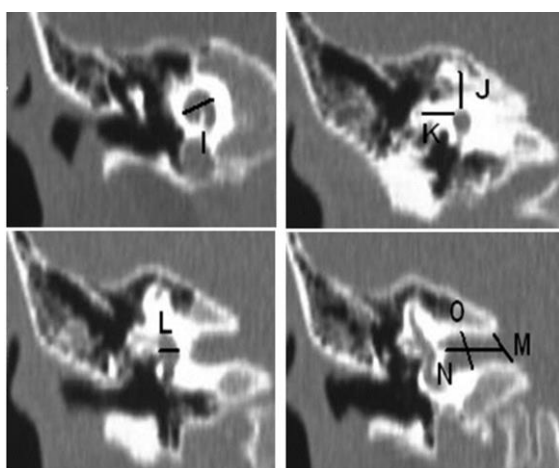


Figure 2: Measurement technique on coronal plane; I: cochlea height, J: SSCC bone island width, K: LSCC bone island width, L: vestibule width, M: IAC opening width, N: IAC length, O: IAC mid-point width.

All patients were evaluated for visual abnormalities. The reader was blinded to the results of visual abnormalities reported. All the results of measurements were compared with the found visual abnormalities.

TBCT inner ear measurements of twentyfour patients without SNHL were taken as controls.

The statistical analyses were made with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 17 (SPSS, Chicago, IL). The average and standart deviation values of the control group were obtained and compared with the study group.

RESULTS

The results of the measurements of the study group is shown in Table 1 and 2. The average values and SD of control group is given in Table 3. The normal values ranges according to the measurement of control group on axial plan are like as follow; cochlea basal turn length 7.61-9.41 mm, cochlea basal turn height 1.38-2.71 mm, cochlea apical turn height 2.09-3.17 mm, vestibuler width 3.54-4.7 mm, Superior Semi-circular Channel (SSCC) bone island width 3.64-6.60 mm, Lateral Semi-circular Channel (LSSC) bone island width 2.49-4.69 mm, Posterior Semi-circular Channel (PSSC) bone island width 2.69-6.09 mm, IAC opening width 5.35-9.43 mm, on coronal plan; cochlear height 4.32-5.64 mm, vestibule width 2.51-3.75 mm, SSCC bone island height 4.08-5.96 mm, LSCC bone island width 2.88-4.2 mm, IAC opening width 3.2-6.92 mm, IAC midpoint width 3.2-6.5 mm, IAC length 6.7-14.26 mm. This values are compatible with the study of Chen et al [1]. The inner ear anomalies and their values at coronal and axial plans were listed in Table 4.

Table 1: Measurements of Inner Ear of Patients with Sensorineural Hearing Loss on Axial Plane.

Parameter (mm)	Side	Minimum	Maximum	Mean
Basal turn length	R	0	9.6	8.12
	L	0	9.5	7.98
Basal turn height	R	0	3	1.85
	L	0	3.1	1.8
Apical turn height	R	0	3	2.28
	L	0	3	2.28
Vestibuler width	R	3	4.9	3.82
	L	0	4.4	3.85

SSCC bone Island width	R	0	6.8	4.73
	L	0	6.7	4.7
LSCC bone Island width	R	0	5.1	3.65
	L	0	5.8	3.7
PSCC bone Island width	R	0	5.3	4.2
	L	0	5.7	4.31
IAC width	R	3.2	11.9	6.62
	L	3.8	12.9	7.32

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSCC: Lateral Semi-circular Channel, PSCC: Posterior Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

In the control group twelve of the patients had otitis media, 1 had cholesteatoma and 11 did not have any abnormality on CT examination. A high-located jugular bulb was determined in 4 of these patients.

In the study group 7 of 24 patients showed inner ear abnormalities with only visual evaluation whereas 15 of 24 patients showed inner ear abnormalities with measurement correlations.

Table 2: Measurements of Inner Ear of Patients with Sensorineural Hearing Loss on Coronal Plane.

Parameter (mm)	Side	Minimum	Maximum	Mean
Cochlea height	R	0	6	4.9
	L	0	6.1	4.98
Vestibule width	R	2.1	4	3.23
	L	0	3.7	3.08
SSCC bone Island width	R	0	7.4	4.73
	L	0	7.1	4.68
LSCC bone Island width	R	0	5	3.45
	L	0	5.3	3.28
IAC opening width	R	2.4	6.8	4.72
	L	2.9	6.9	4.93
IAC mid-point width	R	1.1	6.2	4.34
	L	1.8	6.1	4.53
IAC length	R	8	14.8	10.64
	L	8	15.4	10.78

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSCC: Lateral Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

The cochlear height below 4.3mm was regarded abnormal and referred as cochlear hypoplasia

compared to the values of control group. Three ears in two patients showed cochlear hypoplasia while visual evaluation showed hypoplasia only in two ears in one patient. The other patient with single side cochlear hypoplasia was detected by using measurement techniques.

Measurement of cochlear height in coronal plan over 5.7 mm was regarded as cochlear hyperplasia compared to the values of control group. Cochlear hyperplasia was detected in two patients (3 ears) where visual evaluation was normal in all (Fig. 3).

Left cochlea, vestibule and semisircular channels were not observed in one of the patients. All of them were detected by using visual inspection. Michel Anomaly is excluded based on patient's normal promontorium size. She was diagnosed as labyrinthitis ossificans. Cochlear implant application was not performed in this patient. One patient had bilateral cochlear and vestibular hypoplasia and showed absence of semisircular channels both with quantitative and visual evaluation. This patient was evaluated as labyrinthitis ossificans with a meningitis history.

The width of LSCC bone island over 4.72 mm in axial plan and over 4.2 mm in coronal plan, was accepted as LSCC bone island hyperplasia when compared to the control group. LSCC bone island hyperplasia is determined solely, quantitatively in 3 of the cases (5 ears) (Fig. 4). SSCC bone island width lower than 3.64 mm in axial plan and lower than 4.08 mm in coronal plan was defined as SSCC dysplasia. SSCC dysplasia was detected only with quantitative measurement in one case (1 ear). Hypoplasia in the right middle ear ossicles and sclerosis in bilateral mastoid cells were determined by visual evaluation in this case.

PSCC bone island width lower than 2.3 mm in axial plan was defined as PSCC dysplasia. PSCC dysplasia in the right ear was found in one case who did not show any pathology on visual evaluation (1 ear).

Vestibule width lower than 3.53 mm in axial plane and lower than 2.51 mm in coronal plane was defined as vestibule hypoplasia when compared to control group. Vestibular hypoplasia was detected in three patients (5 ears). Vestibule hyperplasia was detected in two cases by using measurement techniques. All of these anomalies were not determined by visual inspection.

Internal acoustic channel narrowing term was used for cases with mid point width in coronal plan lower than 3.2 mm when compared to the control group. Three of cases (five ear) showed internal acoustic channel narrowing, one of them (2 ears) was detected by visual inspection but the others (3 ears) were detected by using measurement techniques. IAC midpoint width in first case was 1.1 mm in right, 1.8 mm in left in coronal plane in the first and 3 mm in right; 2.9 mm in left in the second case, 2.9 mm in right in the third case.

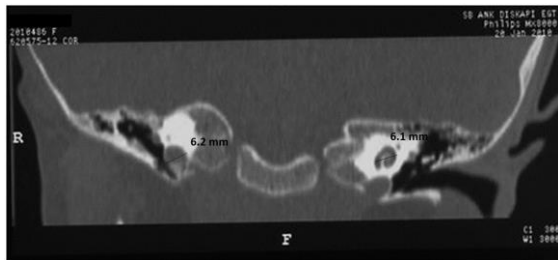


Figure 3: Coronal CT scan demonstrating bilateral cochlear hyperplasia. Each of these hyperplasias was identified by measurement. Cochlea was measured 6.2 mm on the right side and 6.1 mm on the left side.

DISCUSSION

Computed tomography preserves its property to be primarily preferred method in our day for the determination of convenience of cochlear implant candidate with hearing loss [4-6]. Inner ear abnormalities can be detected with temporal bone CT in 20-30% [2,3] of the patients with sensorineural hearing loss. Cochlear implantation is a treatment method envisaged for assistance to hearing and talking in these patients [7]. The identification of inner ear abnormalities takes an important role in evaluation of the patient's suitability to implant placement. Detection of abnormalities can also help selection of the surgical procedure and prevention of possible complications [4,7-8]. Malformations like Michel's, cochlear aplasia and common cavity are identified easily by visual evaluation of CT findings but these consist only 1% of the anomalies in these patients [2]. On the other hand, visual evaluation is not adequate for detecting malformations like cochlear hypoplasia or LSSC dysplasia [9]. In this study, we aimed to determine the normal values of inner ear structures in two CT planes and compare them with the results in SNHL patients. Obtained

values are deemed compatible with the measurement analyses in the research of Shim et al [10].

Table 3: Measurements of patients without sensorineural hearing loss.

Parameter	Control	Minimum (mm)	Maximum (mm)	Mean (mm)	Std. Deviation
Cochlea basal turn length (axial)	48	7.70	9.40	8.5304	0.46326
Cochlea basal turn height (axial)	48	1.40	2.20	1.7870	0.19956
Apical turn height (axial)	48	2.20	3.50	2.6348	0.27586
Vestibule width (axial)	48	3.60	4.50	4.1209	0.29542
SSCCbone island width (axial)	48	4.60	6.60	5.1243	0.74504
LSSCbone island width(axial)	48	3.00	4.80	3.5917	0.55593
PSCC bone island width(axial)	48	2.40	5.80	4.3957	0.85608
IAC opening width (axial)	48	5.40	9.40	7.3957	1.02284
Cochlea height (coronal)	48	4.40	5.70	4.9804	0.33941
Vestibule width (coronal)	48	2.50	3.90	3.1348	0.31551
SSCC bone island height(coronal)	48	4.10	6.50	5.0217	0.47813
LSSC bone island width (coronal)	48	2.10	4.20	3.5413	0.33725
IAC opening width (coronal)	48	3.20	6.90	5.0630	0.93223
IAC mid-point width (coronal)	48	3.20	6.70	4.5674	0.90825
IAClength (coronal)	48	7.20	13.40	10.4848	1.89455

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSSC: Lateral Semi-circular Channel, PSCC: Posterior Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

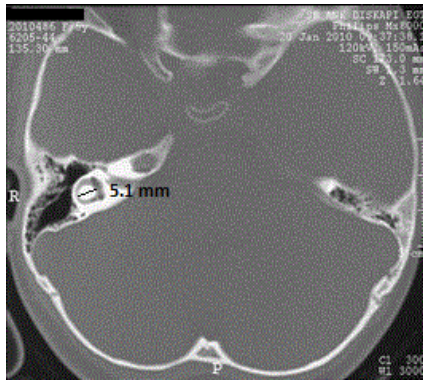


Figure 4: Axial CT scan demonstrating LSCC hyperplasia of right ear. This anomaly was identified by measurement only. LSCC bone island width was measured 5.1 mm on the right side.

Table 4: The Inner Ear Anomalies and Their Values in Axial and Coronal Planes

	AXIAL	CORONAL
Cochlear hypoplasia	–	<4.3
Cochlear hyperplasia	–	>5.7
LSSCboneisland hyperplasia	>4.72	>4.2
SSSC displasia	<3.87	<4.08
PSSC displasia	<2.3	–
Vestibul hypoplasia	<3.53	<2.51
Vestibul hyperplasia	>4.75	>3.77
IAC stenosis	–	<3.2

Cochlear hypoplasia and incompletely partitioned cochlea (IPC) may be associating anomalies in patients with sensorineural hearing loss. Visual evaluation of CT findings may show a normal cochlea in cases where a hypoplastic or hyperplastic cochlea is present. We found the upper and lower limits for a cochlea as 4.7 and 4.3 mm respectively. Our findings for a cochlear hypoplasia was similar to Shim et al and Purcell et al who have defined the lower limit for cochlea as 4.45 mm, 4.27 mm respectively. In our study; cochlear hypoplasia was defined in 2 patients (3 ears). One patient (1 ear) was detected by using measurement technique only but the other one (2 ears) was detected by visual inspection as well. Cochlea basal turn height measurements done in axial plane were within normal ranges in both patients with cochlear hypoplasia. Besides, basal turn length was normal in one (one ear), but below normal in one (two ears) of these patients on axial images. However cochlear height measurements in coronal plane were below normal in both patients (three ears). This shows that coronal plane is more reliable in

determining cochlear hypoplasia. Similarly Purcell et al stated that coronal planes were more suitable for these measurements [11].

Cochlear implantation is possible in patients with cochlear deformity, however detection of these deformities has a great value in prevention of perilymphatic leak during the operation [12]. On the other hand stimulatory neural elements do not exist along modiolus and selection of electrode designs that track along the outer cochlear wall becomes important instead of the ones with modiolus hugging [13].

In three patients (5 ears) with CSNHL, cochlear hyperplasia was detected. All of these patients were determined quantitatively only. However there is no evidence about the effect of cochlear hyperplasia on hearing loss. Purcell et al state in their study that cochlear hyperplasia is not a determiner in severe hearing loss cases [14].

Internal acoustic channel width is also important as it indicates cochlear nerve development in cochlear implant candidates. Measurement of IAC showed high variability among patients in our study. Shim et al [10] reported that determining IAC anomalies was difficult using only CT because of large variability in measurements of IAC. We have measured the mid point of IAC and we believe that this measurement point lessens the variations among measurements (Table 3). Midpoint width of IAC in coronal plane should be more than 3.21 mm according to Shim et al [10]. We have found the lower limit of mid point width 3.20 mm similar to their findings. IAC was narrow in three of our cases. Two of these 3 cases (two ears) were only detected quantitatively where visual evaluation was normal. The last case (two ears) was detected with both methods. A narrowed IAC is believed to be the reason of aplasia of the vestibulocochlear nerve and considered as a contraindication for cochlear implantation [15-17]. Detection of narrow IAC is important, as these cases need a proof for the presence of vestibulocochlear nerve with MR imaging to prevent failure of cochlear implantation.

There is a question about the correlation of hearing loss and inner ear anomalies. Purcell et al [11], state that LSCC malformations are important, as they may be the main cause of hearing loss in these patients. They studied CSNHL patients with mixed type hearing loss

and they claimed that LSCC and cochlea measurements were most definitive ones for defining hearing loss. However on their later study [14] they stated contrarily that correlation of hearing loss with cochlear hypoplasia or hyperplasia was better than LSCC bone island width. LSCC hyperplasia was detected in three cases in this study. We had only one case with isolated LSCC hyperplasia. Although LSCC measurement was definitive in this single case, it is not enough to support the earlier statement of Purcell et al [11]. The other two patients had accompanying cochlear anomalies.

The detection of vascular malformations in patients with CSNHL is important in guiding the surgeon before operation. All of these anomalies can be detected with visual evaluation alone. In this study two high located jugular bulb, one aberrant internal carotid artery and one anterior relocation of sigmoid sinus were detected.

The main limitation of this study was relatively small number of patients. In the evaluation of temporal bone CT of 24 patients who have sensorineural hearing loss, different anomalies were detected in 15 patients with the addition of detailed measurement techniques while only 6 patients were defined with visual evaluation. Measurement methods, particularly increases the detection rate of medium severity anomalies such as semisircular channel displasia and cochlear hypoplasia. In conclusion; preoperative evaluation of temporal bone CT in CSNHL patients is important in order to decide surgery method, prevent complications and evaluate the conformity of the patient for implantation. Usage of quantitative measurement methods with visual evaluation increases the detectability rate of anomalies. We believe that further studies with higher number of patients will provide us the data that will specify the exact necessary measurements that define the anomalies causing hearing loss in CSNHL patients.

Conflict of interest disclosure

The authors declare that there have no financial support and they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Chen JL, Gittleman A, Barnes PD, Chang KW (2008). Utility of temporal bone computed

- tomographic measurements in the evaluation of inner ear malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 134(1): 50-6
2. Jackler RK, Luxford WM, House WF, et al (1987). Congenital malformations of the inner ear: A classification based on embriogenesis. *Laryngoscope*; 47: 2-14.
3. Antonelli PJ, Varela AE, Mansuso AA, et al (1999). Diagnostic yield of high resolution computed tomography for pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*; 109: 1642-7.
4. Witte RJ, Lara JI, Driscoll LW, et al (2003). Pediatric and adult cochlear implantation. *Radiographics*; 23: 1185-9.
5. Akdaş FV (2012). Çocuklarda sensorinöral işitme kaybı ve odyolojik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics*; 5(2): 32-42
6. Saton B, Mukherji SK, Telian SA, et al (2003). Congenital aplasia of the semicircular canals. *Otol Neurotol*; 24(3): 437-46.
7. Lawson JY, Carenley K, Joner JG, et al (1998). Digital imaging: a valuable technique for the postoperative assesment of cochlear implantation. *EurRadiol*; 8: 951-4.
8. Shpizner BA, Holliday RA, Roland JT, Cohen NL, Waltzman SB, Shapiro WH (1995). Postoperative imaging of the multichannel cochlear implant. *AJNR Am J Neuroradiol*; 15: 1517-24.
9. Woolley AL, Oser AB, Lusk RP, Bahadoni RS (1997). Preoperative temporal bone computed tomography scan and its use in evaluating the pediatric cochlear implant candidate. *Laryngoscope*; 107: 1101-6.
10. Shim HJ, Shin JE, Chung JW, Lee KS (2006). Inner ear anomalies in cochlear implantees: Importance of radiologic measurements in the classification. *Otol and Neurol*; 27: 831-7.
11. Purcell D, Johnson J, Fischbein L, Lalwani AK (2003). Establishment of normative cochlear and vestibular measurements to aid in the diagnosis of inner ear malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 128(1): 78-87.
12. Lo WW. Imaging of cochlear and auditory brain stem implantation (1998). *AJNR*; 108: 383-94
13. Wooten CT, Backous DD, Haynes DS, et al (2006). Management of cerebrospinal fluid leakage from cochleostomy during cochlear implant surgery. *Laryngoscope Nov*; 116(11):2055-9.
14. Purcell D, Fischbein NJ, Patel A, Johnson J, Lalwani AK (2006). Two temporal bone computed tomography measurements increase recognition of malformation and predict sensorineural hearing loss. *Am J LaryngolRhinol*; 116(8): 1439-46.
15. Ferreira T, Shayestehfar B, Lufkin R, et al (2003). Narrow, duplicated internal auditory canal. *Neuroradiology*; 45(5): 308-10. Epub 2003 Mar 22.
16. Cho YS, Na DG, Jung JY, Hong SH (2000). Narrow internal auditory canal syndrome: parasagittal reconstruction. *J Laryngol Otol*; 114(5): 392-4.
17. Shelton C, Luxford WM, Tonokawa LL, Lo WW, House WF (1989). The narrow internal auditory canal in children: a contraindication to cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 100(3): 227-31.

Subjective and objective evaluation of response to radiotherapy after different radiotherapy dose - fraction schemes in osteolytic bone metastases

Osteolitik kemik metastazlarında farklı radyoterapi doz-fraksiyon şemaları sonrasında radyoterapiye yanıtın sübjektif ve objektif değerlendirmesi

Fatih Göksel¹, Müge Akmansu²

¹SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:14.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.56833

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteolitik kemik metastazlı otuzdört hasta iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası, tedavi cevabı yönünden kemik mineral dansitesi ve ağrı yanıtı yönünden değerlendirmek için çalışmaya alındı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastaların 18'i 10fr×3 Gy'lik ve 16'sı 5fr×4 Gy'lik radyoterapi tedavi kollarına alınmıştır. Palyatif ağrı tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın kendi değerlendirmesi esas alınarak; 1. gün'den 15. güne kadar günlük, son olarak 45. gün olmak üzere VAS ağrı skalası yönünden değerlendirildi. BMD tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 6. ay olmak üzere DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) ile iki kez ölçüldü.

BULGULAR: Ağrının cevabında iki farklı doz-fraksiyon şemasında da zamanla istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (p=0,387). 10fr×3 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda BMD'de ortalama %23,4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken (p<0,0001), 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında da BMD'de ortalama %19,9'lik anlamlı bir artış tespit edildi (p<0,0001). İki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabı yönünden BMD'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,605).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Osteolitik kemik metastazlarında iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası ağrı cevabı ve BMD yönünden birbirine üstünlükleri bulunmamıştır. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik mineral dansitometre, kemik metastazı, palyatif radyoterapi, fraksiyon, ağrı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thirty - four patients with osteolytic bone metastasis were included in the study to evaluate bone mineral density and pain response in terms of treatment response after two different 10fr × 3 Gy and 5fr × 4 Gy dose-fraction schemes.

METHODS: 18 of the patients have taken 10fr×3 Gy and 16 of them have taken 5fr×4 Gy radiotherapy treatment. Having taken the patient's self evaluation as basis in the pain treatment efficiency; the pain intensity is evaluated with respect to VAS pain scale from 1st day to 15 day daily, and finally at 45th day. BMD is measured with DXA (dual energy X-ray absorptiometry) two times; before treatment and after 6 months.

RESULTS: Even though there is a significant statistical decrease in the two different dose-fraction treatment with respect to time, no difference is found between the two groups (p=0.387). It is evaluated that BMD has a 23.4% increase in the 10fr×3Gy dose-fraction treatment group (p<0.0001); where it has a 19.9% increase in the 5fr×4 Gy dose-fraction treatment group (p<0.0001). There is not a significant difference with respect to treatment response between the two dose-fraction treatment groups.

DISCUSSION and CONCLUSION: No predominance is found with respect to pain response and BMD between 10fr×3 Gy and 5fr×4 Gy dose-fraction treatment groups. Bone mineral density measurements locally indicates radiotherapy response more precisely.

Keywords: Bone mineral densitometry, bone metastases, palliative radiotherapy, fractionation, pain.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik metastazları akciğer ve karaciğerden sonra 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim

bölgesidir (1). Kanserli hastaların %3-4'ünde tanı sırasında kemik metastazı olmakla birlikte bunların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve kemik metastazı semptomlarıyla

malignite tanısı konur. Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (2,3,4).

Malign kemik hastalığı olan hastalarda güncel palyatif tedavi yaklaşımları arasında radyoterapi (RT), kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve bifosfonatlar bulunmaktadır. Kemik metastazlı bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik ya da narkotik analjeziklerin uzun süre kullanımlarını yan etkileri nedeni ile sınırlamaktadır. Kemoterapi ya da hormon tedavisinin sağlayacağı palyasyon, bazı kanser türleri dışında kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bilinmektedir. Cerrahi ise, ağırlık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonu veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (2,5,6).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlamaktadır ve bu palyasyon çoğu zaman uzun süreli olmaktadır, patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindendir (2,7,9,10).

Kemikte radyoterapi sonrası kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşur. Daha sonra gelişen proliferatif fibröz doku bu hücrelerin yerini alır. Kaybolmuş fibröz stromada kollajen fibrilleri toplanır ve kan akımı artar. Bu yumuşak kollajen fibriller yumağı zamanla kalsifiye, mineralize olur. Osteoblastik aktivite kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Sonuçta ağsı yapının yerini lameller kemik dokusu alır. Radyoterapinin tamamlanmasından 3-4 hafta sonra rekalsifikasyonun radyolojik bulguları görülür. Normal kemik yapısı remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (9,10,11). Radyoterapi ile tümör büyümesi engellenirken rekalsifikasyon, remineralizasyon ve ağrı palyasyonu da sağlanmış olur. Radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesinde radyolojik değerlendirme ağrıya göre objektif bir yöntemdir.

Kemik metastazlarında farklı fraksiyon şemalarında, palyatif radyoterapi uygulamalarıyla ilgili prospektif-randomize, çalışmalar sonucunda ağrı palyasyonu, radyolojik cevap ve akut yan etkiler yönünden

benzer sonuçlar elde edilmiştir (2,8,9,11). Radyoterapi sonrası kemik metastazlarının remineralizasyonunun değerlendirilen az sayıda çalışma vardır. Kemik metastazlarının radyoterapiye cevabının değerlendirilmesinde genellikle ağrı skalaları kullanılmaktadır. Aslında bu yöntemler sübjektiftir ve hastanın ve doktorun içinde bulunduğu psikolojiden ve etrafındaki olaylardan kolayca etkilenerek sonuçları da olumlu ya da olumsuz etkileyebilmesi muhtemeldir. Bu nedenlerden dolayı kemik metastazlarının tedaviye cevabının değerlendirilmesi için objektif kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda amacımız kemik metastazlarında değişik doz-fraksiyon şemalarına göre radyoterapi öncesi ve sonrası takiplerde metastatik odakların remineralizasyonunun Kemik Mineral Dansitometre (KMD) ölçümü ile elde edilecek sonuçların bir farklılık oluşturup oluşturmayacağının saptanması hedeflenmiştir. İlaveten ağrı palyasyonu ve performans değerlendirmesi de yapılmıştır. Bu amaçla 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası sonuçlar kendi içlerinde ve literatürlerle karşılaştırılarak radyoterapi sonrası cevabın objektif ve sübjektif değerlendirilmesi hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Gazi Üniversitesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran 34 osteolitik kemik metastazlı olguya tabakalandırma yapılmadan 5fr×4 Gy ve 10fr×3 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şemasına gruplanarak palyatif radyoterapi programına alınmıştır. Çalışmamız G.Ü.T.F etik kurulundan onaylanmıştır. Olguların tümüne çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve gerekli izinleri alındı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan hastalardan, histolojik olarak primer malignitesi kanıtlanmış, tek ya da multipl osteolitik kemik metastazlı, Karnofsky 50 – 100 aralığında ve yaşam beklentisi 6 aydan fazla olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olurları alınanlar dahil edildiler.

Olgulardan aynı bölgeye radyoterapi almış olanlar, 2 haftadan kısa süre önce geçirilmiş büyük cerrahi operasyon, travma ve derin biyopsi öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon

varlığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığının olduğu durumlar ve hastanın çalışmayı sürdürmesine engel olacak sosyal ya da psikolojik bozukluğun olanlar çalışma dışı tutuldular.

Çalışmaya alınan olgulara radyoterapi öncesi demografik verileri, ağrının değerlendirilmesi (VAS skalası), rutin biyokimyasal testler ile RT öncesi ve RT sonrası 6. ay KMD (Kemik Mineral Dansitometre) ile lezyon bölgesi (RT tedavi alanı) değerlendirildi.

Çalışmada kullanılan 2 farklı doz fraksiyon şeması (5fr×4 Gy - 10fr×3 Gy), KMD ölçümü, ağrı yanıtı ve hastaların performansı yönünden karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

VAS skalası hasta tarafından radyoterapinin birinci gününden itibaren 15. güne kadar günlük olarak her gün aynı saatte ve son olarak da 45. gün olmak üzere değerlendirilerek forma kaydedildi.

Tüm hastalara ya RT ile birlikte ya da öncesinde Bifosfonat başlanmıştır. RT sonrası takipte de bifosfonat kesilmeden kullanıma devam edildi. Bifosfonat başlanmayan ya da RT sonrası kullanımı kesilen hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ölçümlerimiz normal dağılım şartlarını sağlamadığından dolayı iki grup arasındaki değerlendirmeler Mann Whitney U test ile; ikiden fazla tekrarlayan ölçüm karşılaştırmaları Friedman Test ile bunun post hoc karşılaştırmaları ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Histopatolojik olarak malignensi tanısı olup kemik metastazı olan 34 hastaya 10fr × 3 Gy ve 5fr × 4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası tabakalama yapılmadı. Birinci grupta kemik metastazlı 18 hastaya 10fr× 3Gy RT

uygulandı. İkinci grupta ise 16 kemik metastazlı hastaya 5fr×4 Gy RT uygulandı.

Gruplar arası tabakalanma yapılmamasına rağmen yaş, cinsiyet, kontrol süreleri, primer tümör tipi, kemik metastazı dışında başka organ metastazı varlığı, RT alanı dışında kemik metastaz odağı olup olmaması, Bifosfonat tedavisindeki değişiklikler, Kemoterapi, Hormonoterapi, ECOG-PS, ağrı VAS skalası ve KMD ölçümleri yönünden gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi ile fark yoktu ($p > 0.05$). Tablo-1'de RT öncesi grup özellikleri verilmiştir.

Tüm olguların RT tedavi alanı içerisine giren litik ve normal kemik alanlarının KMD ile g/cm^2 cinsinden değerleri ölçüldü. Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden litik ve normal kemiklerin KMD değerleri tekrar ölçüldü. Tüm grupta RT başlangıcı ölçülen litik alanların ve normal alanların KMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.5$). Ancak 6. ayda ölçülen litik ve normal alanların KMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak litik alanlar lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p < 0.0001$). RT alanı içinde kalan litik kemiklerin yine aynı alan içinde kalan normal kemiklere göre 6. ayda KMD ölçümlerinde artış tespit edildi (Tablo 2).

RT başı ve 6. ay litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 6. ay ölçümleri lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p < 0.0001$). Normal kemik alanlarının RT tedavi alanı içinde kalan RT başı ve 6. ay KMD ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$, %95'li C.I. çakıştığından dolayı anlamlı kabul edilmedi (Tablo 3).

Grup I ve Grup II'nin RT başı litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.297$). Grup I ve Grup II'nin RT sonrası 6. ay KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.825$). Grup I ve Grup II tedavi protokolleri ile radyoterapi sonrası litik kemik dokusunda KMD ölçümlerinde kemik dansitesinde anlamlı artış görülmesine rağmen iki grup arasında cevap yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır.

Litik tedavi alanlarının KMD ölçümlerinde, Grup I'de RT başına göre 6. ay

KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$). Yine Grup II'de de RT başına göre 6. ay KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$).

Tablo-3 de görüldüğü üzere bizim çalışmamızda litik kemik alanlarının RT öncesi ve 6. ay KMD ölçümlerinde 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki tedavi protokolünde de KMD'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Ancak bu iki tedavi protokolünün RT sonrası litik alanlardaki kemik dansitesindeki artış yönünden karşılaştırıldığında bir birine üstünlüğü istatistiksel olarak saptanmamıştır.

Normal tedavi alanlarının 6. ay ölçümlerinde KMD ortalama değişim oranları; İki grup arasında ortalama KMD artışı yönünden fark bulunamadı ($p>0,569$). Dolayısı ile radyoterapi sonrası Grup I ve Grup II tedavi protokollerinin normal kemik dokusu KMD ölçümleri üzerine istatistiksel olarak katkısı bulunamamıştır (Tablo 4).

Radyoterapi ile litik kemik dokusunda tedavi sonrası kemik dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaktadır. Radyoterapi ile litik kemik dokusunda dansiteyi artmasına rağmen RT tedavi alanı içindeki normal kemik dokusunun dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamamaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ağırlı litik metastazı olan olguların; Grup I'de (10fr×3 Gy) 18 olgudan 17'sinin, Grup II'de (5fr×4 Gy) 16 olgudan 12'sinin farklı doz-fraksiyon şemasına cevabını VAS skalası yönünden değerlendirdik. Olgular gruplara ayrılmadan ağrı skalaları yönünden değerlendirildiğinde ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p=0,0001$). İlk altı gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekte, bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma hız kaybetmekle beraber 14. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etmektedir. Ağrıdaki azalmanın 14. gün, 15. gün ve 45. gün ölçümlerinde devam etmediği ve sabit kaldığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Şekil-1'de tüm olguların günlere göre ağrıdaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Grup I ve Grup II ağrıya cevap yönünden karşılaştırıldığında aralarında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p=0,387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Grup I'de 6.

günden sonra da 14. güne kadar ağrıda azalma eğilimi devam etmekte olduğu halde Grup II'de 6. günden sonra ağrıda azalma stabil kalmaktadır (Şekil 2).

Grup I ve Grup II arası ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$). Hastaların performanslarını değerlendirmek için Karnofsky performans skalası (ECOG-PS) kullanıldı. Radyoterapinin başında (I), 1,5 ay sonra (II) ve 6. ayda (III) olmak üzere üç kez değerlendirildi. Tüm hastalar için Friedman testinde RT başı ECOG-PS' değerleri ile II. ve III. Kontrol ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,001$). II. ECOG-PS değerleri ile III. ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Hastaların performansı 1,5 ay sonrası kontrollerinde artış göstermektedir, ancak 6. ay kontrollerinde artış devam etmeyip stabil kaldığı gözlemlenmiştir (Şekil-5). İki tedavi grubu karşılaştırıldığında RT başı ve 6. ay ECOG-PS değerleri arası istatistiksel anlam bulunamamıştır ($P>0,05$). İkinci (II) kontrol ECOG-PS değerleri karşılaştırıldığında Grup I lehine istatistiksel anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p=0,043$).

Tablo-1 RT öncesi grupların genel özellikleri

Parametreler	Tüm Gruplar	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P* Değeri	
Yaş	50,9 ± 2 (%95 C.I.=46,8-55)	47,9 ± 2,8 (%95 C.I.=42-54)	50,9 ± 2 (%95 C.I.=46,8-55)	>0,1	
50 Yaş	Üstü	17	8	9	>0,089
	Altı	17	11	6	
Cinsiyet	Erkek	7	4	3	>1
	Kadın	27	14	13	
Primer tümör tipi	Meme	28	14	14	>0,4
	Akciğer	4	2	2	
	Mide	2	2		
Kemik dışı organ metastazları varlığı	8	4	4	>0,4	
RT başında ağrı varlığı	25	14	11	>0,6	
RT alanı dışında kemik metastazı varlığı	17	8	9	>0,5	
Kemoterapi	10	7	3	>0,198	
Hormonoterapi	11	7	4	>0,388	
RT başı ECOG-PS	84,5 ± 1,3 (%95 C.I.=81,7-87,6)	85 ± 1,2 (%95 C.I.=82,4-87,6)	85 ± 2,2 (%95 C.I.=81,7-87,6)	>0,73	

	87,3)			
RT başı ağrı VAS	3,5 ± 0,5 (%95 C.I.=2,6-4,4)	3,81 ± 0,6 (%95 C.I.=2,6-3,8)	3 ± 0,7 (%95 C.I.=1,4- 4,6)	>0,4
RT başı Litik kemik KMD ölçümü	1,040 g/cm ² ± 0,048 (%95 C.I.=0,94- 1,13)	1,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I.=0,888- 1,107)	1,087 g/cm ² ± 0,86 (%95 C.I.=0,905- 1,269)	>0,29
RT başı normal kemik KMD ölçümü	0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,853- 1,063)	0,986 g/cm ² ± 0,068 (%95 C.I.=0,843- 1,13)	0,926 g/cm ² ± 0,08 (%95 C.I.=0,755- 1,098)	>0,77

P*=Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi

ölçümü	± 0,068 (%95 C.I.=0,843- 1,130)	0,086 (%95 C.I.=0,755-1,098)	
6. Ay KMD ölçümü	0,996 g/cm ² ± 0,065 (%95 C.I.=0,860- 1,132)	0,962 g/cm ² ± 0,083 (%95 C.I.=0,786-1,138)	>0,959
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	>0,381	>0,05*	

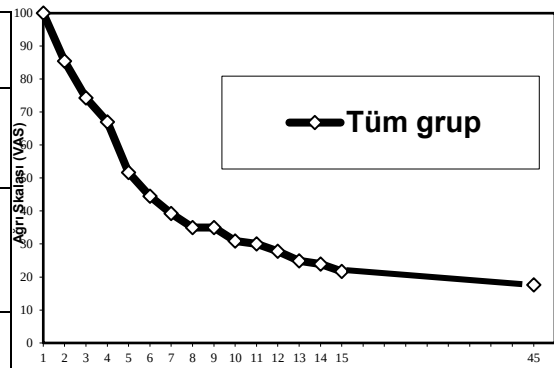
P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

Tablo-2. Tüm grubun ortalama KMD değerlerine göre dağılımı

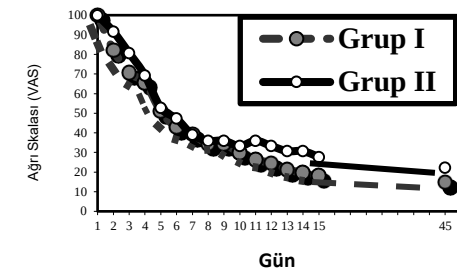
RT alanları	Tüm Grup KMD (n=34)		P değeri (Wilcoxon Signed Ranks)
	RT Öncesi KMD g/cm ²	6. Ay KMD g/cm ²	
Litik kemik alanları	1,040 g/cm ² ± 0,48 (%95 C.I.=0,94-1,13)	1,264 g/cm ² ± 0,055 (%95 C.I.=1,151- 1,378)	<0,0001
Normal kemik alanları	0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,853- 1,063)	0,980 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,876- 1,080)	>0,05*
P değeri (Mann- Whitney U)	>0,5	<0,01	

* P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

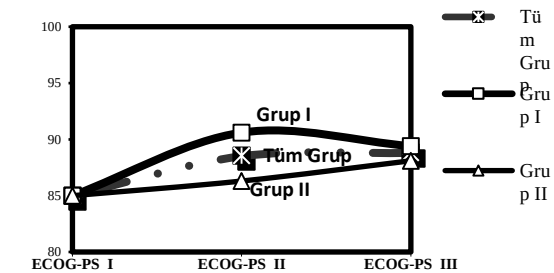
Şekil-1 Tüm olguların günlere göre ağrı değişim yüzdesi grafiği



Şekil-2 Grup I ve II'de günlere göre ağrının yüzde değişim grafiği



Şekil-3 Hastaların ECOG PS değerlerini gruplara göre değişim grafiği



Tablo-3 Litik kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P Değeri (Mann- Whitney U)
RT Başı KMD ölçümü	0,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I.=0,880- 1,100)	1,087 g/cm ² ± 0,086 (%95 C.I.=0,905- 1,269)	>0,297
6. Ay KMD ölçümü	1,230 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=1,120- 1,339)	1,303 g/cm ² ± 0,105 (%95 C.I.=1,080- 1,527)	>0,825
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	< 0,0001	< 0,0001	

Tablo-4. Normal kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (3×10Gy)	Grup II (4×5Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı KMD	0,986 g/cm ²	0,926 g/cm ² ±	>0,772

TARTIŞMA

Kemik metastazlarının %80'ini meme ve prostat kanserleri oluşturur (1,2,8). Çalışmamızda ise tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımı; %82,4 Meme Ca, %11,8 Akciğer Ca ve %5,9'da Mide Ca'dır. Çalışmada prostat Ca'lı olguların olmayışı bu olguların metastazlarının sıklıkla sklerotik nitelikte olmasından dolayıdır. Osteolitik kemik metastazlarının primer tümör tipine göre dağılımı olgu sayımız az da olsa çalışmamızda literatürle benzer oranlardadır.

Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (12). Ağrı palyasyonu nedeni; tümörde küçülme, kemik hücrelerinin etkilenecek kimyasal ağrı mediatörleri salgılaması, erken dönemde inflamasyonun azalması ya da geç dönemde radyoterapiye sekonder kalsifikasyon ve ossifikasyon gelişmesi olabilir (13,14). Palyatif radyoterapi protokollerine ilişkin değişik doz-fraksiyon şemaları kullanılarak yapılan çok sayıda randomize çalışmanın sonuçlarında halen görüş birliğine varılamamıştır. Optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişken olmakla beraber, ağrı palyasyonları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (1,2,4,8,15-20). Uzun süreli, maliyeti yüksek ve hastanın kliniğe bağlı kaldığı süreyi uzatan palyatif şemaların, kısa süreli şemalarla elde edilen palyasyon oranlarına üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanı sıra fark olmadığını bildiren randomize çalışmalarında olması bu alanda fikir birliği oluşmadığını göstermektedir.

RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve ark. soliter kemik metastazlarına 40 Gy/ 15 fraksiyon ve 20 Gy/ 5 fraksiyondan oluşan iki fraksiyon şeması, multiple kemik metastazlarına da 15 Gy/ 5 fraksiyon, 20 Gy/ 5 fraksiyon, 25 Gy/5 fraksiyon ve 30 Gy/10 fraksiyon olacak şekilde 4 ayrı fraksiyon şeması uygulamışlar. Bu çalışmada 1016 hastadan 266'sı soliter kemik metastazı, 750'si ise multipl kemik metastazlı olgu farklı doz-fraksiyon şemalı tedavi protokollerine alınmış. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tedavi yanıtı, ağrı yönünden hem soliter kemik metastazlı grupta hem de multipl kemik metastazlı grupta düşük doz ve fraksiyon sayısının, yüksek doz ve fraksiyon sayısı kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre

patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiş. İki grup arasında tedavi süresi ve cevabı yönünden anlamlı bir fark bulunamadığı bildirmişlerdir. (14).

Blitzer; RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve arkadaşlarının yaptığı ve sonucunda tedavi yanıtı ile fraksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmayı tekrar analiz etmiştir. Blitzer, Tong ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları verileri farklı teknikler ve istatistik metotlarla yeniden değerlendirdiğinde; yüksek doz ve uzatılmış protokollerin (10fr×270 cGy ve 10fr×300 cGy) kısa süreli tedavilere göre istatistiksel olarak daha iyi cevap verdiğini ve diğer kısa süreli tedavi protokollerinin (5fr×300 cGy, 4fr×400 cGy ve 5fr×500 cGy) kendi aralarında karşılaştırdığında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. İkinci değerlendirmede fraksiyon sayısının artışının anlamlı katkısı vurgulanmıştır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir (14,23).

Ben-Josef ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 1723 olguyu içeren 5 retrospektif çalışmayı tam ağrı palyasyonu ile biyolojik efektif doz (BED) arasındaki ilişki yönünden incelemişlerdir (21). Araştırmada 4 Gy (BED=5,6 Gy), 8Gy (BED=14,4 Gy), 5fr×4 Gy (BED=28 Gy), 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) ve 15fr×2,7 Gy (BED=51,4 Gy) gibi farklı doz ve fraksiyon şemaları karşılaştırılmış. Sonuç olarak biyolojik efektif doz arttıkça tam ağrı yanıtının arttığını saptamışlardır. Bu artış ilk 4 haftada anlamlı bulunmamış ancak 4-6 ayda geç tam yanıtı BED ile ilişkili bulmuşlardır (48). Bizim çalışmamızda ise 5fr×4 Gy (BED=28 Gy) ve 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) iki doz-fraksiyon şeması arasında biyolojik efektif doz (BED) ağrı palyasyonu yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P > 0,05).

Wu ve ark. 16 prospektif randomize çalışmayı; ağrı palyasyonu, ağrısız geçen süre, akut yan etkiler, tekrar ışınlama gereksinimi, patolojik fraktür gelişimi açısından değerlendirmişlerdir. Analizler yapılırken kategoriler tek fraksiyonda farklı dozlar, multipl fraksiyonda farklı dozların yanı sıra tek ve multipl fraksiyonların birbiriyle karşılaştırılmasını yapmışlardır (22). Sonuçta, tek ya da multiple fraksiyon uygulanmasının

ve tek fraksiyonda 4 ya da 8 Gy uygulanmasının ağrı yanıtında istatistiksel bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Ortalama ağrısız geçen süre 11–12 hafta olup, tek ya da multipl fraksiyon arasında fark bulunamamıştır. Radyobiyojik eşdeğer doz BED cinsinden 35Gy'nin üstünde ise ağrısız geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, tekrar radyoterapi uygulanım gereksinimi radyobiyojik olarak düşük dozlarda arttığını saptanmışlardır. Benzer şekilde patolojik fraktür gelişiminin fraksiyon sayısı ve doz azaldıkça arttığını tespit etmişlerdir (22).

Bizim çalışmamızda, ağırlı kemik metastazları hangi tedavi modeli kullanılmış olursa olsun (10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy) tedaviye cevap esas olarak subjektif bir gösterge olan ağrı palyasyonu (VAS skalası) ve yaşam kalitesi yönünden (ECOG-PS) ele alınmış, hastalardan alınan bilgilere göre değerlendirilmiştir. Tüm olgular ağrı skalası yönünden değerlendirildiğinde, ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu bulundu ($p = 0,001$). İlk 6 gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekle birlikte bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma, hız kaybetmekle beraber devam etmekte idi. 14. günden sonra 45. güne kadar geçen süre içerisinde ağrının azalmayıp sabit kaldığını tespit edilmiştir ($p > 0,005$).

Gruplar bazında karşılaştırma yapıldığında, 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy fraksiyon şemaları arasında ağrının azalması yönünde iki tedavi protokolü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmamasına rağmen, 10fr×3 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) 14. güne kadarki süre içerisinde ağrıda anlamlı azalma devam ederken, 5fr×4 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) itibaren ağrıda azalma başlayarak 7. güne kadar devam etmiş, daha sonra stabil kaldığı gözlemlenmiştir.

Radyoterapi başlangıcına göre performans (ECOG-PS) yönünden iki tedavi grubu arasında karşılaştırma yapıldığında, 1,5 ay sonraki kontrollerde 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda 5fr×4 Gy'lik tedavi koluna göre ECOG-PS'de artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına ($p = 0,043$) karşın, 6.ayda yapılan kontrollerde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). 5fr×4 Gy'lik tedavi kolunda radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında anlamlı fark

bulunmamıştır ($p = 0,101$). 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda ise radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında artış yönünde anlamlı bir fark bulunmasına ($p = 0,001$) karşın, 1,5 ay ve 6. ay arasında performansın stabil kaldığı gözlemlenmiştir ($P = 0,705$).

Gruplar arasında ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Lokalize radyoterapide en uygun fraksiyon dozu ve total doz konusunda yapılan çalışmalarda görüş birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte prospektif randomize tek ve çok merkezli çok sayıda araştırmada fraksiyon sayısının etkisi de bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında ağrı cevabı ve performans durumu açısından literatürle uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.

Kemik metastazlarında radyoterapi sonrası objektif cevap değerlendirmesinde daha çok radyolojik yöntemlerle kemik yapım-yıkım markerleri kullanılmaktadır (11,24). Osteolitik metastazlarda lokal radyoterapi sahalarında, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile RT sonrasında sklerozda artış, lezyon sayısı ve büyüklüğünde azalma görülmesi objektif cevap göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Radyoterapinin farklı doz-fraksiyon şemalarının etkinliğini subjektif olarak değerlendiren yöntemler arasında kemik dansite ölçümleri diğer yöntemlere göre daha objektif bulgular vermekle beraber bu yönde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

Shapiro ve ark. 9 meme kanserli kemik metastazlı hastaların tedaviye cevaplarını DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) cihazı ile objektif değişikliklerin gösterilebileceğini araştırmışlardır. Hastaların tedavi öncesi, 2.ay ve 6. ayda; DXA cihazı, CT, direkt grafi ve kemik sintigrafisi ile tedavi cevaplarını değerlendirmişlerdir. Sistemik tedavi sonrası KMD'de 0-2. ay arası %10.7, 2-6.ay arasında % 5 ve 0-6. ayda % 16.7 oranında değişiklikler bulmuşlardır. KMD'deki değişikliklerin 0–2 ve 0–6. aylarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. KMD'deki bu değişiklikler direkt grafi ve CT' deki bulgularla uyumlu iken, kemik sintigrafisi ile daha az uyumlu bulunmuştur. Litik kemik metastazlı hastaların sistemik tedaviye cevaplarının takibinde DXA cihazının kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (27).

Koswig ve ark. kemik metastazlı 107 hastayı iki farklı doz-fraksiyon şeması (10fr×3 Gy, 1fr×8 Gy) sonrası remineralizasyon yönünden prospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada remineralizasyon; RT başı-bitimi, 6 hafta, 3. ay ve 6. ayda CT kullanılarak değerlendirilmiş. Altıncı ay kontrollerindeki kemik dansitesinde 1fr×8 Gy’de %120’lik artış olurken, 10fr×3 Gylik doz-fraksiyon şemasında ise ortalama %173’lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Osteolitik kemik metastazlarında RT sonrası ağrı cevabı ve remineralizasyon açısından 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (25).

Tanja ve ark palyatif radyoterapi ile tedavi edilen 1047 osteolitik olguyu farklı tedavi şemaları (5x4Gy, 10x3Gy, 14 × 2.5Gy ve 20x2Gy) sonrası yanıtı radyolojik olarak değerlendirdiklerinde anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir (2).

Edward ve ark. meme Ca osteolitik kemik metastazlı, bifosfonat kullanan 25 olguya palyatif radyoterapi uygulamışlar; radyoterapi öncesi ve 3. ayda osteolitik metastazları kemik dansitesindeki değişiklikler yönünden BT (Bisayarlı Tomografi) ile değerlendirmişlerdir. Ortalama kemik dansitesindeki değişiklikler 1fr×8 Gy’de 128, 5fr×4 Gy’de 141 ve 10fr×3 Gy’de ise 145 gibi birbirine yakın oranlarda bulunmuştur. Radyoterapi sonrası kemik dansitesinde tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamasının nedenlerini; hasta sayısının azlığı, bifosfonat tedavisi ve son 2 aylık takip periyodu boyunca uygulanan sistemik tedaviye bağlamışlardır (26).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi bifosfanat tedavisi KMD üzerine olumlu etki yapmaktadır. Hormon tedavisi olarak; tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda KMD üzerine koruyucu etki yapmakla beraber premenapozal hastalarda minimal bir azaltıcı etki yapmaktadır. Goserelin kullanımında da KMD’de azalma olmaktadır. Kemoterapi de kemik metastazlı olgularda kullanılan ajanlara bağlı olarak KMD’de artış yapabilmektedir. Bunların dışında kemik mineral dansite ölçümleri; ırk, cinsiyet, yaş, beslenme, fiziksel aktivite, ölçüm yapılan bölge ve kullanılan yöntemle bağlı olarak değişebilmektedir (27,28).

Bizim çalışmamızda olguların tümünde ya RT ile beraber ya da daha önceden

bifosfonat kullanımına başlanmıştı. RT bittikten sonra 6. ay kontrollerine kadar olan dönemde de bifosfonat kullanılmaya devam edilmiştir.

KMD ölçümünde literatürde farklı cihazlar kullanılmıştır. Yine ölçüm tekniği olarak da farklı lokalizasyonlardan ölçüm yapılmıştır. Bizim çalışmamızda KMD ölçümünde hassas cihazlardan olan DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) kullanıldı. Ölçüm tekniği ve lokalizasyonu olarak da osteolitik kemik metastazını, sağlam kemik alanlarını da içerecek şekilde RT tedavi volümü içerisinde kalan litik ve normal kemik bölgelerinden tedavi başında ve 6. ayda aynı bölgeleri içerecek şekilde kutucuklara bölünerek KMD ölçümleri yapıldı. Böylece her ölçümde aynı alan ve aynı kutucuklar temel alınarak hata payı minimuma indirildi.

Takiplerimiz esnasında 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda KMD’de ortalama %23,4’lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken ($p<0,0001$), 5fr×4 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında da KMD’de ortalama %19,9’lik anlamlı bir artış tespit ettik ($p<0,0001$).

Radyoterapi tedavi alanı içinde kalan normal kemik alanların KMD ölçüm değerlerinde ise; 10fr×3 Gy’de %0,9 ve 5fr×4 Gy’de %3,8’lik istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızın sonucunda literatürle uyumlu olarak KMD’de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının KMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,605$).

Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar, normal alanlara göre RT’ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür.

Kemik mineral dansitometre ölçümleri radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

SONUÇ

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile

kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

Amacımız hastanın yaşam kalitesini ve performansını olumsuz yönde etkileyen ağrının giderilmesinin yanı sıra, en uygun ve etkili tedavi cevabını elde edebileceğimiz doz-fraksiyon şemasının belirlemektir. Kemik metastazlarında palyatif amaçlı kullanılan eksternal radyoterapinin bu güne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğuyla uyumlu olarak, ağrı palyasyonu açısından 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki farklı doz fraksiyon şeması arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KMD'de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının KMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar normal alanlara göre RT'ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif radyoterapi doz-fraksiyon şeması seçiminde çalışmamız ve literatürlere göre karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

REFERENCES

1. Li Z, Zhixin G. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 4087–4094. x1x
2. Sprave T, Hees K, Bruckner T et al. The influence of fractionated radiotherapy on the stability of spinal bone metastases: a retrospective analysis from 1047 cases. *Radiat Oncol*. 2018; 13: 134. x2x
3. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop*. 415 (Supl) :S105-9, 2003.
4. Kong W, Zhang-Salomons J, Hanna TP, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 15;69(4):1209-17.)

5. Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80: 1614-27, 1997. .
6. Lipton A, Theriault RL, Hortobágyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*, 88:1082–1090, 2000.
7. Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: A randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(Suppl. 2):S125, 2003
8. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiation Oncol* 52(2):101-9. 1999.
9. Vassilis K, Zoi L, Anna Z, Kyriaki M ve John R. K. Bone Density as a Marker of Response to Radiotherapy in Bone Metastatic Lesions: A Review of the Published Data. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep; 17(9): 1391
10. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017 Jun;11(2):78-87
11. Ranki Sheli: Bone Metastases diagnoses and treatment. *Radiology* 1.st edition (Ed: Rubens R.D and Folgeman I.). London, Springer-Verlag Lmt :63-82, 1991.
12. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, et al, Jasmin L. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain*. 2006 Jan;120(1-2):188-201
13. Francesca De F, Andrea P, Daniela M, and Vincenzo T. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget*. 2017 Apr 11; 8(15): 25691–25699
14. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. Sep 1;50(5):893-9, 1982
15. Shakespeare TP, Lu JJ, Back M, et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2156–2162
16. Kachnic L, Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:786–788
17. 16) Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiation Oncol*.;47(3):233-40, 1998.
18. 17) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a

- randomised trial.; Dutch Bone Metastasis Study Group. *Radiother Oncol*, 69(1):21-31, 2003
19. Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, Leer JW. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*, 78(3):245-53, 2006.
 20. Haddad P, Wong RK, Pond GR, Soban F, Williams D, McLean M, Levin W, Bezjak A. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17(6):430-4, 2005
 21. Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1;45(3):715-9, 1999.
 22. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3):594-605, 2003
 23. Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 55: 1468-72, 1985
 24. Woitg HW, Pecherstorfer C, ve arkl. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res*, 14: 792-801, 1999
 25. Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Strahlenther Onkol* 175: 500-8, 1999.
 26. Chow E, Holden L, Rubenstein J. Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy--a feasibility study. *Radiother Oncol*, 70(3):291-4. 2004
 27. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOSstudy. *Osteoporos Int*; 12:688-698, 2001
 28. Hasan N, Yaşar B, Tekin Ö, Masum Ş. Tek enerjili kantitatif BT yöntemiyle kemik metabolizması normal olan kadınlarda spinal trabeküler kemik mineral dansitesi ölçümü Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 8:274-278, 2000

The Relationship Between Coagulation Tests and Stage in Lung Cancer Patients

Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Koagülasyon Test Değerlerinin Tanı Anındaki Evreyle İlişkisi

Sema Yılmaz Rakıcı¹, Özlem Terzi²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 25.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.48343

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda koagülasyon testlerindeki değişikliklerin sağkalım ve uzak organ metastazı üzerine etkisi araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamız, hastanemiz radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran primer akciğer kanseri tanısı almış hastaların verileri retrospektif değerlendirilerek yapıldı. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, metastaz durumu ile koagülasyon test değerleri ve yaşam süresi arasında ilişki analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 342 hasta dahil edildi. Hastaların %18.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) iken %81.6 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHAK) tanısına sahipti. KHDAK'lı hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip Adenokarsinom (%45.0) idi. Tüm hastalar için uzak organ metastaz oranlarına bakıldığında hastaların %44.4'ünde uzak organ metastazı yokken, %55.6'sında uzak organ metastazı vardı. KHAK'lı hastaların %65.1'i, KHDAK'lı hastaların ise %53.4'ü uzak organ metastazı olan ileri evre olguları. Hastaların %18.4'ünde beyin metastazı varken, %81.6'sında ise beyin metastazı yoktu. Koagülasyon testlerinden APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen değerlerinin beyin metastazı durumu ve sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak beyin metastazı olanlarda, olmayanlarla karşılaştırıldığında INR ve %PT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılığa yakın oranda artış tespit edildi (sırasıyla $p = 0.068$, $p = 0.059$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akciğer kanseri olgularında koagülasyon testlerindeki uzama ile kan beyin bariyerinin de bozulduğu hipotezi ile ilişkili olarak beyin metastazı sıklığında artış oluşabilir ancak daha fazla hasta sayısının olduğu geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, koagülasyon testleri, kan beyin bariyeri, metastaz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, the effects of changes in coagulation tests on survival and distant organ metastasis in lung cancer patients were investigated.

METHODS: We retrospectively evaluated the data of patients who were diagnosed with primary lung cancer by our radiation oncology clinic. The relationship between age, sex, histopathological diagnosis, metastasis status and coagulation test values and lifespan were analyzed.

RESULTS: A total of 342 patients were included in the study. 18.4% of the patients had small cell lung cancer (SCLC), and 81.6% had non-small cell lung cancer (NSCLC). Adenocarcinoma (45.0%) was the most common histopathological subtype in patients with NSCLC. When distant organ metastasis rates were handled for all patients, while there weren't distant organ metastasis in 44.4% of patients, distant organ metastasis was found out in 55.6% of the patients. 65.1% of patients with SCLC and 53.4% of patients with SCLC were in advanced stages with distant organ metastasis. 18.4% of the patients had brain metastasis, and 81.6% had no brain metastasis. There was no statistically significant effect of APTT, PT, INR, % PT which are among the coagulation tests, and fibrinogen values on brain metastasis status and survival ($p > 0.05$). However, in patients with brain metastases, increase in the ratio close to statistical significance the INR and % PT values was found ($p = 0.068$, $p = 0.059$, respectively) when compared to the non-men.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the case of lung cancer, an increase in the frequency of brain metastasis may be associated with the hypothesis that prolongation of the coagulation test and deterioration of the blood-brain barrier, but there is a need for extensive studies with more patients.

Keywords: Lung cancer, coagulation tests, APTT, PT, INR, % PT, blood-brain barrier, metastasis.

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir. Bu durum toplumlar için önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Dünya kanser istatistiklerine göre; akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ölümleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1). Hastalıkla mücadelede erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Ancak akciğer kanseri için önerilen düşük doz bilgisayarlı tomografi tarama yaklaşımı ile erken evrede tümörleri saptamak, invaziv olmayan bir yöntem olarak sunulmasına rağmen avantajlarına ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (2, 3). En gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen, akciğer kanserlerinde erken evre olsa bile beş yıllık sağkalım yaklaşık olarak %60-70’lerde seyretmekte, ileri evre olgularda ise bu oran %5’in altına düşmektedir. Tüm alt tipler ve evreler göz önüne alındığında, tedavi ile beş yıllık sağkalım oranı %14’ civarındadır. Beyin metastazları ise daha büyük terapötik bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda akciğer kanserli olgularda, koagülasyon testlerindeki (aktif partial tromboplastin time: APTT, prothrombin time: PT, international normalized ratio: INR, %PT ve fibrinojen) bozulma ve uzak organ metastazı ilişkisini özellikle beyin metastazı açısından araştırmaya çalıştık. Permeabilite ve vasküleritenin artması ile sonuçlanan koagülasyon testlerindeki bozulma ile tümör hücrelerinin kan beyin bariyeri ile etkileşim mekanizmaları da bozulmaktadır ve böylece beyin metastazı oranlarında artış görülebilir. Koagülasyon testlerinin beyin metastazı için risk grubu hastaları öngörmede faydalı basit yeni minimal invaziv bir yöntem olarak geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 2013- Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemiz radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran ve primer akciğer kanseri tanısı almış 342 hastanın verileri retrospektif olarak bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları

üzerinden incelendi. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, tek veya multipl metastaz durumu ve metastaz yerleri kaydedildi. Tanı öncesi koagülasyon testleri olan APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen testlerindeki bozuklukların beyin metastazı ve diğer uzak organ metastazı üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler parametrik ise ortalama $\pm$ standart sapma ile parametrik değilse ortanca (minimum ve maksimum değer) ile ifade edilirken, frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile belirtilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirilmiştir. Frekans verilerin gruplar arası karşılaştırmasında “Pearson Ki-kare Testi” ve “Fisher’in Kesin Testi” kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması, normal dağılıma uymayan değişkenler olduğu için “Mann-Whitney U Testi” kullanılarak yapılmıştır. Bu analizlerden belirlenen olası faktörler dikkate alınarak sağ kalıma etki edebilecek bağımsız etkenler, geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan toplam 342 olgunun yaş ortalaması 63.7 ± 10.3 (ortanca: 64), yaş aralığı 28-89 idi. Olguların %6.1’i (21 hasta) kadın, %93.9’ü (321 hasta) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Olguların %18.4’ü (63 hasta) KHAK iken, %81.6’sı (279 hasta) KHDAK tanısına sahipti. KHAK grubundaki hastaların %6.3’ü kadın ve %93.7’si erkekti. KHDAK grubundaki hastaların ise %6.1’i kadın, %93.9’si erkekti (Tablo 1).

Patolojik alt tipler açısından değerlendirme yapıldığında KHDAK’lı hastaların %45’i

adenokarsinom, %32.2'si skuamöz hücreli karsinom (SCC), %2.6'sı nöroendokrin karsinom ve %1.8 diğer (malign mezenkimal tümör, dev hücreli tümör karsinoid, bazoloid karsinom) kanserlerden oluşmaktaydı. En sık görülen histopatolojik alt tipin adenokarsinom olduğu belirlendi. Adenokarsinomların %91.6'sı, SCC tanısına sahip olanların %97.3'ü ve toplam 9 nöroendokrin kanser tanılı hasta erkekti (Tablo 1).

Tüm hastaların metastaz oranlarına bakıldığında, hastaların %55.6'sında (190 hasta) uzak organ metastazı varken, %44.4'ünde (152 hasta) herhangi bir uzak organ metastazı yoktu. KHAK'li olguların %65.1'inde ve KHDAK'li olguların %53.4'ünde uzak organ metastazı mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 1: Hasaların cinsiyet ve patolojik tipe göre dağılımı

		Adenokarsinom	SCC	KHAK	Nöroendokrin ca	Diğer	Total
Erkek	Hasta sayısı	141	107	59	9	5	321
	Cinsiyet (%)	43.9	33.3	18.4	2.8	1.6	100.0
	Patolojik tip (%)	91.6	97.3	93.7	100.0	83.3	93.9
Kadın	Hasta sayısı	13	3	4	0	1	21
	Cinsiyet (%)	61.9	14.3	19.0	0.0	4.8	100.0
	Patolojik tip (%)	8.4	2.7	6.3	0.0	16.7	6.1
Total	Hasta sayısı	154	110	63	9	6	342
	Cinsiyet (%)	45.0	32.2	18.4	2.6	1.8	100.0
	Patolojik tip (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tablo 2: Herhangi bir uzak organ metastaz mevcudiyeti

		Metastaz var	Metastaz yok	Total
KHAK	Hasta sayısı	41	22	63
	Hasta sayısı (%)	65.1	34.9	100.0
	Toplam (%)	21.6	14.5	18.4
KHDAK	Hasta sayısı	149	130	279
	Hasta sayısı (%)	53.4	46.6	100.0
	Toplam (%)	78.4	85.5	81.6
Total	Hasta sayısı	190	152	342
	Toplam (%)	55.6	44.4	100.0

KHAK olguların %34.9'unda herhangi bir metastaz yokken, %28.6'sında tek metastaz,

%36.5'sında ise 2 ve daha fazla sayıda metastaz mevcuttu. Aynı oranlar KHDAK olgularında

sırasıyla %46.6 (metastaz yok), %21.9 (tek metastaz) ve %31.5 (multipl metastaz) olarak belirlenmiştir. Metastaz sayısı açısından KHAK ve KHDAK istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.22$).

Toplam 342 hasta beyin metastazı açısından değerlendirildiğinde ise olguların %81.6'sında (279 hasta) beyin metastazı yokken, %18.4'ünde (63 hasta) beyin metastazı vardı. KHAK grubundaki hastaların %73'ünde (46 hasta) beyin metastazı yokken, %27'sinde (17 hasta) beyin metastazı vardı. KHDAK grubunda ise hastaların %82.6'sında (187 hasta) beyin metastazı yokken, %17.4 (46 hasta) beyin metastazı vardı.

Hastaların APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen değerlerine ait istatistiksel değerler tablo 3'de özetlenmiştir. APTT ortalaması 32.54 ± 6.82 (medyan 31.50), PT ortalaması 14.09 ± 2.68 (medyan 13.60), INR ortalaması 1.13 ± 0.69 (medyan 1.05), %PT ortalaması 91.50 ± 18.35 (medyan 92.00) ve fibrinojen

ortalaması 525.64 ± 199.35 (medyan 483.50) bulundu.

Koagülasyon testlerindeki uzama ile herhangi bir uzak organ metastazı olması arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. (APTT, PT, INR, PT % ve fibrinojen p değerleri sırası ile 0.453, 0.272, 0.168, 0.203 ve 0.270). Koagülasyon test değerlerindeki uzama ile takip süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında KHAK ve KHDAK grupları için karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p=0.141$).

Beyin metastazı mevcudiyeti ve koagülasyon test değerleri tablo 4'te gösterilmiştir. INR ve %PT değerleri beyin metastazı olan ve olmayan hastalar için karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (sırasıyla $p=0.068$ ve $p=0.059$). APTT, PT ve fibrinojen için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.849$, $p=0.11$ ve $p=0.633$).

Tablo 3: Hastaların koagülasyon test değerleri

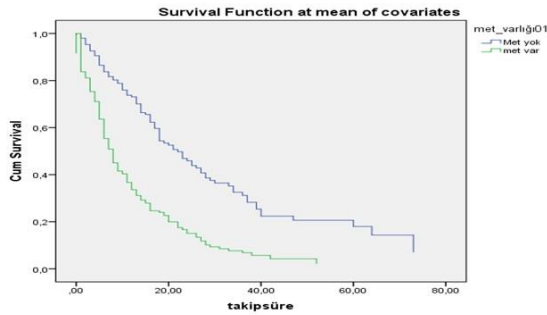
	APTT	PT	INR	%PT	Fibrinojen
Hasta sayısı	279	340	340	339	96
Ortalama	32.54	14.09	1.13	91.50	525.64
Ortanca	31.50	13.60	1.05	92.00	483.50
Standart Sapma	6.82	2.68	0.69	18.35	199.35
Minimum	20.60	11.47	0.03	18.00	40.00
Maksimum	99.80	41.10	12.70	136.00	1191.00

Tablo 4: Beyin metastazı mevcudiyeti ve koagülasyon test değerleri

		APTT	PT	INR	PT %	Fibrinojen
Beyin metastazı yok N=279	Hasta sayısı	223	277	277	276	80
	Ortalama	32.60	13.94	1.13	92.50	522.34
	Ortanca	31.50	13.50	1.04	93.00	479.50
	Standart Sapma	7.13	2.29	0.74	17.29	198.47
Beyin metastazı var N=63	Hasta sayısı	56	63	63	63	16
	Ortalama	32.28	14.73	1.16	87.09	542.12
	Ortanca	31.45	13.80	1.06	90.00	506.50
	Sd. Deviation	5.502	3.94	0.47	22.03	209.51

Metastazı olmayan, tek veya multipl metastazlı hastaların APTT, PT, INR, %PT, fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$) (p değerleri sırası ile 0.192, 0.820, 0.489, 0.590, 0.533 ve 0.370). Bu üç grup arasındaki tek anlamlı fark ise takip süresi idi ($p:0.000$). Ayrıca bu gruplar arasında ikili karşılaştırmalar mann whitney U testi ile yapıldı. Bu sonuçlarına göre her üç grubun takip sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p:0.000$).

Beyin metastazı olmayan hastalarda takip süresi ortalama 17.18 ± 15.80 (ortanca:13.0) ay iken, beyin metastazı olanlarda 6.46 ± 6.59 (ortanca: 6.0) ay bulundu. Takip süresi hiç metastazı olmayanlarda ortalama 21.2 ± 17.6 (ortanca:16.0) ay, tek metastazı olanlarda 13.0 ± 11.3 (ortanca 9) ay, en kısa takip süresi ise iki veya daha fazla metastazı olanlarda 8.4 ± 9.5 (ortanca 5) ay olduğu tespit edildi. Şekil 1'de metastaz mevcudiyetinin sağkalım üzerine etkisini yansıtan sağkalım eğrisi görünmektedir. Metastaz mevcudiyeti yaşam süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaltan en önemli prognostik faktör oldu ($p:0.000$).



Resim 1: Metastaz mevcudiyetinin sağkalım üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrisi.

Herhangi bir uzak metastazı olmayan hastaların yaş ortalaması 64.7 ± 9.2 (ortanca: 65.0) yıl idi. Tek metastazı olan 79 hastanın yaş ortalaması 63.8 ± 9.3 (ortanca:64.0) yıl iken, iki ve daha fazla met olan 111 olgunun yaş ortalaması 62.0 ± 10.9 (ortanca:64.0) yıl olduğu belirlendi. Metastaz mevcudiyeti ve sayısı genç hastalarda daha fazla olsada, yaş açısından üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.192$). Beyin metastazı olanlarda yaş ortalaması 61.4 ± 11.3 iken, beyin metastazı olmayanlarda 64.1 ± 9.4 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p:0.134$) beyin metastazı

olanların da olmayanlara göre nispeten daha genç hastalar olduğu tespit edildi.



Resim 2. a: Kan beyin bariyerinin kılcal endotel hücreleri ve sıkı bağlantı noktaları, astrositler ve astrositlerin perivasküler ayakları. b: Bariyeri aşan kanser hücrelerinin parankimal göç ederek beyin metastazı yapması

TARTIŞMA

Akciğer kanseri görülme insidansı yaşla artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar büyük oranda 6.dekat hastalarından oluşmaktadır. Beyin metastazı olanlarda yaş ortalaması olmayanlara göre 3 yaş daha genç olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dünya genelinde akciğer kanseri insidansına bakıldığında erkek/kadın 5/1 oranında seyrederken ülkemizde erkek/kadın oranı 9/1 civarındadır (4). Ülkemizdeki oranlar erkekler için dünya insidansının üzerinde seyrederken, kadınlarda dünya istatistiklerinin altındadır. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun % 90.4'ünün erkek, % 9.6'sının kadın olduğunu belirlemiştir (5). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oran 15/1 şeklinde olup, bu oran ülke ve dünya genelinden çok daha düşüktür. Bu durum kadınların sağlık hizmetlerine ulaşımındaki yetersizliğinden ve

sigara içme oranının erkeklerden çok daha az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın %45'inde adenokarsinom, %32.2'sinde SCC ve %18.4'ünde KHAK mevcuttu. Türkiye birleşik veri tabanı 2014 verilerine göre ülkemizde en sık görülen histopatolojik alt tip adenokarsinom %43.8 iken, bunu %37.5 oranı ile SCC ve %16.6 ile KHAK izlemektedir (6). Türkiye'de olduğu gibi ABD ve Japonya'da da en sık adenokarsinom saptanırken Asya ülkelerinde SCC halen en sık görülen kanser tipidir (7-9).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda metastatik (evre IV) ya da lokal ileri evrede (evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Bundan dolayı olguların %70'i tanı anında küratif tedavi şansına sahip olamamaktadır (7). 1994-1998 yılları arasında Türkiye'de akciğer kanseri paternini belirlemek için yapılmış retrospektif çalışma verilerine göre, ülkemizde akciğer kanserli olguların %86.7'si evre III ve IV'de yer almakta ve bunların da %40.4'ü evre IV hastalardan oluşmaktadır (5). 2017 yılına ait Sağlık Bakanlığı kanser dairesi başkanlığı istatistiği verilerine göre evre IV hasta oranının %52.7 olduğu bildirilmektedir (6). Bugün, geçmişe göre evre IV hasta oranının artmış olarak görünmesi kanser istatistiklerinin daha iyi tutuluyor olmasından ve tanıyı koyduracak ileri teşhis metotlarının geliştirilmiş olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda tüm gruplar için tanı anındaki uzak organ metastaz oranını %55.6 bulduk. Bu oranlar KHAK'de %65.1 iken KHDAK'de %53.4 idi. KHAK sıklığı daha düşük olsada, bu hastalar tanı anında çoğunlukla metastatik evrede karşımıza çıkmaktadır. Multipl metastaz durumuna baktığımızda, KHAK'de %36.5 iken KHDAK'de %31.5 olarak tespit edildi. Çalışmadaki tüm hastalar sadece beyin metastazı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %18.4'ünde beyin metastazı vardı. Bu oranlar KHAK'de %27 iken, KHDAK'de %17.4 idi. KHAK tüm akciğer kanseri vakalarının %20'sini oluşturmaya karşın, yaklaşık %50 sinde beyin metastazı bulunduğu belirtilmektedir (10). Bunun sebebi akciğer kanserlerinin diğer kanserlere göre daha fazla beyin metastazı yapma eğiliminde olması, tümörün sistemik dolaşım ile direkt teması ve yüksek biyolojik agresivitesi ile açıklanmaktadır (11,12). Çalışmamızda beyin metastazı ile diğer uzak organ metastazı

oranlarına baktığımızda, beyin metastaz oranının daha az sıklık gösterdiğini tespit ettik. Bu durumun kan beyin bariyerinin koruyucu etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü beyin kapiller duvarlarının sıkı endotelial hücre tabakası, sıkı bağlantı noktaları ve astrositlerin ayak yapısı nedeniyle kanser hücreleri tarafından beyin parankiminin penetre edilmesi oldukça zordur (13-15).

Uzak organ metastaz oluşumu, kanser hücrelerinin kan veya lenfatik yoluyla taşınması sonrası oluşmaktadır. Santral sinir sisteminde lenfatik sistem bulunmadığından, kanser hücrelerinin beyne ulaşması için tek olasılık kan dolaşımıdır. Tümör hücrelerinin metastatik progresyonu "metastaz kaskadı" olarak adlandırılan bir süreç ile oluşmaktadır. Bu adımlar lokal invazyon, intravazasyon (kan dolaşımına içine geçiş), kanser hücrelerinin dolaşımda hayatta kalması, ekstrasvazasyon (spesifik hedef organa ilerlemek) ve kolonizasyon (yerleştiği mikroçevrede büyümenin başlaması) şeklinde sayılmaktadır (15-19). Metastazın önündeki engeller organlara göre farklılıklar göstermektedir. Beyin parankiminin kolonize olmak için tümör hücrelerinin öncelikle kan beyin bariyerine nüfuz etmeleri gereklidir (19). Daha sonra bu metastatik hücreler, kan beyin bariyeri kapiller endotel hücresi tabakasından geçerek beyin parankimine ulaşması gerekmektedir (20, 21). Organizmada en sık görülen endotel bariyerini temsil eden kan beyin bariyeri, yalnızca çözünen maddelerin değil, aynı zamanda, beyin parankimi ile kapiller endotel arasındaki hücre trafiğine de engel oluşturmaktadır. Bu bariyerden geçişte, kanser hücrelerinin hareketliliği ve göçüyle ilgili etkileyici miktarda veriye rağmen, kanser hücreleri ve serebral endotel bariyer arasındaki etkileşim mekanizmaları tam olarak karakterize edilememiştir. Bu durumu açıklayıcı mekanizmalar arasında, junctional ve adezyon moleküllerinin rolü, çözünebilir faktörler, proteolitik enzimler, tümör hücrelerinin beyin endotel hücrelerine bağlanmasına aracılık eden sinyal yolları ve metastatik hücrelerin transendotelial göçü sayılabilir (20). Bu basamaklarda bağışıklık sisteminin ve metastatik hücrelerin farklı fizyolojik, moleküler ve mekanik

özelliklerinden dolayı bazı farklılıklar bulunmaktadır (22).

Çalışmamızda beyin metastazı olanlarda, olmayanlara göre INR ve %PT test değerlerinde bozulma oranını istatistiksel anlamlılığa yakın oranda ilişkili olduğunu tespit ettik. Beyin dışı uzak organ metastaz ile koagülasyon testleri arasında ise anlamlı ilişki tespit edilmedi. Koagülasyon testlerindeki bozulma sonucunda zayıf da olsa beyin metastazı ilişkisinin tespit edilmesi, metastatik hücrelerin geçişinde koruyucu rol üstlenen kan beyin bariyerinin yapısının bozulmasından kaynaklanabilir. Bu durum kapiller permeabilite ve vasküleritenin artmasının sonucunda tümör hücrelerinin kan beyin bariyeri ile etkileşim mekanizmalarını bozulması sonucunda beyin metastazı oranlarının arttığını düşünmekteyiz. Arshad ve ark. (15) çalışmasında beynin vasküler yapılarının geçirgenliği ve bütünlüğündeki değişiklikleri bloke edilerek, metastaz anjiyogenezini ve tümör büyümesini inhibe edebilecek terapötik yaklaşımların tasarlanabileceği belirtmektedir. Bu çalışma kan beyin bariyerinin yapısındaki değişikliklerin metastaz etiolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Herhangi bir nedenle gelişen beyin ödeminde dahi kan beyin bariyeri bozulduğu bilinmektedir (23).

Koagülasyon testlerinin bozulmasının sonucunda da vasküler geçirgenliğin atması ile beyin ödemi oluştuğu bilinmekte ve bunun da kan beyin bariyerinin bozulması ile sonuçlanması muhtemeldir. İnflamasyon, oksijen türevi serbest radikaller, platelet aktive eden faktör, histamin, bradikinin, serotonin, sitokinler, iskemi reperfüzyon, radyasyon, akut hipertansiyon, ensefalomiyelitler, beyin tümörleri, hiperkapni, hipoksi, konvülsiyonlar, akut hipertansiyon gibi çok çeşitli nedenlerle kan beyin bariyerini bozarak permeabilite artışına neden olmaktadır (24-29). Kan beyin bariyeri bozulduktan sonra metastatik kanser hücrelerinin beyin parankimine geçişi kolaylaşmaktadır. Endotelial bariyeri geçmek, yaygın olarak metastatik progresyon sırasında, tümör yayılımı için en önemli adım olarak kabul edilmektedir (30). Tümör hücreleri transendotelial geçiş yapmak için paraselüler ve transselüler olmak üzere iki yol kullanmaktadır (30,31). Paraselüler geçiş, tümör hücrelerinin komşu endotelial hücreler

arasındaki endotelial hücre bağlantılarının bozulması sonrası gerçekleşen geçiştir. Yukarıda belirttiğimiz faktörlerin yanı sıra kanser hücreleri de çeşitli faktörler salgılayarak endotel hücre birleşimindeki sıkı bağlantı noktalarını açarak bu yolla geçişi sağlayabilirler (31). Transselüler geçişte ise tümör hücrelerinin doğrudan endotelial hücre gövdesi içinden göçünü ifade eder. Bu geçiş yolu, tümör hücreler tarafından paraselüler göç mekanizmasından daha az sıklıkla kullanılmaktadır (32). Muhtemelen koagülasyon testlerindeki bozulmanın neden olduğu vasküler permeabilite artışı ile kan beyin bariyerinin bozulması sonucundaki beyin metastazları bu yolla gerçekleşmektedir.

Kan beyin bariyeri; kandan, merkezi sinir sisteminin dokularına giden maddelerin geçişlerine karşı sıkı kontrol sağlayan koruyucu bir yapıdır. Bariyerin ana yapısal bileşeni endotelial hücrelerin sıkı bağlantılarla kapatılan ve böylece sürekli tipte kılcıl kısımlar tarafından oluşturulmuş kılcıl endoteliumdur ve kılcıl damarların taban zarı, astrositlerin perivasküler ayakları ile çevrelenmiştir. Kan beyin bariyeri ve bariyerin aşılması ile sonuçlanan beyin metastazı oluşumu şekil 2’de gösterilmiştir. Bu bariyer, nöronal mikroçevrenin spesifik doğasını sağlamak için önemli fonksiyonları yerine getirmektedir (20,33). Kan beyin bariyeri, kılcıl damarların endoteli boyunca maddelerin hareketleri üzerinde vücudun diğer dokularından daha sıkı kontrol sağlayarak, dolaşımındaki maddelerin merkezi sinir sisteminin dokularına geçişini kısıtlar (34). Böylece metastatik kanser hücrelerinin de dahil olduğu çoğu maddenin beyne geçişi engellenir. Bu bir bakıma beynin kanserden korunduğu anlamına da gelmektedir. Ancak çeşitli nedenlerle bu yapının bozulduğu durumlarda kan beyin bariyeri aşılacak beyin parankimine tümör geçişi oluşabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, kan beyin bariyeri bozukluğu dinamik bir süreçtir ve beyin metastazı oluşumunda önemli bir adımı temsil eder. Metastatik tümör hücrelerin endotel hücreleri ile teması ve parankimal göçü çeşitli nedenlerin etkileşimine bağlıdır. Karmaşık yapısı ve mekanizması nedeniyle kan beyin bariyeri fonksiyonlarını tam olarak anlamak

için daha ileri incelemeler gerekmektedir. Koagülasyon testlerindeki bozukluklar kan beyin bariyerinin endotelial permeabilite ve vasküleritenin artması ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda kanser hücrelerinin beyin parankimine geçişleri daha kolay gerçekleşebilir. Akciğer kanseri olgularında koagülasyon testlerindeki bozuklukla ilişkili olarak beyin metastazı sıklığında artış oluşabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda %PT ve INR değerleri ile beyin metastazı oranlarında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın ilişki tespit edildi. Bu durum incelediğimiz kadarıyla literatürde daha önce hiç bildirilmemiştir. Bu sebeple daha güçlü verilerle ispatı için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014; 43.
2. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1763-71.
3. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007; 297: 953-61.
4. Köktürk N, Yeğin D, Çiftçi UT, Mullaoğlu BS, Öztürk C. Akciğer kanserlerinde epidemiyolojik özellikler yıllar içinde değişim gösteriyor mu? *Toraks Dergisi*. 2004; 5: 137-42.
5. Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Turkish Thoracic Society. Respiration*. 2002; 69: 207-10.
6. TC sağlık bakanlığı Türkiye halk sağlığı kurumu kanser istatistikleri. Ankara 2017. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri>.
7. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1166-96.
8. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer*. 2000; 27: 107-18.
9. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. *Lung Cancer*. 1997; 17: 219-30.
10. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001; 1: 5.
11. Altman E, Cadman E. Analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986; 57: 120-4.
12. Kömürçüoğlu A, Kömürçüoğlu B, Konya A, Ediboğlu H, Utkaner G, Çelikten E, ve ark. Beyin metastazı semptomları ile ortaya çıkan akciğer kanserleri. *Solunum Hastalıkları*. 2003; 14: 41-5.
13. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*. 2005; 167: 913-20.
14. El Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol*. 2004; 24: 347-62.
15. Arshad F, Lili Wang L, Sy C, Avraham S, Avraham HK. Blood-Brain Barrier Integrity and Breast Cancer Metastasis to the Brain. *Patholog Res Int*. 2011; 2011:1-12.
16. Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov*. 2012; 2: 1091-9.
17. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res*. 2011; 728: 23-34.
18. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 274-84.
19. Bos PD, Nguyen DX, Massague J. Modeling metastasis in the mouse. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10: 571-77.
20. Wilhelm I, Molnar J, Fazakas C, Hasko J, Krizbai IA. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Med Sci*. 2013; 14: 1383-411.
21. Jia W, Lu R, Martin TA, Jiang WG. The role of claudin-5 in blood-brain barrier (BBB) and brain metastases. *Mol Med Rep*. 2014; 9: 779-85.
22. Strell C, Entschladen F. Extravasation of leukocytes in comparison to tumor cells. *Cell Commun Signal*. 2008; 6: 10.
23. Germano AF, Tomasello F. Blood-brain barrier permeability changes after subarachnoid haemorrhage: an update. Clinical implications, experimental findings, challenges and future directions. New York: Springer-Verlag Wien; 2001: 5-18.
24. Fenstermacher JD, Rapoport ST. Blood brain barrier. In *Handbook of Physiology - The Cardiovascular System*. 4 th ed. New York: American Physiological Society. 1984: 969-1000.
25. Stanness KA, Westrum LE, Fornaciari E, Mascagni P, Nelson JA, Stenglein SG, et al. Morphological and functional characterization of an In vitro blood-brain barrier model. *Brain Res*. 1997; 771:329-342.
26. Köktürk S, İmir G, Tuncer E. Kan beyin bariyeri. *Erciyes Medical Journal*. 2007; 29: 147-154.
27. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12: 908-915.
28. Kaya M, Gulturk S, Elmas I, Kalayci R, Arican N, Kocylidiz ZC, et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Life Sci*. 2004; 76: 201-12.



29. Mark KS, Davis TP. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxiareoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282: 1485-94.
30. Khuon S, Liang L, Dettman RW, Sporn PH, Wysolmerski RB, Chew TL. Myosin light chain kinase mediates transcellular intravasation of breast cancer cells through the underlying endothelial cells a three-dimensional FRET study. *J Cell Sci.* 2010; 123: 431-8.
31. Reymond N, d'Agua BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13: 858-8.
32. Leong H.S, Robertson AE, Stoleto K, Leith SJ, Chin CA, Chien, AE, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis. *Cell Rep.* 2014; 8: 1558-8.
33. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol.* 2002; 38: 323-37.
34. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Rev Neurosci.* 2006; 7: 41-53.

Open Surgical Repair of Retrocaval Ureter Without Excision of Retrocaval Segment: Results of 8 Cases in a Single-Center

Retrokaval Segmentin Eksizyonu Olmadan Retrokaval Üreterde Açık Cerrahi Onarım: Tek-Merkezdeki 8 Olgunun Sonucu

Fuat Kızılay, Serdar Kalemci, Adnan Şimşir, Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:30.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.95866

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Retrokaval üreter (RÜ), üreterin vena kavanın posteriorundan geçmesiyle karakterize, oldukça nadir görülen bir konjenital anomalidir. Retrokaval segmentin eksizyonu olmadan açık cerrahi onarım ile tedavi ettiğimiz 8 olgunun verilerini sunmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2005-2018 yılları arasında kliniğimizde RÜ tanısı ile opere edilen 8 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, peri- ve postoperatif verileri hasta dosyalarından kaydedildi ve değerlendirildi. Ayrıca hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Dinamik sintigrafideki T½ değerinin pre- ve postoperatif değerleri karşılaştırıldı. Tüm hastalara açık yöntemle retrokaval segmentin eksizyonu olmadan üreteroüreteral anastomoz uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 kullanıldı ve p değerinin 0.05'den küçük değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Hastaların 5'i erkek, 3'ü kadındı. Ortalama yaş 36.2 yılı (25-48). Ortalama operasyon süresi 64 dakikaydı (58-92). Altı hastada (%75) başvuru yakınması yan ağrısıydı. Ortalama hastanede yatış süresi 2.32 gündü. Postoperatif dönemde tüm hastalara kontrol amacıyla bilgisayarlı tomografi-ürografi ve nükleer tıp çalışması ile dinamik ve statik renal sintigrafi uygulandı. Hastaların preoperatif ve postoperatif statik sintigrafileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.741) ancak, dinamik renal sintigrafi farklılığı anlamlıydı (preoperatif ortalama T½ değeri 25.7 dk, postoperatif ortalama T½ değeri ise 14.4 dk, p=0.016).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Retrokaval segmentte eksizyon yapılmaksızın retrokaval üretere uygulanan re-anastomoz, minimal postoperatif morbidite, kısa hastanede kalış süresi ile başarılı sonuçlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retrokaval üreter, üreteroüreteral anastomoz, üreteral obstrüksiyon, renal sintigrafi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retrocaval ureter (RU) is a rare congenital anomaly characterized by the passage of the ureter through the posterior of the vena cava. We aimed to present the data of 8 cases treated with open surgical repair without excision of the retrocaval segment.

METHODS: Eight patients who were operated with the diagnosis of RU in our clinic between 2005-2018 were included in the study. Demographic data, peri- and postoperative data of the patients were recorded and evaluated. In addition, imaging modalities were recorded. Pre- and postoperative values of T½ values in dynamic scintigraphy were compared. All patients underwent open ureteroüreteral anastomosis without excision of the retrocaval segment. SPSS 22.0 was used for statistical analysis and p values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: Five patients were male and 3 were female. The mean age was 36.2 years (25-48). The mean operation time was 64 minutes (58-92). Six patients (75%) presented with flank pain. The mean hospitalization duration was 2.32 days. In the postoperative period, all patients underwent computed tomography-urography and dynamic and static renal scintigraphy with nuclear medicine study. There was no statistically significant difference between preoperative and postoperative static scintigraphy values (p = 0.741), but dynamic renal scintigraphy difference was significant (T½ was 25.7 min. preoperatively and 14.4 min. postoperatively, p = 0.016).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Re-anastomosis performed for the retrocaval ureter without any excision of the retrocaval segment yields successful results with minimal postoperative morbidity and short hospital stay.

Keywords: retrocaval ureter, uretero-ureteral anastomosis, ureteral obstruction, renal scintigraphy

GİRİŞ

Sirkumkaval üreter veya preüreteral vena kava olarak da adlandırılan retrokaval üreter (RÜ), üreterin vena kavanın posteriorundan geçmesiyle karakterize, oldukça nadir görülen bir konjenital anomali. Bu anomalinin neden olduğu ciddi fonksiyonel obstrüksiyon durumunda, cerrahi onarım kaçınılmazdır. Standart cerrahi onarım, retrokaval segmentin eksizyonu ile üreteroüreteral veya üreteropelvik re-anostomoz ile yer değiştirmesini içerir (1). Cerrahi onarım, açık, laparoskopik veya robotik yöntemle uygulanabilir. Cerrahin tecrübesi, mevcut ekipman, hastanın özellikleri ve tercihi, bu kararda belirleyici faktörlerdir.

RÜ, genellikle sağ tarafta görülmekle birlikte nadiren sol tarafta, situs inversus veya inferior vena kava (İVK) anomalileri-sol İVK veya İVK duplikasyonu ile birlikte görülebilir. RÜ prevalansı otopsi serilerinde 1/1.500 olarak gösterilmiştir ve erkeklerde daha sıktır (2). RÜ, İVK'nin posteromedialinden aşağı doğru yol alır, önünden lateraline doğru geçer ve normal seyrine dönerek distal olarak mesaneye doğru devam eder. Konjenital bir anomali olmasına rağmen, hastalar genellikle 3. veya 4. dekada kadar asemptomatiktir. Renal pelvis ve proksimal üreter tipik olarak elongé ve dilatedir ve vena kavanın arkasından geçmeden önce J veya balık-oltası şeklindedir (3). Semptomların kaynağı vena kava ve psoas kasının arasında sıkışan üreter segmentinin yol açtığı proksimal hidroüreteronefroza bağlı flank ağrı, piyelonefrit ve taş oluşumu gibi komplikasyonlardır. Tanısı, ekskretuar ürografi ile değerlendirilebilir ve helikal bilgisayarlı tomografi ile konfirme edilebilir. Bu patoloji ilk zamanlarda bir üreter gelişim anomalisi olarak düşünülmüştür ancak, bazı embriyolojik çalışmalar etiyojinin İVK gelişiminde bir anomali olduğunu ortaya koymuştur (4,5,6).

İliak arterde benzer bir anomali, retroiliak üreter gelişmesine neden olabilir (7).

Bu çalışmada, kliğimizde RÜ nedeniyle retrokaval segmentin eksizyonu yapılmadan açık cerrahi onarım ile üreteroüreteral anostomoz yaptığımız sekiz olgunun sonuçlarını bildirdik. Literatürde, tek-merkezde en fazla sayıda opere edilen hastanın bildirildiği ilk çalışmadır. İkinci büyük seri, Simforoosh ve arkadaşlarının laparoskopik pyelopyelostomi ile tedavi ettikleri altı olguluk seridir (8).

HASTALAR ve METOD

Mayıs 2005 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında kliniğimizde RÜ tanısı ile opere edilen hasta 8 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, preoperatif görüntüleme yöntemleri, operasyon verileri, perioperatif ve postoperatif komplikasyon oranları, postoperatif kontrollerde saptanan verileri hasta dosyalarından kaydedildi ve değerlendirildi. Tüm hastaların bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra opere edildi.

Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri

Hastalar preoperatif ve postoperatif dönemde üriner sistem ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi-ürografi (BTÜ) ve ^{99m}Tc-DMSA kortikal sintigrafi ve ^{99m}Tc-DTPA ile diüretikli dinamik renal sintigrafi ile değerlendirilmişti. Preoperatif dönemde USG'de ve/veya BTÜ'de obstrüktif hidronefroza şüphelenilen hastaların kesin tanısı için dinamik sintigrafi kullanıldı ve böbrek içindeki aktivitenin maksimum değerinin %50'sine düşmesi için geçen süreyi ifade eden T_{1/2} değerinin 20 dakika ve üzerinde olması obstrüksiyon lehine yorumlandı. Şekil 1, sağ RÜ tanılı bir hastanın BTÜ'sini göstermektedir ve sağ böbrek

fonsiyonunun sola göre belirgin şekilde geciktiği ve sağ hidronefroz, sağ proksimal üreterde dilatasyon, sonrasında üreterin vena kava posteriorundan mediale doğru kıvrılarak normal kalibrede seyri görülmektedir.

Cerrahi teknik

Genel endotrakeal anestezi indüksiyonundan sonra bir Foley kateter yerleştirildi. Hastaya 90 derece lumbotomi pozisyonu verildi. Düşük lumbotomi kesi yapıldı. Periton medialize edildikten sonra, dilate proksimal üreter görüldü ve askıya alındı (Şekil 2). Üreter diseke edildi ve vena kavanın anteriorundan medialine kıvrıldığı görüldü ve distal kısım da askıya alındı (Şekil 3). Ardından proksimal üreter vena kavanın anterioruna döndüğü yerden tam kat kesildi. Üreter içerisine 6 Fr double-j kateter yerleştirildi. Üreter spatüle edilerek 4-0 vicryl suture ile gerilimsiz üreteroüreteral anastomoz yapıldı (Şekil 4). Anastomoz bölgesine yakın bir bölgeye 1 adet Jackson-Pratt® dren yerleştirildi. Double-J stent 4 hafta sonra çıkarıldı. Operasyondan 3 ay sonra ^{99m}Tc-DTPA diüretik renogram ve boşaltımsal ürogram yapıldı. Operasyonlar, bir üniversite hastanesinde uygulanmış olup, bu konuda ehil farklı cerrahların yer aldığı ekipler tarafından gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak kaydedilirken, sürekli ölçümler ortalama ve minimum-maksimum olarak kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sekiz hastanın 5'i erkekti ve ortalama yaşları 36.2 yıldır (25-48). Ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) 23.4 kg/m²'ydi. Ortalama operasyon süresi 64 dakikaydı (58-92). Hastaların %75'inde başvuru yakınması yan ağrısıydı. Preoperatif ortalama kreatinin değeri 1.16 mg/dL'ydı. Ortalama hospitalizasyon süresi 2.32 gün ve Foley sonda süresi 1.08 gündü. İki hastada postoperatif dönemde yüksek ateş nedeniyle hospitalizasyon gerekliliği oldu ve bu hastalar uygun antibiyoterapi ile tedavi edildiler. Hastaların demografik verileri ve perioperatif verileri, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm hastaların preoperatif USG'si mevcuttu ve 5 hastanın BTÜ'si mevcuttu. Postoperatif dönemde tüm hastaların kontrol görüntülemesi BTÜ ve nükleer tıp çalışması ile yapıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif statik sintigrafileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ancak, dinamik renal sintigrafi farklılığı anlamlıydı (sırasıyla, p=0.741 ve p=0.016). Hastaların preoperatif ortalama T_{1/2} değeri 25.7 dk, postoperatif ortalama T_{1/2} değeri ise 14.4 dk'ydı. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki görüntüleme yöntemleri ve bulguların karşılaştırılması, Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İlk RÜ vakası, 1893'de Hochstetter tarafından tanımlanmıştır (9). Anomali, çoğunlukla sağ üreteri ilgilendirir, eğer sol üreteri kapsarsa sıklıkla parsiyel veya komplet situs inversus veya inferior vena kava duplikasyonu ile birliktedir (10). RÜ insidansı 1/1000 canlı doğumdur (11,12). Hastalar genellikle yaşamın üçüncü-dördüncü dekadında tanı alır. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülür. Hastalar genellikle sağ yan ağrısı ile başvururlar, ancak idrar yolu enfeksiyonları,

hematüri veya ürolitiazis ile de başvurular görülebilir (13). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak RÜ saptanan olguların çoğu erkekti. En sık başvuru yakınması yan ağrısıydı ve vakaların tamamında RÜ sağ taraftaydı.

RÜ anomalisinde üreter, tipik olarak inferior vena kavanın posteromedialine deviye olur, etrafını sarar ve önüne geçerek normal bir seyir kazanmak için medialden lateral doğru yer değiştirir ve distalde mesaneye doğru yol alır. Renal pelvis ve vena kavayı geçene kadar olan üreter kısmı tipik olarak elonge ve dilatedir. Hastalara genellikle üreter obstrüksiyonunun neden olduğu hidronefroza bağlı aralıklı veya devamlı flank veya abdominal ağrı ile başvurur. Bazı hastalarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri görülebilir. Tabloya renal kalkülü ve piyonefroz eşlik etmesi, durumu komplike hale getirebilir. Bazı vakalar, diğer patolojilere yönelik yapılan radyolojik incelemelerde insidental olarak tanı alabilir.

RÜ, iki klinik tipte kategorize edilmektedir. Tip 1, en sık görülen tiptir ve vakaların yaklaşık %50'sinde orta-ciddi hidronefroza neden olur. Üreteral segmentin medial deviasyonu ileri düzeydedir ve üreterde S veya "balık-oltası" şeklinde deformite görülür. Tip 2'de üreterin medial deviasyonu daha az düzeydedir, hidronefroz yoktur veya ılımlıdır ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür (14). Spiral BT ve manyetik rezonans görüntüleme en iyi tanı araçlarıdır. Obstrüktif dilatasyonu konfirm etmek için önerilen tetkik, diüretikli dinamik renal sintigrafidir. Semptomlar geliştiğinde veya fonksiyonel olarak anlamlı obstrüksiyon mevcut olduğunda, cerrahi onarım endikedir. Cerrahi tedavi, sıklıkla semptomatik olarak prezente olan tip 1 vakalar için tercih edilmektedir. Pre-ve postoperatif dönemde tüm hastalarda statik ve dinamik sintigrafiyi uyguladık ve dinamik sintigrafideki anlamlı değişiklik, obstrüksiyonun giderildiğini doğruladı. Ayrıca,

postoperatif tüm hastalarda BTÜ ile, tedavi başarısını anatomik olarak da konfirm ettik.

Abdominal ultrasonografi ile hidronefroz tanısı konabilir. Ancak üreter bütünlüğünü ve komşu organları da değerlendirmek ve hidronefrozun etyolojisini ortaya koyabilmek için opaklı görüntüleme yöntemine başvurmak, bu anomalinin tanısını koyabilmek için ideal yaklaşımdır. Geçmişte sıklıkla kullanılan retrograd üreteropiyelogram, invaziv bir yöntem olması ve hastalar tarafından toleransının az olması nedeniyle günümüzde neredeyse tamamen bırakılmıştır. Bunun yerine daha hızlı ve doğru tanı koymaya yardımcı bir görüntüleme yöntemi olan BTÜ, sıklıkla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans ürografi (MRÜ) de radyasyon içermeme avantajı ile uygun hastalarda BTÜ'ye bir alternatif olarak kullanılabilir. Önemli ayırıcı tanılar retroperitoneal fibrozis ve üreterlerin lokalizasyonlarını değiştiren retroperitoneal kitlelerdir. Abdominopelvik BT ve MR, ayırıcı tanı ve doğru tanıya gidebilmek için oldukça yardımcıdır.

RÜ tedavisi, anomalinin cerrahi olarak düzeltilmesidir. Amaç, üreterin kesilerek vena kavanın önünde, normal anatomisine uygun biçimde tekrar konumlandırılmasıdır. Bunun için bir double j kılavuzluğunda renal pelvis ve üreter arasında veya üretero-üreteral anastomoz uygulanabilir. İnferior vena kavanın arkasında kalan ve aperistaltik olabilen üreter segmenti eksize edilebilir veya bırakılabilir. Bizim vakalarımızda segmentler bırakıldı. Semptomatik vakalarda cerrahi tedavi uygundur. Minimal hidronefrozu olan ve belirgin semptomu olmayan hastalar takip edilebilir. RÜ onarımı açık, laparoskopik veya robotik yöntemle uygulanabilir. Laparoskopik ve robotik yöntemlerin, kısa hospitalizasyon süresi, erken iyileşme, daha az postoperatif ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar gibi avantajları vardır (15,16). Ancak, önemli olan cerrahın en tecrübeli olduğu teknikle işlemi gerçekleştirmesidir. Bazı gruplar, bu konjenital anomaliyi düzeltmek için laparoskopik

üreteroüreterostomi veya pyeloureterostomi tanımlamıştır. Bu anomalinin laparoskopik onarımında transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlar bildirilmiştir. Transperitoneal üreteroüreterostominin önemli bir dezavantajının daha uzun operasyon süresi olduğu farklı serilerde vurgulanmıştır (17,18), ancak retroperitoneal yöntemle göre intrakorporeal sütürasyonun daha kolay ve daha az zaman aldığı da belirtilmiştir (19). Laparoskopik serilerde bildirilen en kısa operasyon süresi 3.5 saattir (20). Diğer serilerde 3.75 saat ile 9.3 saat arasında değişen süreler bildirilmiştir. Transekte edilen üreterin devamlı sütürasyon ile re-anastomozunun ve double-j stentin intraoperatif yerleştirilmesinin operasyon süresini kısaltacağı vurgulanmıştır (8). Biz vakalarımızda açık cerrahi uyguladık. Ortalama operasyon süremizin literatürde bildirilen sürelerden çok daha kısa olmasının en önemli nedenleri açık cerrahi yöntem ve stentin intraoperatif yerleştirilmesiydi. Preoperatif dönemde stent olan hastalarda da enfektif komplikasyonları önlemek için mutlaka operasyon sırasında yeni stent ile değiştirdik.

Retrokaval segmentin rezeksiyonu tartışmalı bir konudur. Birçok çalışmada bu segment eksize edilmiştir. Ancak segmentin anormal görünüşte, dar ve displastik olmaması

durumunda eksizyonuna gerek duymayan otörler de mevcuttur (8). Biz, farklı olarak bu segmentin proksimal ve distalinden tam kat kesi ile üreteri vena kavanın anterioruna alarak, re-anastomoz uyguladık. Retrokaval segmentin diseksiyonu sırasında vena kavanın lasere olma riski ve üreteroüreteral anastomoz için yeterli uzunlukta üreter segmentinin olması, bu kararda belirleyici olmuştur.

Çalışmamızın retrospektif yapısı ve karşılaştırmalı bir grubun (laparoskopi, robotik, vs.) olmaması kısıtlı yönleridir. Ancak literatürde, nadir görülen bu konjenital anomalinin tedavi sonuçlarının sunulduğu en çok vaka sayılı çalışmalardan birisi olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

RÜ, genellikle üçüncü veya dördüncü dekada neden olduğu semptomlarla tanı konan oldukça nadir görülen ancak önemli bir konjenital anomalidir. Tedavisi, anomalinin cerrahi olarak düzeltilerek semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Tedavi yöntemi olarak cerrahın tecrübesi ve hastanın tercihi belirleyici faktörlerdir.

Çıkar Çatışması: Yok

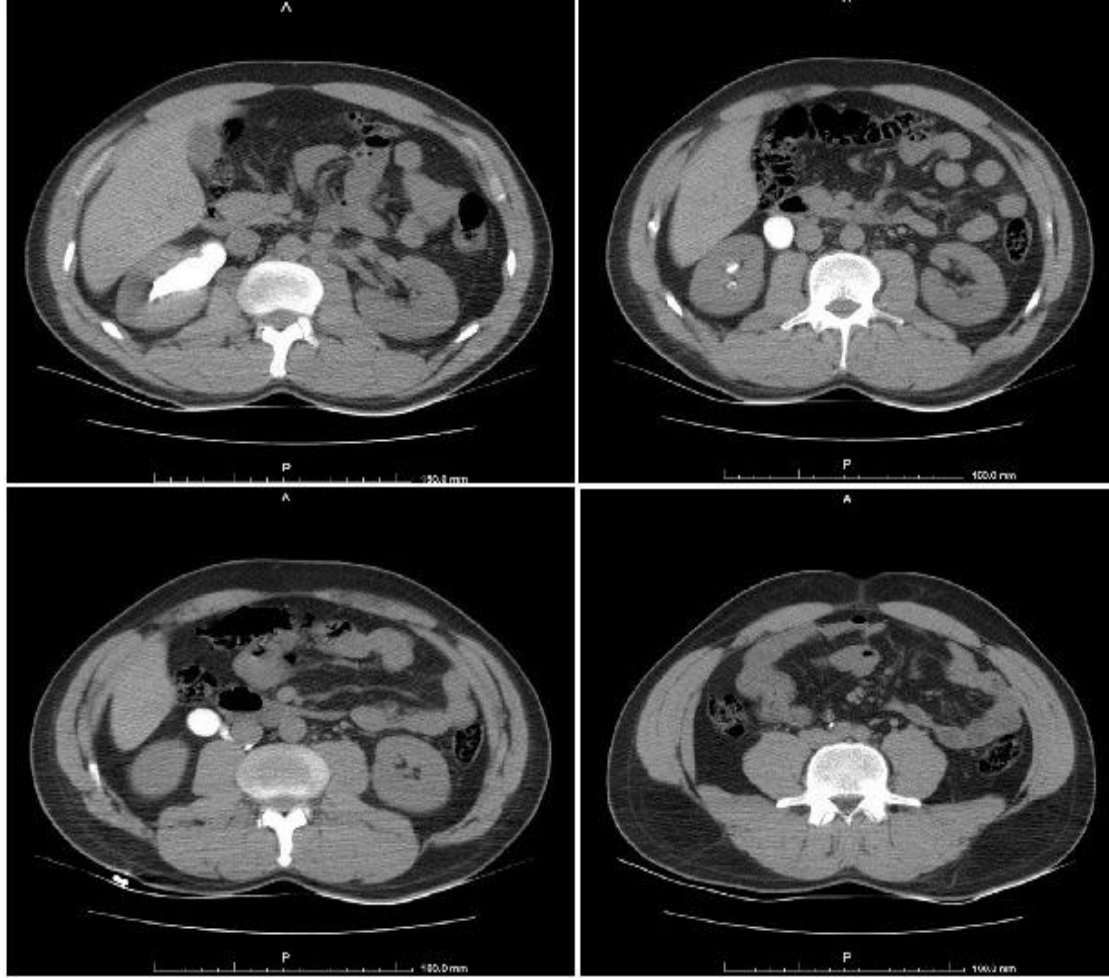
Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve perioperatif veriler

Değişkenler	Değer ¹
Cinsiyet	
Kadın	3 (38)
Erkek	5 (62)
Yaş (Yıl)	36.2 (25-48)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	23.4 (18.2-33.9)
Retrokaval üreter tarafı	
Sağ	8 (100)
Sol	-
Başvuru yakınması	
Yan ağrısı	6 (75)
Piyelonefrit	2 (25)
Preoperatif kreatinin değeri (mg/dL)	1.16 (0.89-1.21)
Preoperatif double-j stent varlığı	
Var	2 (25)
Yok	6 (75)
Operasyon süresi (dk)	64 (58-92)
Hospitalizasyon süresi	2.32 (1-4)
Foley sonda süresi	1.08 (1-3)
Double-j stent süresi (gün)	29.8 (28-34.6)
Perioperatif komplikasyonlar	
Hemoraji (>200 ml kan kaybı)	-
İleus	-
Enfeksiyon	2 (25)
Uzamış idrar drenajı	-

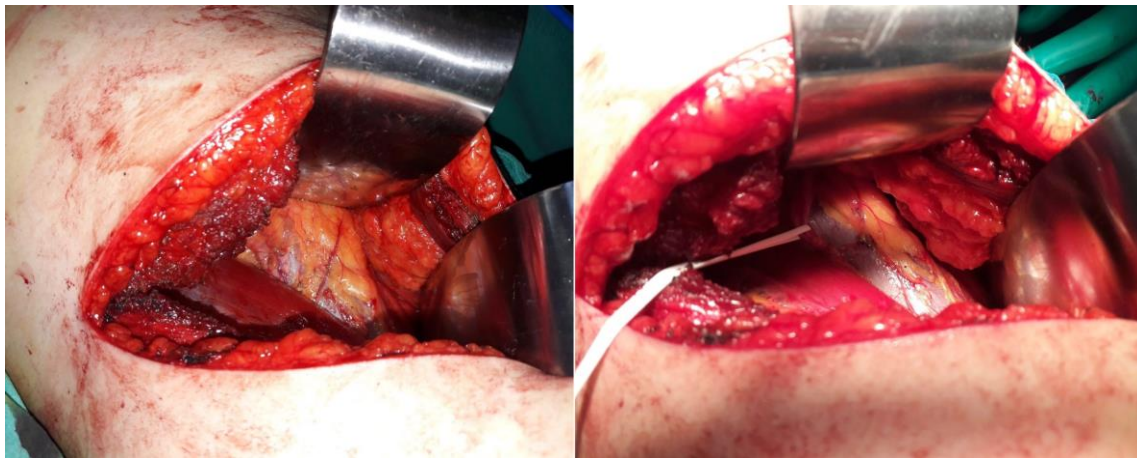
¹ Değerler sayı (yüzde) veya ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir**Tablo 2.** Hastalara preoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan görüntüleme yöntemleri ve karşılaştırılması

Görüntüleme yöntemi	Preoperatif uygulama		Postoperatif uygulama		P değeri ¹
	Uygulama sayısı	Değer ²	Uygulama sayısı	Değer ²	
Üriner sistem USG ³	8	-	-	-	-
BTÜ ⁴	5	-	8	-	-
^{99m} Tc-DMSA ⁵ kortikal sintigrafi	8	41 (32-49)	8	48 (34-54)	0.741
^{99m} Tc-DTPA ⁶ diüretikli dinamik sintigrafi	8	25.7 (22.1-30.9)	8	14.4 (10.2-17.3)	0.016

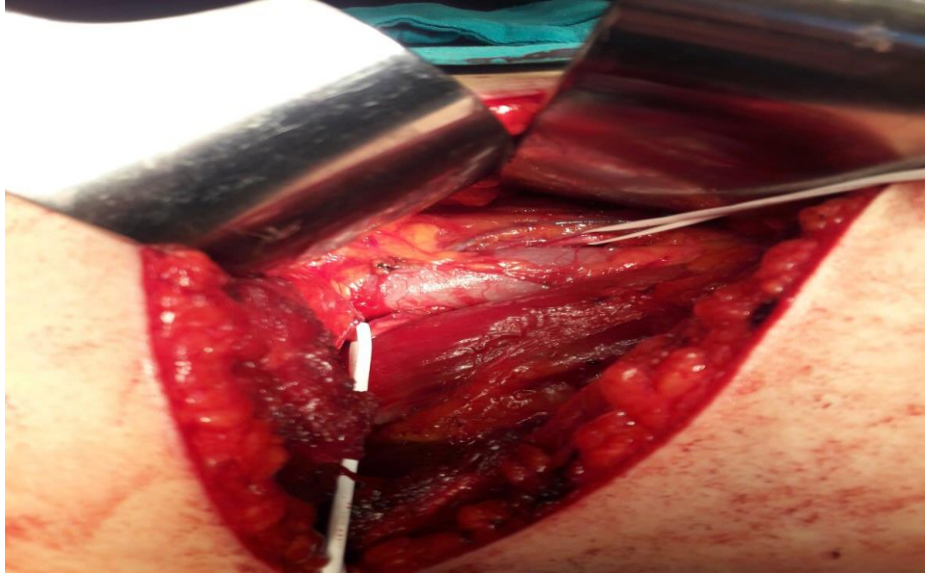
¹ İstatistiksel anlamlı p değerleri bold ve italik verilmiştir² ^{99m}Tc-DMSA kortikal sintigrafi için diferansiyel fonksiyonlar, ^{99m}Tc-DTPA diüretikli dinamik renal sintigrafi için T½ değeri (dk) baz alınmıştır³ Ultrasonografi⁴ Bilgisayarlı tomografi-ürografi⁵ Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit⁶ Teknesyum-99m dietilentriaminepentaasetik asit



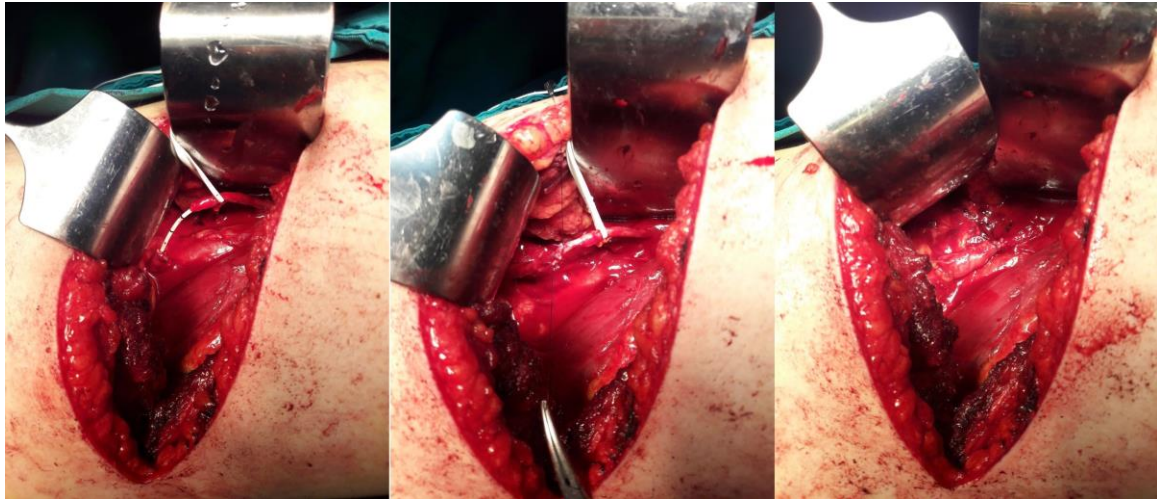
Şekil 1. Sağ retrokaval üreter anomalisinin bilgisayarlı tomografi-ürografi görüntüleri



Şekil 2. Sağ düşük lombotomi kesi sonrasında dilate proksimal üreterin askıya alınması



Şekil 3. Üreterin inferior vena kavanın proksimal ve distalinden askıya alınması



Şekil 4. Üreterin içerisinde double j görüntüsü ve 4-0 vicryl suture ile çepeçevre, gerilimsiz üreteroüreteral anastomoz

REFERANSLAR

1. Harrill HC. Retrocaval Ureter: Report or a Case with Operative Correction of the Defect. *The Journal of Urology* 1940;44:450-457.
2. Heslin JE, Mamonas C. Retrocaval ureter: report of four cases and review of literature. *J Urol* 1951;65:212-222.
3. Peters C, Schluskel R, Mendelson C. Preureteral Vena Cava. *Campbell-Walsh Urology*, El-Sevier Saunders, Philadelphia 2012:3263-3265.
4. Schluskel R, Retik A. Preureteral Vena Cava. *Campbell-Walsh Urology* 9th ed Elsevier Saunders 2007:3418-3420.
5. Lesma A, Bocciardi A, Rigatti P. Circumcaval ureter: embryology. *European urology supplements* 2006;5:444-448.
6. Chuang VP, Mena CE, Hoskins PA. Congenital anomalies of the inferior vena cava. Review of embryogenesis and presentation of a simplified classification. *The British journal of radiology* 1974;47:206-213.
7. Anderson JK. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenal, kidneys, and ureters. *Campbell-Walsh Urology* ninth edition 2007:25-28.
8. Simforoosh N, Nouri-Mahdavi K, Tabibi A. Laparoscopic pyelopyelostomy for retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment: first report of 6 cases. *J Urol* 2006;175:2166-2169; discussion 2169.
9. Olson RO, Austen Jr G. Postcaval Ureter: Report and Discussion of a Case with Successful Surgical Repair. *N Engl J Med* 1950;242:963-968.
10. Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, Freitas MA, Accioly PM. Left retrocaval ureter associated with inferior vena caval duplication. *The Journal of urology* 1999;162:1373-1374.
11. Sener RN. Nonobstructive right circumcaval ureter associated with double inferior vena cava. *Urology* 1993;41:356-360.
12. Chou CT, Yang AD, Hong YC, Wu HK. Bilateral retrocaval ureters with IVC duplication. *Abdom Imaging* 2006;31:596-597.
13. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan E. Pathophysiology of urinary tract obstruction. *Smith's textbook of endourology*, Wiley-Blackwell, West Sussex (United Kingdom), 2012, pp. 95-119.
14. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;20:173-177.
15. Bhandarkar D, Lalmalani J, Shivde S. Laparoscopic ureterolysis and reconstruction of a retrocaval ureter. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2003;17:1851-1852.
16. Tobias-Machado M, Lasmar MT, Wroclawski ER. Retroperitoneoscopic surgery with extracorporeal uretero-ureteral anastomosis for treating retrocaval ureter. *International braz j urol* 2005;31:147-150.
17. Polascik TJ, Chen RN. Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter. *J Urol* 1998;160:121-122.
18. Salomon L, Hoznek A, Balian C, Gasman D, Chopin DK, Abbou CC. Retroperitoneal laparoscopy of a retrocaval ureter. *Bju Int* 1999;84:181-182.
19. Ramalingam M, Selvarajan K. Laparoscopic transperitoneal repair of retrocaval ureter: report of two cases. *J Endourol* 2003;17:85-87.
20. Gupta NP, Hemal AK, Singh I, Khaitan A. Retroperitoneoscopic ureterolysis and reconstruction of retrocaval ureter. *J Endourol* 2001;15:291-293.

Management of suspected cases of soft tissue sarcoma, bone invasion: 16 Case Study

Kemik invazyon şüphesi olan yumuşak doku sarkomu olgularına yaklaşım: 16 vaka analizi

Güray Toğral¹, Bedii Şafak Gürgör¹

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 25.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.09226

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada amaç operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile kemik invazyonu şüphesi olan yumuşak doku sarkomu (YDS) olgularının cerrahi tedavilerinin nasıl planlanması gerektiği ve klinik sonuçlara etkinliğinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemizde 2005-2015 yılları arasında ameliyat ettiğimiz 96 YDS olgusu retrospektif olarak incelendi. Radyolojik görüntülemeler sonrası kemik invazyonu şüphesiyle, 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 56(18-81) idi. Bu olgulardan; 8 tanesi proksimal femur, 5 tanesi distal femur, 2 tanesi proksimal humerus ve 1 tanesi proksimal tibia yerleşimli idi. Ortalama takip süresi 22 ay(7-90) dı.

BULGULAR: Histoloji 7 hastada pleomorfik sarkom, 4 hastada liposarkom, 3 hastada sinovyal sarkom, 1 er hastada alveolar soft sarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü idi. Proksimal femur yerleşimli 8 olgudan 6'sına, 5 distal femur yerleşimli olgudan 4'üne, proksimal humerus ve tibia yerleşimli 3 hastaya kemik doku ile birlikte geniş tümör rezeksiyonu ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapıldı. Bu hastalardan ameliyat sonrası patoloji kayıtlarında 3 hastada tümörün kemik doku ile devamlılığının olduğu görüldü. Ortalama yaşam süresi 25(7-82) ay dı. Hastaların MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorları proksimal femurda 90% (88%-94%), distal femurda 82% (70%-94%), proksimal humerusta 72 % (65%-76%) ve proksimal tibia için % 45 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ameliyat öncesi görüntüleme tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan YDS olgularının cerrahi tedavisinde tümör kemik doku üzerinde serbest ve periosttan sıyrılabiliriyorsa, bitişik kemik doku korunarak tümör geniş olarak eksize edilmelidir. Fakat belirgin kemik dokuda destrüksiyon yapan, medullar tutulumu olan, sert-fikse ve kemiğin yarından fazlasını çevrelemiş olgularda ise tümör kemik doku ile birlikte çıkarılmalı ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yumuşak doku sarkomu, kemik invazyon, endoprotez

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to analyze the clinical observation and surgical results of the patients having bone invasion suspected with imaging methods invasion with preoperatively having soft tissue sarcomas.

METHODS: We evaluated the retrospective results of 96 STS (soft tissue sarcoma) patients surgically treated between 2005-2015. 16 of these cases were suspected to have bone invasion radiologically. The mean age was 56(18-81). 8 cases were located in proximal femur, 5 were in distal femur, 2 in proximal humerus and one in proximal tibia. These patients were surgically treated with wide resection and reconstruction with endoprosthesis. Mean follow up was 22 months(7-90).

RESULTS: The histological types were: pleomorphic sarcoma in 7, liposarcoma(LS) in 4, synovial sarcoma(SS) in 3 and alveolar soft part sarcoma(ASPS) and malign peripheric nerve tumor(MPNT)in 1 patients. We recorded bone invasion in 6 of 8 proximal femur, 4 in 5 distal femur and 3 proximal humerus and 3 tibia located cases. Wound problems and infection were recorded in 3 and hip dislocation was recorded in one patient. MSTS scores were 90%(88%-94%) for proximal femur, 82%(70%-94%) for distal femur, 72%(65%-76%) for proximal humerus and 45% for proximal tibia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a conclusion; periost invasion should be examined in patients with the diagnosis of softtissue sarcoma shaving bone medullar invasion with direct roentgenograms and MRI and if no periost invasion is detected, the tumor should be wriggled from the periost and the extremity should be salvaged.

Keywords: soft tissue sarcomas, bone invasion, endoprosthesis

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) vücutta kas, kemik, yağ doku gibi çeşitli bölgelerden köken alan, daha sıklıkla ekstremiteler, baş, boyun ve retroperitonyumda yerleşim gösteren nadir tümörlerdir (1). En sık ağrısız yumuşak doku şişliği şeklinde semptom gösterirler. Derin yerleşim göstermeleri nedeni ile de, çoğunlukla geç klinik belirti verirler. Kitle fark edildikten sonra görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmeye çalışılır. Direkt grafi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu yöntemlerden bazılarıdır. Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavinin planlanmasında MRG kesitlerinde tümörün lokal uzanımlarının özellikle damar sinir yapıları ve kemik dokulara yakınlığının dikkatli incelenmesi önemlidir (1,2). Tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır.

Yumuşak doku sarkomlarının temel tedavisi adjuvan radyoterapi (RT) ile birlikte öncelikle tümörün geniş bir şekilde çıkarıldığı ekstremitte koruyucu cerrahidir. Uygulanacak bu tedavi yöntemi tümör nüksünü de engellemektedir (3-5). Tümörün cerrahi sınırları negatifleştirecek bir şekilde çıkarmak için cerrah, iyi bir ameliyat öncesi planlama yapmalıdır. Çünkü tümörün nüks etmesi, yetersiz cerrahi girişim ile çok yakından ilişkilidir (6). Çoğunlukla tümörün yumuşak doku cerrahi sınırı fasya, kas ya da yağ doku ile sınırlıdır. Bu durumda geniş marjinli bir cerrahi tedavi yapmak olasılığı azalmaktadır. Bazı vakalarda tümör direkt kemik yüzeye temas edebilmekte ve hatta invazyon gösterebilmektedir (7).

Damar sinir yapıları korunarak, yumuşak doku sarkomu ile birlikte tutulan kemik segment çıkartılarak, cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Oluşan boşluklar ise genellikle endoprotezler ile doldurulmaktadır (8). Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavinin başarılamadığı durumlarda amputasyon alternatif bir tedavi olmakla birlikte, bu da kişide oldukça yüksek bir morbidite yaratmaktadır.

Bu çalışmada amaç görüntüleme yöntemleri ile operasyon öncesi kemik invazyonu şüphesi olan YDS olgularının değerlendirilerek cerrahi planlamada nelere dikkat edilmesi, nasıl bir operasyon hazırlığı

yapılması gerektiğinin belirtilerek, klinik gözlem ve olgu örneklerimizle bunun tedavi sonuçlarına etkilerinin tartışılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Hastanemizde 2005-2015 yılları arasında ameliyat ettiğimiz 96 yumuşak doku sarkomu olgusu retrospektif olarak hastane kayıtlarından incelendi. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle 16 vakada kemik invazyonu şüphesi tespit edildi. Olgular kalça, diz ve omuz çevresi yerleşimli idi. 10 hasta erkek (% 63) 6 hasta kadındı (% 37). Ortalama yaş 56(18-81) idi. Hastaların hepsinde direkt grafi ve MRG tetkikleri yardımı ile yumuşak doku sarkomunun boyutu, kemiği çevreleme miktarı, ekleme uzanım, kemiğe invazyon ve medullada kontrast tutulum durumu değerlendirildi. YDS' nın longitudinal uzunluğu ortalama 14.5 cm (10.5-23) idi. American Joint Committee on Cancer (AJCC) (9) evreleme sistemine göre 4 hasta da tümör stage IIa, 9 hasta da stage III, 3 hasta da ise stage IV yani uzak metastaz mevcuttu. Sinovyal sarkomlu üç ve malign periferik sinir kılıfı tümörlü bir hasta ameliyat öncesi kemoterapi (KT) alırken liposarkom hastaları hariç 11 hasta ameliyat sonrası KT aldı. Klinik uygulamamız gereği hastaların tamamı ameliyat sonrası RT almaktadır. Multidisipliner bir yaklaşımla medikal onkoloji ve RT kliniklerinin de görüşü alınarak ameliyata karar verilmiştir.

Cerrahi Teknik

Operasyon sırasında kemik invazyonu şüphesi olması ve tümörün kemiği yarıdan fazla çevrelemesi nedeniyle, proksimal femur yerleşimli 8 hastamızdan 6 tanesine, distal femur yerleşimli 5 hastamızdan 4'üne, proksimal humerus ve tibia yerleşimli 3 hastamıza tümör rezeksiyonu ve çimentolu tümör rezeksiyon protezi ile rekonstrüksiyon uyguladık. Proksimal femur yerleşimli 2, distal femur yerleşimli 1 hastada ise operasyon sırasında tümörün kemik periostundan rahatça sıyrılabilirdiği ve invazyon şüphesinin olmadığı görülerek geniş rezeksiyon uygulandı.

Pleomorfik sarkomlu bir hastamızda operasyon sırasında femoral arterin tümörün içinde olması nedeniyle damar eksize edilerek, prostetik vasküler greft ile rekonstrüksiyon yapıldı. Bir liposarkomlu hastamızda ise operasyon sırasında femoral sinirin tümörün içinde olması nedeniyle sinir eksizyonu yapılmak zorunda kalındı. Diğer vakalarda ise tümör damar sinir paketinden kolaylıkla sıyrıldı. Gluteus medius trokanter majöre yeniden tespit edildi. Proksimal tibia rezeksiyon protezi uygulanan hastaya medial gastroknemius kas flebi çevrildi.

Postoperatif takip

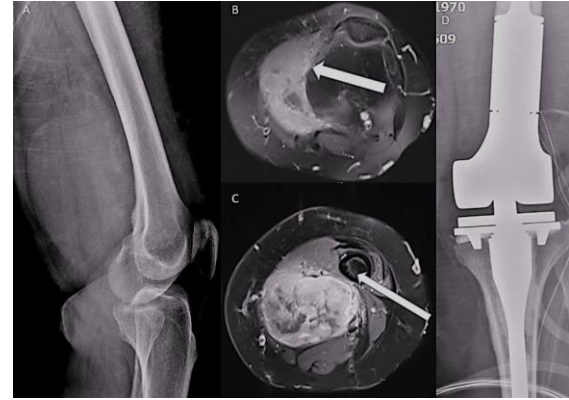
Proksimal femur rezeksiyon protezi yapılan hastalara 3 hafta yatak istirahati uygulandı. Kalçaların adduksiyona almaları engellendi. Yatakta kuadriseps kas güçlendirme egzersizlerine hemen başlandı. 3. hafta sonunda hastalar öncelikle yürüteç ile destekli olarak mobilize edildi. Hastalara 3 hafta süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxaparin 4000 iü/gün) tedavisi başlandı. Sonrasında aspirin ile tedaviye devam edildi. Distal femur tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalara yine ameliyat sonrası 1. gün yatakta kuadriseps egzersizlerine başlanırken 1 hafta sonra hastalar mobilize edildi. Proksimal tibia tümör rezeksiyon protezi yapılan hasta ameliyat sonrası 1. hafta mobilize edildi. Hastaya menteşeli dizlik takılarak ilk etapta 30 derece fleksiyona izin verildi. Haftalık diz fleksiyon dereceleri tedricen artırıldı. Proksimal humerus rezeksiyon protezi yaptığımız hastalara ameliyat sonrası 3. gün pasif omuz egzersizlerine başlanırken omuz tam hareketlerine 4. hafta sonunda izin verildi. Periyodik takipler direkt grafi ve bilgisayarlı akciğer tomografisi ile en az 2 yıl 3 ayda bir aralıklar ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

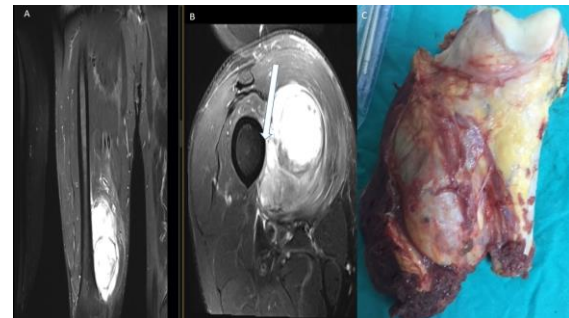
Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik ortalama $\pm$ standart sapma, sıklık, yüzde ve Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) fonksiyonel oranlama sistemi (10) ekstremitte fonksiyonlarının geri dönüşümünün değerlendirilmesin de kullanıldı.

BULGULAR

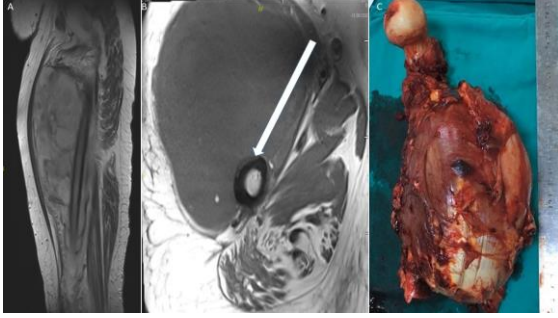
Histolojik tanımlar sırasıyla 7 hastada Pleomorfik sarkom (% 43) (PS) (Resim 1), 4 hastada liposarkom (%25) (LS), 3 hastada sinovyal sarkom (% 18) (SS) (Resim 2), 1'er hastada alveolar soft sarkom (%7) (ASS) ve malign periferik sinir kılıfı tümörü (%7) (MPSKT) idi. Kemik tutulumu şüphesi olan hastalarımızdan; 8 tanesi proksimal femur (Resim 3), 5 tanesi distal femur, 2 tanesi proksimal humerus ve 1 tanesi proksimal tibia yerleşimli idi. Tüm hastaların ameliyat sonrası patoloji raporları incelendiğinde 3 hastada (2 hasta pleomorfik sarkom, 1 hasta sinovyal sarkom) kemik doku ile devamlılık olduğu görüldü.



Resim 1. Femur distal pleomorfik sarkom olgusu (A) Lateral direkt grafi. (B) Aksiyel MRG. Beyaz ok kitlenin kemik korteks ile olan ilişkisini göstermektedir. (C) Aksiyel MRG. Beyaz ok meduller dansite değişikliğini göstermektedir. (D) Ameliyat sonrası AP direkt grafi



Resim 2. Femur distal liposarkom olgusu (A) Koronal MRG'sü (B) Aksiyel MRG'sü Beyaz ok tümörün kemik dokuya bitişik olduğunu göstermektedir (C) Kitlenin kemik doku ile birlikte çıkarılmış ameliyat sırasındaki görüntüsü



Resim 3. Femur proksimal pleomorfik sarkom olgusu (A) Olgunun koronal MRG'sü. (B) Aksiyel MRG'sü. Beyaz ok kitlenin kemik korteks invazyonunu göstermektedir (C) Ameliyat sırasında kitlenin kemik doku ile çıkartılmış görünümü.

Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlar

2 hasta da 8 ve 12. ayda lokal nüks görüldü. Bunlar yüksek dereceli Pleomorfik sarkom (distal femur ve proksimal tibia) hastaları idi. Her iki hastaya yapılan incelemelerde damar sinir tutulumu olması nedeniyle amputasyon önerildi. Hastalar kabul etmedi. Takiplerde hastalar akciğer metastazına bağlı komplikasyonlardan dolayı kaybedildi. Ortalama takip süresi 22 ay (7-90) dı. Hastaların ortalama yaşam süresi 25 (7-82) ay olarak hesaplandı. Hastaların MSTS skorları proksimal femur için 90% (88%-94%), distal femur için 82% (70%-94%), proksimal humerus için 72 % (65%-76%) ve proksimal tibia için % 45 idi.

Komplikasyonlar

3 hastaya yara yeri problemi ve enfeksiyon şüphesi nedeniyle debritleme uygulandı. Ameliyat sonrası antibiyotik tedavisine devam edildi. Hastalar sorunsuz iyileşti. Yine endoprotez yapılan 1 hastada ameliyat sonrası 1. ayda kalça protezi çıkığı gelişti. Çıkık kapalı olarak redükte edilerek hasta 3 hafta ilgili ekstremiteye AFO (Ayak Foot Ortez) takılarak istirahat alındı.

TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomları belirli bir boyuta geldikten sonra sıklıkla ekstrakompartmantal bir hal alırlar. Tümör etrafında bulunan derin fascia, kıkırdak ve kemik periosteum sıklıkla tümörün yayılmasına engelleyici bir bariyer oluşturan yapılardır. YDS' ları yakın planda olan kemik doku, damar ve sinir yapılarına

invazyon gösterebilirler (11). MRG yumuşak doku tümörlerinin ekstremitte koruyucu cerrahi tedavisinin planlanmasında, özellikle tümörün çevre kemik doku, damar ve sinir yapıları ile ilişkisini göstermesi bakımından son derece önemli bir tetkiktir. Yumuşak doku sarkomlarının kemik doku ile ilişkisi birkaç şekilde olabilmektedir. İlki tümör kemik dokuya bitişiktir ve genellikle bunun anlamı tümör ile kemik arasında doku kalmamıştır. Kemik dokuya invazyon durumuna MRG ile karar verilir. İkincisinde tümör genellikle kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmıştır. Üçüncüsün de ise tümör kemik korteks te destrüksiyon yapmıştır. Bunun anlamı medüller kavitede sinyal değişiklikleri mevcut ya da medüller kaviteye tümör penetre olmuştur. Klinik çalışmalara bakıldığında yumuşak doku sarkomlarının kemik invazyon sıklığı % 5-10 dur ve sağkalım için kötü bir prognostik faktördür (11,12).

Genellikle ilk durumda tümörün kemikten subperiostal sıyrılmasının, yeterli negatif cerrahi sınır sağladığına ve periostun tümör büyümesi için engelleyici bir bariyer olduğuna inanılır. Fakat 2. ve 3. durumlarda tedavi şekli cerrahlar için bir problem oluşturabilmektedir. Özellikle eklem çevresi yerleşimli olgularda tümör kas, tendon ve damar sinir yapılarına çok yakın veya fiks durumda olabilmektedir. Bu nedenle ekleme yakın yerleşimli tümörlerde anatomik yapılardan dolayı geniş bir cerrahi rezeksiyon yapmak güç olabilmektedir. Bu tümörlerde ekstremitte koruyucu cerrahi yapmak için ön koşul, cerrahi sınır negatifliğini sağlamak ve bu şekilde lokal nüks olasılığını azaltmaktır. YDS'da ameliyat öncesi RT ve KT verilmesinin tedavide etkinliğini tam olarak gösteren net çalışmalar yoktur (13,14). Cerrahi prosedürün ve uygulanacak cerrahi rekonstrüksiyon tipi, damar sinir oluşumlarının korunabilmesi son derece önemlidir.

Çalışmamızda diz, kalça ve humerus çevresi yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan 16 hastanın çevre dokular ve kemik yapı ile olan ilişkisi ameliyat öncesi çekilen direkt grafi ve MRG ile değerlendirildi. Tümörlerin tamamı 10 cm' nin üzerinde kemik kortekse dayanmış veya invazyon şüphesi mevcut ve damar sinir yapılarına çok yakındı. Kemik doku invazyonu şüphesi olan ve kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmış hastalar da

yumuşak doku tümörü kemik doku ile birlikte çıkartılıp, endoprotez ile rekonstrüksiyon yapıldı. Hastalardan ameliyat sonrası patolojilerinde 3'ünde kemik doku ile devamlılığın olduğu görüldü.

Kalça protezi yapılan ameliyatlar da eklem kapsülü mümkün olduğu kadar korunarak protez sonrası kapsül yeniden dikilmelidir. Donatı ve arkadaşları (15) 27 proksimal femur yerleşimli kemik tümörü olgusunda prostetik allogreft kullanmış fakat bu vakalardan 17 tanesinde trokanter majörde kırık meydana geldiğini bildirmişlerdir. Biz de allogreft kullanılan vakalarda karşılaşılan bu sorunlardan dolayı gluteus mediusu az bir kemik doku ile birlikte bırakarak endoproteze yeniden tespit ettik. Bu şekilde abdüktör mekanizmayı koruyarak, maksimum abduksiyon elde etmeye ve kalça çıkığı riskini en aza indirmeye çalıştık.

Malign karakterli de olsa, iyi diferansiye LP vakaların da tümörün kemikten sıyrılması yeterli olmakla birlikte SS, PS, MPSKT gibi daha agresif tümörlerde tümör kemik çevresini sarması durumunda, tümör bitişindeki komşu kemik doku ile birlikte eksize edilmelidir. Çünkü bu tümörler, yüksek dereceli ve biyolojik olarak diğer tümörlerden daha agresif seyirli oldukları için büyük olasılıkla, kortikal kemik veya medüller invazyon yapma olasılıkları yüksektir (14,16).

Ferguson ve arkadaşları ise 874 vakalık YDS serilerinde 48 vakada kemik invazyonu saptamışlar ve bu tümörlerin genellikle büyük çaplı, derin yerleşimli ve sıklıkla uzak metastaz ile birlikte olduklarını belirtmişlerdir (11). Panicek ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada MRG de kemik invazyonu işaret eden bulguların, lokal veya sistemik nüks ile ilişkisinin olmadığını fakat bu hastalarda yaşam beklentisinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (1). Gerrand ve arkadaşları bu hastalarda pozitif cerrahi sınırın nüks için bir risk faktörü olduğunu ifade etmekle birlikte, negatif cerrahi sınırla tedavi edilen hastalarda ki lokal nüks olasılığının, damar sinir veya kemik yakınlığı nedeniyle sıyrılarak çıkarılan ve planlı pozitif denilen olgulardaki nüks olasılığına yakın olduğunu belirtmiştir (17). Biz tümör kemik üzerinde hareketli ve kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmamış ise subperiostal olarak diseke etmekteyiz. Klinik olarak ta bu vakalarda

periosteal tabakanın intakt olduğunu ve kemikten kolaylıkla sıyrıldığını gördük.

Yumuşak doku sarkomlarında tümörün büyüklüğü, derinliği ve histopatolojik greydi metastatik durumu ve sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerdir. Kemikte invazyon varlığı, toplam yaşam süresini azaltan bağımsız bir faktör olduğu Cox çalışmalarında gösterilmiştir. Fakat kemik invazyonu olan hastalarda prognoz daha kötü olacağı da bir gerçektir (11).

Sonuç olarak ameliyat öncesi direkt grafi ve MRG tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan, YDS'lu hastaların tedavisinin planlanmasında operasyon sırasında tümör rezeksiyon protezi hazır bulundurulmalıdır. Tümöral doku, çevre dokular ve damar sinir yapılarından geniş bir şekilde diseke edilerek kemik periosta kadar sıyrılmalıdır. YDS'u kemik üzerinde mobil rahat hareket ettirilebiliyor ise, tümör periosttan sıyrılarak ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmaya çalışılmalıdır. MRG tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan ve tümörün kemik etrafını yarıdan fazla sardığı sert-fikse olgularda ise tümör kemik doku ile birlikte rezeke edilmeli ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Kemik invazyonu sağkalım açısından kötü bir prognostik faktördür.

REFERANSLAR

1. Panicek DM, Go SD, Healey JH, Leung DH, Brennan MF, Lewis JJ. Soft-tissue sarcoma involving bone or neuro vascular structures: MR imaging prognostic factors. Radiology. 1997;205:871-75
2. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1997;202: 237-46.
3. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27: 1091-1099.
4. Williard WC, Collin C, Casper ES, Hajdu SI, Brennan MF. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. Surg Gynecol Obstet. 1992;175:389-96.
5. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg. 1992;215:269-75.
6. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. J Bone Joint Surg Am. 1989;71: 370-75.

7. Davidson T, Cooke J, Parsons C, Westbury G. Pre-operative assessment of soft tissue sarcomas by computed tomography. *Br J Surg*. 1987;74: 474-78.
8. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20: 4344-52
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, editors. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002: 221-6.
10. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedure safter surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241-6
11. Ferguson PC, Griffin AM, O'Sullivan B, et al. Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma: impact on disease out comes. *Cancer* 2006;106:2692-700
12. Sawamura C, Springfield DS, Marcus KJ, Perez-Atayde AR, Gebhardt MC. Factors predicting local recurrence, metastasis, and survival in pediatric soft tissue sarcoma in extremities. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468: 3019-27
13. Blay J-Y, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *The Oncologist* 2009; 14: 1013-20
14. Reynoso D, Subbiah V, Trent JC, et al. Neoadjuvant treatment of soft-tissue sarcoma: a multimodality approach. *J Surg Oncol* 2010;101:327-33
15. Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Mercuri M. Proximal femur reconstruction by an allograft prosthesis composite. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 394:192-200
16. Stucky C-CH, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nevre sheath tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19: 878-85
17. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive magrin safter resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83: 1149-55.

How does total laryngectomy affect taste and smell senses

Total Larenjektominin Tat ve Koku Duyuları Üzerine Etkisi

Tuncay Tunçcan, Elif Akyol Sen, Sema Zer Toros, Ayça Ant, Arzubetül Duran

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Kliniği Ankara, Türkiye

²Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Kliniği İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.04880

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Total Larenjektominin tat ve koku duyuları üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tat ve Koku duyularının değerlendirilmesi amaçlı kullandığımız testler, kolay uygulanabilir ve noninvaziv testlerdir. Koku duyusunun değerlendirilmesi CCCRC koku identifikasyon ve n-butanol eşik testi ile üç farklı konsantrasyonda (düşük, orta, yüksek) uygulanarak değerlendirildi. Tat testi 4 ana solüsyon (tatlı, acı, ekşi, tuzlu) ile değerlendirildi. Tat ve koku değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: Total larenjektomili hastalarda koku testleri ile anosmi ve şiddetli hiposmi tespit edildi. Bu 10 bulgular bize total larenjektomide koku duyusu bozukluğu meydana geldiğini gösterdi. Tat testlerinde solüsyon yoğunluğu ve tada göre farklı sonuçlar görüldü, hastalar ekşi tadı tatlı, acı ve tuzludan daha iyi algıladı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Total larenjektomi tat ve koku duyularında azalmaya neden olabildiği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Total larenjektomi, tat duyusu, koku duyusu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Evaluation of taste and smell senses alteration in total laryngectomy

MATERIAL and METHODS: The materials which were used for evaluation of taste and smell senses were easily provided and the tests were non-invasive. The smell sense was evaluated by using CCCRC smell identification test and n-butanol threshold test where taste sense was evaluated by using 3 different concentrations (low-medium-high) of four main taste (sweet, bitter, sour and salty) solutions. Results of taste and smell evaluation tests were statistically analyzed.

RESULTS: Anosmia and severe hyposmia were evaluated in smell sense tests of total laryngectomy received patients. This finding shows the disfunction of smell sense in total laryngectomy. Different results of taste sense tests were found according to the kind and concentration of solutions; patients sensed sour solutions better than sweet, bitter and salty solutions.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Total laryngectomy can causes decrease in olfactory functions and taste functions

Keywords: Total laryngectomy, taste sense, smell sense

INTRODUCTION

Total laryngectomy was the preferred procedure for advanced stage larynx cancers for years. However, the indications of this procedure is limited in present and less preferred. The upper respiratory tract is out of order after laryngectomy. Nasal mucosa is disassociated to breathed air because of

tracheostomy and there is failure in mucosiliar activity on mucosal surface of the nose. Taste, smell and swallow disfunctions occur after total laryngectomy (1,2,3).

Smelling is sensed by trigeminal, glossopharyngeal and vagal nerves however nervus olfactorius is the leading one. Nervus olfactorius is stimulated when molecules related to smelling reaches to olfactorial

region. Although molecules reaches to the olfactorial region by diffusion as well, special air flow called orthonasal air flow has the main role. Half of physiological air flow passes by medial meatus where 35% of it passes by inferior meatus and 15% by olfactorial region (4,5). Nasal mucosal status affects the function of nervus olfactorius as well. Optimum smelling is possible in presence of medium congested, moistured and red nasal mucosa. Nevertheless, it is known that physiological congestion-decongestion cycle (nasal cycle) of the mucosa does not affect efficiency of smelling (6).

As it is difficult to differentiate mix tastes, different concentrations of 4 main tastes are used in evaluation. The typical elements used in different concentrations are *NaCl* (*Sodium Chloride*), sucrose, citric acid and *quinine hydrochloride* or *quinine sulphate*. Solutions are prepared by using these elements in different concentrations in order to test the taste sense on patients. It seems to be a good technique to measure sensation threshold as the clinician needs to distinguish the minimum concentration of only one element (7)

Although it is known that physiology of the nasal mucosa changes when the nose loses its air way function after laryngectomy, there are not enough studies in literature about the changes in taste sense after this surgical procedure (8, 9). The purpose of the present study is to evaluate taste and smell sensations of total laryngectomy received patients.

MATERIAL and METHODS

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. Twenty patients who were operated because of larynx cancer between the years 2002-2012 in Department of Ear-Nose-Throat and Head-Neck Surgery of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital are evaluated. All the patients received total laryngectomy and bilateral lateral level 2,3,4 neck dissection. In order to evaluate smell and taste functions clearly, patients who have spent more than 1 year over total laryngectomy have been included in the study. Patients who had primary or metastatic tumours of oral base and

oral cavity, anatomic disorders which caused nasal obstruction, allergic symptoms, central nervous system deficit and the ones who received surgery related to taste and smell before were excluded.

All the patients were male and none received adjuvant chemotherapy, or radiotherapy however there were There were no nasopharyngeal disorder at the endoscopic examination of the patients. All the patients gave up smoking before surgery.

History, physical and endoscopic examination as well as radiological imagings were used in recognizing the disorders which might affect taste and smell functions adversely and 20 patients were reached suitable for study.

Evaluation of smell sensation: First of all, smell sensation threshold is ascertained by using n-butanol, then CCCRC test was used to determine smell sensation.

N-Butanol was prepared in 7 different concentrations. 4% n-butanol was the most concentrated solution and next concentrations were prepared by adding distilled water by 1/3 ratio into the one more concentrated solution. Patients began to smell the most diluted n-butanol solution at first and then the others respectively. The threshold concentration was the one that the patient distinguished it from water.

Seven different concentrations of n-butanol and vicks were used to perform CCCRC test. The ability to sense Vicks indicates intact trigeminal nerve function. Possible scores ranged from 0 to 7 items correctly identified. Scores for both nostrils were averaged to arrive at the final score. Scores for the butanol threshold test and identification tests were subsequently averaged to arrive at a composite score for orthonasal olfactory ability. According to CCCRC test, scores were grouped by category as 0-1.75 score revealed anosmia; 2.00-3.75 score revealed severe hyposmia; 4.00-4.75 score revealed moderate hyposmia and 5.00-5.75 score revealed mild hyposmia. The score 6.00-7.00 showed normosmia.

Evaluation of taste sensation: Four different solutions were used in 3 different concentrations in order to determine taste

sensation. For evaluation of taste sensation; Citric acid was used for determining sour taste and diluted by distilled water in 0.01, 0.05 ve 0.25 g/ml concentrations; quinine hydrochloride was used to determine bitter taste and diluted by distilled water in 0.0001, 0.0005 ve 0.0025 g/ml concentrations; sucrose was used to determine sweet taste and diluted by distilled water in 0.01, 0.05, 0.25 g/ml concentrations and sodium chloride was diluted by distilled water in 0.005, 0.025 ve 0.125 g/ml concentrations to determine salty taste. Patients did not drink or eat anything except water at least one hour and cotton sticks imbued with every concentrated solution applied 3 seconds over the tongue.

All analyses were performed by using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA). Descriptive statistics were used to calculate frequencies and percentages for all variables involved. Categorical values were determined using the Fisher's exact test and Yates Continuity Correction test. A p value less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Patients' age ranged between 48-80 years and the mean age was 61.25 years. All the patients were male. The threshold values ascertained by butanol ranged between 0-7 and the mean value was $3,95 \pm 2,63$.

According to CCCRC test results there were 10 severe hyposmic patients and 10 anosmic patients. About matter and detection status on table I.

All the patients which CCCRC results revealed anosmia and severe hiposmia were unable to sense 0,0001 g/ml concentrate of quinine hydrochloride solution. There was no statistically difference between severe hyposmic and anosmic patients in sensation of 0,0005 g/ml and 0,0025 g/ml concentrations of quinine hydrochloride solution ($p>0,05$).

All the patients which CCCRC results revealed anosmia and severe hiposmia were able to sense 0,25 g/ml concentration of sucrose solution. The patients with severe hyposmia sensed 0,01 g/ml concentration of sucrose solution better than the patients with anosmia, but this was not statistically significant

($p>0,05$). There was no statistically significance between severe hyposmic and anosmic patients in sensation of 0,05 g/ml concentration of sucrose solution. Both anosmic and severe hyposmic patients could not sense 0,005 g/ml concentration of NaCl solution. There was no statistically difference between anosmic and hyposmic patients in sensation of both 0,025 g/ml and 0,125 g/ml concentration of NaCl solutions ($p>0,05$). All of the severe hyposmic patients sensed all the concentrations of citric acid solutions. All of the anosmic patients sensed 0,05 g/ml and 0,25 g/ml concentrations of citric acid solutions, however only 60% of them were able to sense 0,01 g/ml concentration of citric acid solution and this finding was not statistically significant as well ($p>0,05$).

Table 1: Detection status of different matters.

Matter	Detection Status	N	%
Citric Acid			
0.01 g/ml	+	16	80
	-	4	20
0.05 g/ml	+	20	100
0.25 g/ml	-	20	100
Quinine Hydrochloride			
0.0001 g/ml	-	20	100
0.0005 g/ml	+	7	35
	-	13	65
0.0025 g/ml	+	17	85
	-	3	15
Sucrose			
0.01 g/ml	+	3	15
	-	17	85
0.05 g/ml	+	10	50
	-	10	50
0.25 g/ml	+	20	100
NaCl			
0.005 g/ml	-	20	100
0.025 g/ml	+	17	85
	-	3	15
0.125 g/ml	+	19	95
	-	1	5

When we evaluate at the taste functions, we can see that the four main taste sensations evaluated as bitter, sweet, sour and salty vary according to three different concentrations (low, medium, high), the sense of sweet and sour taste is 100% at high concentration, It has been seen that it has gradually decreased. While all low-concentration cases can not perceive taste sensation (n = 20) for medium and high concentrations of bitter and salty taste, the level of perception is gradually increasing but not reaching 100%.

DISCUSSION

Postoperative nasal physiological changes is a well known feature in total laryngectomy received patients. Nasal mucosal atrophy generally occurs in such patients. Upper respiratory tract is disconnected with air after tracheostomy and this leads to some nasal mucosal changes. In some studies, hyposmia-anosmia appeared after total laryngectomy and it is thought that this is related to neural disturbance between nose and larynx (11,12). There are some recent studies which concluded total laryngectomy causes hyposmic and anosmic patients as well (10,16-18) Our study revealed the similar result as half of the patients (n=10) were anosmic and the other half (n=10) were hyposmic patients. The mean threshold value in our study is $3,95 \pm 2,63$ and compatible with literature. In our study, like other studies we used CCCRC test which includes a butanol threshold test as well as an odor identification test using common odors (13,14). This is a cost effective, practical and simple test (15).

In an other similiar study which investigated life quality on total larengectomy receiving patients, taste sense disfunction is reported as one of the major factors affecting life quality (16). In our study, sensation of sucrose, NaCl and quinine hydrochloride in all the concentrations did not make any difference between anosmic and severe hyposmic patients. All the severe hyposmic patients sensed 0,01 g/ml citric acid concentration, but only 60% of anosmic patients sensed it. It seems there is a trend to anosmic patients have poorer sensation of sour taste, but this result was not statistically different. In our opinion, the possible reason is either small sample size

or the concentration of the solution. If more diluted concentration of citric acid were used, we could be able to catch the statistically difference.

As taste sensation is a subjective factor, it's evaluation is not easy. If a control group was designed, more accurate results could be achieved. In our study, the primary target was to distinguish the minimum concentration of the solution from water. Foulkes reported that as taste and smell functions may differ according to etiology, age and cultural factors, objective criterias are needed in evaluation of these functions (19). For this reason, best sensation among 4 main tastes may be different among patients.

Lennie et al. showed the decrease in taste and smell functions after laryngectomy that caused difficulty in alimentation (10). Although statistically significance was not established, our study revealed the change in taste function on total laryngectomy received patients. Small sample size and absence of control group are the weakness of the present study, nevertheless there are few studies investigating taste function after total laryngectomy in literature.

CONCLUSION

Total laryngectomy can causes decrease in olfactory functions and taste functions tend to decrease as well. However, prospective controlled studies with large sample size are needed to make the final decision.

REFERENCES

1. Maurizi M, Paludetti G, Almadori G, Ottaviani F, Todisco T. Mucociliary clearance and mucosal surface characteristics before and after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1986;102:136-45.
2. Gillion VM. The nose after larygectomy. *J R Soc Med* 1985;78:435-9.
3. Castellanos, P.F., Spector, J.G., Kaiser, T.N. Tumors of the larynx and laryngopharynx. in: J.J. Ballenger, J.B. Snow Jr (Eds.) *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. ed 15. Williams & Wilkins, Baltimore, MD 2000. p-585-652.
4. Cummings *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 5th Edition, Volume 2 Chapter 3; 865-897.
5. Scherer PW, Hahn II, Mozell MM. The biophysics of nasal airflow. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Apr;22(2):265-78.
6. Doty RL, Frye R: Influence of nasal obstruction on smell function, *Otolaryngol Clin North Am* 22, 1989: 397.

7. Bailey BJ.&Jonas T.Johnson Baş & Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji, 2011,p-568-570
8. Metreau A, Louvel G, Godey B, Clech GL, Jegoux F. Long term functional and quality of life evaluation after treatment of advanced pharyngolaryngeal carcinoma. Head Neck. 2013 Sep 30. doi: 10.1002/hed.23503
9. Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C. Screening and rehabilitation of olfaction after total laryngectomy in Swedish patients: results from an intervention study using the Nasal Airflow-Inducing Maneuver.. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Mar;132(3):301-6.
10. Lennie TA, Christman SK, Jadack RA. Educational needs and altered eating habits following a total laryngectomy. College of Nursing at Ohio State University, Columbus, USA.Oncol Nurs Forum. 2001 May;28(4):667-74.
11. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jul;130(7):875-9.
12. Fisher EW, Liu M, Lund VJ. The nasal cycle after deprivation of airflow: A study of laryngectomy patients using acoustic rhinometry. Acta Otolaryngol 1994;114(4):443-6.
13. Hoyer RC, Ketcham AS, Henkin RI. Hyposmia following paranasal sinus exenteration or laryngectomy Am J Surg. 1970;120:485-91.
14. Henkin RI, Larson AL. On mechanisms of hyposmia following laryngectomy in man. Laryngoscope 1972;82:836-43.
15. Leon EA, Catalanotto FA, Werning JW. Retronasal and Orthonasal Olfactory Ability After Laryngectomy,Arch otolaryngol head neck surgery 133,Jan 2007.
16. Cain WS,Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.Laryngoscope.1988;98:83-88.
17. Cain WS,Testing olfaction in a clinical setting.Ear Nose Throat J.1989;68:316,322-328
18. Veyseller B, Ozucer B,Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, Ozturan O. Connecticut (CCCRC) olfactory test: Normative data set in 426 healthy Turkish volunteers. Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem Vakıf University, Fatih, İstanbul, Turkey. Otorhinolaryngology Clinic, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey.
19. Design issues in chemosensory trials.Foulkes MA.Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Jan;116(1):65-8

Evaluation Of Iron Deficiency Anemia Awareness In a Rural Area: Results From a Survey In a Mediterranean Region Rural Area Of Turkey

Kırsal Bir Alandaki Demir Eksikliği Anemisi Farkındalığını Değerlendirme: Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi Kırsal Bir Alanındaki Anketten Sonuçlar

Alparslan Merdin¹

Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit, University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.30306

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Aneminin bir çok etken ajanı vardır. Burada Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi kırsal bir alanındaki insanların demir eksikliği farkındalığının ölçülmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankete 132 insan katıldı. Katılımcıların hiçbirisi sağlık çalışanı değildi. Anket çalışması Aksu'nun kırsal bir alanında yapıldı. Aksu, Antalya İli'nin bir ilçesidir. Antalya İli ise Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi'nde bulunmaktadır. Anket çalışmasında 7 soru soruldu.

BULGULAR: 81 (≈61 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok sebzelerden alınabileceğini düşünüyordu. 42 (≈32 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok meyvelerden alınabileceğini düşünüyordu. Ve 9 (≈7 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok meyvelerden alınabileceğini düşünüyordu. Bunun yanında, 94 (≈71 %) katılımcı demir eksikliğine bağlı kansızlık olabileceğini biliyordu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Demir eksikliği anemisi (DEA) bir halk sağlığı sorunudur. DEA hakkındaki sosyal farkındalığı bilmek, DEA'yı azaltmak için sosyal programlar yapmada yararlı olabilir. Kırsal alanlardaki insanların demirden zengin besinler tüketilmesi konusundaki farkındalığının artırılması için sağlık organizasyonları düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, farkındalık, Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi, kırsal alan

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are many causative agents of anemia. Hereby, it is aimed to evaluate the iron deficiency anemia awareness of the people in a rural area of Turkey's Mediterranean Region.

MATERIAL and METHODS: 132 people participated in the survey. None of the participants were health workers. The survey was conducted in a rural area of Aksu. Aksu is a district of Antalya Province. And, Antalya Province is in the Turkey's Mediterranean Region. 7 questions were asked in the survey.

RESULTS: 81 (≈61 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat. 42 (≈32 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables. And 9 (≈7 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the fruits. Besides, 94 (≈71 %) participants knew that iron deficiency could cause anemia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Iron deficiency anemia (IDA) is a public health problem. Knowing the social awareness about IDA may help to make social programs for reducing the iron deficiency anemia. Health organisations must be conducted to increase the awareness of people in rural areas about consuming iron rich foods.

Keywords: Iron deficiency anemia, awareness, Mediterranean Region of Turkey, rural area

INTRODUCTION

Anemia is one of the common findings of outpatient units. There are many causative agents of anemia. Iron deficiency, vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency, gastrointestinal bleeding, malignancy, urinary bleeding, impaired gastrointestinal absorption, thalassemia, erythrocyte enzyme defects are some known reasons of anemia. Worldwide prevalence of anaemia was estimated as 24.8 % . A WHO(World Health Organization) scientific group reported a hemoglobine threshold for anemia as 12 mg/dL in adult non-pregnant females in 1968 (2). It was also reported a hemoglobine threshold for anemia as 13 mg/dL in adult males (2) . Lastly, the same aforementioned WHO scientific group reported a hemoglobine threshold for anemia as 11 mg/dL in pregnant adult females (2). Hereby, it is aimed to evaluate the iron deficiency awareness of the people in a rural area of Turkey's Mediterranean Region.

MATERIAL and METHODS

132 people participated in the survey. All of the participants were 18 or over 18 years old. None of the participants were health workers. The survey was conducted in a rural area of Aksu. Aksu is a district of Antalya Province. And Antalya Province is a province in southern Turkey. In addition to this, Antalya Province is in the Turkey's Mediterranean Region. 7 questions were asked in the survey. The survey questions and their answer choices are listed below. All of the participants have chosen only one answer choice for each survey question.

Question 1. Do you know that iron deficiency could cause anemia?

- a) Yes b) No

Question 2. From which foods below could the iron requirement of the body be obtained mostly?

- a) Vegetables b) Red meat c) Fruits

Question 3. In which of the below could iron deficiency be more frequently found?

- a) Women b) Men

Question 4. Which of the following could be caused by anemia ? (Choose only one choice)

- a) Pallor b) Weakness c) Fatigue d) Forgetfulness e) All of them

Question 5. Were you or any of the people around you diagnosed with iron deficiency by a medical doctor previously?

- a) Yes b) No

Question 6. Do you know there are drugs containing iron?

- a) Yes b) No

Question 7. Which of the following do you think could result in a lack of iron in the body? (Choose only one choice)

- a) Nutritional deficiency b) Gastrointestinal bleeding c) Menstrual bleeding d) All of them

RESULTS

94(≈71 %) participants knew that iron deficiency could cause anemia (Figure 1). 42 (≈32 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables (Figure 2). 81(≈61 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat (Figure 2). And 9(≈7 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the fruits (Figure 2). 126 (≈95%) participants thought that iron deficiency could be more frequently found in women (Figure 3). On the other side, 6(≈5%) participants thought that iron deficiency could be more frequently found in men (Figure 3).

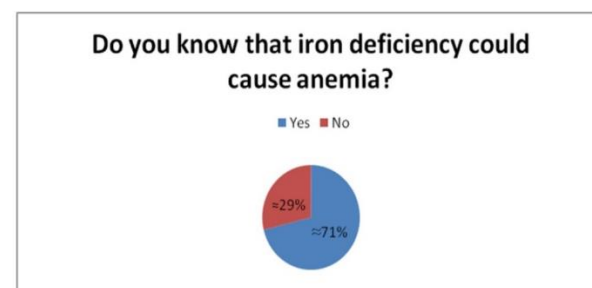


Figure 1. Distribution of the participants' answers to question 1.

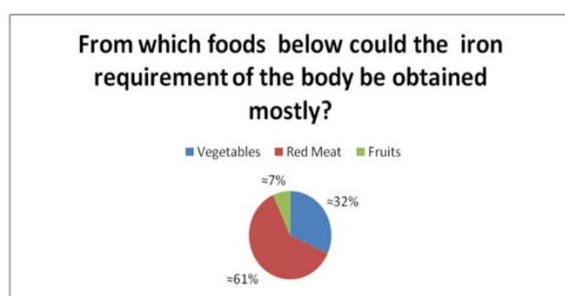


Figure 2. Distribution of the participants' answers to question 2.

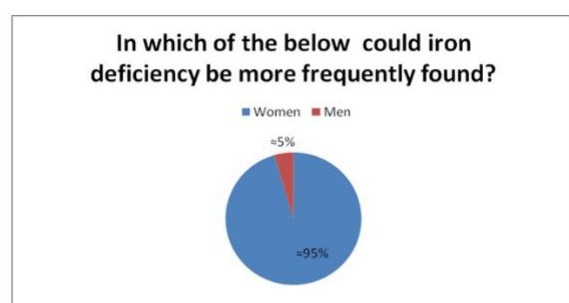


Figure 3. Distribution of the participants' answers to question 3.

85(≈65%) of the all participants thought that all of the choices in the fourth question could be caused by anemia (Figure 4). And distribution of the participants' answers to question 4 was shown in figure 4. 68(≈52 %) of the all participants answered "Yes" to the fifth question (Figure 5). And 64(≈48 %) of the all participants answered "No" to the fifth question (Figure 5). 52(≈39%) of the all participants did not know about the drugs containing iron (Figure 6). 45(≈34%) participants thought that all of the choices in the seventh question could result in a lack of iron in the body (Figure 7). Lastly, distribution of the participants' answers to question 7 was shown in figure 7.

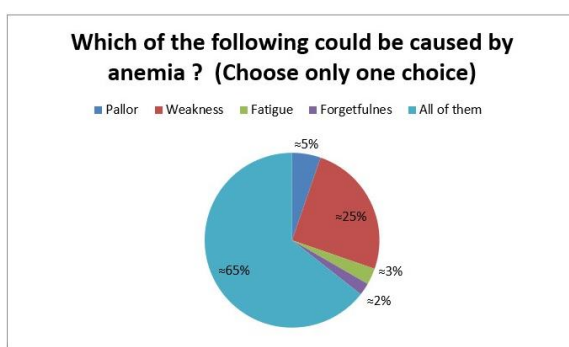


Figure 4. Distribution of the participants' answers to question 4.

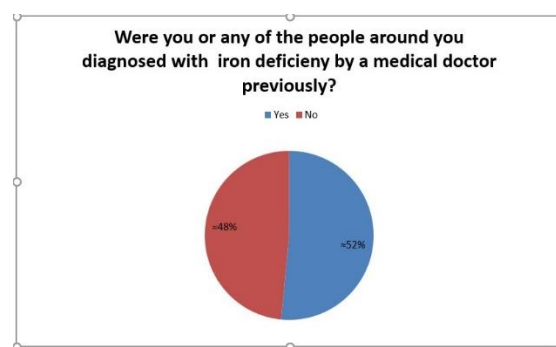


Figure 5. Distribution of the participants' answers to question 5.

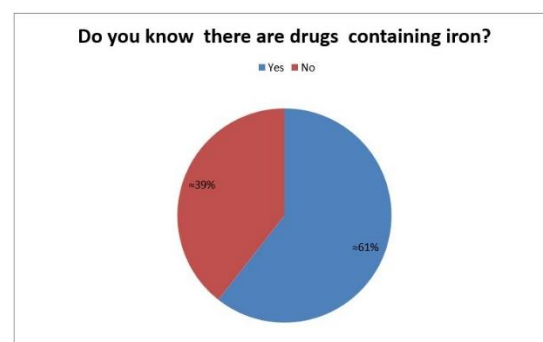


Figure 6. Distribution of the participants' answers to question 6.

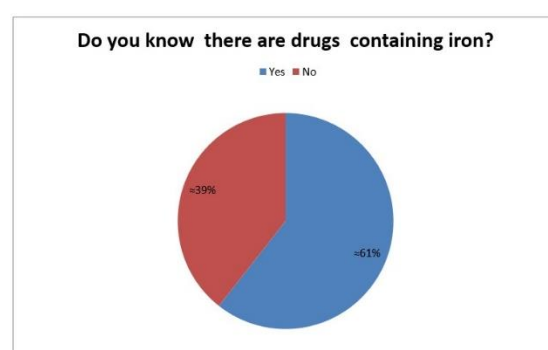


Figure 6. Distribution of the participants' answers to question 6.

DISCUSSION

Iron is an element and it is involved in hemoglobine synthesis. Hemoglobine carries oxygen from lungs to tissues. Gastrointestinal bleeding, menstrual bleeding and nutritional deficiency may cause iron deficiency. Malabsorption associated diseases such as coeliac disease and Chron's disease could also result in iron deficiency. On the other side, low iron stores and iron deficiency anemia are not the same things. Low iron stores could result in anemia. But, low iron stores could also be seen when hemoglobine levels are in normal ranges.

In addition to this, pica could also be seen as an eating disorder in patients with IDA (3,4,5). Hussain T et al. reported that 77.9% of the women participants in their study were aware of the term iron deficiency anemia (6). On the other hand, 94(≈71 %) participants in this study knew that iron deficiency could cause anemia (Figure 1). However, the participants in the study of Hussain T et al. were all women (6). In a study conducted to determine the nutritional knowledge among adolescent girls, it was found that 30% girls knew about the sources of iron (7). On the other hand, 81(≈61 %) participants in this study thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat (Figure 2). And ≈39 % of the all participants in this study thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables or fruits (Figure 2). Most of the participants in this study were farmers. And these farmers mostly grow vegetables in the greenhouses. They also eat vegetables more than meat. So that their work and eating habit might have an effect on their answers.

CONCLUSION

Iron deficiency anemia is a public health problem. Knowing the social awareness about IDA may help to make social programs for reducing the iron deficiency anemia. Health organisations must be conducted to increase the awareness of people in rural areas about consuming iron rich foods.

List of Abbreviations

IDA: Iron deficiency anemia

WHO: World Health Organization

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate:

The study was approved by the local ethics committee (Decision number: 2017-11/01). The name of the local ethics committee is “T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”. Consent was taken from the participants.

Consent for publication: I give my full permission for the publication of this study.

Competing interests: No conflict of interest was declared by the author.

REFERENCES

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009 Apr;12(4):444-54.
2. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series, No. 405. Geneva: WHO, 1968.
3. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf
4. Mensah FO, Twumasi P, Amenawonyo XK, Larbie C, Jnr AK. Pica practice among pregnant women in the Kumasi metropolis of Ghana. Int Health. 2010 Dec;2(4):282-6.
5. Nafil H, Tazi I, Mahmal L. [Prevalence of pica in iron deficiency anemia in Marrakech (Morocco)]. Med Sante Trop. 2015 Jul-Sep;25(3):273-5.
6. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. BMC Blood Disord. 2010 Dec 22;10:9.
7. Hussain T, Shu LY. Awareness of Iron Deficiency Anemia among Women of Reproductive Age in Hubei Province, China. Asian Journal Of Medical Sciences. 2010; 1(1): 12-13.
8. Priyanka Pareek, Asfia Hafiz. A Study on Anemia Related Knowledge Among Adolescent Girls. International Journal of Nutrition and Food Sciences. Vol. 4, No. 3, 2015, pp. 273-276. doi: 10.11648/j.ijnfs.20150403.14

Are platelet and eosinophil parameters indicators of predicting the development of erectile dysfunction after radical prostatectomy?

Trombosit ve eozinofil parametreleri, radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye belirleyici midir?

İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.75436

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi (RP) olgularında, %14-90 oranında erektil disfonksiyon (ED) gelişebilmektedir. Bu olgularda ED gelişimi, cerrahi esnasında gerçekleşen nörovasküler hasara bağlıdır. Çalışmamızda RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, cerrahi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye prognostik bir önemi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında RP yapılan 181 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalarda preoperatif dönemde bakılan trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW) ve eozinofil değerleri kaydedildi. Preoperatif dönemde ve postoperatif kontrollerinde uyguladığımız Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi ile, hastalar ED açısından değerlendirildi. Postoperatif 12. ayda ED değerlendirilmesi yapılmış olan 150 hastadan 128'inde RP öncesinde ED'nin olmadığı belirlendi. Postoperatif dönemde ED gelişen 82 hasta Grup I'e, postoperatif ED gelişmeyen 46 hasta ise Grup II'ye dahil edildi.

BULGULAR: Yaş ($p=0.281$) ve vücut kitle indeksi ($p=0.851$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Grup I'de preoperatif dönemde bakılan ortalama trombosit sayısı (292.18 ± 51.62 vs. 240.15 ± 46.25 , $p<0.001$), ortalama MPV değeri (8.77 ± 1.24 vs. 6.17 ± 0.87 , $p<0.001$) ve ortalama eozinofil sayısı (0.57 ± 0.16 vs. 0.47 ± 0.10 , $p<0.001$) daha yüksek bulunurken; ortalama PDW değeri (16.21 ± 1.84 vs. 16.75 ± 1.77 , $p=0.110$) açısından farklılık izlenmedi. ROC analizine göre, trombosit, MPV ve eozinofil için kestirim değerleri sırasıyla 242 (AUC: 0.783, $p<0.001$), 7.24 (AUC: 0.951, $p<0.001$) ve 0.5 (AUC: 0.675, $p=0.001$) olarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde, RP sonrası ED'yi öngörmeye MPV ve eozinofil daha önemli bağımsız prediktif faktörler olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: RP öncesi bakılan trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye bağımsız prediktif faktörler olduğu görülmektedir. Bu parametreleri kullanarak, postoperatif daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gereken hastaların belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, eozinofil, ortalama trombosit hacmi, radikal prostatektomi, trombosit

ABSTRACT

INTRODUCTION: Erectile dysfunction(ED) may develop in 14-90% following radical prostatectomy(RP). Development of ED is due to neurovascular damage during surgery. In our study, we aimed to evaluate whether the platelet and eosinophil parameters are prognostic factors in predicting ED after prostatectomy.

METHODS: Data of 181 patients who underwent RP between January 2010 and December 2016 were analyzed retrospectively. In the preoperative period, platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and eosinophil count were recorded. The patients were evaluated for ED according to the International Erectile Function Index in preoperatively and postoperatively. In the postoperative 12th month, ED was observed in 128 patients following RP. Among them, 82 patients with postoperative ED were included in Group I, and 46 patients without postoperative ED were included in Group II.

RESULTS: Age ($p=0.281$) and body mass index ($p=0.851$) had no significant difference between groups. In preoperative period, mean platelet count (292.18 ± 51.62 vs. 240.15 ± 46.25 , $p<0.001$), mean MPV value (8.77 ± 1.24 vs. 6.17 ± 0.87 , $p<0.001$) and mean eosinophil count (0.57 ± 0.16 vs. 0.47 ± 0.10 , $p<0.001$) were higher

in Group I. Mean PDW value (16.21 ± 1.84 vs. 16.75 ± 1.77 , $p=0.110$) had no significantly difference. According to ROC analysis, the cut-off values for platelet, MPV and eosinophil were 242 (AUC: 0.783, $p<0.001$), 7.24 (AUC: 0.951, $p<0.001$) and 0.5 (AUC: 0.675, $p=0.001$), respectively. In multivariate analysis, MPV and eosinophil were found to be more important independent factors in predicting ED after RP.

DISCUSSION and CONCLUSION: It is shown that platelet, MPV and eosinophil are independent predictive factors in predicting ED following prostatectomy.

Keywords: Erectile dysfunction, eosinophil count, mean platelet volume, platelet count, radical prostatectomy

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen taramasının yaygınlaşması sonucunda, prostat kanseri batı ülkelerinde en sık teşhis edilen kanserlerden biri haline gelmiş olup, tanı alan hastaların % 90'ından fazlası lokal evrede teşhis edilmektedir (1). Lokalize prostat kanserinde, özellikle de komorbiditesi olmayan hastalarda en sık tercih edilen tedavi yaklaşımı radikal prostatektomidir (RP). Onkolojik uzun dönem sonuçları yüz güldürücü olmasına rağmen, postoperatif erektil disfonksiyon (ED) oranının, cerrahi tekniğe ve tecrübeye bağlı olarak % 14-90 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,3).

Uluslararası Cinsel Tıp Derneğinin tanımına göre; ED tatmin edici bir cinsel temas için yeterli bir ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesidir (1). PSA taramasının yaygınlaşması neticesinde, daha erken yaşlarda ve daha düşük evrelerde prostat kanseri saptanmaktadır. Tanı yaşı azaldığı için, RP uygulanan hastalarda artık daha uzun yaşam beklentisi bulunmaktadır. Bu durumun doğal bir sonucu olarak da erektil fonksiyonlardaki postoperatif düzelmenin, hasta ve partnerlerinin yaşam kalitesi açısından önemi artmıştır.

Preoperatif erektil fonksiyonu daha iyi olan hastalarda, radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonda daha erken dönemde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (4). Postoperatif erken dönemde başlatılan penil rehabilitasyon, kavernöz dokuda oksijenasyonu artırarak, fibrozis ve irreversibl yapısal değişikliklerin oluşumunu azaltarak, kalıcı hedef-organ hasarından kaçınmayı sağlayabilmektedir (2).

Trombositler ateroskleroz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit üretim hızının, trombosit stimülasyonunu yansıtan trombosit aktivitesinin ve fonksiyonunun önemli bir belirleyicisidir. MPV değerlerindeki artışın, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü ve tromboz gibi aterosklerotik süreçleri tetiklediğini ve arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (5,6). Yüksek MPV'nin ayrıca ateroskleroz süreci ile bağlantılı olarak penil arteriyel yetersizlik gelişiminde de rol aldığı bildirilmiştir (7,8). Ayrıca çeşitli yayınlarda eozinofilin de trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu uyardığı, trombomodulin oluşumunu önleyerek tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı, bu nedenle endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, inflamasyon ve trombozda önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (7,9,10).

Son yıllarda vaskülojenik ED ile eozinofil, trombosit sayısı ve MPV arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların popüler hale geldiği görülmektedir (7,8,11,12). Literatürü incelediğimizde, RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye prognostik bir önemi olup olmadığını değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle, bu ilişkinin varlığını araştırarak literatüre katkı yapmayı amaçladık. Anlamlı bir sonuç bulabilirsek, preoperatif dönemde bakılan trombosit ve eozinofil parametreleri açısından daha riskli olan hastaların belirlenmesi, belki de hangi hastalara daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gerekeceğini öngörmemizi sağlayabilir.

MATERYAL ve METOT

Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında lokalize evre prostat kanseri nedeniyle kliniğimizde RP yapılan 181 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Preoperatif dönemde antikoagülan kullanımı, nörolojik, endokrinolojik hastalık, pelvik cerrahi veya pelvik travma öyküsü, diyabet, sigara, hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri, koroner arter hastalığı, hematolojik bozukluk, malignite, immünolojik hastalık, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, psikolojik hastalıklar açısından tüm hastaların anamnez bilgileri incelendi. ED'ye yol açabilecek bu faktörleri taşıyan 27 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalarda preoperatif dönemde bakılan trombosit, MPV, trombosit dağılım aralığı (PDW), eozinofil değerleri kaydedildi. Preoperatif dönemde ve postoperatif kontrollerinde uyguladığımız IIEF-5 (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi) formundaki skorlar kaydedilerek, hastalar ED açısından değerlendirildi. Bu forma göre 26-30 arası değerler ED yok, 22-25 arası değerler hafif ED, 17-21 arası değerler hafif-orta ED, 11-16 arası değerler orta ED, 0-10 arası değerler ciddi ED olarak sınıflandırılmaktadır. IIEF-5 formu eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Postoperatif 12. ayda ED değerlendirilmesi yapılmış olan 150 hastadan 128'inde RP öncesinde ED'nin olmadığı belirlendi ve bu 128 hasta çalışmaya dahil edildi.

Postoperatif dönemde ED gelişen 82 hasta Grup I, postoperatif ED gelişmeyen 46 hasta ise Grup II olarak isimlendirilerek, hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Aynı cerrahi teknikle RP yapılmış olan ve prostatektomi öncesinde ED bulunmayan iki gruptaki hastalar, preoperatif dönemde bakılmış olan trombosit ve eozinofil parametreleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, sürekli değişkenler için Independent sample t test kullanıldı. Prostatektomi sonrası ED gelişimini belirleyici faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Trombosit ve eozinofil parametrelerinin her biri için cut-off değerlerini belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi yapıldı. 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 128 erkek hastanın ortalama yaşı 64.59 ± 3.11 olup, gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.281$). Her iki grupta vücut kitle indeksi açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0.851$). Bu durum bize ED'yi etkileyebilen faktörler arasında olan yaş ve vücut kitle indeksi açısından hastaların homojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 1).

Grup I'de preoperatif dönemde bakılan ortalama trombosit sayısı 292.18 ± 51.62 , ortalama MPV değeri 8.77 ± 1.24 , ortalama PDW değeri 16.21 ± 1.84 , ortalama eozinofil sayısı ise 0.57 ± 0.16 olarak hesaplandı. Grup II'de ise bu değerler sırasıyla 240.15 ± 46.25 , 6.17 ± 0.87 , 16.75 ± 1.77 ve 0.47 ± 0.10 olarak bulundu. Buna göre trombosit, MPV ve eozinofil değerleri, Grup I'de belirgin olarak daha yüksek saptanırken ($p < 0.001$); PDW değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.110$) (Tablo 1).

Tablo 2, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren trombosit, MPV ve eozinofil değerlerine ait kestirim değerlerini göstermektedir. Bunlar arasında, MPV (AUC: 0.951, $p < 0.001$) en güvenilir parametre olarak bulundu. ROC eğrileri Şekil 1'de görülmektedir.

Tek değişkenli analizde, trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin RP sonrası ED gelişimini öngören bağımsız prediktif faktörler olduğu gözlenirken; çok değişkenli analizde, RP sonrası ED'yi öngörmede MPV ve eozinofil daha önemli faktörler olarak gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılanlarda, postoperatif ED riski, nöropraksi nedeniyle yüksektir (3). Operasyon alanının daha iyi görüntülenebilmesi için pelvik yapıların kesilmesi, koagülasyonu, traksiyonu, kompresyonu nedeniyle lokal inflamasyon ve iskemi ortaya çıkabilir. Kavernöz sinirlerin etkilenmesi, azalmış lokal oksijenasyon, corpora cavernosum'daki pro-apoptotik ve pro-fibrotik değişiklikler nedeniyle RP sonrası ED geliştiği bildirilmiştir (2,13).

Rektum ile mesane arasında yerleşim gösteren pelvik pleksustan kaynaklanan kavernöz sinir uçları, cinsel uyarılma sırasında erektil kavernöz dokuya gereken kan akışının sağlanması ve kavernöz dokudaki düz kan liflerinin gevşemesi için gerekli olan nitrik oksit salgılanmasına yardım eder (14). Nitrik oksit, ayrıca endotel üzerindeki vasküler sinüzoidal yapı ve endotel kavernöz hücreler tarafından da üretilmektedir (2). Postoperatif lokal hipoksi, nitrik oksit üretiminde bir azalmaya neden olur. Bunun sonucunda pro-fibrotik işlemin inhibe edilmesinde önemli görevi olan, kavernozal düz kas liflerinde tip I ve tip III kollajenin birikmesini önleyen molekül olan prostaglandin salınımında inhibisyon oluşur. Artan fibrozis neticesinde, zamanla kavernöz düz kas liflerinin yerini

fibrotik doku almaktadır. Kavernöz dokuda prostatektomi sonrası oluşan lokal travma ve iskemik etkinin yol açtığı bu nörovasküler hasar, ED patofizyolojini açıklamaktadır (2).

Büyük trombositler, küçük trombositlere göre metabolik ve biyolojik olarak daha aktif olduğundan, yüksek trombosit hacmini yansıtan MPV değerlerinde, adenosin difosfata cevaben daha fazla tromboksan A2 üretme kabiliyeti mevcuttur (15). Bunun bir sonucu olarak MPV, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun önemli bir göstericisi durumundadır. Tromboembolik olay insidansının trombosit aktivasyonu ile arttığı bilinmektedir. Bu patogenezi kullanarak vaskülojenik ED gelişimi ile MPV ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar giderek artmaktadır (16).

Eozinofiller, koagülasyon sistemlerini ve trombositleri aktive ederek arteriyel vazospazmalara neden olabilir. Eozinofil granül proteinlerinin vasküler yaralanma ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olarak kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. Yine eozinofillerin koroner damarlara yerleştirilmiş olan stentlerde tromboz, restenoz ve akut koroner sendrom gelişimi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. Eozinofillerin bu güçlü vazokonstrüktör ve prokoagülan etkileri nedeniyle vaskülojenik ED gelişiminde rol alabileceği bazı yayınlarda öne sürülmüştür (7,9). Bu çalışmaların hiçbirinde, RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmede prognostik bir önemi olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda bu ilişkiyi değerlendirerek, literatüre farklı bir katkı yapmayı amaçladık.

Çiftçi ve ark. (8), 50 vaskülojenik ED hastası ile 40 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığında, vaskülojenik ED grubunda MPV değerlerinin ve trombosit sayılarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Otunctemur ve ark. (7), vaskülojenik ED hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile

karşılaştırdığında, MPV ve trombosit değerleri vaskülojenik ED grubunda daha yüksek olarak bildirilmişse de, eozinofil sayısı iki grup arasında anlamlı fark oluşturmamıştır.

Vaskülojenik ED, radikal prostatektomi sonrası gelişen ED ve sağlıklı gönüllüleri değerlendiren başka bir çalışmada ise, MPV ve trombosit değerleri vaskülojenik ED grubunda anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (12). Ancak bu çalışmada prostatektomi sonrası gelişen ED'nin patogenezi vaskülojenik olmayan neden olarak ele alınmıştır. Biz ise, literatürdeki bilgiler ışığında patogenezi hem vasküler hem de nörolojik komponentin olduğunu düşünmekteyiz (2,3,13). Çalışmamızda RP sonrası ED gelişimini öngörmeye, tek değişkenli analizde trombosit, MPV ve eozinofil önemli birer belirteç olarak bulunurken; çok değişkenli analiz MPV ve eozinofil düzeylerinin önemini ortaya koymuştur. Aldemir ve ark. (11) ise, MPV ve PDW'nin ED olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, trombosit sayısının iki grup arasında belirleyici bir parametre olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada ED hastalarının vaskülojenik veya non-vaskülojenik şeklinde etyolojik olarak alt gruplara ayrılmadan değerlendirilmesinin çalışmanın güvenilirliğini azalttığından bahsedilmiştir. Biz de çalışmamızdaki iki grup arasında PDW açısından anlamlı bir farklılık gözlemezken, MPV'yi RP sonrası ED gelişimini öngören en önemli belirteç olarak saptadık.

Wang ve ark. (15) arteriyojenik ED'yi vaskülojenik ED'den ayırmada MPV değerini belirleyici olarak saptadı. MPV için ROC eğrisinin altındaki alan 0,707 iken, trombosit değeri için istatistiksel olarak tanısıl bir kestirim değeri saptanamadı. MPV, PDW ile karşılaştırıldığında, trombosit aktivitesi açısından daha önemli bir belirleyici olarak bulundu. MPV için cut-off değeri 9,65 fL olarak belirlendiğinde, bu değerin arteriojenik ED'yi saptamada duyarlılığı % 47,5 özgüllüğü

% 91,7 olarak gözlemlendi. Biz ise, RP sonrası ED gelişimini öngörmeye preoperatif bakılan MPV için cut-off değerini 7.24 fL (AUC:0.951, $p<0.001$) olarak hesapladık. Bu değer için duyarlılık % 91,5 özgüllük % 91,3 olarak bulundu. Trombosit için saptadığımız cut-off değeri olan $242.10^3/\mu\text{L}$ (AUC:0.783, $p<0.001$) ise, %86,6 duyarlılığa ve % 60,9 özgüllüğe sahip bulundu.

Sönmez ve ark. (16), penil arteriyojenik ED hastalarında non-vaskülojenik kaynaklı ED hastalarına göre, MPV, trombosit ve eozinofil değerlerini anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Literatürdeki tüm bu çalışmaların ortak sonucu, MPV ve trombosit değerlerinin hem spesifik olarak penil arteriyojenik ED hem de tüm vaskülojenik kaynaklı ED (arteriyojenik + venojenik + karışık) patogeneziinde güçlü bir öngörücü faktör olduğudur. Eozinofil değeri ise, spesifik olarak penil arteriyojenik ED patogeneziinde daha aktif bir rol oynamaktadır. Bize göre de eozinofil için 0.5 (AUC:0.675, $p=0.001$) kestirim değeri, % 65,9 duyarlılık ve % 58,7 özgüllük ile RP sonrası ED gelişimini öngörmeye önemli belirteçlerden birisidir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, düşük hasta sayısı içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, sonuçların tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir. Özellikle çalışmamızdaki nispeten küçük örneklem sayısı, sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini azaltmaktadır.

Sonuç olarak RP öncesi bakılan trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye bağımsız prediktif faktörler olduğu, bunlar arasında MPV ve eozinofil düzeylerinin çok değişkenli analize göre daha değerli olduğunu görmekteyiz. Buradan yola çıkarak, preoperatif dönemde bakılan bu parametreler için belirlediğimiz kestirim değerlerinin üzerinde olan hastaların belirlenmesi, belki de hangi hastaların postoperatif dönemde daha fazla ED gelişme riskini taşıyacağını öngörmemize yardımcı

olacaktır. Böylece daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gerekecek hastaları öngörebileceğimizi düşünmekteyiz. Yine de çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun izlem sonuçlarının

olduğu başka çalışmalarla, sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ile radikal prostatektomi öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametreleri

Parametreler	Grup I n: 82 (%64.1)	Grup II n: 46 (%35.9)	Toplam n: 128 (%100)	p değeri
Hasta yaşı	64.82 ± 3.20	64.20 ± 2.94	64.59 ± 3.11	0.281
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.62 ± 3.12	25.52 ± 2.74	25.58 ± 2.98	0.851
Trombosit sayısı (10 ³ /μL)	292.18 ± 51.62	240.15 ± 46.25	273.48 ± 55.55	<0.001*
MPV (fL)	8.77 ± 1.24	6.17 ± 0.87	7.84 ± 1.68	<0.001*
PDW (%)	16.21 ± 1.84	16.75 ± 1.77	16.41 ± 1.83	0.110
Eozinofil sayısı (10 ³ /μL)	0.57 ± 0.16	0.47 ± 0.10	0.54 ± 0.15	<0.001*

Gruplar parametrik dağıldığından Independent sample t test kullanılmış olup, veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Tablo 2: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye kullanılan trombosit ve eozinofil parametrelerine ait kestirim değerleri

	Trombosit sayısı (10 ³ /μL)	MPV (fL)	Eozinofil sayısı (10 ³ /μL)
Kestirim değeri	242	7.24	0.5
Sensitivite (Duyarlılık) (%)	86.6	91.5	65.9
Spesifite (Özgüllük) (%)	60.9	91.3	58.7
PPV (%)	68.8	91.3	61.4
NPV (%)	81.9	91.4	63.2
AUC	0.783	0.951	0.675
p	<0.001*	<0.001*	0.001*

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altı alan

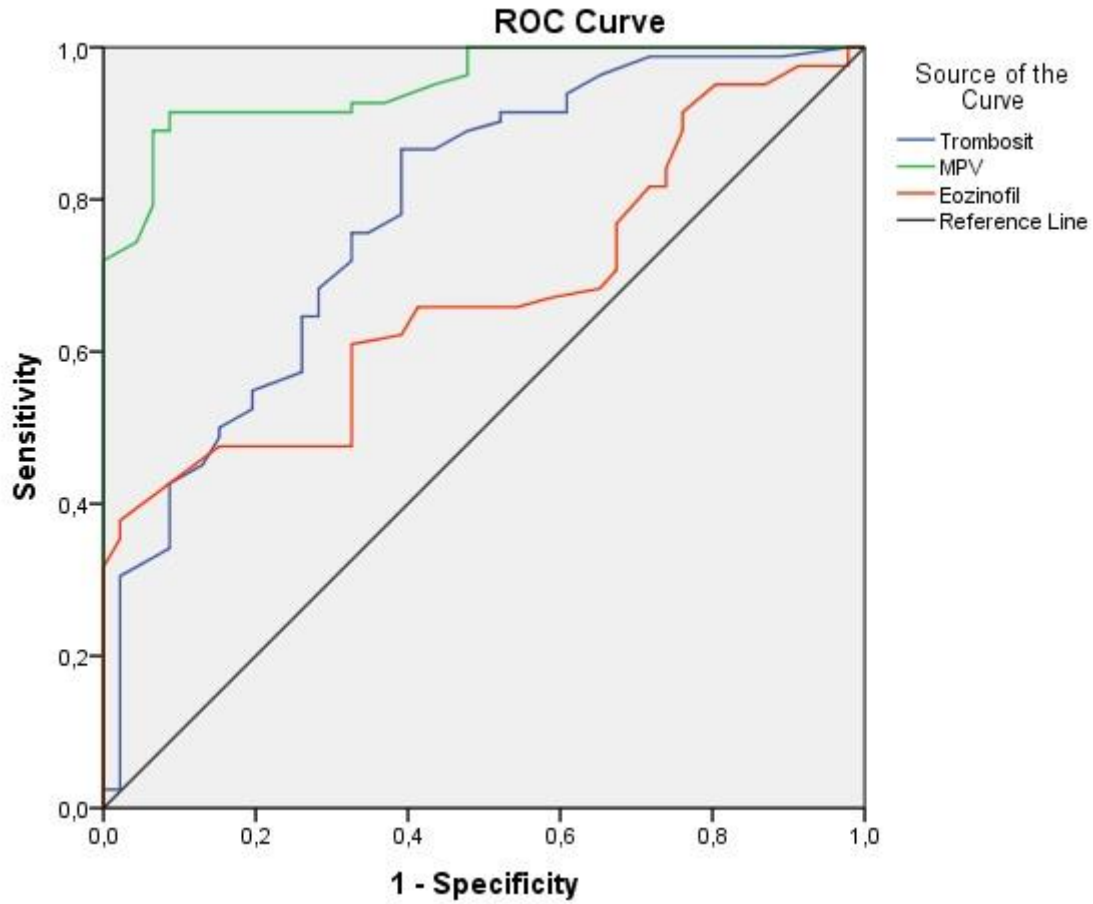
* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Tablo 3: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngören faktörler

	Tek değişkenli model					Çok değişkenli model			
	OR	%95 GA		p		OR	%95 GA		p
		Alt	Üst				Alt	Üst	
Trombosit sayısı	0,977	0,968	0.987	<0.001*					
MPV	0,149	0,079	0,279	<0.001*		0,155	0,082	0,293	<0.001*
PDW	1,178	0,963	1,440	0,111					
Eozinofil sayısı	0,006	0,000	0,116	0.001*		0,006	0,000	0,751	0.038*

* p < 0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Lojistik regresyon



Şekil 1: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye kullanılan trombosit ve eozinofil parametrelerine ait ROC eğrileri

REFERANSLAR

1. Bratu O, Oprea I, Marcu D, Spinu D, Niculae A, Geavlete B, Mischianu D. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life*. 2017; 10(1): 13–18.
2. Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad MB, Mayer EK, Vale JA. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2015;7:19-33.
3. Moskovic DJ, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. *Int J Impot Res*. 2011;23(5):181–192.
4. Gandaglia G, Suardi N, Cucchiniara V, Bianchi M, Shariat SF, Roupert M, et al. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: does it work? *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):110–123.
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1378-1385.
6. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: Assessment and quantification. *European Heart Journal* 2001; 22:1561-1571.
7. Otunctemur A, Bozkurt M, Besiroglu H, Polat EC, Ozcan L, Ozbek E. Erectile dysfunction is positively correlated with mean platelet volume and platelet count, but not with eosinophil count in peripheral blood. *Urology Journal* 2015;12:2347-2352.
8. Ciftci H, Yeni E, Demir M, Yagmur I, Gümüş K, Celik H, et al. Can the mean platelet volume be a risk factor for vasculogenic erectile dysfunction? *World Journal of Men's Health* 2013; 31:215-219.
9. Umamoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2000; 85:715-719.
10. Wang J, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: A potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states? *Blood Journal* 2006; 107: 558-565.
11. Aldemir M, Akdemir F, Okulu E, Ener K, Ozayar A, Gudeloglu A. Evaluation of blood platelet count and function in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2016; 48:189-192.
12. Ciftci H, Gumus K, Yagmur I, Sahabettin S, Çelik H, Yeni E, et al. Assessment of mean platelet volume in men with vasculogenic and nonvasculogenic erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 2015; 27:38-40.
13. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*. 2012;62(2):261–272.
14. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2007;177:1632–1635.
15. Wang XS, Guo LQ, Xiao ZY, Guan Y, Zhang JY, Li M, et al. Mean platelet volume might be an effective indicator of arterial erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2018 Sep 7. doi: 10.4103/aja.aja_74_18. [Epub ahead of print]
16. Sönmez MG, Göğür YE, Sönmez LÖ, Aydın A, Balasar M, Kara C. Can Eosinophil Count, Platelet Count, and Mean Platelet Volume Be a Positive Predictive Factor in Penile Arteriogenic Erectile Dysfunction Etiopathogenesis? *Am J Mens Health*. 2017;11(3):678-683.

Is endovascular therapy effective in acute femoropopliteal bypass graft failure?

Akut femoropopliteal bypass greft obstrüksiyonlarında endovasküler tedavi etkin bir yöntem mi?

Sehnaz Tezcan¹, Umut Ozyer², Funda Ulu Öztürk², Hakkı Tankut Akay³, Fatih Boyvat²

¹Koru Hospital, Department Of Radiology, Ankara, Turkey

²Baskent University, Department Of Radiology, Ankara, Turkey

³Baskent University, Department Of Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 31.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.03064

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda FPBG obstrüksiyonlarında endovasküler tedavinin (EVT) etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 39'u tromboze, 18'i stenoz olmak üzere toplam 57 femoropopliteal bypass greft obstrüksiyonu dahil edilmiştir. Uygulanan EVT işlemleri intra-arteriyel trombolitik tedavi, perkütan translüminal anjiyoplasti ve stentlemeden oluşmaktadır. İşlem sonrası greft açık kalım oranları Kaplan Meier analizi ile tespit edilmiş ve gruplar arasındaki farklılıklar Log-Rank metodu ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Tromboze greftlerin %74.3'ünde, stenozlu greftlerin % 100'ünde EVT sonrası patensi sağlanmıştır. EVT sonrası teknik başarı PTFE greftlerde %78, SV greftlerde %90 olarak hesaplanmıştır. Tromboze PTFE greftlerde primer patensi ($p = 0.01$) ve asiste primer patensi ($p = 0.03$) oranları SV greftlerden daha anlamlı olarak daha yüksektir. Stenozlu PTFE ve SV greftlerin patensi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tromboze greftlerde trombolitik ajanların greft patensi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Total komplikasyon oranı tromboze greftlerde %23, stenozlu greftlerde %11.1'dir. Sonuç: EVT, uygun maliyete sahip olması, kolay uygulanabilir olması ve işlem sonrası inatçı obstrüksiyonlara kolaylıkla tekrar müdahale edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle tromboze veya stenozlu greftlerin tedavisinde önemli bir role sahiptir. EVT, tromboze PTFE greftlerde SV greftlere göre daha uzun patensi sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalarda gelişen PTFE greft trombozlarında EVT'nin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

TARTIŞMA ve SONUÇ: EVT, uygun maliyete sahip olması, kolay uygulanabilir olması ve işlem sonrası inatçı obstrüksiyonlara kolaylıkla tekrar müdahale edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle tromboze veya stenozlu greftlerin tedavisinde önemli bir role sahiptir. EVT, tromboze PTFE greftlerde SV greftlere göre daha uzun patensi sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalarda gelişen PTFE greft trombozlarında EVT'nin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Femoropopliteal bypass grefti, intra-arteriyel trombolitik tedavi, perkütan translüminal anjiyoplasti, stent

ABSTRACT

INTRODUCTION: The purpose of this study was to evaluate the role of endovascular therapy in femoropopliteal bypass graft failure.

MATERIAL and METHODS: Fifty seven (39 thrombosed grafts, 18 stenosed grafts) endovascular interventions were performed to 40 grafts. Endovascular treatment (EVT) options were catheter directed intra-arterial thrombolytic therapy, percutaneous transluminal angioplasty and stent placement. After EVT, the duration of patency was analyzed with Kaplan-Meier analysis and statistical significance of differences between groups was evaluated with Log-Rank method.

RESULTS: The initial successes of EVT in the thrombosed and stenosed grafts were 74.3 % and 100%, respectively. The initial success rates of EVT in the SV grafts and PTFE grafts were 90% and 78.5%, respectively. The primary patency ($p = 0.01$), assisted primary patency rates ($p = 0.03$) were significantly higher in thrombosed polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts than saphenous vein (SV) grafts. There was no significant difference between patency rates of stenosed PTFE and SV grafts. We found no significant difference between patency rates among thrombolytic agents. The total complication rates were 23% in thrombosed grafts and 11.1% in stenosed grafts.

DISCUSSION AND CONCLUSION: EVT plays an important role in the treatment of thrombosed and stenosed grafts due to advantages of being cost-effective, having an easy application and being available for serial interventions for refractory lesions. Furthermore, EVT is more effective in thrombosed PTFE grafts than SV grafts, thus we consider that EVT is the best alternative for thrombosed PTFE grafts, especially in the high surgical risk patients.

Keywords: Femoropopliteal bypass grafts, intra-arterial thrombolytic therapy, percutaneous transluminal angioplasty, stent.

INTRODUCTION

Chronic peripheral arterial disease of the lower limbs may present either as intermittent claudication or as critical limb ischemia which may lead to significant morbidity and mortality. Besides the conservative therapy and endovascular interventions, the implantation of femoropopliteal bypass graft (FPBG) is an effective procedure for infrainguinal artery occlusive disease. By placing a graft in the threatened area, the blocked arterial segment is bypassed and the patency is established in the distal arterial system. The greater saphenous vein (SV) is the most preferred graft material for infrainguinal artery occlusions. The prosthetic grafts including polytetrafluoroethylene (PTFE) and Dacron, are the widely accepted conduits if saphenous vein is not proper. Following femoropopliteal bypass grafting, 5-year patency rates for autologous SV grafts and PTFE grafts were 70% and 50%, respectively (1). Although most studies indicated the better patency rates for SV grafts as compared to prosthetic grafts, few studies revealed that PTFE grafts has been more durable than SV grafts (1-3). The treatment approaches for FPBG failure including thrombosis and symptomatic stenosis are conservative management, surgical thrombectomy, graft replacement and endovascular treatment (EVT), including intra-arterial thrombolytic therapy (IATL), percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and stent placement. In recent years, despite the long patency rates of surgery, EVT has become an initial therapeutic option for thrombosed or stenosed FPBG (2) to maintain the patency. Previous studies reported that initial success rate of EVT was high while long term patency

was not as durable as surgery in both thrombosed and stenosed grafts (1-6). A definitive consensus about treatment approach regarding the efficacy and duration of the treatment options for FPBG failure remains unclear. This study evaluated the efficacy and duration of EVT of the threatened FPBG, by using post-procedural initial success rates, primary and assisted primary patency rates and complication rates in our experience.

MATERIAL and METHODS

A total of 51 grafts of 46 patients with acute limb ischemia who were diagnosed by Doppler ultrasound or multislice imaging modalities, between April 1997 and March 2012, were evaluated. Seven cases with irreversible acute limb ischemia which was classified by the Rutherford scale (7) and manifesting as ischemia with major tissue loss or permanent nerve damage and 4 cases who had absolute and relative contraindications for IATL, including stroke or gastrointestinal hemorrhage in the previous 3 months and poorly controlled hypertension, were excluded from this study. Patients with acute limb ischemia (< 14 days) were included in this study. Thirty five patients (28 males, 7 females) with 40 acute thrombosed or symptomatic stenosed above-knee FPBGs, treated with EVT options such as IATL, PTA and stent placement at our department, were enrolled in this study. Patient ages ranged from 31 to 86 years. 57 endovascular interventions were performed to 40 grafts. The common comorbidities of the subjects were hyperlipidemia (12.5%), diabetes mellitus (47.5%), chronic renal failure (20%),

hypertension (30%) and coronary artery disease (55%).

Failure of FPBG was verified with color Doppler ultrasound (US) (Siemens Acuson Antares PE, Hitachi EUB-6500, Germany), computerized tomography angiography (CTA) (Siemens Somatom Sensation, 16, Germany), magnetic resonance angiography (MRA) (Siemens Magnetom Avanto, 1.5T, Germany) or digital subtraction angiography (DSA) (Siemens Artis Zee Ceiling, Siemens Multistar TOP, Germany). All of the patients, included to this study, had patent run off vessels which had been evaluated before the procedure by DSA, CTA or MRA. All patients had angiographic evidence of the popliteal artery with one to three runoff vessels.

The FPBG was usually cannulated by means of either the contralateral or ipsilateral femoral artery approach. The other access sites were femoro-femoral cross over graft in two cases and the axillary artery in two cases. Arterial access was maintained under sonography guidance with single-wall puncture technique. After 4-French or 5-French vascular sheath placement, vascular access was secured. A guide wire (Amplatz super stiff™, Boston Scientific, Costa Rica) was passed through the occluded graft. Then 4 or 5-French vascular sheath was removed and 6-French Balkin (Terumo, Terumo Corporation, Belgium) or 6-French Terumo (Terumo, Terumo Medical Corporation, USA) vascular sheaths were placed in place of these sheaths. After these procedures, 4 or 5-French Mc Namara infusion catheters (Cragg Mc Namara™, Micro Therapeutics, Inc. USA) were positioned within the thrombus for thrombolytic therapy and lytic agents including tissue plasminogen activator (tPA), streptokinase (STK) and urokinase (UK) were delivered via the catheter. Lytic therapy dosages were 0.05 mg/kg/hr for up to 12 hours for tPA, a bolus loading dose of 2000U/kg over 30 minutes followed by a maintenance dose of 100,000 units/hour for 72 hours for STK and 250,000 units bolus followed by 4000 units/min for 4 hours, followed by 2000 units/min for up to 36 hours for UK. During the procedure, unfractionated heparin treatment (250-500 IU/h) was delivered through infusion catheter, vascular sheath or peripheral veins. After the procedure, hemoglobin values were analyzed twice a day. For PTA treatment, in proximal lesions, contralateral retrograde access was

used, but for more distal lesions, ipsilateral antegrad puncture was preferred. PTA treatment was performed after replacement of guide wire with a stiff wire and the sheath with an appropriate-sized sheath. Stent placement was performed in 17 cases. The deployed stents were non-drug eluting and self-expandable nitinol stents (Bard Life Stent, Ev3 Protege Everflex, and Terumo Misago Rx). Stent placement was accomplished in lesions after refractory to PTA and stenting was also preferred for complications that were occurred after PTA such as dissection and pseudoaneurism. Because of the deployed stents were self-expanding, the diameter of stent was chosen as equal or 1 mm larger than that of the balloon to ensure stent conformation to the graft wall efficiently.

After the EVT, the patients were followed by cardiovascular surgeon. Physical examination, Doppler ultrasound and ABI evaluations were performed at 30 days, 3 months, 6 months, and 12 months after the procedure. One year after EVT, the follow-ups were performed once per 6 months. This follow-up programme was also assessed after femoropopliteal bypass graft surgery in our hospital. If graft failure was suspected with physical examination, Doppler ultrasound and ABI measurements, computerized tomography angiography, magnetic resonance angiography or DSA were performed.

The technical success of lytic therapy was defined as the restoration of antegrad blood flow with complete or near complete (95%) lysis of the thrombus and patency should continue least one month. The treatment with PTA and stent placement was defined as technically successful if there was less than 30% residual stenosis. The clinical success of EVT was denoted as relief of acute ischemic symptoms. Primary patency was defined as the time interval from the initial procedure to the first reintervention. Assisted primary patency was defined as the interval from the first intervention to permanent occlusion. The data including endovascular procedures, technical and clinical success, primary and assisted primary patency rates, complication rates and type of graft material, was obtained through the database of the department of interventional radiology at Baskent Hospital. We analyzed the duration of patency rates by using Kaplan-Meier analysis. We tested statistical

significance of differences between groups with Log-Rank method. All analyses were performed by using SPSS 20.0 software.

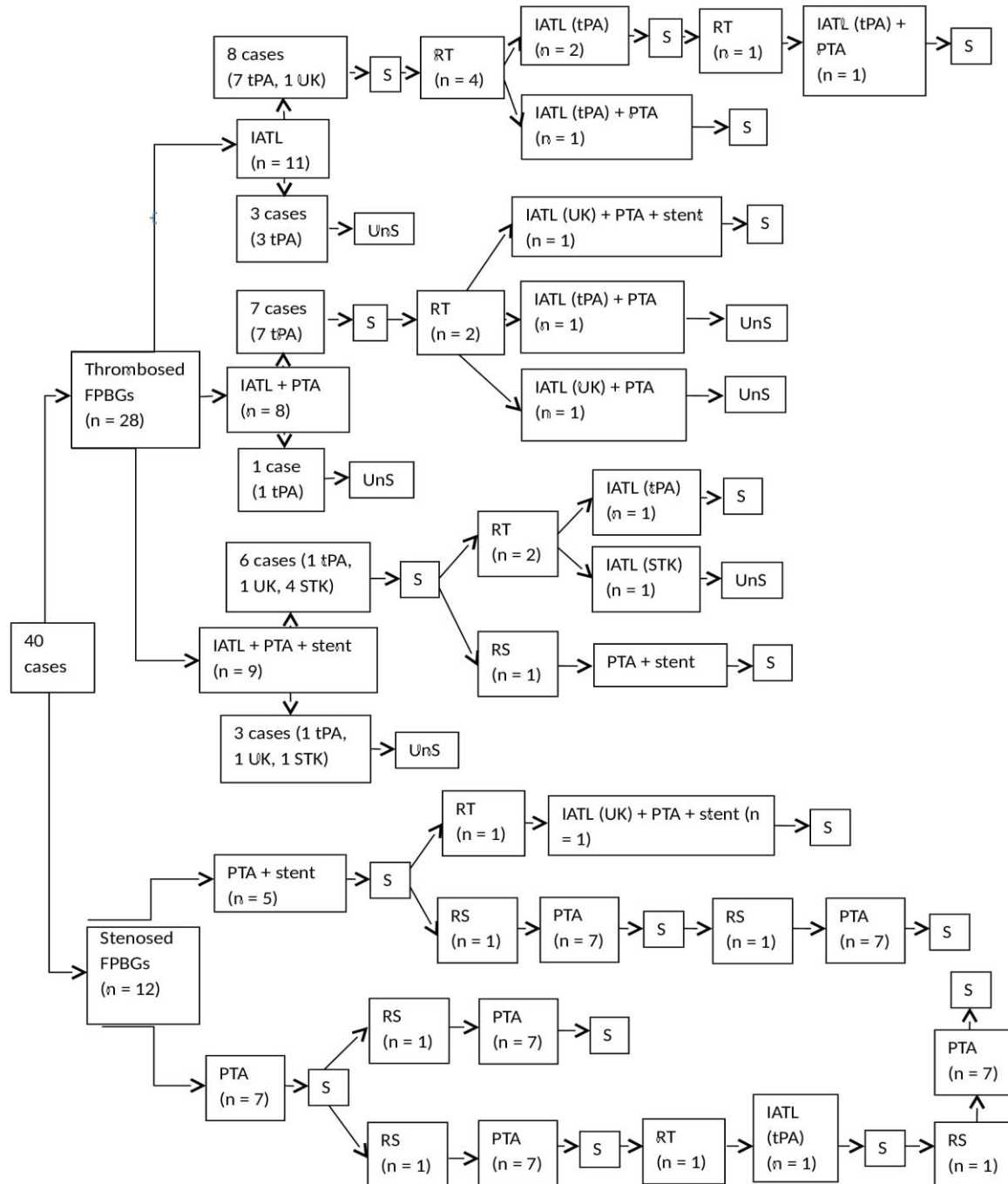


Fig 1. Flowchart of participants and interventions performed to the subjects in this study (FPBGs, femoropopliteal bypass grafts; tPA, tissue plasminogen activator; UK, urokinase; STK, streptokinase; IATL, intra-arterial thrombolytic therapy; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; RT, rethrombosis; RS, restenosis; S, successful procedure; UnS; unsuccessful procedure).

RESULTS

Both technical and clinical successes were achieved in forty seven procedures. The initial successes of EVT in the thrombosed and stenosed grafts were 74.3 % (29/39) and 100% (18/18), respectively. In the stenosed grafts, the stenosis were found at the distal anastomosis in 7 grafts, proximal anastomosis in 5 grafts and both proximal and distal anastomosis in 6 grafts. Stenosis were also observed in 23 thrombosed grafts which were placed at the distal anastomosis in 14 grafts, proximal anastomosis in 1 graft and both proximal and distal anastomosis in 8 grafts. In thrombosed grafts, the initial success was achieved in 12 grafts with IATL (11 tPA and 1 UK), 9 grafts with IATL (9 tPA) and PTA, and 8 grafts with IATL (1 tPA, 5 STK and 2 UK), PTA and stenting. In 10 thrombosed grafts, the patency could not been maintained by EVT. These unsuccessful procedures were 4 grafts with IATL (3 tPA, 1 STK), 3 grafts with IATL (2 tPA and 1 UK) and PTA, and 3 grafts with IATL (1 tPA, 1 STK and 1 UK), PTA and stenting. The EVT procedures, performed to the thrombosed and stenosed grafts, were demonstrated in flowchart (Fig 1). The initial success rates of EVT in the SV grafts and PTFE grafts were 90% and 78.5%, respectively. Fig 2 and Fig 3 show representative images of interventions.



Fig 2. Digital subtraction angiography images. A. Image showed prominent stenosis in the origin of the femoropopliteal bypass graft (arrow). B. Percutaneous transluminal angioplasty treatment was performed to the stenosis (arrow). C. The patency of bypass graft was established without any residual stenosis (arrow).

The primary and assisted primary patency of all grafts were 24.2 ± 3.8 (95% CI: 16.8-31.6) months and 29.4 ± 4.2 (95% CI: 21.2-37.5) months, respectively. The primary and assisted primary patency of the thrombosed and stenosed grafts were featured in Table 1. The thrombolytic therapy with tPA was performed

in 27 grafts while 12 grafts were treated with the other thrombolytic agents, such as STK and UK. The initial success of IATL with tPA (80.8%) was higher than STK and UK (66.7%). The lytic therapy with STK and UK was more effective in the short period, however tPA treatment was more durable in the long period (Table 2). Nevertheless, no statistically significant difference was found between the primary and assisted primary patency rates of those thrombolytic agents (Table 2).

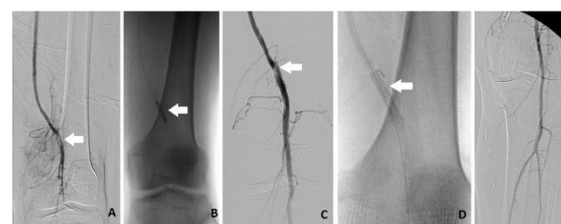


Fig 3. Digital subtraction angiography images. A. Image showed residual thrombus (arrow) in the distal segment of the femoropopliteal bypass graft following thrombolytic therapy. B. Percutaneous transluminal angioplasty treatment (arrow) was performed to the residual thrombosis in the bypass graft. C. Dissection (arrow) was developed after percutaneous transluminal angioplasty. D. Stent placement was accomplished at the dissected segment (arrow). E. The patency was maintained following stent placement.

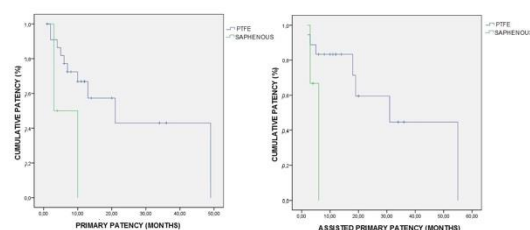


Fig 4. Primary and Assisted Primary Patency of Thrombosed PTFE Grafts and SV grafts.

The thrombosis (79.3%) has been observed more than stenosis (20.6%) significantly in the PTFE grafts ($p = 0.002$). Although, the stenosis rate (66.6%) was higher than thrombosis (33.3%) in the SV grafts, we found no significant correlation between those rates ($p = 0.157$). The primary and assisted primary patency rates were significantly higher in the thrombosed PTFE grafts as compared to SV grafts ($p < 0.05$) (Fig 4). The primary and assisted primary patency rates of the thrombosed grafts were featured in Table 3. The initial success was 78.5% in the PTFE grafts, 90% in the SV grafts. There was no statistically significant difference between the primary and

assisted primary patency of the stenosed PTFE and SV grafts (Table 4). After the graft placement surgery, the mean occlusion time of

the PTFE and SV grafts were 18.9 ± 6.7 and 23.4 ± 7 months, respectively.

Table 1. The Primary and Assisted Primary Patency of Thrombosed and Stenosed Grafts

	Thrombosed Grafts	Stenosed Grafts
Estimated primary patency (month)	23 ± 4.9 (95% CI: 13.3-32.5)	25.1 ± 6 (95% CI: 13.2-37)
1. year primary patency rate (%)	53.7 ± 10	51.9 ± 12.4
2. year primary patency rate (%)	34.5 ± 13	38.9 ± 14.6
4. year primary patency rate (%)	0	19.4 ± 15.6
Estimated assisted primary patency (month)	31.4 ± 6.3 (95% CI: 19-43.7)	30.5 ± 5.7 (95% CI: 19.3-41.6)
1. year assisted primary patency rate (%)	75.6 ± 9.5	91.7 ± 8
2. year assisted primary patency rate (%)	54 ± 14.6	60 ± 15.9
4. year assisted primary patency rate (%)	40.5 ± 16	18 ± 15.1

At 6-month follow up, the major amputation rates were 2.5% and 5.5% in the thrombosed and stenosed grafts, respectively. The complications, occurred after EVT, were featured in Table 5. Both major hemorrhage and one-month mortality rates were 10.2% in the thrombosed grafts and all of those were treated with tPA. On day 2 post-procedure, three patients died from major hemorrhage including 2 cases with retroperitoneal hemorrhage and 1 patient with intraabdominal hemorrhage. On day 5 post-procedure, 1 patient died from massive gastrointestinal hemorrhage. Minor hemorrhage such as groin hematoma was observed in 3 patients following İATL (1 tPa, 1 UK and 1 STK). No death or major hemorrhage was detected in the stenosed grafts. During the

procedure, dissection was observed in three patients and pseudoaneurism has developed in one patient. The total complication rates, including major and minor complications were 23% and 11.1% in thrombosed and stenosed grafts, respectively.

DISCUSSION

The FPBG surgery is a treatment option for patients who are at risk of losing limb by placing graft in the affected area to improve blood flow in the lower limb. The great SV and PTFE grafts are considered as the most acceptable conduits for arterial bypass. The patency of graft differs due to the type of graft material and comorbidities such as chronic

diseases. The surgery and EVT are the main treatment options for the failed FPBG. However, there is no consensus about the treatment approach of the FPBG failure (2, 4, 8-17).

Previous studies indicated that initial success rates of EVT ranged from 70% to 90% and 85% to 95% in the thrombosed and stenosed grafts, respectively, which is consistent with our study (1, 6, 14, 18, 19). Some studies showed

that the long term patency rate of EVT, was below the expectations in the thrombosed and stenosed grafts in spite of the high initial success rates (1, 11, 12, 20-22). In our study the primary and assisted primary patency rates were higher in the thrombosed grafts when compared with previous studies (1, 12, 20). The patency rates of the stenosed grafts were also similar to the previous reports (4, 21, 22).

Table 2. The Primary and Assisted Primary Patency of the Thrombolytic Therapy with tPA and STK or UK.

	tPA	STK or UK	p value
Estimated primary patency (month)	20.7 ± 3.7 (95% CI: 13.5-28)	19.5 ± 7.4 (95% CI: 5.1-34)	0.794
1. year primary patency rate (%)	49.7 ± 12.3	62.5 ± 17.1	
2. year primary patency rate (%)	49.7 ± 12.3	20.8 ± 17.9	
Estimated assisted primary patency (month)	23.9 ± 4.3 (95% CI: 15.5-32.3)	29.5 ± 10.1 (95% CI: 9.6-49.3)	0.649
1. year assisted primary patency rate (%)	72.2 ± 11.9	83.3 ± 15.2	
2. year assisted primary patency rate (%)	54.2 ± 18	55.6 ± 24.8	

Table 3. The Primary and Assisted Primary Patency of the Thrombosed PTFE and SV Grafts.

	Thrombosed PTFE Grafts	Thrombosed SV Grafts	p value
Estimated primary patency (month)	27.1 ± 5.8 (95% CI: 16-38.3)	6.5 ± 1.6 ay (95% CI: 3.3-9.6)	0.013
1. year primary patency rate (%)	66.9 ± 10.3	19 ± 16.8	
2. year primary patency rate (%)	43 ± 15.6	0	
Estimated assisted primary patency (month)	34.1 ± 6.7 (95% CI: 21-47.3)	5 ± 1.1 ay (95% CI: 2.7-7.2)	0.038
1. year assisted primary patency rate (%)	83.3 ± 8.8	0	
2. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	0	

Table 4. The Primary and Assisted Primary Patency of the Stenosed PTFE and SV grafts.

	Stenosed PTFE Grafts	Stenosed SV Grafts	p value
Estimated primary patency (month)	17.6 ± 4.6 (95% CI: 8.5-26.8)	24.3 ± 7.4 (95% CI: 10 ± 39)	0,850
1. year primary patency rate (%)	50 ± 20.4	53.6 ± 15.6	
2. year primary patency rate (%)	50 ± 20.4	35.7 ± 17.9	
Estimated assisted primary patency (month)	22.7 ± 7.6 (95% CI: 7.7-37.7)	31 ± 6.7 (95% CI: 17.7-44.1)	0.988
1. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	87.5 ± 11.7	
2. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	54.7 ± 20.1	

Previous studies revealed that initial success of EVT ranged from 76% to 98% in the thrombosed PTFE grafts, similar to our study (1, 14, 19). However, our initial success rates of EVT were higher in the thrombosed SV grafts, as compared to the previous studies which have reported the initial success rates were ranging from 66% to 78% (1, 12, 14, 19).

Table 5. Complications Following Endovascular Therapy in Femoropopliteal Bypass Graft Failure

Complications	Thrombosed Grafts	Stenosed Grafts
<u>Major Complications</u>		-
• Major Hemorrhage	4	-
➤ Retroperitoneal hemorrhage	2	-
➤ Gastrointestinal hemorrhage	1	-
➤ Intraabdominal hemorrhage	1	-
<u>Minor Complications</u>		
• Minor Hemorrhage	3	-
• Dissection	1	2
• Pseudoaneurysm	1	-

The majority of the previous studies indicated that the patency of thrombosed SV grafts was more durable than prosthetic grafts after successful lysis (14, 23). Conrad et al. (14) reported that the functioning endothelium could protect against the prothrombotic potential in thrombosed SV grafts after successful lysis, as compared to prosthetic grafts which have not this endothelium protection. And also, Jackson et al. (24) revealed that the incidence of limb-threatening ischemia was found to be higher after the occlusion of PTFE grafts than SV grafts which have a potential for forming the collateral circulatory to maintain limb viability in case of graft failure. However, few studies demonstrated that thrombosed prosthetic grafts

had better patency rates after lytic therapy than SV grafts which is consistent with our study (1, 3, 25). Although, the endothelium shows a protective potential against the thrombosis in the SV grafts, the intimal injury which can develop due to the arterial pressure, leads to the platelet adherence and intimal hyperplasia which may result in graft thrombosis in the SV grafts. And also, PTFE grafts are more durable to the blood pressure and have a lower risk of complications such as aneurysm or dissection. As a result of these advantages of PTFE grafts, we consider that following successful lytic therapy, thrombosed PTFE grafts also presents better patency rates in contrast to several previous studies (14, 23).

In the SV grafts, symptomatic stenosis may develop owing to the intimal hyperplasia, technical errors as well as dysplastic post-phlebotic veins. Several studies stated that 1 year patency rates of the stenosed SV grafts following EVT, has ranged from 54% to 62%, which is similar to our study (4, 21). Although, SV graft is considered as the most acceptable conduit, we found no statistical difference between the patency rates of the stenosed SV grafts and PTFE grafts after EVT (23, 24).

In both thrombosed and stenosed grafts, self-expandable nitinol stents were accomplished in the stenosis after refractory to the PTA in this study. We believe that self-expandable nitinol stents conforms to the graft wall efficiently. The size discrepancy between graft and native vessel in the anastomotic site might lead to dissection or extravasation while stent placement. As a result of this, we chose self-expandable stents to provide safer stent conformation to the graft. Also self-expandable stents are more resistive to the stent fractures which may generally occur at the anastomotic sites.

The catheter-directed intra-arterial thrombolysis has become the most preferable treatment option and reduces the need of surgery for bypass graft thrombosis. Direct delivery of the lytic agent inside the thrombosed segment of the graft produces increased plasmin activity locally, protects this plasmin from the circulating antiplasmin. Therefore, the effective therapy can be achieved with low dose lytic therapy. IATL may also lyse the thrombus in the collateral vessels and distal small arteries which is beneficial if a new bypass graft must be

replaced. In addition, after successful lysis, underlying causative lesions can be identified and treated with PTA or stent placement. However, the risks of complications including minor and major hemorrhage, distal embolization as well as the mortality risk have limited the usage of thrombolytic agents (2, 3, 11, 14, 26, 29). Several studies reported that the lower risk of major hemorrhage and mortality and the higher rates of the technical and clinical success have been observed in IATL with UK as compared to tPA (27, 28). In contrast, some studies found no statistical significant difference in the efficacy and safety between tPA and UK treatments in the thrombosed grafts (15, 29). In our study, the initial success rate was higher in the tPA group when compared with UK and STK. We also detected that STK and UK treatment was more effective in the short period, but in the long period the efficacy of tPA treatment was better. However, there was no statistically significant difference between the primary and assisted primary patency of thrombosed grafts, treated with tPA and STK or UK. Additionally, in this study, complications such as major hemorrhage, mortality and amputation were observed in the patients who have treated with tPA and these complication rates were similar to the previous studies, except amputation rate which was lower as compared to the previous reports (27, 28, 30).

The treatment approach of FPBG failure is still controversial (3-6, 11-15, 19-21, 25-30). In a study performed by Abu Rahma et al., where lysis/PTA therapy and thrombectomy/open patch angioplasty were compared, the higher 2 years patency rates were detected in the surgery as compared to lysis/PTA therapy and these rates were reported as 87% for surgery, 26% for EVT (13). However, they found no statistically significant difference of mortality and morbidity rates between surgery and EVT (13). In another study by Berridge et al., in which thrombolytic therapy and surgery were compared, no statistically difference was found limb salvage and death rates at 1, 6 and 12 months between surgery and thrombolysis, but they showed major hemorrhage and distal embolization had been more likely in thrombolysis when compared with surgery (16). STILE Investigators reported that thrombolysis in

patients with acute ischemia and surgery in patients with chronic ischemia was more likely to provide better patency rates and limb salvage (29). In the present study, we have not compared our results with surgery however we consider that thrombolytic therapy can be the first choice for FPBG thrombosis due to the advantages of having easy application, being less invasive and inexpensive, ability to lyse collateral vessels near graft and being available for high surgical risk patients.

Previous studies revealed that surgery has been superior to the EVT in stenosed grafts by comparison the patency rates and limb salvage (4, 5, 17, 22). Nehler et al. showed that 1, 2 years patency rates and mortality rate were 99%, 97% and 0.9% following surgery in the stenosed bypass grafts, respectively (17). In this study, the initial success rate of PTA and stent placement was high in the stenosed grafts, however the long term patency rates were not as good as surgery (17, 22). Although surgery has better patency rates, EVT is a good alternative for high surgical risk patients and also can be used in patients who have deeply placed grafts, resulting in difficulties for surgical revision. This study has some limitations which have to be pointed out. First, it was designed as a retrospective study. Second, we did not compare our results with surgery to determine the best treatment approach for FPBG failure. Finally, the sample size was relatively small to generalize the results.

In conclusion, we consider that EVT including IATL, PTA and stent placement for FPBG failure is effective procedure. Although EVT is not as durable as surgery, it may offer advantages superior to surgery such as being less invasive and available for serial interventions for refractory lesions following EVT or surgery and it is also a good alternative for high surgical risk patients to maintain limb salvage. In contrast to the majority of previous studies, we found that the patency rates of thrombosed PTFE grafts following EVT, were significantly higher than thrombosed SV grafts owing to the inflammatory changes that may develop in the vein graft wall during the thrombosis.

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Zuckerman DA, Alderman MG, Idso MC, et al. Follow-up of infrainguinal graft thrombolysis: analysis of predictors of clinical success. *Arch Surg.* 2003 Feb;138 (2):198-202.
2. Van Damme H, Trotteur G, Dongelinger RF, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal bypass grafts. *Acta Chir Belg.* 1997 Aug;97 (4):177-83.
3. Hye RJ, Turner C, Valji K, et al. Is thrombolysis of occluded popliteal and tibial bypass grafts worthwhile? *J Vasc Surg.* 1994 Oct;20 (4):588-96; discussion 596-7
4. Carlson GA, Hoballah JJ, Sharp WJ, et al. Balloon angioplasty as a treatment of failing infrainguinal autologous vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2004 Feb;39 (2):421-6.
5. Alexander JQ, Katz SG. The efficacy of percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of infrainguinal vein bypass graft stenosis. *Arch Surg.* 2003 May;138 (5):510-3; discussion 513.
6. Bonhomme S, Trotteur G, Van Damme H, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal bypass grafts: is it worthwhile? *Acta Chir Belg.* 2010 Jul-Aug;110 (4):445-50.
7. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep;26(3):517-38).
8. Smeets L, Ho GH, Tangelder MJ, et al.; Dutch BOA Study Group. Outcome after occlusion of infrainguinal bypasses in the Dutch BOA Study: comparison of amputation rate in venous and prosthetic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 Dec;30(6):604-9. Epub 2005 Aug 10.
9. Enzo Ballotta, MD, Laura Renon, MD, Michele Toffano, MD, et al. Prospective randomized study on bilateral above knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2003 Nov;38(5):1051-5.
10. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Apr;27 (4):357-62.
11. Berkowitz HD, Kee JC. Occluded infrainguinal grafts: when to choose lytic therapy versus a new bypass graft. *Am J Surg.* 1995 Aug;170 (2):136-9.
12. Nackman GB, Walsh DB, Fillinger MF, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal vein grafts: predictors of outcome. *J Vasc Surg.* 1997 Jun;25 (6):1023-31; discussion 1031-2
13. Aburahma AF, Hopkins ES, Wulu JT Jr, et al. Lysis/balloon angioplasty versus thrombectomy/open patch angioplasty of failed femoropopliteal polytetrafluoroethylene bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2002 Feb;35 (2):307-15.
14. Conrad MF, Shepard AD, Rubinfeld IS, et al. Long-term results of catheter-directed thrombolysis to treat infrainguinal bypass graft occlusion: the urokinase era. *J Vasc Surg.* 2003 May;37 (5):1009-16
15. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, et al. Results of a prospective randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg.* 1996 Aug; 172 (2): 105-12.
16. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002784.
17. Nehler MR, Moneta GL, Yeager RA, et al. Surgical treatment of threatened reversed infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg.* 1994 Oct;20 (4):558-63; discussion 563-5.
18. Khosla S, Jain P, Manda R, et al. Acute and long-term results after intra-arterial thrombolysis of occluded lower extremity bypass grafts using recombinant tissue plasminogen activator for acute limb-threatening ischemia. *Am J Ther.* 2003 Jan-Feb;10 (1):3-6.
19. Sandbaek G, Staxrud LE, Rosén L, et al. Outcome after catheter-directed thrombolysis of occluded prosthetic femoropopliteal bypasses. A prospective study. *Acta Radiol.* 2000 May;41 (3):249-54.
20. Galland RB, Magee TR, Whitman B, et al. Patency following successful thrombolysis of occluded vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Aug;22 (2):157-60.

21. Tong Y, Matthews PG, Royle JP. Outcome of endovascular intervention for intervention for infrainguinal vein graft stenosis. *Cardiovasc Surg.* 2002 Dec;10 (6):545-50.
22. Whittemore AD, Donaldson MC, Polak JF, et al. Limitations of balloon angioplasty for vein graft stenosis. *J Vasc Surg.* 1991 Sep;14 (3):340-5.
23. Lumsden AB, Morrissey NJ; Comparison of Safety and Primary Patency Between the FUSION BIOLINE Heparin-Coated Vascular Graft and EXXCEL Soft ePTFE (FINEST) Trial Co-investigators. Randomized controlled trial comparing the safety and efficacy between the FUSION BIOLINE heparin-coated vascular graft and the standard expanded polytetrafluoroethylene graft for femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg.* 2015 Mar;61(3):703-12.
24. Jackson MR, Belott TP, Dickason T, et al. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J Vasc Surg.* 2000 Sep;32(3):498-504; 504-5.
25. Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, et al. Observations on the use of thrombolytic agents for thrombotic occlusion of infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg.* 1990 Feb;11 (2):289-94; discussion 295-6.
26. Mahler F, Schneider E, Hess H; Steering Committee, Study on Local Thrombolysis. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: a prospective, randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther.* 2001 Dec; 8 (6): 638-47.
27. Ouriel K, Kandarpa K. Safety of thrombolytic therapy with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator for peripheral arterial occlusion: a comprehensive compilation of published work. *J Endovasc Ther.* 2004 Aug; 11 (4): 436-46.
28. Costantini V, Lenti M: Treatment of acute occlusion of peripheral arteries. *Thromb Res.* 2002 Jun 1;106 (6):V285-94.
29. The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg.* 1994 Sep;220 (3):251-66; discussion 266-8.
30. Disini L, Wilson P, Cockburn JF. Successful intra-arterial alteplase infusion is a predictor of 12-month limb survival in patients with lower limb arterial occlusion. *Clin Radiol.* 2008 Jun;63 (6):636-41. Epub 2008 Jan 28.

Outcomes of Adjuvant Intravesical Mitomycin-C Treatment in Non-Muscle Invaziv High-Grade Bladder Cancer: Singe center experience

Kas Invazyonu Yapmamış Yüksek Dereceli Mesane Kanseriinde Adjuvan Intravezikal Mitomisin-C Uygulaması: Tek Merkez Deneyimi

Özer Ural Çakıcı¹, Nurullah Hamidi²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.50479

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanserlerinin tedavisinde adjuvan intravesikal mitomisin-c tedavisinin sonuçlarını bildirmek

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle endoskopik tedavi uygulanmış hastaların patolojileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Kas invazyonu yapmamış ve yüksek dereceli ürotelyal tümörü olan hastaların hastane başvuru kayıtları incelenerek adjuvan intravezikal mitomisin-c tedavisi almış olan hastaların bilgileri çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sistoskopi bulguları, patolojik bulgular ve poliklinik başvuru kayıtları incelenerek analize dahil edildi.

BULGULAR: Toplam 54 hasta istatistiksel analize dahil edildi. Bu hastalar içinde 50 hastada patolojik evre T1 saptanırken 4 hastada patolojik evre Ta saptandı. Hiçbir hastada karsinoma in situ varlığı tespit edilmedi. Ortalama tümör boyutu 1.4 cm olarak bulundu. Adjuvan tedavi başlanması için endoskopik tedavi sonrasındaki bekleme süresi ortalama 2 (1-4) haftaydı. Ortalama takip süresi 21 ay olarak saptandı. Takiplerde evre ilerlemesi hastaların 14'ünde (%26) görülürken yüksek dereceli nüks 22 hastada (%41), düşük dereceli nüks 4 hastada (%7) görüldü. Nüks görülen 22 hastanın 6'sında aynı zamanda ilerleme de görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanseri daha ileri evreye ilerleme ve nüks ihtimali yüksek bir kanser türüdür. Kılavuzlarda ilk önerilen adjuvan tedavi seçeneği intravezikal Bacillus-Calmette-Guérin suşu uygulamasıdır. Bizim sonuçlarımıza göre mitomycin-c tedavisi de adjuvan intravezikal tedavi için başarılı bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: İntravezikal uygulama, Kemoterapi, Mesane kanseri, Mitomycin-c

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study is to evaluate and report the clinical efficiency of adjuvant intravesical mitomycin-c in the treatment of non-muscle invaziv high-grade bladder cancer patients of a tertiary single health-care center.

MATERIAL and METHODS: Electronic records of the patients who had undergone endoscopic treatment of bladder tumors between Jan 2012 and Dec 2018 are retrospectively reviewed. Data of the patients who were diagnosed with non-invasive high-grade urothelial carcinoma are further evaluated if adjuvant intravesical mitomycin-c therapy had been initiated and included in the study. Patient demographics, cystoscopy findings, pathological findings, and outpatients record are included in the analysis.

RESULTS: Total of 54 patients included in this study. Among them 50 patients had pT1 disease while 4 patients had pTa disease. None of the patients in this cohort had carcinoma-in-situ. Mean tumor diameter was 1.4 cm. Mean time from initial transurethral resection to the application of the adjuvant therapy was 2 weeks (1-4 weeks). Mean follow-up time was 21 months. During the follow-up, tumor progression was observed in 14 (26%) patients, high-grade tumor recurrence was observed in 22 (41%) patients, and low-grade tumor recurrence was observed in 4 (7%) patients. Among the 22 patients who had high-grade recurrence, 6 patients had also tumor progression during the follow-up

DISCUSSION AND CONCLUSION: Non-invasive high-grade bladder cancer holds significant risk of stage progression and recurrence. The contemporary clinical guidelines endorse adjuvant intravesical BCG treatment in the management of non-muscle invasive bladder cancer. Due to our results, adjuvant intravesical mitomycin-c therapy can be considered as a accomplished alternative.

Keywords: Bladder cancer, Chemoterapi, Intravesical instillation, Mitomycin-c

GİRİŞ

Mesane kanseri güncel epidemiyolojik bulgulara göre tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında dokuzuncu sıradır (1). Mesane kanseri gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı, içme suyundan yüksek arsenik maruziyeti, aromatik aminlere maruziyet, erkek cinsiyet ve omurilik hasarı sonrası nörojenik mesane oluşumu da suçlanmıştır (2,3).

En sık görülen mesane kanseri tipi ürotelyal karsinomlar olup mesane kanserinin prognozunun öngörülmesinde en önemli faktörler patolojik tümör evresi ve derecesidir (4). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar nüks ve ilerleme yönünden önemli bir risk taşırlar. Kas invazyonu yapmış olan mesane ürotelyal karsinomlarına önerilen tedavi radikal sistektomi iken kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomları çoğunlukla tekrarlayan mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-MT) ve adjuvan intravezikal tedaviler ile tedavi edilebilmektedir (5). Güncel kılavuzlarda yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomu için adjuvan intravezikal tedavide ilk seçenek hem rekürens hemde evre ilerlemesini engellediği için Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) suşu uygulamalarıdır. İntravezikal Mitomycin-C (MMC) kemoterapi uygulaması BCG'ye alternatif olarak bildirilmektedir (6).

Bu çalışmada biz kas invazyonu yapmamış olan yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomu hastalarında birinci basamak adjuvan tedavide intravezikal MMC kullanımı sonuçlarımızı bildirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Yerel etik kurul onayını (onay numarası: 2018/56) takiben Ankara Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Üroloji Kliniğinde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında TUR-MT yapılan hastaların verileri geriye

yönelik tarandı. TUR-MT sonucu edinilen spesmenlerinde yüksek dereceli ürotelyal karsinom saptanan hastaların takip ve poliklinik kayıtları incelenerek adjuvan tedavide intravezikal indüksiyon ve idame MMC uygulanan hastaların verileri analize alındı. Hastaların yaşları, sigara içme öyküleri, cinsiyetleri, başvuru şikayetleri, eş zamanlı hastalıkları ve ailevi kanser öyküleri gibi demografik veriler kaydedildi. Hastaların ilk tanı aldıkları patoloji sonuçları, takiplerindeki nüks ve ilerleme bilgileri klinik veriler olarak toplandı.

İndüksiyon dozu olarak 6 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg dozunda intravezikal olarak verildi. MMC verilirken ilacın mesane içinde etkin konsantrasyona ulaşabilmesi için hastanın sıvı alımı ve mesane irrigasyonu 2 saat süreyle kapatıldı. İdame doz olarak her 3 ayda bir 3 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg dozunda MMC verildi. MMC verilirken hastanın mesane perforasyonu ve aktif hematüri olmamasına dikkat edildi.

BULGULAR

Hasta grubumuzun ortalama yaş ve ortalama tümör boyutu sırasıyla 71 (58-76) ve 1.4 (0.5-4.2) cm olarak saptandı. Çalışmamızdaki 50 hastaya yüksek dereceli, lamina propria invazyonu yapmış (T1Ghigh) fakat derin kas dokusu invazyonu yapmamış yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı ile 4 hastaya ise lamina propria invazyonu yapmamış (TaGhigh) yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı ile adjuvan intravezikal MMC tedavisi verilmişti. TUR-MT ile adjuvan intravezikal tedavi arasında geçen süre ortalama 2 (1-4 hafta) hafta olarak saptandı. Ortalama takip süremiz 21 (12-48 ay) ay olarak bulundu. Takiplerde evre ilerlemesi (progresyon) hastaların 14'ünde (%26) görülürken yüksek dereceli rekürens 22 hastada (%41), düşük dereceli rekürens 4 hastada (%7) görüldü. Nüks görülen 22 hastanın 12'sinde aynı zamanda ilerleme de görüldü. Çalışmamızdaki

hasta grubunun demografik ve klinik verileri sırası ile Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Mesane kanseri günümüzde önemli bir toplum tabanlı sağlık sorunu konumundadır [7]. Mesane kanseri tedavisinde temel belirleyici unsur tümörün patolojik derecesi ve evresi olup yüksek dereceli tipler ile düşük dereceli patolojik tiplerin klinik seyirleri birbirleriyle büyük farklar göstermektedir. Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanserleri ciddi bir nüks ve ilerleme riski taşımaktadır ve bu nedenle adjuvan tedaviler hastalığın izleminde vedaha ileri evrelere progresyonu engellemede önem kazanmıştır [8]. Bu evre ve derecedeki mesane ürotelyal karsinomlarında adjuvan tedavinin temelini mesane içine uygulanan BCG suşları veya kemoterapotik ajanlar oluşturmaktadır. Özellikle son dönemde görülen BCG suşları üretimindeki kesintiler sırasında ve sonrasında intravezikal kemoterapotik uygulamaları önemli bir tedavi alternatifi veya esas tedavi protokolü olarak değerlendirilmiştir [9, 10].

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Parametreler	n=54
Yaş, Ortalama±SD (Min-maks)	71±4 (58-76)
Cinsiyet(Kadın), n (%)	14 (26)
Tümör boyutu, Ortalama±SD (Min-maks)	1.4±0.7 (0.5-4.2)
İlk rezeksiyon sırasında patolojik T evresi, n (%)	4 (7.4)
Ta	50 (92.6)
T1	
Takip süresi (Ay), Ortalama±SD (Min-maks)	21±8 (12-48)

Takiplerde progresyon, n (%)	14 (26)
Takiplerde rekürens, n (%)	26 (48)

Literatürdeki yayınlar incelendiğinde, bizim hasta grubumuzdan farklı olarak, bir çok çalışmada intravezikal MMC uygulamasının radyoterapi ile birlikte, BCG idamesi yerine, sistemik kemoterapi ile birlikte, ilk TUR-MT sonrasında tek dozluk adjuvan intravezikal terapi amacıyla veya nispeten yeni bir tedavi alternatifi olan kemo-hipertermi protokollerinde kullanıldığı görülmektedir [11-14]. Bizim çalışmamızda ise intravezikal MMC uygulaması yüksek dereceli kas invazyonu yapmamış ürotelyal karsinom olgularında birincil adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Her ne kadar güncel klinik rehberlerde intravezikal MMC tedavisi öneriliyor olsa da birçok merkezde öncelikli klinik kullanımda olmadığı bildirilmiştir [15]. Son dönemde görülen BCG suşları üretimindeki azalma MMC kullanımında gözle görülür bir artışa neden olmuştur [9, 10]. Kliniğimizde ise düşük yan etki profili, hızlı ve düzenli elde edilebilmesi ve uygulama kolaylıkları nedeni ile özellikle tek bir lezyonu olan ve lezyon boyutu 3 cm.'den küçük olan kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda intravezikal adjuvan tedavide MMC öncelikle tercih edilmiştir. Bu yaklaşım ile literatürde sonuçları mevcut birçok kurumdan ayrılmaktayız.

Intravezikal kemoterapi uygulamasının kanser nüksünü önlerken evre ilerlemesi üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir [4, 5]. Toplamda 9 farklı randomize kontrollü çalışmanın ve 2820 hastanın bireysel verilerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında uzun dönem kansere özgün veya genel sağkalım yönünden intravezikal BCG ile MMC uygulamaları arasında fark bulunmamıştır. Fakat kanser rekürensini önlenmesinde BCG başlangıç ve idame protokolünün daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır [16]. Farklı bir meta-analizde yine sağkalım üzerine fark bildirilmemiş olup BCG ile kombine MMC tedavisinin ilerleme ve nüksleri önlemede hem yalnız BCG hem de MMC tedavilerine üstün olduğu bildirilmiştir [17]. Genel ve kansere özgün sağ kalım üzerine etkisinin olmaması, güncel klinik

rehberlerde ve çalışmalarda öncelikle bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiş olması nedeniyle klinik uygulamamız olan öncelikli intravezikal MMC uygulamasının klinik ve etik yönlerden uygun olduğu düşüncesindeyiz.

Järvinen ve arkadaşları 68 mesane carcinoma-in-situ hastasını içeren hasta gruplarında MMC ile BCG + MMC kollarını karşılaştırmışlar[18]. Bu çalışmanın sonucuna göre MMC kolunda nüks oranı %54 ve ilerleme oranı %40 olarak bildirilmiştir [18]. Bizim çalışmamızda carcinoma-in-situ olan hasta bulunmamaktaydı. Järvinen ve arkadaşlarının bildirdiği nispeten yüksek nüks oranları carcinoma-in-situ vakalarında görülen yüksek nüks ve ilerleme yatkınlığına bağlanabilir. Addeo ve arkadaşları ise bir faz 3 çalışmasında gemsitabin ile MMC'i karşılaştırarak MMC kolunda %36.6 nüks oranı ve %16.6 ilerleme oranı bildirmişlerdir [19]. Addeo ve arkadaşlarının sonuçları ile bizim sonuçlarımız birbirini ile benzerdir. Ojea ve arkadaşları tarafından yapılan ve farklı BCG dozları ile tam doz MMC tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran randomize bir çalışmanın sonuçlarında da MMC kolu için nüks oranı %40 olarak bildirilmiştir [20]. Lamm ve arkadaşlarının çalışmasında ise MMC ve BCG kolları karşılaştırılmış, sonuç olarak sağ kalım yönünden her iki kol eşit bulunmuştur. Bu çalışmada ise MMC kolu için nüks oranı %54, ilerleme oranı ise %13 olarak bildirilmiştir [21]. Öncesinde bildirilen vaka serileri ile karşılaştırıldığında nüks oranlarımızın kabul edilebilir seviyelerde ve önceki bildirilen oranlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Bizim hasta grubumuzda nüks oranı %36 (25 hastadan 9'u), evre ilerleme oranı ise %16 (25 hastadan 4'ü) olarak saptanmıştır. Bizim sonuçlarımızın tümör boyutu küçük hastaların çalışma grubunda olması ve carcinoma-in-situ tanılı hasta bulunmaması nedeniyle önceki çalışmalardan nispeten daha iyi olduğu da düşünülebilir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, takip süresinin kısa oluşu ve düşük hasta sayısına sahip olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların mesane tümörüne eşlik eden carcinoma-in-situ olmaması çalışmamızın önceki çalışmalar ile karşılaştırılmasını güç hale getirmiştir.

SONUÇ

Mevcut kanıtlar ışığında iyi seçilmiş vakalarda kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanseri vakalarında intravezikal MMC tedavisi kabul edilebilir sonuçları ve düşük yan etki profili olan bir tedavi yöntemi olarak ilk basamak tedavide veya BCG tedavisi başlanmış hastalarda idame tedavide seçilebilecek bir alternatiftir. Ancak sonuçlarımızın daha iyi desteklenebilmesi için daha yüksek hasta sayılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):96-108.
2. Letašiová S, Medve'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, Bartonová A. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health*. 2012 Jun 28;11 Suppl 1:S11.
3. Böthig R, Kurze I, Fiebag K, Kaufmann A, Schöps W, Kadhum T, Zellner M, Golka K. Clinical characteristics of bladder cancer in patients with spinal cord injury: the experience from a single centre. *Int Urol Nephrol*. 2017 Jun;49(6):983-994.
4. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: © NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int*. 2017 Dec;120(6):755-765.
5. Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):462-475.
6. Zargar H, Aning J, Ischia J, So A, Black P. Optimizing intravesical mitomycin C therapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 Apr;11(4):220-30.
7. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):438-47.
8. Reisz PA, Laviana AA, Chang SS. Management of High-grade T1 Urothelial Carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 26;19(12):103.
9. Messing EM. The BCG Shortage. *Bladder Cancer*. 2017 Jul 27;3(3):227-228.
10. Brausi M, Morselli S. The treatment of Ta-T1 bladder cancer in the era of worldwide BCG shortage. *Minerva Urol Nefrol*. 2016 Apr;68(2):192-3.
11. Deng T, Liu B, Duan X, Zhang T, Cai C, Zeng G. Systematic Review and Cumulative Analysis of the Combination of Mitomycin C plus Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Sci Rep*. 2017 Jun 9;7(1):3172.
12. Xylinas E, Kent M, Dabi Y, Rieken M, Kluth LA,

- Al Hussein Al Awamlh B, Ouzaid I, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, Lotan Y, Karakiewicz PI, Holmang S, Shariat SF. Impact of age on outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with immediate postoperative instillation of mitomycin C. *Urol Oncol.* 2018 Mar;36(3):89.e1-89.e5.
13. León-Mata J, Domínguez JL, Redorta JP, Sousa González D, Alvarez Casal M, Sousa Escandón A, Piñero Vázquez E. Analysis of tolerance and security of chemo hyperthermia with Mitomycin C for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp Urol.* 2018 May;71(4):426-437.
14. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, Vis AN, van Ginkel T, Lissenberg-Witte BI, Beckers GMA, van Moorselaar RJA. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol.* 2018 Sep;36(9):400.e7-400.e14.
15. Reis LO, Moro JC, Ribeiro LF, Voris BR, Sadi MV. Are we following the guidelines on non-muscle invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol.* 2016 Jan-Feb;42(1):22-8.
16. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Kroke S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):247-56.
17. Lan Y, Liu D, Lin M. Comparison of the combination therapy of bacillus Calmette-Guérin and mitomycin C with the monotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *Neoplasma.* 2016;63(6):967-976.
18. Järvinen R, Kaasinen E, Rintala E. Long-term results of maintenance treatment of mitomycin C or alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin instillation therapy of patients with carcinoma in situ of the bladder: A subgroup analysis of the prospective FinnBladder 2 study with a 17-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 2012; 46:411-417.
19. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarrasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):543-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8199.
20. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñero LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñero JA, Madero R; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1398-406.
21. Lamm DL, Blumenstein BA, David Crawford E, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA Jr, Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sagalowsky AI, Messing EM, Loehrer P, Barton Grossman H. Randomized intergroup comparison of bacillus calmette-guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder a southwest oncology group study. *Urol Oncol.* 1995 May-Jun;1(3):119-26.

Anticancer, Antiproliferative, Lysosomal and Lactate Dehydrogenase Inhibitory Effects of Fruit Extracts from Sumac (*Rhus coriaria* L.) on Human Lung Cancer Cells

Sumak (*Rhus coriaria* L.) Meyve Özütlerinin İnsan Akciğer Kanseri Hücre Hatları Üzerinde Antikanser, Antiproliferatif, Lizozomal ve Laktat Dehidrojenaz İnhibitör Etkileri

Sevgi Gezici¹

¹Department of Molecular Biology and Genetics, University of Kilis 7 Aralık, Kilis, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.09326

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sumak (*Rhus coriaria* L., Anacardiaceae), Anadolu'da geleneksel olarak yenilebilir bitkidir. Sumak, pek çok biyoaktif fitokimyasal ihtiva etmesinden dolayı, alternatif tedavi yaklaşımlarında tercih edilmesine rağmen; literatür araştırmaları sumak özütlerinin antikanser ve antiproliferatif aktivitelerini analiz etmek amacıyla sınırlı sayıda çalışmalar yapıldığını göstermiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu nedenle, sumak bitkisinin tıbbi ve geleneksel kullanımlarına katkıda bulunmak amacıyla, *R. coriaria* L. meyvelerinden elde edilen özütlerin kanseri önleyici potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, A549, H1299 ve H460 insan akciğer kanseri hücre hatlarına karşı antikanser ve antiproliferatif potansiyeller, lizozomal ve laktat dehidrojenaz inhibitör etkileri belirlenmiştir.

BULGULAR: Sonuçlar, sumak ekstraktlarının zamana ve doza bağımlı olarak güçlü antikanser ve sitotoksik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Sumak özütleri arasında, sulu ve metanolik ekstrelerin, test edilen tüm insan akciğer kanseri hücrelerine karşı 5,08 - 6,49 µg / mL IC50 değer aralığıyla yüksek derecede sitotoksik olduğu bulunmuştur. Kanser hücre hatlarında, hücre büyümesinin ve hücre canlılığının sumak özütleri tarafından engellendiği gözlenmiştir. Ayrıca, hücre hatlarının uzun süre ve artan dozlarda özütlerle maruz kalması, hücrelerde lizozomal fonksiyonları ve membran geçirgenliğini artırmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, çalışma bulguları sumak bitkisinin gıda ve baharat olarak kullanımının yanı sıra; alternatif bitkisel terapötik ajan olarak kanser tedavisinde kullanılma potansiyelini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Antiproliferatif, laktat dehidrojenaz, lizozomal, akciğer kanseri, *Rhus coriaria* L

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sumac (*Rhus coriaria* L., Anacardiaceae) is traditionally used edible-plant in the Anatolia. Although, it has been preferred in alternative therapeutic approaches due to the presence of many bioactive phytochemicals, the literature survey demonstrated limited works have been undertaken for analyzing the anticancer and antiproliferative activities of the extracts.

METHODS: Therefore, the current research was aimed to evaluate totally anticancer potentials of extracts from *R. coriaria* L. fruits for contribution to medicinal and traditional uses of sumac. In this respect, anticancer and antiproliferative potentials, lysosomal and lactate dehydrogenase inhibitory effects were determined against A549, H1299 and H460 human lung cancer cell lines.

RESULTS: The results revealed almost all the extracts of sumac exhibited powerful anticancer and cytotoxic activities in a time and dose dependent manner. Among the extracts, aqueous and methanolic extracts were found to be highly cytotoxic with IC50 values in range of 5,08 – 6,49 µg/mL against all tested human lung cancer cells. It was observed that cell growth and cell viability in cancer cell lines were inhibited by the extracts. Additionally, increasing extracts exposure time and dose resulted in increasing the lysosomal functions and membrane permeability in the cell lines.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Consequently, these findings suggest that sumac has potential uses in cancer therapy as an alternative herbal therapeutic agent as well as their uses as food and spice.

Keywords: Antiproliferative, lactate dehydrogenase, lysosomal, lung cancer, *Rhus coriaria* L.

INTRODUCTION

From ancient times to present, there has been considerable interest to use medicinal and aromatic plants almost in all industries such as food, cosmetic, textile, leather, pharmaceutical, medicine etc. It is known that they have been not only used for nutrition, but also preferred for traditional medicine and cure for various diseases and/or disorders including cancer, diabetes, ulcer, urinary system disorders, viral eye infections, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, liver and heart diseases etc. (1,2). The active ingredients of many drugs currently in use have been isolated from medicinal plants. Therefore, they have a wide range of uses for prevention and treatment of many diseases around the world, due to presence of many natural bioactive products and secondary metabolites (3-5).

Within the traditional medicinal plants *Rhus coriaria* L., also known as sumac, is a wild-edible plant that belonging to the family of *Anacardiaceae*. Sumac is one of the most commonly used spice almost all over the world, it grows in temperate and subtropical areas, and widespread especially all Mediterranean and Middle East regions, including Turkey, in where it grows natively in the Mediterranean and Southeastern Anatolia (5). In the Anatolian traditional herbal medicine, sumac is also believed as being useful for prevention of diarrhea, diabetes, hemorrhoids, obesity, colitis, fever, dermatitis and hyperglycemia (1,6). Besides these, it has been used traditionally in the treatment of sore throat, reduction of stomach pains and cholesterol as an herbal remedy (7).

Previously both *in vivo* and *in vitro* several researches demonstrated that sumac possesses wide range of pharmacological properties e.g. anti-fibrogenic, anti-inflammatory, antimutagenic, hypoglycaemic, anti-ischemic, antimalarial, antiviral, antimicrobial, antifungal, antioxidant, antiulcer, hypouricaemic, hepatoprotective, and atheroprotective, owing to its rich bioactive substances and phytochemicals, particularly rich in terms of tannins, phenolic acids, flavones and flavonoids, gallic acids, anthocyanins, terpenoids quercetin, isoquercetin, myricitrin, kaempferol etc (8-11). Besides its rich bioactive phytochemical compositions, *R. coriaria* L. has

rich mineral contents such as Aluminum, Barium, Bromine, Calcium, Chlorine, Chrome, Copper, Iron, Magnesium, Manganese, Potassium, Lithium, Nitrogen, Phosphorus, Zinc, Silisium, Strontium, Lead, Titanium and Vanadium, of which, Calcium, Magnesium, Phosphorous and Potassium are predominant elements found in sumac fruits (12,13).

In view of the comprehensive pharmacological and phytochemical properties of sumac, sumac consumption has a great importance in sectors of nutrition and medicine. Although, the literature survey demonstrated valuable biological activities of the extracts of *R. coriaria* L., limited works have been undertaken for analyzing the anticancer and antiproliferative activities of the extracts using different assays, additionally, limited information have been available on research that has been analyzed biological activities of the different extracts of sumac on cancer proliferation. Therefore, in the current research, the fruits of *R. coriaria* L. were extracted using four different solvents as water, methanol, hexane, dichloromethane, and aimed to investigate the anticancer and cytotoxic activities using different assays; MTT assay for measurement of the cell proliferation, trypan blue exclusion assay for determine the antiproliferative properties, neutral red uptake assay for evaluation lysosomal activities of the cells, and lactate dehydrogenase activity assay for detection of necrosis in the cultured cells.

Materials and Methods

Collection of Plant Material

The fruits of *R. coriaria* L. were collected during the month of July 2016 from Kilis and Gaziantep, located in South-eastern part of Turkey. A specimen identified by N. Sekeroglu, and a voucher specimen was deposited in the Biology Department at University of Kilis 7 Aralik, Turkey. The fruits samples were dried at laboratory conditions at room temperature (25°C) with no direct light.

Preparation of Crude Extracts

Air-dried and powdered fruits of *R. coriaria* L. (50 g) were extracted with water, methanol, n-hexane and dichloromethane as solvents. Extraction was carried out using Soxhlet apparatus (Sigma Aldrich, USA) during 6 h according to Waksmundzka-Hajnos et al. (14)

with some modifications. Extracts were filtered and concentrated under vacuum at 40°C using a Rotary Evaporator (Sigma Aldrich, USA), and then the extracts were kept at 4°C until analysis and used freshly.

Cell Lines and Culture

Human lung cancer cell lines: A549 (human lung carcinoma), H1299 (non-small cell lung cancer), H460 (human lung adenocarcinoma) and non-tumorous HUVEC (human umbilical vein endothelial cell), obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, USA) were used for evaluation the potential anticancer and antiproliferative effects of fruit extracts of *R. coriaria* L. The cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM, ThermoFisher Scientific), supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS), 1% antibiotics (100 U/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin) in the flasks at 37°C in a humidified CO₂ (5%) incubator. All the experiments were performed in triplicates using A549, H1299, H460 and HUVEC cells from passage 24 or less than.

Measurement of Cell Proliferation by MTT Assay

MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay was performed for evaluation cytotoxic properties of the sumac as reported by Mosmann (15) and Gezici et al. (16) with minor modifications. Briefly, densities of 5 x 10³ cells were seeded in 200 µl medium into 96-well plates for 24 h and after seeding, the fruits extracts of *R. coriaria* L. with concentrations from 1 to 100 µg/mL were added all wells, and doxorubicin used as a standard cytotoxic agent with different concentrations 0,01-1 µg/mL, and then all the wells incubated at 37°C for 48 h. After incubation, the medium was discarded and 50 µL/well of MTT solution (5 mg/mL) was added into each well and incubated for 4 h at 37°C. The medium-containing MTT was discarded and 200 µL of DMSO (dimethyl sulphoxide) was added for both lysis the cells and solubilization formazone. Then, the absorbance was measured at 570 nm with a Thermo Lab systems 408 Multiskan multiplate spectrophotometer and the inhibition (%) was calculated as;

$$\frac{[(\text{Mean OD without test agent (negative control)} - \text{mean OD with test agent}) / \text{mean OD without test agent (negative control)}] \times 100}$$

The assay was done using three replicates. The dose response curve was used to generate the IC₅₀ (µg/mL) values for each cell line as the concentration of drug needed to produce 50% inhibition of cell growth.

Trypan Blue Assay

Antiproliferative activities of the extracts were evaluated against the A549, H1299 and H460 cell lines using trypan blue exclusion method described by Strober (17) previously. According to this method, firstly the cell suspensions at densities of 1 x 10⁴ cells/well were plated into a 96 well plates and incubated for 24 h in a humidified 37°C incubator equilibrated with 5% CO₂ for cell attachment. Then, the stock concentration (10 mg/mL) of all the *R. coriaria* L. extracts were prepared in DMSO and used at 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations from each extract, and incubated at 37°C for 24, 48, and 72 h. At the end of the every 24 h incubation period, 100 µL of cells was collected for counting and added 1mL of 0.05% trypsin-EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), and then washed with phosphate buffer saline (PBS, Sigma-Aldrich, USA). Finally, the collected cells were harvested for 10 min at 1000 rpm using a centrifuge (ThermoFisher Scientific). After removing the supernatant, 20 µL of 0.4% trypan blue solution was added to cell pellet (1:1 dilution of the cell suspension). The cell viability was determined microscopically (Nicon, Japan), and the viable cells were counted an automated cell counter Cedex XS Analyzer.

Lysosomal Activity Assay (neutral red uptake assay)

In order to determine lysosomal activity of the cells treated with the extracts of *R. coriaria* L., neutral red uptake assay (NR) was used as previously reported with minor modifications (18). Briefly, the cells were seeded into 96-well culture plates and incubated for 24 h at 37°C in a humidified CO₂ (5%) incubator. When the cells reached at least 50% confluence, they treated with 0, 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations of the extracts, before incubation at 37°C for 24, 48, and 72 h. At the end of the incubation periods, they washed with cold PBS

at three times, they were then re-incubated with the medium containing 200 μ L NR solutions at least 2 h at 25°C. After NR incubation, the cells were subsequently washed with acetic acid and ethanol (1:50) solution, and then fixed with CaCl_2 and formaldehyde (2:1) solution for 2 min to remove the NR dye in each well. Finally, the plates were read at 540 nm using a microplate spectrophotometer system (Thermo Lab systems 408 Multiskan).

Lactate dehydrogenase (LDH) assay

The release of the enzyme lactate dehydrogenase (LDH) activity assay was performed for detection of necrosis in the cultured cells described by Al-Qubaisi et al. (19) previously. The cells (a density of 2×10^4 cells/well) were seeded in 96-well plates with 100 μ L fresh culture medium and incubated at 37°C for 18 h. And then, they were treated with 0, 5, 10, 50 and 100 μ g/mL concentrations of the *R. coriaria* L. extracts as used in the MTT assay and incubated for 24, 48 and 72 hours, respectively. For determination of the potential LDH concentration, 40 μ L of culture supernatant was collected from each well and transferred to a new plate, and then 40 μ L of 6% triton X-100 was added to all well. Before 1.7. measure the absorbance, 100 μ L of buffer I (0.1 M potassium phosphate buffer containing 4.6 mM pyruvic acid, pH 7.5) and 100 μ L of buffer II (0.1 M potassium phosphate buffer containing 0.4 mg/mL reduced β -NADH, pH 7.5) were added to each well containing the culture medium, and mixed by gentle tapping. Additionally, the same protocol was performed for untreated cell lysate as LDH positive control to evaluate total LDH/U well activity. All the

plates were incubated at room temperature about 30 min in the dark, afterwards they were read at wavelength 340 nm using an ELISA microplate spectrophotometer system (Thermo Lab systems 408 Multiskan). The percentage of LDH release in medium was calculated with compare to total LDH in cell lysate in the same well, as followed equation:

$$[(\text{Mean OD from treated LDH activity} - \text{mean OD from untreated LDH activity}) / (\text{mean OD from maximum LDH release activity} - \text{mean OD from untreated LDH activity})] \times 100$$

The assay was done using three replicates. The dose response curve was used to generate the IC_{50} (μ g/mL) values for each cell line as the concentration of drug needed to produce 50% inhibition of cell growth.

Statistics

All the assays were conducted in triplicate, and three different microplate wells were used for the each concentration. A linear regression analysis was performed to calculate IC_{50} values. P value of <0.01 was considered statistically very significant.

RESULTS

MTT Assay Results

MTT assay was conducted to determine the cytotoxic activities of the *R. coriaria* L. fruit extracts to three human lung cancer cell lines (A549, H1299, and H460) by comparing the cytotoxic activity of non-tumorous HUVEC cell lines. Cytotoxic activity results of fruit extracts of *R. coriaria* L. are presented in Table 1 regarding of IC_{50} values after 48 h treatment period.

Table 1. IC_{50} values, determined by MTT assay, of fruit extracts of *R. coriaria* L.

IC_{50} values from MTT (μ g/mL)				
Extracts	A549	H1299	H460	HUVEC
Water	5,81 $\pm$ 0,20**	6,04 $\pm$ 0,18*	5,27 $\pm$ 0,15**	35,07 $\pm$ 1,82
Methanol	5,08 $\pm$ 0,12**	6,49 $\pm$ 0,20**	5,63 $\pm$ 0,31*	38,63 $\pm$ 0,61
n-Hexane	29,04 $\pm$ 1,36*	30,63 $\pm$ 1,40**	36,14 $\pm$ 1,58*	60,41 $\pm$ 1,76
Dichloromethane	42,65 $\pm$ 1,67*	45,70 $\pm$ 1,38*	45,05 $\pm$ 0,90**	48,34 $\pm$ 0,80
Doxorubicin ^a	0,28 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,15	0,72 $\pm$ 0,02
DMSO ^b	0	0	0	0

Data are shown as means $\pm$ SD from three independent experiment (n=3).

**P value of <0.01 and *P value of <0.05 ^aDoxorubicin, positive control. ^bDMSO: negative control

As shown in MTT results among all the extracts from the *R. coriaria* L. fruits, the water and methanol extracts were found to be highly cytotoxic with IC_{50} values in range of 5,08 – 6,49 $\mu\text{g/mL}$, while the dichloromethane extracts found low cytotoxic effect with IC_{50} values in range of 42,65 – 45,70 $\mu\text{g/mL}$, and the n-hexane extracts found moderate cytotoxicity towards all lung cancer cell lines, comparing to HUVEC cell lines as untreated normal cell lines (IC_{50} = 35,07 – 60,41 $\mu\text{g/mL}$), as well as, doxorubicin as positive control (IC_{50} = 0,22 – 0,72 $\mu\text{g/mL}$). The IC_{50} values of the water and methanol extracts of sumac were estimated ranged between 5,08 – 6,49 $\mu\text{g/mL}$ and for cancer cell lines, whereas it was estimated at $> 30 \mu\text{g/mL}$ for normal HUVEC cells after 48 h incubation period (Table 1). Based on the MTT test, these findings demonstrated that the sumac extracts had cytotoxicity against the cancer cells in a dose dependent manner, therefore sumac fruits could have significant potential as anti-lung cancer agent.

Trypan Blue Assay Results

Trypan blue assay was assessed to determine antiproliferative activity of the extracts of sumac by cell counting for 24, 48, 72 h treatment with different doses (5, 10, 50 and 100 $\mu\text{g/mL}$) of the sumac extracts. Non-viable cells were visible as blue colored, while, viable cells were visible unstained under the microscope. Results of viability (%) percentage of A549, H1299, H460 lung cancer cell lines by comparing with non-tumorous HUVEC cells after 48 h treatment with the sumac extracts are shown in the Fig. 1.

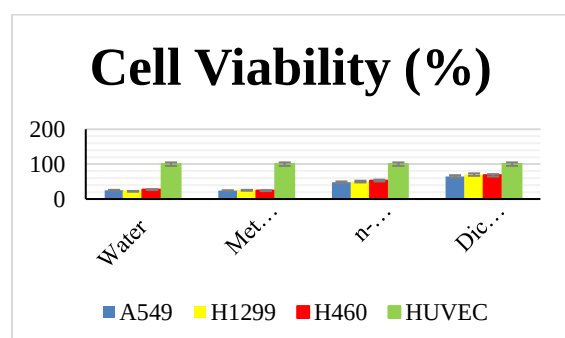


Fig 1. Cell Viability (%) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment with 10 $\mu\text{g/mL}$ concentration of the extracts.

*Values are expressed as mean $\pm$ SD from three independent experiment (n=3). HUVEC cells were used as control and set as 100%.

As supported by MTT, results of trypan blue assay showed that cell growth and viability in cancer cell lines were inhibited by the extracts from *R. coriaria* L. fruits in a time and dose dependent manner, especially the aqueous and methanolic extracts showed significant reduction in cell growth of all the lung cancer cell lines with survival percentage of 22-27% against the cells even at the lowest concentration (5 $\mu\text{g/mL}$). However, dichloromethane extracts showed lower reduction in cell growth with 65-70% viability percentage to the treated cancer cells. This indicated that sumac extracts with water and methanol could have greater inhibitory effects on the cell growth in the treated lung cancer cell lines, and the increasing exposure time and dose resulted in decreasing the cell viability in all the cell lines.

Lysosomal activity assay (neutral red uptake assay) Results

In this assay, lysosomal activities of the extracts from *R. coriaria* L. fruits were observed in a time and dose dependent manner against the A549, H1299 and H460 cancer cells treated with different doses (0, 5, 10, 50 and 100 $\mu\text{g/mL}$) of the extracts for 24, 48, 72 h treatment, and the results for 48 h treatment were shown in the Fig. 2 for each cell line.

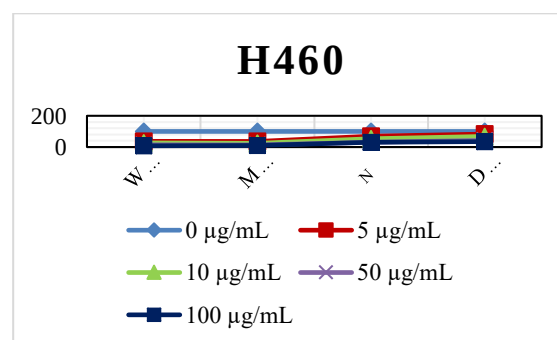


Fig 2. Lysosomal activity (%) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment.

*Values are expressed from three independent experiment (n=3). The dose of 0 $\mu\text{g/mL}$ was used as control and set as 100%.

As consistent with MTT and trypan blue assays, lysosomal activity results showed that all the extracts have significant anticancer activity against the tested cancer cells, of which the water and methanol extracts had stronger effects on lysosomal activity. Additionally, increasing extracts exposure time and dose resulted in increasing the lysosomal functions and membrane permeability in the cell lines.

Lactate dehydrogenase (LDH) activity Results

The release of LDH from the A549, H1299 and H460 human lung cancer cells was measured after treatment with 0, 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations of sumac extracts, as well as in a time dependent manner for 24, 48 and 72 hours, respectively. LDH activity results of fruit

extracts of *R. coriaria* L. were shown in the Table 4 in regards of IC₅₀ values in a time dependent manner for 24, 48, and 72 h treatment period. Non-tumorous HUVEC cells were used as control and doxorubicin used as standard cytotoxic agent (Table 2).

Table 2. IC₅₀ (µg/mL) values obtained from LDH assay for A549, H1299, H460 lung cancer cell lines.
IC₅₀ value from LDH (µg/mL)

Extracts	Hours	A549	H1299	H460	HUVEC
Water	24 h	7,57 ± 0,43	8,92 ± 0,50	7,64 ± 0,48	42,09 ± 1,96
	48 h	5,92 ± 0,25	6,34 ± 0,21	5,54 ± 0,24	37,01 ± 1,87
	72 h	4,07 ± 0,32	4,12 ± 0,14	4,05 ± 0,28	35,04 ± 1,90
Methanol	24 h	6,96 ± 0,35	7,43 ± 0,51	7,12 ± 0,22	43,62 ± 0,98
	48 h	5,45 ± 0,30	6,45 ± 0,23	5,57 ± 0,31	40,06 ± 1,74
	72 h	5,02 ± 0,20	5,26 ± 0,21	5,19 ± 0,12	38,38 ± 1,52
n-Hexane	24 h	19,86 ± 0,67	21,91 ± 0,88	24,10 ± 1,01	65,54 ± 2,02
	48 h	28,78 ± 1,64	31,25 ± 0,98	35,97 ± 1,29	62,01 ± 1,73
	72 h	35,01 ± 1,02	35,59 ± 0,98	36,26 ± 1,46	59,28 ± 1,60
Dichloromethane	24 h	40,61 ± 1,12	40,75 ± 1,69	39,96 ± 1,78	58,94 ± 1,86
	48 h	40,15 ± 2,03	43,09 ± 0,96	42,88 ± 1,76	55,68 ± 2,00
	72 h	48,14 ± 2,01	51,03 ± 2,05	52,86 ± 1,72	67,06 ± 2,50
Doxorubicin		0,28 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,40 ± 0,15	0,72 ± 0,02

*Data are shown as means ± SD from three independent experiment (n=3).

As shown in the Table 2 the IC₅₀ values for lung cancer cells were calculated as comparing with non-tumor HUVEC cells in a time dependent manner, and a significant increasing was observed in the IC₅₀ value from LDH by depending the time for all the extracts, as supported by IC₅₀ value from MTT assay.

Among the extracts, the water and methanol extracts from the *R. coriaria* L. fruits were found to have high LDH activity with IC₅₀ values in range of 4,05 – 8,92 µg/mL, whereas, dichloromethane extracts found low LDH effect with IC₅₀ values in range of 39,96 – 52,86 µg/mL, and the n-hexane extracts found moderate LDH activity towards all lung cancer cell lines with IC₅₀ values in range of 19,86 – 36,26 µg/mL, comparing to HUVEC cell lines as untreated normal cell lines (IC₅₀= 35,04 –

67,06 µg/mL), as well as, doxorubicin as positive control (IC₅₀= 0,22 – 0,72 µg/mL) (Table 2).

Additionally, LDH release (% of total) results of the extracts were presented for each cancer cell line in a concentration dependent manner (Fig. 3). In the cancer cell lines, an increasing rate was observed in the percentage of LDH release in a dose dependent manner, as supported by MTT and lysosomal activity assays results.

In the Fig. 3, the water and methanol extracts showed greater LDH activity on all the lung cancer cell lines with LDH release percentage from 90% to 95% for treated with the concentration of 100 µg/mL extracts, comparing the other extracts. The dichloromethane extracts showed lower LDH

activity with 40-65% LDH release percentage to the treated cancer cells, and also had more effective on H1299 and H460 cells than A549 cells. LDH assay results indicated that sumac extracts especially with water and methanol could have greater effects on the cell death in the lung cancer cells, as consistent with the results of other anticancer assays.

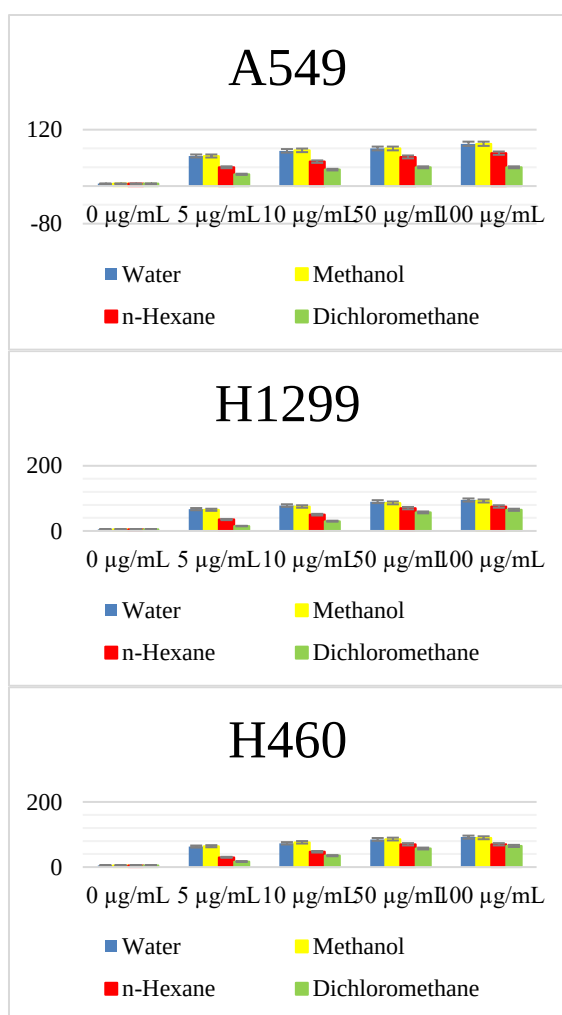


Fig 3. LDH release (% of total) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment.

*Values are expressed as mean $\pm$ SD from three independent experiment. The cells (a density of 2×10^4 cells/well) were seeded for each treatment.

DISCUSSION

According to global statistics on the prevalence of cancer, it has become the second most common diseases, behind cardiovascular diseases. Besides high rate of prevalence, it has become one of the top killer diseases almost all around the world, causing high rate of deaths. Therefore, it has been a major and critical public health problem in both developed and

developing countries, and it is estimated that it will probably continue to be more critical health problem in the following years (20). Among the cancer types, lung cancer is responsible for the second widespread cancer-related mortality in both men and women with increasing incidence over time (21,22).

However, there has been a variety of therapeutic approaches to treat cancer in the recent years, it seems necessary to develop more novel approaches with higher efficiency so that the disease intensity might be declined. Meanwhile, it has been reported that an increase in the incidences of drug resistant cancer and side effects has resulted in a need for new anticancer compounds with little to no side effects. In this regard, the researchers encouraged to discover novel and more effective plant-based bioactive compounds that involving in prevention and treatment various cancers, as natural anticancer agents (3,23). Thus, this research has been already examined anticancer and antiproliferative effects of the sumac extracts against the tested human lung cancer cell lines.

According to the results we obtained from this research, the sumac extracts inhibited the growth of lung cancer cells in a dose-dependent manner. It was clear that sumac fruits could have significant potential as anti-lung cancer agent. When the concentration of the sumac extract increased, the number of live cells decreased. Our results were consistent with the previously anticancer studies with sumac (1,9,24), the anticancer and growth inhibitory effects of the extracts may be due to the fact that rich secondary metabolites components of the *R. coriaria* L., as described previously (12, 25,26).

In case of trypan blue dye exclusion assay results, when the cells were exposed to sumac extracts, significantly inhibition were observed in the cell growth in a time and dose dependent manner. Whilst, the data produced from this assay points to the antiproliferation effects of the sumac extracts on exposed compared to cells that were not exposed to the extracts (1,5). This might be a positive factor for these extracts to contribute to their anticancer and antiproliferative activities. On this basis, it is suggested that sumac could offer additional benefit for its use in the management of decreasing the amount of cancer cells.

In addition to these assays, neutral red dye assay was performed which is used to analyze lysosomes activities of the cells that the dye can diffuse cellular membrane and accumulate in the lysosomes. NR penetrates the cell membrane and accumulates intracellularly in the lysosomes that leads to change in sensitivity of lysosomal membrane irreversibly. Therefore, it is possible to evaluate the number of viable cells response to the sumac extracts, which is the basis of NR assay. It can be clearly observed that the sumac extracts significantly accelerate reducing uptake of NR into the cell membrane, owing to its rich bioactive compounds such as tannins, gallic acid, pinene, flavones, anthocyanins etc. (2,9).

Furthermore, the extracts were also tested whether possess lactate dehydrogenase activity or not. LDH is a cytoplasmic enzyme that plays role in the conversion of pyruvate to lactate, this enzyme releases from the necrotic cell membranes when the cell membrane is damaged. Although, apoptosis and necrosis are two major metabolic processes observed in disease pathologies, necrosis is considered as a passive and accidental form of cell death causes the release of intracellular contents into extracellular milieu (27). Therefore, measuring the activity of LDH enzyme gives information about the percentage of dead and necrotic cells, as observed in our study.

To the best of our knowledge, there has been only a few studies so far examining anticancer activity of sumac extracts. On the other hand, this is the first evaluation of *in vitro* anticancer and antiproliferative activities of the fruit extracts from *R. coriaria* L. investigated by combining with lysosomes activities of the cells and LDH enzyme activities that releases from the necrotic cells.

CONCLUSION

In the presented research, potential anticancer and antiproliferative activities of sumac extracts were analyzed in detail. Consequently, the extracts have been found to decrease the cell viability and increase the inhibitory effect on cell growth in a time and concentration dependent manner, even at lower concentration and minimum exposure time. These findings support the consumption of sumac has the potential in the prevention of cancer as natural sources. Although, there are some evidence in

support of anticancer activity of sumac, further researches should be conducted to identify which bioactive phytochemical(s) are responsible for these wide ranges of anticancer effects actually, and should be confirmed *in vivo* with animal models to be certain of the mechanisms underlying the potential effects of this plant part.

Acknowledgments

The author would like to thank Kilis 7 Aralık University, Central Laboratory and Gazi University, Pharmacognosy Department for their technical support. In addition, the author would like to thank Prof. Dr. Nazim Sekeroglu from Kilis 7 Aralık University, Turkey for his kind contribution of identifying and collecting the plant material. The abstract of the manuscript, had been presented as an oral presentation in The Third International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-3) in Girne-T.R.N.C. in 2017.

Conflict of interests

No conflicts of interest.

REFERENCES

1. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus* spp.): a review. *Plant Food Hum Nutr.* 2007; 62(4):165-75.
2. Shabbir A. *Rhus coriaria* Linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: a review. *J Anim Plant Sci.* 2012; 22(2):505-12.
3. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol.* 2005; 100(1):72-9.
4. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2(5):270-8.
5. Moyo B, Mukanganyama S. Antiproliferative activity of *T. welwitschii* extract on Jurkat T cells in vitro. *BioMed Res Int* 2015; 1-10.
6. Giancarlo S, Rosa LM, Nadjafi F, Francesco M. Hypoglycaemic activity of two spices extracts: *Rhus coriaria* L. and *Bunium persicum* Boiss. *Nat Prod Res.* 2006; 20(9):882-6.
7. Lev E, Amar Z. "Fossils" of practical medical knowledge from medieval Cairo. *J Ethnopharmacol.* 2008; 119(1):24-40.
8. Panico A, Cardile V, Santagati NA, Messina R. Antioxidant and protective effects of sumac leaves on chondrocytes. *J Med Plant Res.* 2009; 3(11):855-61.
9. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalinejad M. A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of *Rhus coriaria* L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(3):854-8.

10. Shabana MM, El Sayed AM, Yousif MF, El Sayed AM, Sleem AA. Bioactive constituents from *Harpephyllum caffrum* Bernh. and *Rhus coriaria* L. Pharmacogn Mag. 2011; 7(28):298.
11. Shidfar F, Rahideh ST, Rajab A, Khandozi N, Hosseini S, Shidfar S, et al. The Effect of Sumac (*Rhus coriaria* L.) Powder on Serum Glycemic Status, ApoB, ApoA-I and Total Antioxidant Capacity in Type 2 Diabetic Patients. Iran J Pharm Res. 2014; 13(4):1249.
12. Özcan M, Haciseferogullari H. A condiment [sumac (*Rhus coriaria* L.) fruits]: some physicochemical properties. Bulg J Plant Physiol. 2004; 30(3-4):74-84.
13. Akgunlu S, Sekeroglu N, Koca-Caliskan U, Ozkutlu F, Ozcelik B, Kulak M, Gezici S. Research on selected wild edible vegetables: Mineral content and antimicrobial potentials. Ann Phytomed. 2016; 5(2):50-7.
14. Waksmundzka-Hajnos M, Oniszczyk A, Szewczyk K, Wianowska D. Effect of sample-preparation methods on the HPLC quantitation of some phenolic acids in plant materials. Acta Chromatogr. 2007; 19:227.
15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983; 65(1-2):55-63.
16. Gezici S, Sekeroglu N, Kijjoa A. In vitro Anticancer Activity and Antioxidant Properties of Essential Oils from *Populus alba* L. and *Rosmarinus officinalis* L. from South Eastern Anatolia of Turkey. Indian J Pharm Educ Res. 2017; 51(3):498-503.
17. Strober W. Trypan blue exclusion test of cell viability. Curr Protoc Immunol. 2001; A3. B. 1-A3. B. 3.
18. Repetto G, Del Peso A, Zurita JL. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. Nat Protoc. 2008; 3(7):1125-31.
19. Al-Qubaisi M, Rozita R, Yeap S-K, Omar A-R, Ali A-M, Alitheen NB. Selective cytotoxicity of goniiothalamine against hepatoblastoma HepG2 cells. Molecules. 2011; 16(4):2944-59.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018, CA: A cancer journal for clinicians. 2018; 68(1): 7-30.
21. Gezici S, Ozaslan M, Akpınar G, Kasap M, Sanli M, Elbeyli L. Comparative Proteomics and Bioinformatics Analysis of Tissue from Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Curr Proteomics. 2017; 14(1):58-77.
22. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel R.L, Fedewa SA, Islami F., ... & Thun MJ. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. N Engl J Med. 2018; 378(21):1999-2009.
23. Gezici S, Sekeroglu N. Regulation of MicroRNAs by Natural Products and Bioactive Compounds Obtained From Common Medicinal Plants: Novel Strategy in Cancer Therapy. Indian J Pharm Educ Res. 2017; 51(3):483-88.
24. El Hasasna H, Athamneh K, Al Samri H, Karuvantevida N, Al Dhaheer Y, Hisaindee S, et al. *Rhus coriaria* induces senescence and autophagic cell death in breast cancer cells through a mechanism involving p38 and ERK1/2 activation. Sci Rep. 2015; 5:13013.
25. Kossah R, Nsabimana C, Zhang H, Chen W. Optimization of extraction of polyphenols from Syrian sumac (*Rhus coriaria* L.) and Chinese sumac (*Rhus typhina* L.) fruits. Res J Phytochem. 2010; 4(3):146-53.
26. Abu-Reidah IM, Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Arráz-Román D, Segura-Carretero A. HPLC–DAD–ESI-MS/MS screening of bioactive components from *Rhus coriaria* L.(Sumac) fruits. Food Chem. 2015; 166:179-91.
27. Chan FK-M, Moriwaki K, De Rosa MJ. Detection of necrosis by release of lactate dehydrogenase activity. In Immune Homeostasis Humana Press, Totowa, NJ. 2013; pp. 65-70.

Evaluation of the Response to Radiotherapy With Positron Emission Tomography/Computer Tomography in Head and Neck Carcinoma

Baş Boyun Kanserlerinde Radyoterapi Sonrasında Tedavi Etkinliğinin Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi

Esra Kekilli¹, Candaş Tunalı²

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi:26.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.47568

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi ya da eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabının Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında, kliniğimizde tedavi edilmiş baş boyun kanserli 36 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yapılmıştır ve bu görüntülemelerde elde edilen maksimum standart tutulum değerleri incelenerek tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Hastalık evrelemesi yapılırken primer tümörden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi esas alınmıştır. Tümörlerin evrelemesi American Joint Committee on Cancer 6. baskıya göre yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 36 hastanın 32'si erkek (% 88,9), 4'ü kadın (% 11,1)'dir. Yaş ortalaması ise 57,5 (35-77) olarak saptanmıştır. Olgularımızın ortalama takip süresi 13,5 aydır. Hastaların tedavi öncesi Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile ölçülen maksimum standart tutulum değerlerinin ortalaması 11 (3,5-23)'dir. Maksimum standart tutulum değeri 11'den büyük hastaların tedavi yanıtları küçük olan hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Evrenin artışıyla standart tutulum değerinin arttığı ve standart tutulum değerinin tedavi sonunda erken evre hastalarda ($p=0,002$), ileri evre hastalara kıyasla çok daha fazla gerilediği saptanmıştır ($p<0,001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada tedavi öncesi maksimum standart tutulum değeri yüksek hastaların tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu ayrıca tedavi öncesi standart tutulum değerleri ve standart tutulum fark değerleri ile tedavi yanıtı arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanserleri, Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi, standart tutulum değeri, tedavi cevabı.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to assessment of therapy response to radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in patients with head and neck carcinoma using with Positron Emission Tomography/Computer Tomography.

MATERIAL and METHODS: 36 head and neck cancer patients who were treated in our clinic between April 2009 and April 2011 were prospectively included this study. All patients were scanned with Positron Emission Tomography/Computer Tomography imaging before and after treatment and therapy response was evaluated by using standard uptake value max. Positron Emission Tomography/Computer Tomography results and biopsy that was taken from primary tumor as histopatologic assessing used for patients staging. This staging is based on American Joint Committee on Cancer 6.th edition.

RESULTS: Patients who were accepted this study were 32 male (88,9 %) and 4 female (11,1 %). The mean age of the patients was 57,5 (35-77) years. Mean follow up time was 13,5 months. Pretreatment mean of standard uptake value max was 11. High standard uptake values max (>11) predicted significantly worse treatment response as compared with low standard uptake value max (<11). Standard uptake value max was increased as the stage increased. At the end of the treatment standard uptake value max in early stage patients (0,002) was much more regressed than advanced stage patients ($<0,001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study demonstrated that the patients with pretreatment high standard uptake value max had poorer treatment response. This study showed that pretreatment and the difference standard uptake values max are strong related with therapy response.

Keywords: Head and neck cancer, Positron Emission Tomography/Computer Tomography, standard uptake value, therapy response.

GİRİŞ

Baş ve boyun kanseri dünya çapında sekizinci en sık görülen kanser olup, yaklaşık 500.000 yeni vaka tanı almaktadır (1). Erken teşhis ve doğru evreleme, tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahip olup prognozu ciddi bir şekilde etkilemektedir. Baş boyun kanserli hastaların yaklaşık %60'ı metastatik olmayan lokal ileri hastalık ile başvurmaktadır. Lokal ileri veya unrezektabl hastalıkta radyoterapi veya kemoradyoterapi önemli rol oynar (2). Primer tedaviden sonra lokal ileri baş boyun kanserli hastaların %50'den fazlası lokal bölgesel rekürrens ya da uzak metastaz yaparlar (3,4), tedavi sonrası dikkatli takip önemlidir (5). Tümörün belirlenmesi, evrelemesi, tedavi sonrası yeniden evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki yararlılıkları nedeniyle onkolojik görüntülemeler baş boyun bölgesi kanserlerinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle baş boyun kanserli hastaların takibinde, tedavi sonrası rezidüel ve nüks hastalığın tanısı oldukça zordur. Görüntülemenin önemli bir rol oynadığı doğru evreleme, prognozu saptamada ve uygun bir tedavi stratejisi belirlemede kritiktir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans primer tümörün uzanımını değerlendirmede kullanılmaktadır. Oysa Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tanı anında evrelemede lokal, bölgesel hastalığı, uzak metastazı belirlemede; tedavi cevabını değerlendirmede; takipte klinik semptomlarla şüphelenildiğinde rekürrensi ve metastazı belirlemede merkezi bir rol oynar (6).

Bu çalışmada amacımız baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi ve

kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabının PET/BT ile değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında tedavi edilmiş baş boyun kanserli hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET/BT ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden 2/3 karar numarası ile 01.10.2009 tarihinde etik kurul izni alınmıştır.

Larinks, oral kavite ve tükürük bezi kanserli küratif tedavi amaçlanan 36 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların hiç birinde tanı anında uzak metastaz yoktur. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez PET/BT görüntüleme ile elde edilen maksimum standart tutulum değerleri (SUVmax) incelenerek tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Bunların dışında hastaların yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, başlangıç evresi, kemoterapi alıp almadığı, operasyon geçirip geçirmediği, metastazının olup olmadığı, radyoterapi dozu, performans durumları kaydedilmiştir. Hastalık evrelemesi yapılırken primer tümörden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ve PET/BT esas alınmıştır. Tümörlerin evrelemesi *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 6. baskıya göre yapılmıştır.

Çalışmaya kabul edilen hastaların PET/BT görüntülemeleri hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda "Siemens, Biograph 6" marka tarayıcı ile elde edildi. Tüm hastaların yaklaşık 6 saatlik açlık sonrası kan şekerleri 60-150 ng/dl arasında olanlara, 12-14 mCi

Flor-18 Fluoro deoksi Glukoz (FDG) intravenöz enjeksiyonundan 1-1,5 saat sonra supin pozisyonda kollar yukarda kafadan femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde kesitler elde edildi. Görüntüler tüm vücut projeksiyonu ile koronal, transaxial ve sagittal planlarda kesitler alınarak değerlendirildi.

Tüm hastaların radyoterapisi 3 boyutlu konformal tedavi cihazı olan, Varian DHX lineer hızlandırıcı ile 6 MV foton enerjisi kullanılarak yapılmıştır. Tedaviye başlamadan önce bilgisayarlı planlama için Siemens Somatom Emotion marka simulator ile hasta supin pozisyonda sabitleyici termoplastik maske hazırlığı yapılarak Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri elde edilmiştir. Tedavi planlamasında konvansiyonel fraksiyon ile haftada 5 fraksiyon olacak şekilde: erken evre larinks kanseri tanılı hastalarımıza primer tümör volümüne 63-66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); opere larinks karsinomlu hastalarımıza postoperatif tümör yatağına 60-66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); patolojik lenf nodu pozitifliği olan lenf nodu istasyonlarına 60 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); elektif nodal istasyonlara 46-54 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi yapıldı. Oral kavite tümör tanılı hastalarımıza primer tümör volümü ve tutulu lenf nodu alanlarına 60-66 Gy(1,8-2 Gy/fx/gün) definitif radyoterapi planı yapıldı. Opere oral kavite tümör tanılı hastalarımıza postoperatif tümör yatağı ve ekstrakapsüler uzanımı olan lenf nodu istasyonlarına 66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün) postoperatif yatak, preoperatif ipsilateral veya kontralateral lenfadenopati ve yüksek riskli subklinik hastalık bölgesine 60 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) ve tutulu olmayan boyunda ipsilateral ve/veya kontralateral nodal seviyelerle birlikte düşük riskli subklinik alana 46-54 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi yapıldı. Tükruk bezi tümörlü opere hastalarımıza postoperatif tümör yatağına 60 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) ve klink patoloik lenf nodu istasyonlarına ve elektif ipsilateral lenf

nodu istasyonlarına 46-50 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi ile plan yapıldı. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarımıza haftalık sisplatin (40 mg/m²) rejimi uygulandı. Hastalar tedavi sonrası 3'er aylık aralıklarla izlenmişlerdir. Tedaviden sonraki ilk kontrol ortalama 3 ay sonunda yapılmış olup ilk kontrolde PET/BT çekirtilmiştir. Olguların tedavi yanıtı: primer tümör alanında veya başka bir alanda hesaplanmış olup, FDG tutulumunun olmaması tam yanıt; primer tümör alanında FDG tutulumunun % 50 ve daha fazla azalması parsiyel yanıt; FDG tutulumunda artış veya başka bir bölgede tutulum olması ise progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 36 hastanın 32'si erkek (% 88,9), 4'ü kadın (% 11,1)'dir. Hastalar çalışmaya alındıkları sırada yaşları 35 ile 77 (ortalama 57,5) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar 3'er aylık aralıklarla izlenmiş olup; ortalama takip süresi 13,5 aydır. Tüm hastaların özellikleri tablo 1'de sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8 (% 22,2)'i sadece radyoterapi, 13 (% 36,2)'ü eş zamanlı

kemoradyoterapi, 8 (% 22.2)'i cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi, 7 (% 19.4)'si cerrahi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmiştir. Hastalarımızın tedavi yanıtları, radyoterapi bitiminden 3 ay sonra yapılan PET/BT görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirildi. 23 hastada tam cevap, 5 hastada lokal nüks, 6 hastada hem lokal nüks hem uzak metastaz, 2 hastada ise sadece uzak metastaz saptanmıştır.

Uzak metastaz saptanan tüm hastalarımızda metastaz bölgesi akciğerdir. Hastaların primer tümör bölgelerine göre tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Primer larinks olan hastaların 18 (%69,2)'i tam yanıt, 2 (% 7,6)'si parsiyel yanıt, 6 (%23,1)'si progresif hastalık olarak saptanmıştır. Oral kavite yerleşimli tümörlerin 3 (%37,5)'ü tam yanıt, 2 (% 25)'si parsiyel yanıt, 3 (% 37.5)'ü progresif hastalık olarak saptanmıştır. Tükürük bezi tümörlü 2 hasta ise tam yanıt vermiştir. İstatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p=0,387).

Takiplerde 8 hastamız kaybedilmiştir. Hastaların tedavi öncesi PET/BT ile ölçülen SUVmax değerlerinin en düşüğü 3,5. en yükseği 23, ortalaması 11 olarak bulunmuştur. Hastaların tedaviden sonraki 3. Ayda çekilen PET/BT'de ölçülen SUVmax değerlerinin en düşüğü 0 en yükseği 32, ortalaması 6 olarak bulunmuştur. Grafiği şekil 1'de gösterilmektedir.

Hastaların evrelerine göre tedavi cevabı değerlendirildiğinde; erken evre hastaların tamamında tam cevap; ileri evre hastaların ise 12 (% 45,8)'i tam cevap, 4 (% 16,7)'ü parsiyel cevap, 9 (% 37,5)'u progresif hastalık olarak bulunmuştur.

Tedavi sonrası SUVmax ve tedavi öncesi ile sonrası farkı hesaplanarak elde edilen fark SUVmax' a göre tedavi yanıtları incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre tedavi sonrası SUVmax ortalaması tam yanıt veren hastaların 0.85 ± 2 ; parsiyel yanıt verenlerin 5.75 ± 4.27 ; progrese olan hastaların 10.53 ± 9.5 bulunmuştur (p<0.001). Fark SUV max

ortalaması tam yanıt verenlerin -8.84 ± 5.3 ; parsiyel yanıt verenlerin -8.97 ± 5.6 ; progrese olanların -2.2 ± 9 bulunmuştur (p=0.067). Hastaların tedavi öncesi SUVmax ile tedavi sonrası SUVmax değerlerinin farkı alınarak hesaplanan fark SUVmax'ın tedaviye verdikleri yanıtla ilişkisi aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (şekil 2).

Hastaların tedavi öncesi PET/BT ile elde edilen SUVmax değerleri ortalama değerden yüksek ve düşük olanlar şeklinde gruplanarak, tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 36 hastanın tedavi öncesi SUVmax değerlerinin ortalaması 11 olarak bulunmuştur. Hastaların %63,9'unda bu değer 11'in altında, %36,1'inde 11'in üstünde saptanmıştır. SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri saptanmıştır (p=0,154).

Hastalarımızın evresi ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki incelenmiş olup evrenin artışı ile SUVmax ortalama değerlerinin de arttığı saptanmıştır. Hastaların evre gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve bu iki değer arasındaki değişikliğin yüzdesi incelendiğinde her iki grupta da tedavinin etkin olduğu görülmüştür. Ortalama SUVmax değeri tedavi sonunda erken evre hastalarda ilk değer $\% 3.3$ 'üne (p=0,002), ileri evre hastalarda ise $\% 47.8$ 'ine (p<0,001) gerilediği görülmüştür. Tedavi sonrasında SUVmax değerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Baş boyun kanserli hastalarda prognostik faktörlerin doğru belirlenmesi hastaların etkin bireysel tedavilerinde yardımcı olacaktır. Bu nedenle araştırmalar yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada PET/BT'de elde edilen standart tutulum değeri (SUV) değerinin prognoz üzerine etkisi hala

belirsizlikler gösterse de iki metaanalizde baş boyun kanserlerinde prognoz üzerine SUV değerinin etkisi gösterilmiştir. Bunlardan ilki; primer bölgede tedavi öncesi ölçülen SUV'un prognostik değeri incelendiğinde yüksek SUVmax değerlerinin kötü genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolle anlamlı ilişkili bulunmuştur (7). İkincisinde araştırmacılar primer tümördeki artmış SUV değerlerinin kötü bir prognostik faktör olduğu ve lokal kontrolü, hastalıksız sağkalımı, genel sağkalımı tahmin etmede potansiyel bir değere sahip olduğu sonucuna varmışlar (8). Bizim çalışmamızda da takip süresi kısa olsa da baş boyun kanserlerinde FDG-PET/BT SUVmax'ın bağımsız, noninvaziv prognostik bir araç olduğu öngörülebilir. Tedavi öncesi SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri görülmüştür. Hastaların %63,9'unda bu değer 11'in altında, %36,1'inde 11'in üstünde saptanmıştır. SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri saptanmıştır ($p=0,154$).

Bir başka çalışmada da primer tümöre ait SUV max değeri aynı çalışma için belirlenen medyan değer altındaki hastalarda daha iyi lokal bölgesel kontrol ve progresyonsuz sağkalım elde edildiği görülmüş. SUV temelli ölçümlerin kısıtlamaları ve küçük örnekler olsa da PET/BT'nin evrelemeyi tamamlayıcı bir değerinin olduğu açıktır (9).

Radyoterapi ile tedaviden sonra, PET/BT iyi yanıt verenleri tanımlamak ve boyun diseksiyonundan kaçınmak için kullanılabilir. Tedavi sonrası PET/BT yapılan Baş-boyun kanserli hastaların değerlendirildiği çalışmaların gözden geçirildiği bir derlemede; tedavi sonrası yüksek SUV max değeri olan

hastaların kötü sonuçlarla korele olduğu görülmüş.(10). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tedavi sonrası SUVmax ortalaması progrese olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Tam yanıt veren hastaların 0.85 ± 2 ; parsiyel yanıt verenlerin 5.75 ± 4.27 ; progrese olan hastaların $10,53 \pm 9,5$ bulunmuştur ($p<0.001$).

Tedavi öncesi ve tedaviden 8 hafta sonra PET/BT yapılan 98 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada yazarlar PET/BT'de tedavi sonrası SUV max ≤ 6 ng/ml olan ve tedavi öncesi ve sonrası arasındaki SUV max % değişikliklerinin hastalıksız sağkalım için belirleyici olarak bulmuşlardır (11). Bizim hastalarımızda ise evre gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve bu iki değer arasındaki değişikliğin yüzdesi incelendiğinde; ortalama SUVmax değeri tedavi sonunda erken evre hastalarda ilk değer % 3,3'üne ($p=0,002$), ileri evre hastalarda ise % 47,8'ine ($p<0,001$) gerilediği görülmüştür.

Çalışmamızın, vaka sayısının az olması, heterojen gruplar içeriyor olması ve kısa süreli takip gibi limitasyonları bulunmaktadır.

SONUÇ

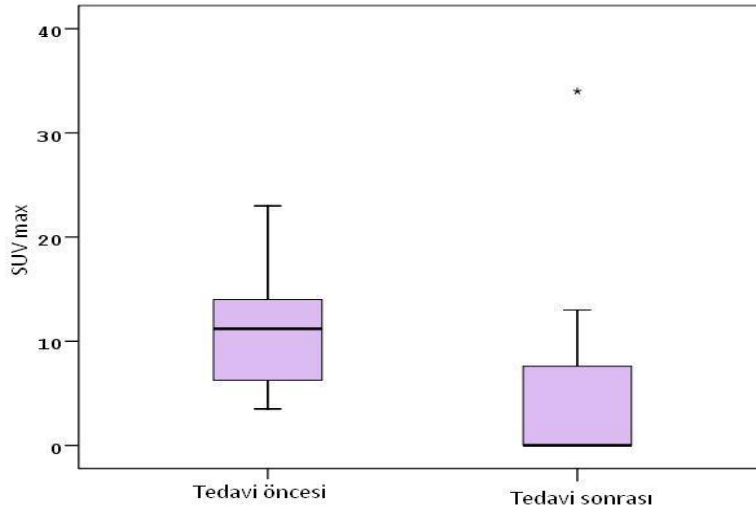
Yayınlanmış pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da tedavi öncesi SUVmax medyan değeri yüksek olan hastaların tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu ve tedavi öncesi ve sonrası saptanan SUVmax değerleri arasındaki yüzde değişimlerin tedavi yanıtı için belirleyici olabileceği gösterilmiştir.

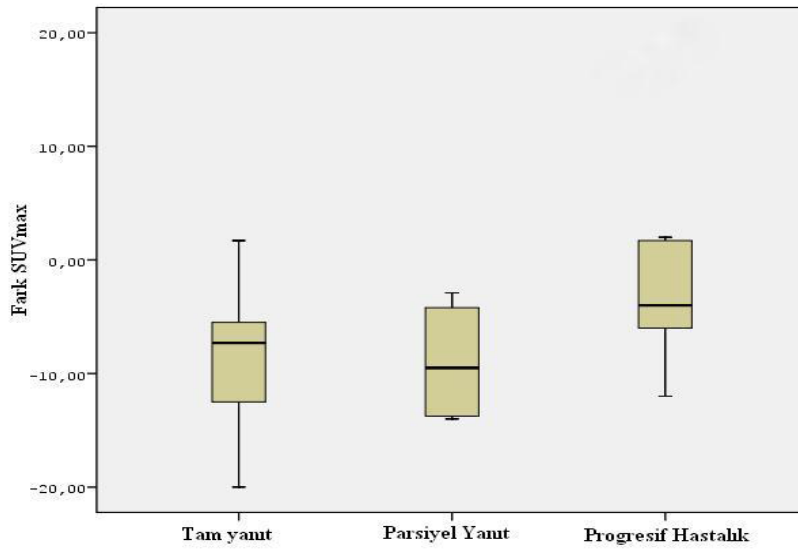
Tablo 1. Hasta Özellikleri

	Sayı (%)
Toplam hasta sayısı	36
Cinsiyet	
Kadın	4(11,1)
Erkek	32(88,9)
Yaş ortalaması	57,5
Tanı	
Larinks	26(72,2)
Ağız boşluğu	8(22,3)
Tükrük bezi	2(5,6)
Histopatoloji	
Epidermoid	31(86,1)
Bazal hücreli	2(5,6)
Mukoepidermoid	2(5,6)
Asinik hücreli	1(2,8)
Evre	
I	6(17)
II	5(14)
III	11(30)
IV	14(39)
Biyopsi yapılan	21(58,3)
Opere edilen	15(41,7)
KT	
Alan	20(55,6)
Almayan	16(44,4)
Performans durumu	
≥80	26(72,2)
<80	10(27,8)

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve % değişim değerlerinin evre ile ilişkisi

	Tedavi öncesi SUVmax Ort±sd Med (min-max)	Tedavi sonrası SUVmax Ort±sd Med (min-max)	% değişim Ort±sd Med (min-max)	p
Erken evre	9.1 ± 4,83 7,9 (3,5-20)	0,33 ± 1,15 0(0-4)	3,3 ± 11,6 0(0-40)	0,002
İleri evre	12 ± 4,93 12,25(3,6-23)	5,56 ± 7,38 4,5 (0-34)	47,8 ± 56,6 39,3 (0-212)	<0,001

**Şekil 1.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri grafikte gösterilmiştir. * ile belirtilen değer 32'dir.



Şekil 2. SUVmax farkı ile tedavi yanıt ilişkisi

REFERANSLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, and Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: pp. 87-108
2. Kim S, Oh S, Kim JS et al. Prognostic value of FDG PET/CT during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol J*. 2018;36(2):95-102.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
4. Tobias JS, Monson K, Gupta N et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK head and neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):66-74.
5. Kim SA, Roh JL, Kim JS et al. ¹⁸F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. *European Journal of Cancer*. 2017(17):62-70.
6. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical practice in PET/CT for the management of head and neck squamous cell cancer. *AJR*. 2017;209:289-303.
7. Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. F-FDG PET or PET/CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(7):1085-93.
8. Zhang B, Li X, Lu X. Standardized uptake value is of prognostic value for outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2010;130:756-62.
9. Shwartz DL, Harris J, Yao M et al. Metabolic tumor volume as a prognostic imaging-based biomarker for head and neck cancer-pilot results from RTOG 0522. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 March 15;91(4):721-729.
10. Castelli J, Bari BD, Depeursinge A et al. Overview of the predictive value of quantitative 18-FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 201;108:40-51.
11. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA et al. Prospective imaging assessment of mortality risk after head and neck radiotherapy. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010;78(3):667-674.

Is subgroup analysis of intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer important in predicting recurrence?

Orta riskli kas invaze olmayan mesane kanserinde, alt grup analizi rekürrens gelişimini öngörmeye önemli midir?

İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.06078

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Oldukça heterojen bir grup sayılan orta riskli kas invaze olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK), tümör büyüklüğü, sayısı ve önceki rekürrens durumu açısından alt gruplar oluşturularak, hangi etkenin rekürrensi öngörmeye daha önemli olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2009-Aralık 2015 arasında, orta riskli KİOMK tanısıyla tedavi ve takip edilen 99 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Primer, tek sayıda, Ta evre, düşük dereceli, 3 cm'den büyük (>3 cm) olan tümörler Grup I; Primer, Ta evre, düşük dereceli, 3 cm'den küçük (<3 cm), multipl sayıda olan tümörler Grup II; daha önce düşük risk grubunda olan ve takiplerinde tek sayıda, <3 cm, düşük dereceli tümör rekürrensi olanlar Grup III olarak sınıflandırıldı. Üç grup klinik, patolojik bulgular ve takipte rekürrens gelişimi açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 65.73±12.21 olup, ortalama 48 (15-84) aylık takipte toplamda 41 (%41.4) hastada rekürrens görülmüştür. Grup III'te gözlenen rekürrens oranı (%58.8), Grup I (%29.6) ve Grup II'den (%34.2) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.039). Grup III'teki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi (36.1 ay), Grup I (54.8 ay) ve Grup II'deki hastalardan (61.2 ay) anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla p=0.01 ve p=0.003). Tek değişkenli analizde önceki rekürrens varlığı, tümör boyutu, sayısı ve CUETO skoru rekürrensi öngören bağımsız prediktif faktörler olarak belirtilirken; çok değişkenli analizde sadece önceki rekürrens varlığının daha önemli olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Orta riskli KİOMK olgularının alt gruplara ayrılarak daha benzer özellikte olanların sınıflandırılması, tümör tedavisi ve takibini belirlemede yol gösterici olabilmektedir. Önceden rekürrens öyküsü olan orta riskli hastalarda, yeni tümör rekürrenslerinin daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CUETO skoru, EORTC skoru, kas invaze olmayan mesane kanseri, orta risk, rekürrens

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to create subgroups in terms of tumor size, number and previous recurrence status in intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and evaluate the predictive roles of these parameters in determining recurrence.

MATERIAL and METHODS: 99 patients who were treated and followed up between January 2009 and December 2015 with the diagnosis of intermediate-risk NMIBC were retrospectively analyzed. Group I consisted of primary, single, Ta grade, low grade, larger than 3 cm (> 3 cm) tumors; Group II consisted of primary, Ta grade, low grade, smaller than 3 cm (<3 cm), multiple tumors and Group III consisted of recurrence of previous low-risk tumors. Three groups were compared in terms of clinical, pathological findings and recurrence in follow-up.

RESULTS: Mean age of patients was 65.73±12.21. Among them, 41 (41.4%) patients had recurrence in median 48 (15-84) monthly follow-up. Recurrence rate in Group III (58.8%) was significantly higher than Group I (29.6%) and Group II (34.2%) (p = 0.039). The predicted recurrence-free survival (36.1 months) in Group III was significantly lower than Group I (54.8 months) and Group II (61.2 months) (p=0.01 and p=0.003, respectively). In univariate analysis, the presence of previous recurrence, tumor size, number and CUETO score

were reported as independent predictive factors for recurrence. In multivariate analysis, only the presence of previous recurrence was found to be significant.

DISCUSSION and CONCLUSION: The subgroup analysis of intermediate-risk NMIBC may be helpful in determining tumor treatment and follow-up protocols. We state that new tumor recurrences may be higher in intermediate-risk NMIBC with previous recurrence history.

Keywords: CUETO score, EORTC score, intermediate risk, non-muscle invasive bladder cancer, recurrence

GİRİŞ

Mesane tümörleri dünya genelinde erkeklerde yedinci, kadınlarda ondördüncü sıklıkta görülmektedir (1). Mesane tümörlerinin tanı anında yaklaşık %75'i mesane mukozasına (Ta, karsinoma in situ) veya submukozasına (T1) sınırlıdır. Tümör karakteristikleri ve prognoz açısından oldukça heterojen olan bu tümörler, kas invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK) başlığı altında sınıflandırılmıştır (2).

KİOMK' nin düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılması, hastalık prognozunu öngörmek ve uygun adjuvan tedaviyi planlama açısından önemlidir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan sınıflama sistemi, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)' nin belirlediği gruplamadır (3). Buna göre, primer, tek, 3 cm'den küçük (<3 cm), Ta evre, düşük dereceli ve karsinoma in situ'nun eşlik etmediği tümörler düşük riskli grubu oluşturur. Yüksek riskli grupta ise, T1 evre, yüksek dereceli, karsinoma in situ'nun eşlik ettiği tümörler yer alır. Ayrıca çok sayıda, 3 cm' den büyük (>3 cm), tekrarlayan, Ta evre, düşük dereceli tümör özelliklerinin hepsini taşıyan olgular da bu gruba dahil edilmiştir.

Düşük ve yüksek risk gruplarına dahil edilemeyen özellikteki tümörler ise orta riskli grupta yer almaktadır. Bu nedenle orta risk grubunda yer alan tümörler daha heterojendir ve patolojik özelliklerinin, diğer iki grup kadar iyi tanımlanmadığı düşünülmektedir (4). Dahası başlangıçta yüksek riskli tümör saptanan hastalarda, adjuvan tedaviler sonrası izlemde düşük dereceli bir tümör nüksü saptandığında, hangi gruba dahil edilip tedavisinin düzenlenmesi gerektiği de netlik

kazanamamıştır. Bu arada kalınan hastaların da çoğu kez orta riskli kabul edildiği görülmektedir (5,6). Orta risk grubundaki tümörlerde adjuvan tedavi stratejileri de diğer iki risk grubu kadar netlik kazanamamıştır.

Çalışmamızda tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve önceki rekürrens durumuna göre orta riskli tümörleri kendi içerisinde üç alt gruba ayırarak, prognoz açısından bu heterojen grupta daha doğru bir değerlendirme yapabilmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde Ocak 2009 - Aralık 2015 tarihleri arasında, mesane tümörü nedeniyle transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan, patolojik tanısı KİOMK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 275 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalar EORTC sınıflamasına göre risk gruplarına ayrıldı. Hastaların 117'sinin düşük, 99'unun orta, 59'unun yüksek risk grubunda olduğu belirlendi. Orta risk grubundaki 99 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız, insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürlerde olduğu gibi, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki beyanına ve daha sonraki değişikliklere, etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi, tümör sayısı, büyüklüğü, önceki rekürrens varlığı, patolojik tümör evresi, derecesi, TUR-MT sonrası uygulanan adjuvan tedavi tipi, takip süresi, takipte nüks gelişme durumu kaydedildi. Çalışmaya alınan 99 hasta üç gruba ayrıldı. Primer, tek sayıda, Ta evre, düşük dereceli, >3 cm olan tümörler **Grup I**; Primer, Ta evre, düşük dereceli, <3 cm,

multipl sayıda olan tümörler **Grup II**; daha önce düşük risk grubunda olan ve takiplerinde tek sayıda, <3 cm, düşük dereceli tümör **rekürrensi** olanlar **Grup III** olarak adlandırıldı.

Tüm hastalar için tümör sayısı, büyüklüğü, önceki rekürrens varlığı, patolojik tümör evresi ve derecesine ait veriler kullanılarak, EORTC tümör modeline göre rekürrens skoru hesaplandı (7). Benzer şekilde, Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) skoru hastaların cinsiyet, yaş, önceki rekürrens varlığı, tümör sayısı ve derecesi ile ilgili verileri kullanılarak hesaplandı (8). Üç grup onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, üç grup arasındaki farklılıkları karşılaştırırken, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi; sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar yapılırken Tukey testi uygulandı. Rekürrenssiz sağkalım analizi için Kaplan-Meier, buna etki eden 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 99 hastanın ortalama yaşı 65.73 ± 12.21 olup, hastaların 88 (% 88.9)' i erkek, 11 (% 11.1)' i kadındı. Ortanca 48 (15-84) aylık takip süresi boyunca 41 (% 41.4) hastada rekürrens gerçekleşmiştir. Hastalara ait demografik, klinik veriler ve onkolojik sonuçlar Tablo 1' de gösterilmiştir. Rekürrens olasılığını değerlendirmek için kullanılan iki nomogram olan EORTC ve CUETO skorları

incelendiğinde; EORTC skoru Grup II'de Grup III'e göre anlamlı olarak daha yüksek (3.47 ± 1.10 vs. 2.53 ± 0.89 , $p < 0.001$) saptanırken, Grup I'de diğer iki gruba göre anlamlı farklılık bulunmadı. CUETO skoru açısından, üç grup arasında anlamlı fark gözlenirken ($p < 0.001$), en yüksek değer Grup III'te (5.38 ± 1.30) gözlemlendi. EORTC nomogramından farklı olarak, CUETO nomogramına dahil edilen yaş ($p = 0.965$) ve cinsiyet ($p = 0.753$) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Üç grup karşılaştırıldığında; Grup III'te görülen rekürrens oranı (% 58.8), Grup I (%29.6) ve Grup II'de (%34.2) görülen oranlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.039$). (Tablo 1). Grup III'teki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi (36.1 ay), Grup I (54.8 ay) ve Grup II'deki hastalardan (61.2 ay) anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla $p = 0.01$ ve $p = 0.003$). Grup I ve Grup II' deki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi arasında ise, anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p = 0.859$) (Şekil 1).

Tek değişkenli analizde önceki rekürrens varlığı, tümör boyutunun >3 cm olması, multipl sayıda tümör olması ve CUETO skoru rekürrensi öngören bağımsız prediktif faktörler olarak gözlenirken; çok değişkenli analizde sadece önceki rekürrens varlığı anlamlı değişken olarak saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

KİOMK oldukça farklı patolojik ve prognostik özellikteki tümörlerin toplandığı bir gruptur. Bu farklı özellikteki hastalar arasında, kısa ve uzun dönem izlemde oluşabilecek rekürrens ve progresyon riskini ayrı ayrı belirleyebilmek amacıyla, EORTC ve Genito-Urinary Cancer Group (GUCCG) tarafından en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametre belirlenerek bir skorlama sistemi ve risk tablosu oluşturulmuştur (7). Bu sınıflamada tümör

boyutu, sayısı ve önceki rekürrens varlığı, izlemde rekürrensi belirleyecek en önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Ancak bu nomogram oluşturulurken çalışmaya dahil edilen hiçbir hastaya, sekonder TUR-MT veya idame BCG tedavisi uygulanmamıştır. Bu nedenle, yüksek riskli olup da idame BCG tedavisi almış hastalara, bu nomogramlara göre değerlendirme yapıldığında, rekürrens ve progresyon riski olduğundan daha yüksek çıkabileceğinden yanılığa yol açabilir. Bu çelişkili durumu düzeltebilmek amacıyla geliştirilen CUETO nomogramına, BCG ile tedavi edilmiş hastalar dahil edilmiş, ayrıca yaş ve cinsiyet parametreleri de eklenmiştir (8).

EORTC skorlama sistemi, rekürrens ve progresyon riskine göre hastaları başarılı şekilde sınıflandırsa da, daha önce BCG tedavisi almış hastalarda öngörü değeri azaldığından, riskleri olduğundan daha yüksek tahmin etmektedir (9). Bu nedenle, daha önce BCG tedavisi almış hastalarda CUETO nomogramının kullanılması önerilmektedir (10). Bu nomogramlar düşük ve yüksek risk grupları için ayırt edici olsa da, tanımlaması halen çok kesinlik kazanamamış olan orta risk grubu hastalar için tedavi ve takip sürecine yol gösterecek yeni bir alt sınıflandırmaya duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, daha önce BCG uygulanmamış orta risk hastalarda, rekürrens gelişimini öngörmede CUETO skoru EORTC skorundan daha başarılı bulundu.

Orta risk grubuna dahil edilen hastalarda, TUR-MT sonrası sadece izlem seçilebildiği gibi, adjuvan tedavi olarak 1 yıla kadar intravezikal kemoterapi veya BCG da uygulanabilmektedir. Hatta adjuvan intravezikal tedavide yalnız indüksiyon dozunu uygulamanın yeterli olup olmayacağı, idame dozuna geçilmesinin gerekli olup olmadığı konusunda da tartışmalar sürmektedir (5,6). Bu durum bize, orta risk grubundaki hastaların da alt gruplara ayrılıp değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatüre baktığımızda, orta riskli tümörleri inceleyen

çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve önceki rekürrens varlığı açısından orta riskli tümörleri kendi içerisinde üç alt gruba ayırarak, prognoz açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Orta riskli tümörleri inceleyen en güncel çalışmalardan birinde, Matsumoto ve ark. (11) hastaları primer, multipl, düşük dereceli tümörler; düşük dereceli tümör sonrası gelişen düşük dereceli nüksler; yüksek dereceli tümör sonrası gelişen düşük dereceli nüksler şeklinde üçe ayırdılar. Gruplar arasında progresyon açısından farklılık gözlenmezken, yüksek dereceli tümör sonrası nükslerde rekürrenssiz sağkalımın daha az olduğu bildirildi. Adjuvan uygulamada intravezikal kemoterapi veya BCG' nin tümör rekürrensini önleme açısından benzer etkinlikte olduğu gözlemlendi. Biz ise çalışmamızda, Ta evre, düşük dereceli, orta risk grubundaki olguları tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve daha önce düşük risk grubunda olup izlemde rekürrens gelişmesi açısından üç alt gruba ayırdık. Nüks oranını daha önceden rekürrens gelişenlerde daha fazla saptarken, nükse kadar geçen süreyi tümör boyutu >3 cm olan alt grupta daha kısa olarak gözledik. İntravezikal kemoterapi veya BCG' nin tümör rekürrensini önleme açısından benzer etkinlikte olduğunu gözlerken, çalışmamıza dahil edilen hastalardan rekürrens öyküsü olan grupta daha fazla oranda BCG tercih edildiğini tespit ettik.

Matsumoto ve ark. (11) orta riskli olgularda nüks ve progresyon gelişim riskini, multipl tümör varlığında ve düşük dereceli tümör rekürrensi geçmişi olanlarda benzer saptadı. Biz ise, düşük dereceli rekürrens öyküsü olan grupta (% 58.8) multipl tümörü olanlara (% 34.2) göre daha fazla yeni nüks geliştiğini gözledik.

Yüksek dereceli tümörlerde izlemde gelişen düşük dereceli nükslerin orta risk grubuna dahil edilmesi konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır (12). Çünkü bu olgularda gözlenen nüks oranı, önceden düşük

dereceli tümör öyküsü olan hastalarda görülen nükslerden daha fazladır. Hatta bu olgularda tümör progresyonunun daha fazla yaşandığı bilindiğinden, adjuvan tedavide BCG uygulanması daha fazla önerilmektedir (13). Bu nedenle tartışmalı olan bu grubu çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamıza dahil edilen her hastaya endikasyon dahilinde reTUR-MT yapılmış olup, adjuvan tedavi uygulamalarının kılavuzlarda önerildiği şekilde ürolog tercihinə göre yapıldığını görmekteyiz (13). Belirtilen durumlar, literatürde bu konuda bildirilmiş en kapsamlı yayın olan Matsumoto ve ark. (11)'nin çalışmasına göre mevcut çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı, düşük hasta sayısı içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, izlem

sonuçlarının tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir.

Sonuç olarak, orta riskli KİOMK olgularının kendi içinde alt gruplara ayrılmasının, hasta takip ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde hasta bazlı bireyselleştirilmiş yaklaşıma imkan vereceği açıkça anlaşılmaktadır. Önceden rekürrens öyküsü olanlarda, yeni nüks gelişimi açısından riskin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu riski öngörmeye CUETO skorunun EORTC skoruna göre prediktif gücü daha fazla bulunmuştur. Çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun takip süreli çalışmalarla, bulgularımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları

Parametreler	Grup I (n:27)	Grup II (n:38)	Grup III (n:34)	Toplam (n:99)	p değeri
Yaş (ortalama±standart sapma)	66.26 ± 9.84	65.58 ± 11.26	65.47 ± 14.97	65.73±12.21	† 0.965
Cinsiyet (n,%) erkek kadın	23 (85.2) 4 (14.8)	34 (89.5) 4 (10.5)	31 (91.2) 3 (8.8)	88 (88.9) 11 (11.1)	‡ 0.753
VKI (kg/m ²) (median, 25.-75. persentil)	26.4 (23.6- 27.8) ^a	24.1 (22.6-24.9) ^b	24.3 (23.1-27.5) ^{ab}	24.4 (23.5-27.1)	§ 0.013 *
Adjuvan tedavi (n,%) Yok Mitomisin C BCG	4 (14.8) 17 (63.0) 6 (22.2)	5 (13.2) 31 (81.6) 2 (5.3)	0 (0.0) 5 (14.7) 29 (85.3)	9 (9.1) 53 (53.5) 37 (37.4)	‡ <0.001 *
Takip süreleri (ay) median (min-max)	52 (24-76)	50 (15-84)	42 (24-78)	48 (15-84)	§ 0.878
EORTC skoru (ortalama±standart sapma)	3.00 ± 0.00 ^{ab}	3.47 ± 1.10 ^a	2.53 ± 0.89 ^b	3.02 ± 0.94	† <0.001 *
CUETO skoru (ortalama±standart sapma)	1.37 ± 1.14 ^a	2.61 ± 1.53 ^b	5.38 ± 1.30 ^c	3.22 ± 2.12	† <0.001 *
Rekürrens oranı (n,%)	8 (29.6)	13 (34.2)	20 (58.8)	41 (41.4)	‡ 0.039 *
Rekürrense kadar geçen süre (ay) median (min-max)	13.5 (6-24) ^a	21 (12-30) ^b	7.5 (3-15) ^c	12 (3-30)	§ <0.001 *

VKI: Vücut kitle indeksi, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer,

CUETO: Spanish Urological Club for Oncological Treatment

a, b, c: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar farklı harflerle gösterilmiştir.

Aynı harfle belirtilen gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktur.

ab: Diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı fark taşımayan grup

† Anova ‡ Ki-kare § Kruskal-Wallis

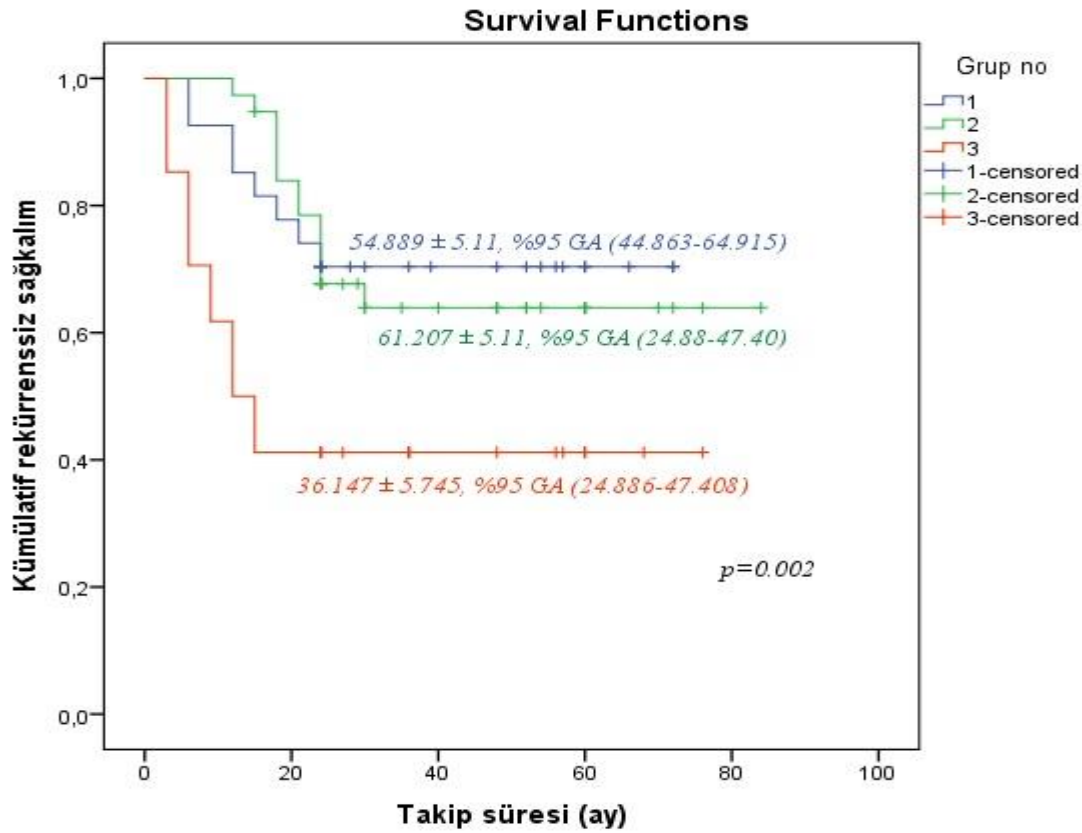
* p <0,05 (Gruplar arasında anlamlı fark var)

Tablo 2. Orta riskli KİOMK hastalarında TUR-MT ve adjuvan tedaviler sonrası takipte rekürrens gelişimini öngören faktörler

	Tek değişkenli model					Çok değişkenli model			
	HR	%95 GA		p		HR	%95 GA		p
		Alt	Üst				Alt	Üst	
Önceki rekürrens varlığı	3.395	2.115	5.449	<0.001*		3.395	2.115	5.449	<0.001*
Tümör büyüklüğü (>3 cm)	1.753	0.809	3.795	0.045*					
Tümör sayısı (multipl)	0.652	0.372	1.141	0.034*					
EORTC skoru	1.116	0.828	1.505	0.470					
CUETO skoru	1.310	1.126	1.524	<0.001*					

* p < 0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Lojistik regresyon



Şekil 1. Üç grup için öngörülen rekürrenssiz sağkalım süreleri

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
3. Kuzgunbay B, Bayazit Y. The Risk Stratifications in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: How Much Accurate are the Methods That We Use? A Multi-Directional View. *Bulletin of Urooncology* 2015;14:18-22.
4. Kamat AM, Witjes JA, Brausi M, Soloway M, Lamm D, Persad R, et al. Defining and treating the spectrum of intermediate risk nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2014;192(2):305-15.
5. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. Linthicum, Maryland: American Urological Association, 2016. Available at: <https://www.auanet.org/education/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer.cfm>.
6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2016; Available at: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables:a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466.
8. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195.
9. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.
10. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on Nonmuscle invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN:978-90-79754-65-66.
11. Matsumoto K, Kikuchi E, Yanai Y, Hayakawa N, Ito Y, Maeda T, et al. Characterizing intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Implications for the definition of intermediate risk and treatment strategy. *Urol Oncol*. 2017;35(5):208-214.
12. Simon M, Bosset PO, Rouanne M, Benhamou S, Radulescu C, Molinié V, et al. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211721.
13. Wolde SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017;119(3):371-380.

Surgical Treatment of Early Breast Cancer Under Local Anesthesia

Erken Evre Meme Kanserinin Lokal Anestezi Altında Cerrahi Tedavisi

Kemal Beksac, Bahadır Cetin

Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 31.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.37232

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme koruyucu cerrahinin lokal anestezi altında yapılabileceğini göstermek. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Ardışık 60 meme kanseri hastasına lokal anestezi altında meme koruyucu cerrahi uygulandı. Bütün hastalara lumpektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandı. Palpe edilemeyen lezyonlar tel ile işaretlendi. Yapılan işlem detaylı bir şekilde açıklandı.

BULGULAR: Eksizyonel biyopsi ve sentinel lenf nodu biyopsisi arası ortalama süre $27,1 \pm 3$ gündü. 24 (%40) hastada telle işaretli biyopsi gerekli oldu. 51 (%85) hastada cerrahi lokal anestezi altında tamamlandı. 9 (%15) hastada sentinel lenf nodu biyopsisi tümör-pozitif. Bu hastalara genel anestezi altında aksilla diseksiyonu yapıldı. Hiçbir hastanın lokal anesteziye intoleransı olmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Lokal anestezi altında bariz bir şekilde hasta konforu sağladı. Bu sayede hastalar gününbirlik cerrahide tedavi oldular ve genel anestezinin yan etkilerinden ve ekstra maliyetten kaçınılmış olundu. Bizim sonuçlarımız tekniğin yapılabilirliğinin güzel bir göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, meme koruyucu cerrahi, lokal anestezi, sentinel lenf nodu

ABSTRACT

INTRODUCTION: To show the viability of breast-conserving surgery under local anesthesia.

MATERIAL and METHODS: 60 consecutive breast cancer patients treated with breast-conserving surgery under local anesthesia are reported in this study. Wide excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy were performed in all patients. Wire-guided biopsy method was used in non-palpable lesions. Techniques used are described in detail.

RESULTS: Average time between excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was 27.1 ± 3 days. Wire-guided excisional biopsy was the method of choice in 24 (40%) patients. In 51 of 60 (85%) patients, surgery was completed under local anesthesia. 9 (15%) patients' sentinel lymph node biopsy result was tumour-positive. These patients required axillary dissection under general anesthesia. None of the patients showed intolerance to surgery under local anesthesia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Surgery under local anesthesia provides significantly better patient comfort as the patients can be handled in the outpatient clinic. Local anesthesia is free of side effects and extra costs of general anesthesia are avoided. Our report is a good addition to the literature supporting the viability of the technique.

Keywords: Breast cancer, breast conserving surgery, local anesthesia, sentinel lymph node

INTRODUCTION

Surgical treatment of breast cancer has evolved rapidly from radical mastectomies of early 20th century to much more conservative approaches. Today, breast-conserving surgery is widely considered as the preferred treatment for the majority of breast cancer cases (1, 2).

Therefore, technical improvements in the management of this operation are of paramount importance. Breast-conserving surgery is commonly performed under general anesthesia and adverse effects of general anesthetics and higher costs due to unavoidable hospitalization are the major disadvantages of the method. One of the major problems regarding breast cancer surgery is the well-known

immunosuppressive effect of general anesthesia and the adverse effect of immunosuppression on cancer progression (3-5). We are presenting our retrospective series of breast cancer patients treated under local anesthesia in the hope of alleviating some of these issues.

PATIENT CHARACTERISTICS

Sixty consecutive breast cancer patients treated with local anesthesia between May 2012 and December 2017 were enrolled in the study. Patients with mastectomy and axillary dissection plan were excluded. Patients with inflammatory breast cancer (T4d), clinically N2 disease, prior axillary surgery and pregnancy were excluded as there is no indication for sentinel lymph node biopsy in these patients.

Wide excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was performed in all patients. Wire-guided biopsy was performed for non-palpable lesions. Simultaneous diagnosis and treatment was the intention so all lesions were tried to be excised with clear surgical margins. Patients who had excisional biopsy/ wide excision, waited for the pathology result. Patients with malign pathology results and clear surgical margins had sentinel lymph node biopsy on a later date. Patients whose excisional biopsy results have tumor-positive surgical borders were not included in the study. For patient comfort, re-excision and sentinel lymph node biopsy were not performed during the same session.

All excisional biopsies were performed under local anesthesia. 5-10 cc Prilocaine 2% enjectable solution was administered subcutaneously for local anesthesia. At a later date, sentinel lymph node biopsy was performed under local anesthesia with the same agent in patients diagnosed with breast cancer. Combined method of lymphoscintigraphy and 1% methyleneblue dye was used for sentinel lymph node biopsy. Methylene blue was injected to biopsy site and periareolar region intradermally. Injection site was massaged for 5 minutes and sentinel lymph node biopsy was performed under local anesthesia. Gamma probe counter was used to find the appropriate position for sentinel lymph node biopsy incision. Sentinel lymph nodes

were evaluated with frozen section. Patients with tumour-positive sentinel lymph nodes underwent axillary dissection under general anesthesia. Wong-Baker Faces Pain Rating Scale was used to evaluate post-operative pain status after 2 hours (6).

A sample case is shown in Figure 1 and 2. Figure 1 shows preoperative assessment before application of local anesthetic. Figure 2 shows the end result.

Demographic information and pathology results of the patients were also evaluated. The Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics, USA) was used for data analysis. Descriptive statistical analysis was sufficient for this study.

RESULTS

Mean age of the patients was 54.1 ± 2.41 (36-75). Excisional biopsy took 12.1 ± 2.78 (7-19) minutes and sentinel lymph node biopsy took 15.5 ± 3.73 (10-23) minutes after local anesthesia was applied. Average time between excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was 27.1 ± 3 days. 24 (40%) breast lesions were non-palpable and required wire-guided biopsy. Mean tumour size was 1.48 ± 0.15 cm (0.5-3) among all patients (Table 1).

45 (75%) patients were diagnosed as invasive ductal carcinoma and 6 as tubular carcinoma histopathologically. The other 9 (15%) patients had invasive lobular carcinoma, invasive micropapillary carcinoma and mixed invasive ductal carcinoma.

Six (10%) patients had triple negative disease. Patients were given adjuvant chemotherapy and hormonal therapy according to their pathology results. All patients received radiotherapy.

Sentinel lymph node biopsy results were tumour-positive in nine (15%) patients in whom axillary dissection was required and performed under general anesthesia.

After all, 51 of 60 patients' treatments were managed with local anesthesia successfully. None of the patients had intolerance to local anesthesia such as nausea or vomiting, which are commonly seen after general anesthesia. None of the patients required re-exploration due to hemorrhage. Two patients (3.3%) had surgical site infection

after operation. Both cases were successfully treated with antibiotics and did not require percutaneous intervention.

Wong-Baker Faces Pain Rating Scale was set to 0-5. Eighteen patients (30%) scored 0, which means no pain after operation. 39 patients (65%) scored 1, 3 patients (5%) scored 2. None of the patients scored above 3.

DISCUSSION

The core concept of breast cancer treatment has moved from maximum tolerable operation to minimally effective one while once radical mastectomy was the golden standard of treatment. For today breast conservation and sentinel lymph node biopsy are the standard managements and besides this, there are large scale studies which suggest the limitation of axillary dissection even in the pathologically positive axilla (7).

Breast cancer screening is performed routinely all around the globe. Routine screening allows early diagnosis of breast cancer which usually presents itself as radiologically visible masses. Fine needle biopsy and true-cut biopsy are preferred methods for diagnosis despite their costs and time consuming results. In our series we used wide excisional biopsy instead of these methods. This method allows for simultaneous diagnosis and treatment and saves time for the benefit of the patient.

Treatment of breast cancer with local anesthesia has been described before by others (8-10). Although performing surgery under local anesthesia is theoretically better because of the immunosuppressive effect of general anesthesia, there are still some reports that show survival rates and local control to be similar (11, 12).

Opioids and volatile anesthetics have been implicated with negative potential effect on tumour pathophysiology. The role of opioids in tumour promotion is largely based on their stimulating effect on angiogenesis and has been shown both in vivo and in vitro environments (13). Volatile anesthetics have been associated with immunosuppression through different mechanisms such as HIF-1 α activation (14), inhibition of TNF induced apoptosis (15) and inhibition of antiapoptotic Bcl-2 down regulation (16).

On the other hand, local anesthesia is associated with inhibition on tumour progression. This effect is mainly based on blockage of voltage-gated sodium channels in excitable cells, since a variety of malignancies show increased activity of voltage-gated sodium channels (3).

All this information calls for a need to perform oncologic operations under local anesthesia. Besides potential oncologic advantages, local anesthesia is definitely less hazardous and in skilled hands, comfortable for the patient and is associated with better recuperation period. We are reporting our case series of 60 consecutive patients who were treated with local anesthesia. Our report is a good addition to the literature supporting the viability of the technique. We sent the sentinel lymph node biopsy to frozen section. 9 patients' lymph node biopsy was tumor-positive and we performed axillary dissection. Paravertebral block is an established method of anesthesia for breast cancer and we would have preferred to use it for axillary dissection (17, 18). However, we had to perform general anesthesia due to technical problems. Local anesthesia would also provide technical advantages to patients whose sentinel lymph node won't be sent to frozen section whether because of lack of frozen section in the hospital or studies such as ACOSOG Z0011(7).

It is well established that surgery under local anesthesia is just as effective and safe as general anesthesia (9, 19). Groeltelaers et al reported 5 year follow-up results of 356 breast cancer patients treated with local anesthesia. 254 patients' sentinel lymph node biopsy was tumor-negative and only 10 patients showed recurrent disease (19). Kongdan et al reported the comparison of 37 patients treated with local anesthesia and 94 patients treated with general anesthesia, which shows local anesthesia as a reliable alternative treatment method. Aubard et al reported their 78 patient series, who were followed over a period of 20 months, which also supported the use of local anesthesia (10).

While results seem similar, it is certain that local anesthesia provides significantly better patient comfort. It is more cost effective and free of the side effects of general anesthetics. Even though there are no clear

long term benefits, local anesthesia is still preferable in this regard. Despite numerous studies suggesting the use local anesthesia, it is still underused and general anesthesia is still preferred over local anesthesia. We would like

to add our experience and series for the favor of usage of local anesthesia.

Acknowledgments

Authors declare no conflict of interest.

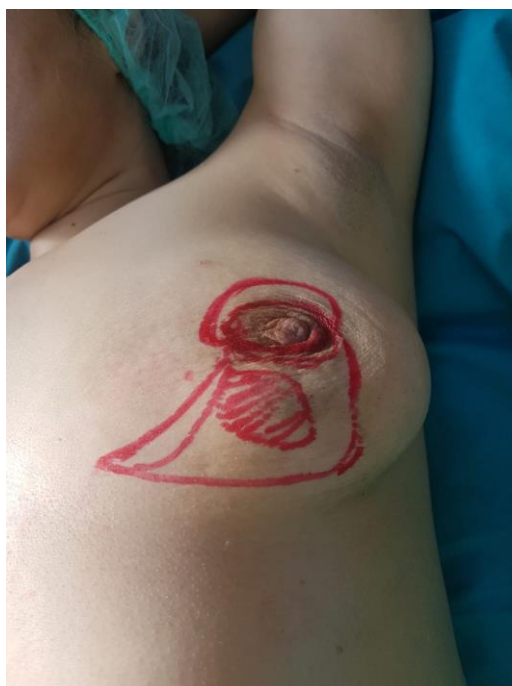


Fig 1. Patient before application of local anesthetic.



Fig 2. Skin closure and the end result.

REFERENCES

1. Margenthaler JA, Ollila DW. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy: Shared Decision-Making Strategies and Overcoming Decisional Conflicts in Your Patients. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(10):3133-7.
2. Papanikolaou JG. Oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer treatment Systematic review of the literature. *Annali italiani di chirurgia*. 2016;87:199-208.
3. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2013;5(1):1-10.
4. Bajwa SJ, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11(3):528-34.
5. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016;125(2):399-411.
6. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*. 1988;14(1):9-17.
7. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Annals of surgery*. 2016;264(3):413-20.
8. Chirappapha P, Lohsiriwat V, Kongdan Y, Lertsithichai P, Sukarayothin T, Supsamutchai C, et al. Sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in patients with breast cancer. *Gland Surg*. 2012;1(3):151-5.
9. Kongdan Y, Chirappapha P, Lertsithichai P. Effectiveness and reliability of sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer. *Breast*. 2008;17(5):528-31.

10. Aubard Y, Mollard J, Ducloux T, Monteil J, Fermeaux V, Desfougeres M, et al. Detection of the sentinel lymph node under local anaesthesia in early-stage breast cancer: feasibility study in a series of 78 unselected patients. *European journal of gynaecological oncology*. 2004;25(2):178-82.
11. Tsigonis AM, Al-Hamadani M, Linebarger JH, Vang CA, Krause FJ, Johnson JM, et al. Are Cure Rates for Breast Cancer Improved by Local and Regional Anesthesia? *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):339-47.
12. van Berlo CL, VieCuri Breast T. Sentinel node biopsy for patients with early breast cancer under local anaesthesia: time to say goodbye? *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(10):1061-2.
13. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62(15):4491-8.
14. Tavaré AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;130(6):1237-50.
15. Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, Murray F, Miyanochara A, Ali SS, et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins. *Anesthesiology*. 2011;115(3):499-508.
16. Wu GJ, Chen WF, Sung CS, Jean YH, Hung CH, Chen FA, et al. Isoflurane attenuates dynorphin-induced cytotoxicity and downregulation of Bcl-2 expression in differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(1):55-60.
17. Aufforth R, Jain J, Morreale J, Baumgarten R, Falk J, Wesen C. Paravertebral blocks in breast cancer surgery: is there a difference in postoperative pain, nausea, and vomiting? *Annals of surgical oncology*. 2012;19(2):548-52.
18. Cata JP, Chavez-MacGregor M, Valero V, Black W, Black DM, Goravanchi F, et al. The Impact of Paravertebral Block Analgesia on Breast Cancer Survival After Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(6):696-703.
19. Groetelaers RP, van Berlo CL, Nijhuis PH, Schapers RF, Gerritsen HA. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(2):159-63.

Three Case Reports with Inoperable Mesenteric Desmoid Tumors

Cerrahi Rezeksiyonun Mümkün Olmadığı Mezenterik Desmoid Tümörlü Üç Olgu

Umut Varol¹, Nagihan Akkaş², Utku Oflazoğlu¹, Tarık Salman¹, Yaşar Yıldız¹, Ahmet Alacacıoğlu¹, Halil Taşkaynatan¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Mustafa Oktay Tarhan³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, İzmir

³İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.07078

ÖZET

Desmoid tümörler yavaş büyüyen ve lokal olarak agresif fibroblastik tümörlerdir. Primer tedaviyi oluşturan cerrahi rezeksiyon sonrası bile lokal rekürrens eğilimi gösterirler. Bu tümörlerin komşu hayati organları invazyonu ciddi morbiditeye neden olabilir ve özellikle ailevi adenomatöz polipozisi olan hastalarda intraabdominal desmoidlerin ortaya çıkması ölümcül sonuçlar doğurabilir. Rezeke edilemeyen, kabul edilemez morbidite olmadan rezeksiyonun mümkün olmadığı ve yeterli lokal terapiye rağmen birçok kez lokal yineleme gösteren hastalarda sistemik tedavi endikedir. Sistemik tedavi seçenekleri sitotoksik kemoterapi, hormonal terapi, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve hedefleyici ilaçlardır. Tedavinin seçimi, klinik durumun aciliyetine bağlıdır. Bu makalemizde farklı klinik seyir gösteren mezenterik desmoid tümör tanımlı üç olgumuzu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Desmoid tümör, agresif fibromatozis, olgu sunumu

ABSTRACT

Desmoid tumors are slowly progressing and locally aggressive fibroblastic tumors. Even after primary surgical resection the probability of local recurrence is high. The invasion of these tumors to near vital organs and tissues may produce serious morbidity and especially occurrence of intra-abdominal desmoids tumors in familial adenomatous polyposis may cause mortality. Systemic treatment is necessary if the tumor is inoperable or morbidity is inevitable after radical resection of tumor and there are many local recurrences even after adequate local treatments. Systemic treatment options are cytotoxic chemotherapy, hormonal therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and targeted treatments. The choice of treatment depends on the symptoms of disease. In this case report we aimed to present three mesenteric desmoid tumor patients with different clinical progress.

Keywords: Desmoid tumor, aggressive fibromatosis, case report

GİRİŞ

Desmoid tümörler (agresif fibromatozis) yavaş büyüyen, bölgesel olarak büyüme eğilimi gösteren ve metastaz yapma yeteneğinden yoksun olan tümörlerdir (1). Bu nedenle cerrahi ve radyoterapi kullanılarak

lokal kontrolü sağlamak geleneksel olarak bu tümörlerin tedavisinin ana dayanağı olmuştur (2-4). Çoğu desmoid tümör, sporadik olarak ortaya çıkmaktadır; buna karşın, %5-15 oranında ailesel adenomatöz polipozisde (FAP) görülebilmektedir (5-7). FAP, kromozom 5q21-q22 üzerinde bulunan APC (adenomatous polyposis coli) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve profilaktik

kolektominin giderek artan kullanımı nedeniyle desmoid tümörlerin morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni haline geldiği bir hastalıktır (8-11). FAP'li bir hastada desmoid tümör gelişme riski, genel nüfustan 852 kat daha fazladır (11,14) ve bu hastalarda ekstremitelerde desmoidleri de oluşabilmesine rağmen, çoğunda abdominal tümörler (intraabdominal veya karın duvarı) gelişmektedir (14-17).

Komplet rezeksiyon sonrasında bile nüks oranı yüksek olduğu için rezeke edilemeyen, yeterli lokal tedaviye rağmen nükslerle seyreden ve lokal tedavi seçeneklerinin belirgin morbidite yaratacağı semptomatik hastalıklarda sistemik tedavi endikasyonu vardır (18-19). Sistemik tedavi seçenekleri olarak sitotoksik kemoterapi (Doksorubisin, vinka alkaloidlerin ve metotreksat), hormonal terapi (Tamoksifen, megestrol, progesteron ve goserelin), nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (sulindak), hedefleyici tedaviler (imatinib, sorafenib, pazopanib) ve interferon gösterilebilir (20-29). Ajan seçimi, klinik durumun aciliyetine bağlıdır. Kombine kemoterapi gibi agresif tedavi seçenekleri yaşam veya fonksiyon tehdidi yaklaşan hastalar için saklanmalı, sistemik tedaviye uygun diğer hastalar ise hormonal terapi, antiinflamatuvar ilaçlar veya imatinib gibi daha az toksik yaklaşımlarla yönetilmelidir. Bu makalede tıbbi onkoloji polikliniğimizin mezenterik desmoid tümör tanısı ile takip ve tedavileri yapılan, ve ilk sıra başlanan tamoksifen tedavisine farklı yanıtların alındığı 3 vakayı sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Karında şişlik şikayeti ile başvuran 27 yaşındaki kadın hastanın ilk poliklinik başvurusunda çekilen batin bilgisayarlı tomografisinde (BT) mezenterik bölgede ve anterior karın duvarında yaklaşık 15 cm çapında ölçülen birleşme eğiliminde olan birden çok kitle görülmüş ve bu kitleler desmoid tümör olarak raporlanmıştır. Batin içi mezenkimal tümörden alınan biyopsi materyalinin morfolojik ve immünohistokimyasal (İHK) bulguları desmoid tümör lehine gelmiştir. Hastada yapılan genetik incelemede, APC: p.N1546K

fs19 Heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Genel cerrahi tarafınca operasyona uygun olarak kabul edilmeyen hastaya radyasyon onkolojisi radyoterapiyi olası toksisitelerden dolayı uygun görmemiştir. Hastaya Haziran 2017 tarihinde tamoksifen 40 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Üç ay sonra çekilen kontrol batin BT'sinde lezyon boyutlarında artış (25x19 cm) gözlenmiş ve hasta tamoksifen tedavisi altında progresif kabul edilmiştir. Hastanın klinik ve radyolojik ilerlemesi hızlı seyrettiğinden dolayı hastaya doksorubisin kemoterapisi planlanmış ve toplam 4 kür kemoterapi verilmiştir. Bir ay sonra çekilen kontrol BT'sinde kitle boyutlarında değişiklik gözlenmemiş ve stabil olarak kabul edilmiştir. Hastada tedavi süresince ilaca bağlı hayatı tehdit edici herhangi bir yan etki gelişmemiş ve tedaviyi tolere edebilmiştir. Hasta aylık tıbbi onkoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Olgu 2: Karında ele gelen kitle nedeni ile genel cerrahi polikliniğine başvuran 28 yaşındaki kadın hastadan alınan biyopsi sonucu ile mezenterik desmoid tümör tanısı konmuştur. Hasta cerrahi tarafından irrezekatabl olarak değerlendirilmiş ve hastaya Ekim 2013 tarihinde tamoksifen 40mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın 6 ay sonra çekilen kontrol batin BT'sinde regresyon gözlenmiştir ve hasta tamoksifen tedavisi altında parsiyel yanıtı kabul edilmiştir. Alınan yanıtı rağmen cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan hastanın altı aylık aralıklarla çekilen görüntülemelerinde lezyon boyutlarında büyüme gözlenmemiştir. Hasta halen tamoksifen tedavisi almakta olup tıbbi onkoloji polikliniğinde kontrollerine devam etmektedir.

Olgu 3: FAP tanısı nedeniyle profilaktik total kolektomi ve ileoanal poş cerrahisi öyküsü olan 32 yaşındaki kadın hastanın çekilen kontrol batin BT'sinde mezenterik yağ planlarını hemen tümüyle infiltre eden, sınırları birbirlerinden net olarak ayrılmamayan diffüz infiltratif-nodüler yumuşak doku dansiteleri saptanmıştır. Mezenterik yumuşak doku infiltrasyonunun öncelikle desmoid tümör infiltrasyonu ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Hastaya Temmuz 2017 tarihinde alınan biyopsi sonucu mezenterik desmoid tümör tanısı konmuştur. Belirgin şikayeti olmayan hastaya tamoksifen

40mg/gün tedavisi başlanmıştır. Çekilen Kasım 2017 tarihli batin BT'sinde ilerleme izlemeyen ve tamoksifen tedavisi ile radyolojik

ve klinik olarak stabil olarak kabul edilen hastanın tıbbi onkoloji polikliniğinde mevcut tedavisine devam edilmektedir.



Figür 1 a,b,c. Sırasıyla olgu 1,2 ve 3'te mezenterik desmoid tümörlerin bilgisayarlı tomografi görüntüleri

TARTIŞMA

Çoğu sporadik agresif fibromatoz vakası ya APC ya da beta-katenin genlerinde (CTNNB1 geni) bir somatik mutasyon içerir (30). CTNNB1 gen mutasyonları, sporadik desmoid tümörlerin yaklaşık yüzde 85'ine neden olmaktadır ve sporadik desmoid tümörlerde yüksek rekürrens riski ile ilişkilidir. APC gen mutasyonları ailevi adenomatöz polipoz ile ilişkili desmoid tümörlerin yanı sıra sporadik desmoid tümörlerin %10-15'ine neden olabilmektedir (31). Her iki gen, hücrelerin büyümesini ve proliferasyonunu kontrol eden hücre sinyal yolağına ve hücrelerin farklılaşma fonksiyonlarının gerçekleştirildiği sürece dahil olur. (32, 33). APC geninden üretilen protein, hücredeki β -katenin seviyelerini düzenlemeye yardımcı olur. β -katenine artık gereksinim duyulmadığında, APC proteini parçaya bağlanır ve bu proteinin parçalanmasına işaret eder. CTNNB1 veya APC gen mutasyonları sonucu β -katenin parçalanamaz ve bunun yerine hücrelerde birikir. Fazla miktardaki beta-katenin kontrolsüz büyümeyi ve bölünmeyi teşvik eder ve desmoid tümörlerin oluşumuna neden olur (34). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) agresif fibromatozde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. PAI-1'in tümör büyümesini inhibe edebilen hücresel etkileri olmasına rağmen, agresif fibromatozda tümör büyümesini artırıcı rolü bulunmaktadır. β -kateninin, PAI-1'i düzenleme kabiliyeti

araştırılmış ve PAI-1'in dolaylı bir hedef olduğu bulunmuştur. PAI-1 promotorundaki 4G polimorfizmi ile ailesel adenomatöz polipoz hastalarında agresif fibromatoz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (35).

Desmoid tümörlerin tedavi yaklaşımı multidisiplinerdir. Metastaz nadir görüldüğü için geniş cerrahi rezeksiyon veya radyoterapiye yanıt verebilirler. Bununla birlikte FAP'lı hastalar veya lokal tedaviye yanıtı olmayan hastalarda sistemik tedavi gerekebilir (2,30). Konservatif ve cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PFS sırasıyla %49 ve % 33 olarak bulunmuştur (36). Asemptomatik ve yavaş seyirli hastalıkta başlangıçta sitotoksik olmayan hormonal tedavi, antiinflamatuvar tedaviler veya imatinib, sorafenib, pazopanib gibi sistemik tedaviler tercih edilmelidir (20-29). Kombine kemoterapi gibi agresif tedavi seçenekleri ise yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalar için saklanmalıdır. Antrasiklin monoterapisi ve haftalık düşük doz metotreksat+vinka alkaloid kombinasyonuna kıyasla, antrasiklin-bazlı kemoterapi kombinasyonu (örn. Doksorubisin + dakarbazin) ile yanıt oranları daha yüksek ve PFS daha iyidir ancak toksisitesi daha fazladır (37). Biz üç vakamıza da başlangıçta asemptomatik olması nedeniyle tamoksifen tedavisi verdik ancak bir vakada hastalığın hızlı ilerlemesi nedeni ile doksorubisin kemoterapisine geçtik.

Desmoid tümörler tipik olarak yavaş büyümektedirler. Sitotoksik tedavi süresi ve

yanıt değerlendirme ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastalarda 4 hafta içinde semptomatik iyileşme gözlenebilirken uzun süre takip sonunda da yanıt alınabilmektedir (18,19). Ancak bizim bir vakamızda tamoksifen altında semptomlarının artması ve kliniğinin hızla bozulması sebebiyle erken değerlendirme yapılmıştır ve kitlenin hızla büyümesi nedeniyle sitotoksik tedaviye geçilmiştir. Bu nedenle yanıt değerlendirilmesinde esas alınan hastanın kliniği olmalıdır. Tedavi ve yanıt değerlendirme semptomların ciddiyetine, lezyonların yaygınlığına ve FAP gibi bir sistemik hastalığın varlığına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Yapılan multivaryant çalışmalar ile kadın cinsiyet ve aile hikayesi desmoid tümör için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir. Sonuç olarak, desmoid tümörlü hastalarda; detaylı bir aile öyküsü, üst ve alt gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirilmesi, APC tam gen dizilimi gibi genetik analizler hayati önem taşımaktadır ve desmoid tümörlü hastaların standart değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Çünkü bunlar ailevi adenomatöz polipozisin sentinel bulgusu olabilir. Özellikle genç kadın hastalarda mezenterik kökenli kitlelerde nadir görülse de desmoid tümörün akılda bulundurulması ve tetkik sürecinin buna göre yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. Arch Surg. 1989;124(2):191-6.
2. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. Ann Surg Oncol. 2009;16(9):2587.
3. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol. 1999;17(1):158.
4. Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y, Du CY. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. J Surg Oncol. 2009;100(7):563-9.
5. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LM, Dekkers OM, Hogendoorn PC, Vasen HF. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses, Int J Cancer. 2011;129(1):256-61.
6. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. Fam Cancer. 2006;5(2):191-4.
7. Koskenvuo L, Peltomäki P, Renkonen-Sinisalo L, et al. Desmoid tumor patients carry an elevated risk of familial adenomatous polyposis. J Surg Oncol. 2016;113(2):209-12.
8. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. Dis Colon Rectum. 2011;54(10):1229-34.
9. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. Ann Surg. 2012 Mar;255(3):511-6.
10. Church JM. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: report of four cases. Dis Colon Rectum. 1998;41(5):661.
11. Sagar PM, Möslin G, Dozois RR. Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 1998;41(11):1350.
12. Penna C, Tiret E, Parc R, et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Surg Gynecol Obstet. 1993;177(3):263.
13. Kadmon M, Möslin G, Buhr HJ, Herfarth C. [Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Clinical and therapeutic observations from the Heidelberg polyposis register. Chirurg. 1995;66(10):997.
14. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 1990;33(8):639.
15. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. Ann Surg. 2012;255(3):511-6.
16. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut. 1994;35(3):377.
17. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. Am J Gastroenterol. 1996;91(12):2598.
18. Lev D, Kotilingam D, Wei C, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. J Clin Oncol. 2007;25(13):1785.

19. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer*. 2010;116(1):233.
20. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001;92(5):1259.
21. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol*. 2012;23(1):182-9.
22. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004;100(3):612.
23. Lackner H, Urban C, Kerbl R, Schwinger W, Beham A. Noncytotoxic drug therapy in children with unresectable desmoid tumors. *Cancer*. 1997;80(2):334-40.
24. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2800-7.
25. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol*. 2003;14(2):181-90.
26. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al; Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC). Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884-91.
27. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4082-90.
28. Szucs Z, Messiou C, Wong HH, et al. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs*. 2017;28(4):421-426.
29. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol*. 2000;73(1):21-5.
30. Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23(3):562-9.
31. Giarola M, Wells D, Mondini P, et al. Mutations of adenomatous polyposis coli (APC) gene are uncommon in sporadic desmoid tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(5):582.
32. Li C, Bapat B, Alman BA. Adenomatous polyposis coli gene mutation alters proliferation through its beta-catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Am J Pathol*. 1998;153(3):709.
33. Tejpar S, Nollet F, Li C, et al. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*. 1999;18(47):6615.
34. Aitken SJ, Presneau N, Kalimuthu S, et al. Next-generation sequencing is highly sensitive for the detection of beta-catenin mutations in desmoid-type fibromatoses. *Virchows Arch*. 2015;467(2):203-10.
35. Li CF, Wei RY, Baliko F, Bapat B, Alman BA. An association between the 4G polymorphism in the PAI-1 promoter and the development of aggressive fibromatosis (desmoid tumor) in familial adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer*. 2007;6(1):89-95.
36. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2404.
37. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2011;104(1):37.

Nephrogenic adenoma of the bladder: a case report

Mesanenin nefrojenik adenomu: olgu sunumu

Samet Şenel¹, Cevdet Serkan Gökkaya¹, Serra Kayaçetin², Süleyman Bulut¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 23.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.66487

ÖZET

Nefrojenik adenom, üreteryal mukozanın nadir benign bir lezyonudur. Bizim olgumuz mesanede insidental olarak saptanan, bilateral hidronefrozun eşlik ettiği nefrojenik adenom olgusudur. 59 yaşında kadın hasta. Sistoskopide mesane karşı duvarda 1 cm boyutunda şüpheli papiller lezyon izlendi ve transüretral rezeksiyon uygulandı. Patoloji sonucu nefrojenik adenom (nefrojenik metaplazi) olarak raporlandı. Nefrojenik adenom %68.6 ile en çok mesanede görülürken üretra(%13.3), üreter(%8.2), renal pelvis(%8.2) ve nadiren de prostatta(%2) görülebilmektedir. Nefrojenik adenomlar, kronik iritasyon veya idrar yolunun inflamasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İmmünohistokimyasal olarak diğer malign lezyonlardan ayrımı yapılmalıdır. Eşlik edebileceği malign lezyonlardan ve rekürrens açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: mesane, nefrojenik adenom, nefrojenik metaplazi

ABSTRACT

Nephrogenic adenoma is a rare benign lesion of urothelial mucosa. Our case is an incidentally detected nephrogenic adenoma accompanied by bilateral hydronephrosis. A 59-year-old female. At cystoscopy, suspicious papillary lesion measuring 1 cm was observed on anterior wall of the bladder and transurethral resection was performed. Pathologically, the result was reported as nephrogenic adenoma (nephrogenic metaplasia). The urinary bladder is the most common location of nephrogenic adenoma (68.6 %) and it is followed by the urethra (13.5 %), ureter (8.2%), renal pelvis (8.2%) and prostate (2%). Nephrogenic adenomas are strongly associated with chronic irritation or inflammation of the urinary tract. Other malignant lesions should be distinguished immunohistochemically and histopathologically. It should be followed for concomitant malignant lesions and frequent local recurrences.

Keywords: urinary bladder, nephrogenic adenoma, nephrogenic metaplasia

GİRİŞ

Nefrojenik adenom, üreteryal mukozanın nadir benign bir lezyonudur (1,2). 1950 yılında, Fiedman ve Kuhlenbeck tarafından histolojik yapısının renal tubüllere benzerliğinden dolayı ‘nefrojenik adenom’ olarak adlandırılmıştır (3). Nefrojenik adenom % 68.6 ile en çok mesanede görülürken üretra(% 13.3), üreter(% 8.2), renal pelvis(% 8.2) ve nadiren de prostatta(%2)

görülebilmektedir (4). Nefrojenik adenom için predispozan faktörler genitoüriner travma, geçirilmiş cerrahi, kronik inflamasyon, renal kalkül, tekrarlayan enstrümantasyon, anatomik anomali, pelvik radyasyon maruziyeti ve ibuprofen, fenasetin gibi bazı ilaçların kullanımıdır (5). Nefrojenik adenomlu hastaların klinik bulguları arasında hematüri, alt üriner sistem semptomları, pelvik veya flank ağrısı, hidronefroz ve üriner inkontinans yer alır (6).

Bizim olgumuz mesanede insidental olarak saptanan, bilateral hidronefrozun eşlik ettiği nefrojenik adenom olgusudur.

OLGU SUNUMU

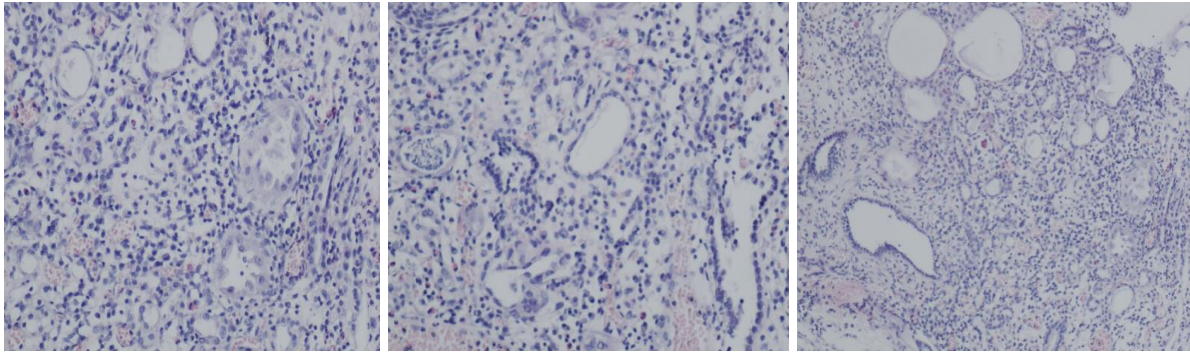
59 yaşında kadın hasta, bilateral yan ağrısı ve sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastaya yapılan tetkiklerde serum kreatin 2.46 mg/dl saptandı. Hastaya çekilen tüm abdomen taş protokol bilgisayarlı tomografide bilateral üreterohidronefroz ve sağ üreterovezikal bileşkede 13x11 mm taş saptandı. Hasta yatırılarak bilateral nefrostomi kateteri takıldı. Ardından hastaya sağ üreterolitotripsi + sol üreterorenoskopi + bilateral DJ kateter takılması uygulandı. Bilateral üreter orifislerinin daralmış olduğu izlendi ve bilateral üreterler dilate saptandı. Aynı işlem

sırasında mesane karşı duvarda 1 cm boyutunda şüpheli papiller lezyon izlendi ve transüretral rezeksiyon uygulandı.

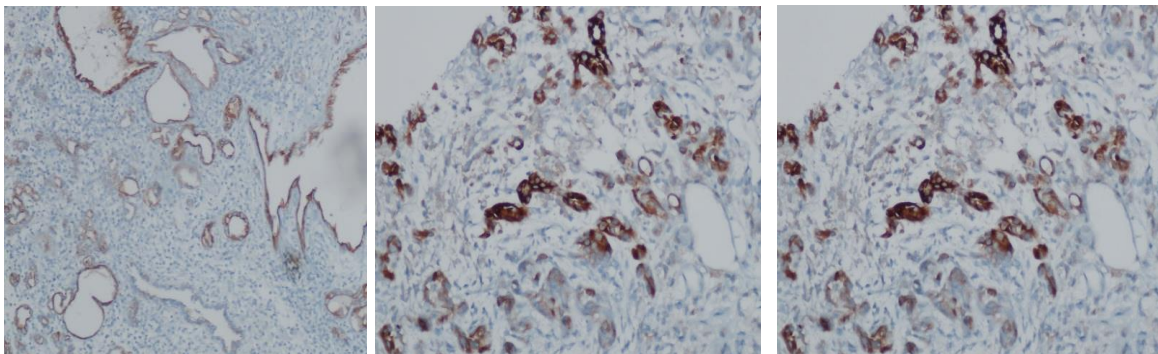
Patolojik makroskopik incelemede 0,6x0,3x0,1 cm ölçülerinde kirli beyaz kahverengi 1 adet doku parçası izlendi.

İmmünohistokimyasal incelemede PanCK, CK7, EMA ve AMACR ile eozinofilik küboidal epitel hücrelerinde boyanma izlendi. CD34 ile damarlarda boyanma izlendi (Şekil 2). PAS boyamasında luminal musin pozitif görüldü. Sonuç nefrojenik adenom (nefrojenik metaplazi) olarak raporlandı.

Hastaya 3. ayda yapılan kontrol sistoskopide alınan punch biyopsi patoloji sonucu, aktif kronik inflamasyon bulguları olarak raporlandı. Eş zamanlı bilateral DJ kateterler çekildi. 2 yıllık kontrol sistoskopilerde mesanede yeni lezyon saptanmadı



Resim 1. Düz epitel hücrelerinin kan damarı benzeri tubuler yapılarıdaki tek sıralı dizilimi görülmektedir. Kümelenmiş tübüller adenomatöz lamina propria da gelişigüzel dağılmıştır.



Resim 2. İmmünohistokimyasal incelemede CK7(A,X100), EMA(B,X200) ve AMACR(C, X200) ile eozinofilik küboidal epitel hücrelerinde pozitif boyanma görülmektedir.

TARTIŞMA

Nefrojenik adenom ilk olarak 1948 yılında Davis tarafından tanımlanmıştır (5). 1950 yılında, Fiedman ve Kuhlenbeck tarafından histolojik yapısının renal tubullere benzerliğinden dolayı ‘nefrojenik adenom’ olarak adlandırılmıştır (3).

Nefrojenik adenom, üriner sistem mukozasında seyrek görülen benign bir metaplazidir (7). Ancak özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda premalign bir hastalığı düşündüren, malign dönüşümler bildirilmiştir (8). Her yaşta görülmekle birlikte 4.-6. dekada daha sık izlenir. Erkeklerde 2:1 oranında daha sık görülür (9).

Nefrojenik adenomun patogeneziyle ilgili embriyolojik ve inflamatuvar teori olmak üzere iki temel teori ileri sürülmüştür. Embriyolojik teori trigon dışında yerleşim gösteren lezyonlar için açıklayıcı değildir. Bununla birlikte kronik inflamasyon veya irritasyona ürotelyumun verdiği metaplastik yanıt olarak tanımlanan inflamatuvar teori geçerliliğini korumaktadır (10). Ayrıca nefrojenik adenomlar, kronik iritasyon veya idrar yolunun inflamasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Diğer nedenler arasında, geçirilmiş sistoskopi, mesane cerrahisi, mesane augmentasyonu öyküsü, kronik kateterizasyon, kronik idrar yolu enfeksiyonu, ürolitiazis, intravezikal tedavi (BCG veya mitomisin) ve üretral divertikül bulunur (1). Bizim olgumuzda da ikinci teoriyi destekler nitelikte hastanın tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Ayrıca kontrol sistoskopiye alınan biyopsi örneği aktif kronik inflamasyonla uyumlu olarak raporlanmıştı.

Sistoskopik muayenede genellikle papiller veya polipoid olan soliter veya multipl lezyonlara rastlanır ancak düz olabilirler veya diğer ürotelyal lezyonlar tarafından gizlenmiş olabilirler (11). Bizim olgumuzda 1 cm boyutunda papiller lezyon mevcuttu. Bu sebeple ürotelyal kanserlerle karışabilmektedir. Nefrojenik adenomun kesin tanısı, biyopsi ve histolojik inceleme sonucu olan patolojik analize dayanmaktadır (2).

Patolojik olarak lezyon yüzeyde papiller projeksiyonları döşeyen ve lamina propriada yer yer ödemli, stromada tubulus benzeri yapılar oluşturan, nukleolü belirgin

olmayan berrak veya eozinofilik sitoplazmalı kübik veya hobnail hücrelerden oluşur. Tubuluslar çevresinde kalın ve hyalinize bazal membran bulunur (12). Nefrojenik adenomun epitelyal hücrelerinin renal tubullerdeki epitelyal hücrelere benzerlik gösterdiği ve immünohistokimyasal olarak PAX2, PAX8, AMACR ve CK7 ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir (2). Bizim olgumuzda da AMACR ve CK7 ekspresyonu saptandı.

Nefrojenik adenomun mesane değişici epitel hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomu ile ilişkisi bildirilmiş, karsinoma eşlik eden inflamasyonun nefrojenik adenom gelişimini tetikleyebileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra, benign olmasına karşın lokal rekürrens eğilimi de olması nedeniyle sistoskopi ile takip önerilmektedir (13). Biz de olgumuzu bu amaçla 2 yıl boyunca sistoskopik olarak takip ettik ve malign transformasyona rastlamadık. Sonuç olarak nefrojenik adenom, mesanenin nadir görülen benign bir lezyonudur. Buna karşın immünohistokimyasal olarak diğer malign lezyonlardan ayrımı yapılmalıdır. Eşlik edebileceği malign lezyonlar ve rekürrens açısından takip edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Amin W, Parwani AV. Nephrogenic adenoma. *Pathol Res Pract*. 2010;206:659–662.
2. Alexiev BA, LeVea CM. Nephrogenic Adenoma of the urinary tract: A review. *Int J Surg Pathol*
3. Friedman NB, Kuhlenbeck H. Adenomatoid tumors of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas) *J Urol*. 1950;64:657–670.
4. López JI, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: Clinical, histological, and immunohistochemical characteristics. *VirchowsArch*. 2013;463:819–825.
5. Davis TA. Hamartoma of the urinary bladder. *Northwest Med* 1949;48: 182–5.
6. Gordetsky J, Gennaro KH, Selph JP, Rais-Bahrami S. Nephrogenic Adenoma: Clinical Features, Management, and Diagnostic Pitfalls *Urology*. 2016 Sep;95:29-33
7. Boscolo-Berto R. Clinical testing and evidence-based medicine: when the absence of evidence doesn't mean evidence of absence [in Italian] *G Ital Nefrol*. 2009;26:417.

8. Hungerhuber E, Bach E, Hartmann A, Frimberger D, Stief C, Zaak D. Adenocarcinoma of the bladder following nephrogenic adenoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2008; 2:164.
9. Oliva E, Young RH. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. *Mod Pathol* 1995;8:722-730
10. Kaswick JA, Waisman J, Goodwin WE. Nephrogenic metaplasia (adenomatoid tumors) of the bladder. *Urology* 1976;8:283-286
11. Peeker R., Aldenborg F., and Fall M.: Nephrogenic adenoma—a study with special reference to clinical presentation. *Br J Urol* 1997; 80: pp. 539-542
12. Reuter VE, Mills SE, Carter D: The urothelial tract: renal pelvis ureter urinary bladder and urethra. *Diagnostic Surgical Pathology* (4th Ed)
13. McIntire TL, Soloway MS, Murphy WM. Nephrogenic adenoma. *Urology* 1987;29: 237-241

Giant Spiradenoma Mimicking Soft Tissue Sarcoma in Upper Extremity

Üst Ekstremitede Sarkom Görünümünü Taklit Eden Dev Spiradenom

Galip Gencay Üstün¹, Melike Oruc¹, Oğuz Atan¹, Muzaffer Çaydere², Koray Gürsoy¹, Uğur Koçer¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 06.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.49469

ÖZET

Ekrin spiradenoma ter bezlerinden köken alan benign bir yumuşak doku tümörüdür. Ekstremitede oldukça nadir görülmektedir. Yayında sol proksimal ön kol bölgesinde dev kitle ile başvuran bir vakanın olgu sunumu yapılmıştır. İnsizyonel biyopsi esnasında ciddi kanaması olan ve biyopsi sonucu tanı konulamayan hastaya, 2 cm sağlam cerrahi sınırla eksizyon ve frozen inceleme planlandı. Hastaya nihai inceleme sonucunda ektrin spiradenom tanısı kondu. Ekrin spiradenom benign kabul edilmesine rağmen, üst ekstremitede kitlelerinde bu olası ve oldukça nadir tanının varlığından haberdar olmak hastaya ve cerraha zaman kazandırmaktadır. Klinik deneyimimize göre, insizyonel biyopsinin yetersiz olması durumunda, eksizyonel biyopsi ve eş zamanlı frozen inceleme tedavi şemasını oluşturmaktadır. İncelemede olası malign transformasyonun akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekrin spiradenom, üst ekstremitede, sarkom, dev, tümör, frozen inceleme

ABSTRACT

Eccrine spiradenoma is a benign soft tissue tumor arising from sweat glands. Their occurrence in extremities is quite rare. Patient presented with a mass lesion in his left proximal forearm. Significant bleeding from the mass occurred in incisional biopsy and results were inconclusive so excision of the mass with 2 cm borders and frozen sampling was planned. Patient was diagnosed with an eccrine spiradenoma. Even though eccrine spiradenoma is a benign condition, awareness of the entity is beneficial and time saving during differentials. According to our experience when incisional biopsy is inconclusive, preparation for total excision and frozen sectioning is the standard of care. Malignant transition must be kept in mind during pathological examination.

Keywords: Eccrine spiradenoma, upper extremity, sarcoma, giant, tumor, frozen sectioning

INTRODUCTION

Eccrine spiradenoma is a soft tissue tumor arising from sweat glands. Most of the cases are benign, however malignant cases have been reported (1). They frequently occur in the trunk and head (2) and occurrence in extremities is quite rare. May mimic benign conditions such as lipoma, ganglion cysts, giant cell tumor of the tendon sheath or malignant conditions such as soft tissue sarcoma when occur in extremities (3). Eccrine spiradenoma is a rare diagnosis but malignant variant of spiradenoma occurs much more infrequent (4).

Patient presented with a giant mass turned out to be a spiradenoma is presented under his informed consent.

CASE PRESENTATION

Fifty-nine-year-old male patient presented with a 10x10 cm mass lesion in his left proximal forearm that has been present for 7 years (Figure 1). Personal history reveals no systemic disease but hypertension under control. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed 103x72x106 mm mass over muscle fascia (Figure 2). Two additional smaller

masses (41x25mm vs. 23x7mm) were also reported on MRI. Significant bleeding from the mass occurred during incisional biopsy and results were inconclusive. Based on MRI findings, excision of the mass with 2 cm borders and frozen sampling was planned. Specimen was examined with frozen sectioning (Figure 3). After exclusion of malignancy in frozen sampling, defect was

reconstructed using full thickness skin graft without additional excision (Figure 4 and 5). Definitive pathological examination revealed basophilic nodules in the dermis unattached to epidermis and trabecular arrangement of cells. Patient was diagnosed with an eccrine spiradenoma and healed successfully without any wound complications (Figure 6).



Figure 1 Preoperative view of tumor.



Figure 2 MRI view, please note cross sectional appearance and size of the tumor relative to the forearm.



Figure 3 Gross anatomy of biopsy specimen.



Figure 4 Defect after excision.



Figure 5 Reconstruction with full thickness skin graft.



Figure 6 Three-months postoperative view

DISCUSSION

For hand surgeon facing an upper extremity tumor, first step is evaluating malignancy potential. Even though eccrine spiradenoma is a benign condition, awareness of the entity is beneficial during differentials. Medical history surely gives an idea to the surgeon about benign/malignant behaviour. As in this case, spiradenoma cases usually have relatively long follow-up periods before consultation.

MRI is helpful during interpreting soft tissue extension. Next step is incisional biopsy, but as in this case, inconclusive biopsy results were presented in the literature (3). When incisional biopsy is inconclusive, preparation for total excision and frozen sectioning are the standard of care.

Eccrine spiradenoma is a benign condition, however, malignant transformation has been reported and should be kept in mind during pathological examination (5). Without findings of malignancy, simple excision with clear margins is enough.

Eccrine spiradenoma is a rare, benign condition that should be kept in mind by hand surgeon facing soft tissue tumors.

Conflict of interest Statement

The authors declare there are no conflicts of interest—financial or otherwise—related to the products, devices, and drugs mentioned in this manuscript. In addition, this study did not receive any form of funding. Informed consent has been taken from the patient prior to publication.

REFERENCES

1. Yaremchuk MJ, Elias LS, Graham RR, Wilgis EF. Sweat gland carcinoma of the hand: two cases of malignant eccrine spiradenoma. *J Hand Surg Am.* 1984;9(6):910-4.
2. Al-Qattan MM. Eccrine spiradenoma of the hand clinically mimicking a lipoma. *J Hand Surg Br.* 1996;21(4):551-2.
3. Siegel HJ, Said-Al-Naief N, Long J, Lopez-Ben RR, Klein M. Giant eccrine spiradenoma of the hand. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2008;37(8):E141-3.
4. Dhua S, Sekhar DR. A rare case of eccrine spiradenoma-treatment and management. *Eur J Plast Surg.* 2016;39:143-6.
5. Dabska M. Malignant transformation of eccrine spiradenoma. *Pol Med J.* 1972;11(2):388-96.

Asymmetric tonsil hypertrophy may be a sign of Burkitt's lymphoma

Asimetrik tonsil hipertrofisi Burkitt lenfomanın bir bulgusu olabilir

Sedat Aydın¹, Eren Boldaz¹

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kbb Kliniği, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi:04.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.47550

A 4-year-old boy has had cryptic membranous tonsillitis episode 5-6 times since last year and applied to our Ear Nose and Throat (ENT) clinic for the last 3 months of onset of odynophagia. Patient showed asymmetric hypertrophy of the left tonsil (grade 4) and the appearance of ulcerated surface was observed (Figure 1). In computerized tomography; (sections crossing oropharynx levels) it was interpreted as a mass that could be malignant in the soft tissue density of the contour of the left parapharyngeal lesion of approximately 41x31 mm. Tonsillectomy was performed with general anesthesia. Histopathologic and immunohistochemical findings were compatible with Burkitt's lymphoma (BL), CD20 (+) and Ki67 proliferation index were 90% positive (Figure 2). The patient was referred to the oncology clinic for chemotherapy.

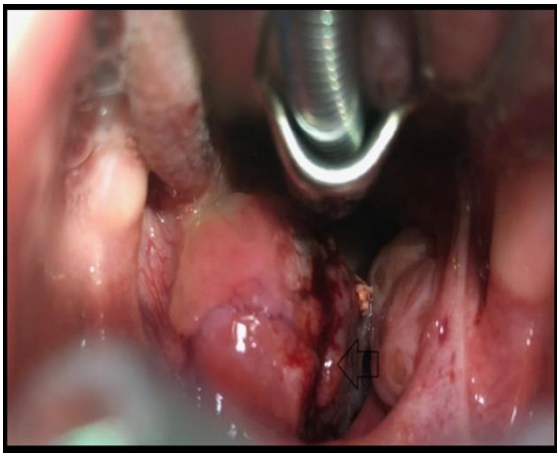


Figure 1. Left palatine tonsil with asymmetric hypertrophy and appearance of ulcer surface.

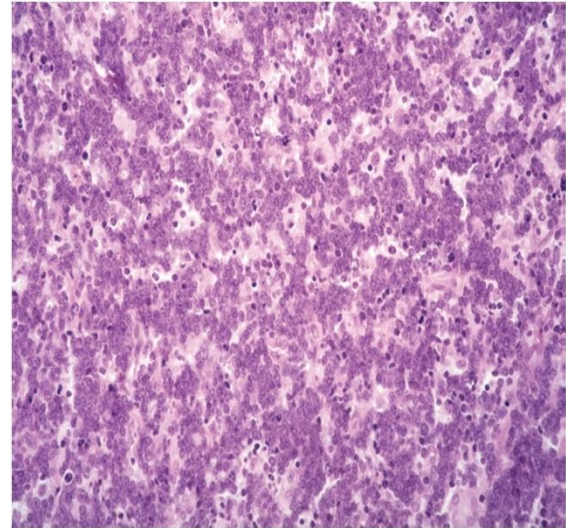


Figure 2: Lymphoid infiltration under the squamous epithelium and a characteristic star-shaped sky pattern of Burkitt's lymphoma.

Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are the second most common after squamous cell carcinoma in head and neck cancer. Three different forms of BL, which are associated with endemic (africa), sporadic (non-africa) and immunodeficiency, have been described as one of the most aggressive and rare species of the NHL group. BL localized in the head and neck region, appears to be only 2-3 cases per million per year in the US and Europe and has more than 50% incidence of abdominal involvement (1). Our case, sporadic BL, showed palatine tonsil involvement as a very rare localization, unlike abdominal involvement.

In a study of 2504 patients with oropharyngeal lymphoma; the mean age was

60.5 years, the most common localization was palatine tonsil, and the most frequent type was diffuse large cell lymphoma with 56.9% (3). Extranodal NHLs have a variable clinical course and prognosis due to the primary involvement region. Early stage palatine tonsil localization has a better prognostic value than other extranodal involvements and is associated with the success of the treatment. Early detection of such tumors with rapid growth and aggressive chemotherapy results in survival rates of up to 90% (1-3).

BL is considered to be one of the aggressive lymphoma types because it has the shortest duplication time of about 24 hours and early diagnosis and effective treatment are very important in terms of prognosis. The BL form involving the palatine tonsils usually manifests with unilateral painless tonsil growth, a feeling of discomfort in the throat, and sometimes with symptoms such as odynophagia. Cervical lymphadenopathy can be found in 60% of patients. Because these symptoms can also be observed in clinical situations such as acute URIs and peritonsillar abscess in the childhood age group, the diagnosis may be delayed (4, 5). The approach of ENT physicians is mostly tonsillectomy in patients with unilateral asymmetric palatine tonsils hypertrophy because of the malignancy doubt. Lymphoma involving the palatine tonsils leads to asymmetric hypertrophy despite clinically more submucosal mass formation (2,4). Bizzell et al. reported that the histopathological examination of the tonsillectomy specimens of 8087 patients revealed a 0.05% incidence of lymphoma and the meta-analysis performed by Randall et al. showed that the histopathologic examination of 54901 patients had 0.087% of the malignancy incidence. 48 of these 54 patients (88%) were asymmetric unilateral tonsil hypertrophy,

cervical lymphadenopathy and abnormal appearance of palatine tonsils (5,6).

Therefore, we can say that routine histopathologic examination of tonsillectomy specimens is not necessary but histopathologic examination is necessary in case of clinical suspicion of malignancy.

As a result, family physicians, pediatricians and otolaryngologists need to consider a rare and aggressive malignancy, such as a BL, in the face of rapidly developing sore throat, fever, swallowing difficulty, asymmetric tonsil hypertrophy, cervical lymphadenopathy and abnormal tonsil appearance, thus leading to early detection of BL by tonsillectomy and subsequent histopathological examination.

REFERENCES

1. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 519-25.
2. Banthia V, Jen A, Kacker A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 59-65.
3. Rayess HM, Nissan M, Gupta A, Carron MA, Raza SN, Fribley AM. Oropharyngeal lymphoma: A US population based analysis. *Oral Oncol*. 2017;73 :147-151. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.018.
4. Wang TF, Bartlett NL. Lymphomas of the Head and Neck. In: Haughey BJ, Robbins KT, editors. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Philadelphia : Saunders; 2015, p 1805-15.
5. Bizzell JG, Richter GT, Bower CM, Woods GL, Nolder AR. Routine pathologic examination of tonsillectomy specimens: A 10-year experience at a tertiary care children's hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 102: 86-89. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.09.012.
6. Randall DA, Martin PJ, Thompson LDR. Routine histologic examination is unnecessary for tonsillectomy or adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2007;117:1600-4.

Increased KLF5 gene expression in a Group of Turkish Gastric Adenocarcinoma Patients: Verification of HR-CGH results

Türk Gastrik Adenokarsinomlu Hasta Grubunda KLF5 gen ekspresyonunda artış: HR-CGH sonuçlarının doğrulanması

Bülent Aksel¹, Guvem Gumus-Akay², Benan Kasapoglu³, Lütfi Doğan¹, Ajlan Tukun⁴, Ali Ekrem Ünal⁵

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

³Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 13.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.42375

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada mide kanserli hastalarda 13q21'de sıklıkla amplifiye bölge üzerinde yer alan KLF5 geninin ekspresyon seviyesinin tanısal ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Gastrik adenokarsinomlu 35 hasta çalışmaya alındı ve KLF5 mRNA hem normal hem de tümörlü mide dokularında gerçek zamanlı qPCR ile belirlendi.

BULGULAR: Sonuçlarımız, KLF5'in tümör dokularında normal mide mukozası örneklerinden daha fazla aşırı eksprese olduğunu göstermiştir (P <0.01). Farklı derecelerde lenf nodu metastazı olan hastalarda KLF5 ekspresyonundaki değişikliğin, sınırlı istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı olduğu bulundu (P = 0.052). Lenf nodu metastazlı hastalarda, düşük lenf düğüm metastazı hastalarına kıyasla, aşırı lenf nodu metastazı olan hastalarda KLF5 aşırı ekspresyonu vardı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuçlarımız, KLF5'in gastrik tümör gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü genişletmeye katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik adenokarsinom, KLF5, mRNA, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to investigate the diagnostic and prognostic significance of the expression level of KLF5 gene located frequently on amplified region of 13q21 in patients with gastric cancer.

METHODS: Thirty five patients with gastric adenocarcinomas were enrolled in this study and KLF5 mRNA were quantified by real-time qPCR both in normal and tumoral gastric tissue samples.

RESULTS: Our results showed that KLF5 is significantly over-expressed in tumor tissues than normal gastric mucosa samples (P<0.01). Fold change of KLF5 expression in patients with different degree of lymph node metastasis were found to be different at a level of limited statistical significance (P=0.052). Patients with increased lymph node metastasis had KLF5 over-expression when compared to patients with lower lymph node metastasis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our results may contribute to expand the role of KLF5 in gastric tumor development and progression.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, KLF5, mRNA, prognosis

INTRODUCTION

Gastric cancer (GC) is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. There is a large variation in the geographic distribution of GC. Estimated age-standardized incidence and

mortality rates for both sexes showed that GC is the sixth most common type of cancer and the third leading cause of cancer-related mortality in Turkey. Although the significant advances in diagnostic techniques, surgical and chemotherapeutic approaches have resulted in a gradual decrease of GC incidence in recent

years, it remains a major global health burden [1]. As in many cancers, GC is a biologically heterogeneous disease and both genetic and environmental factors play an important role in its etiology and progression [2, 3]. The most common type of GC is adenocarcinoma, which can be further categorized into two main types, intestinal type and diffuse type, which are biologically different with distinct clinical and epidemiological profiles [4]. The difference in the clinic-pathological characteristics between the histological types of gastric cancer indicates that multiple genetic alterations are responsible for the development and progression of GC [2, 5]. It is accepted that GC originates from a sequential accumulation of molecular and genetic alterations in gastric epithelial cells but the whole mechanism of carcinogenesis has yet to be clarified [6]. Numerical chromosomal abnormalities and other chromosomal rearrangements including translocations, duplications, deletions and inversions are seen in the majority of GCs and these changes may result in increase or decrease in gene expression or the generation of chimeric gene products [2]. Besides chromosomal rearrangements, small scale gene mutations leading to changes in gene expression are also associated with GC.

In recent years by using metaphase- and array-CGH techniques (m-CGH and a-CGH, respectively), different patterns of unbalanced chromosomal aberrations leading to altered gene dosage have been successfully identified in various human malignant neoplasms including GC. Mutations of tumor suppressor genes and oncogenes, such as *APC*, *KRAS*, *TP53*, *RUNX3*, *CDH1* and *CTNNB1*, have been frequently reported, together with amplifications of *MYC*, *FGFR2*, *MET*, and *HER2*. Among these, gene amplification is the most common mode of genetic alterations (41%) and frequently leads to the overexpression of genes that may affect cellular phenotype [7]. Using high-resolution m-CGH, we have previously shown that the copy number gain of 13q with a minimally overlapping region 13q21-q32, the locus containing the *KLF5* gene, is a frequent alteration in GC. It is noteworthy that this copy number gain was significantly associated with increased lymph node metastasis in our gastric adenocarcinoma patients [8].

KLF5 gene (a.k.a. CKLF, IKLF, BTEB2) encodes a member of the Kruppel-like factor subfamily of zinc finger proteins. The protein product acts as a transcriptional activator that specifically binds directly to a “CACCC” motif in the promoters of various target genes. *KLF5* acts downstream of various different signaling pathways and may contribute in both promoting and suppressing cell proliferation. It has been shown that the expression of this gene may be changed in a variety of different cancers and cancer cell lines [9]. Based on our previous finding, in this study we aimed to analyze, for the first time, the possible role of *KLF5* mRNA expression in primary gastric tumors and corresponding normal gastric mucosa samples.

PATIENTS and METHODS

Study Population

This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (approval no: 37-808). A total of 35 newly diagnosed patients with primary gastric adenocarcinoma were included in the current survey. The tissue samples used were obtained from patients who had undergone surgical tumor resection at the Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Ankara University, between October, 2004 and January, 2006, after receiving the patients' informed consent granting permission for anonymous use of their tissue samples in future studies.

The patients had no family history of cancer and were free of concurrent malignant conditions other than gastric cancer. None of the patients had received chemotherapy or radiotherapy prior to surgery. If the lesions were considered as early gastric cancer during surgical resection, the patients were excluded from the study. Patients who were diagnosed with diffuse type gastric adenocarcinoma during histopathological evaluation were excluded from the study and only patients with the intestinal type of gastric adenocarcinoma were enrolled. Tumoral and normal mucosa samples were obtained from all the subjects. Samples of normal mucosa were collected from areas near the surgical margins and far from the

tumors that were macroscopically free of tumor invasion. Only the patients for which RNA samples were available for both tumoral and normal mucosa specimens were included in the present study.

RNA extraction and cDNA synthesis

RNA samples were obtained from freshly frozen tissue specimens stored at -80°C . RNA extraction was performed using Roche TriPure reagent (cat. no. 11667157001; Roche, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. The extracted RNA was quantified using the Spectramax Plus spectrophotometer and SoftmaxPlus v. 4.8 software (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). RNAs were converted to cDNA with High Fidelity Transcriptor cDNA synthesis kit (Roche, Germany; Cat. No: 0508995001) following the protocol provided by the manufacturer. Briefly, the reaction mixture were prepared by mixing 100 ng of RNA sample, 2 μl hexamer primer, and dH_2O to maintain a final volume of 11.4 μl , and then incubated at 65°C for 10 min. After completing the incubation, the reaction mixture was taken on ice and 8.6 μl master mix composed of 4 μl of 5X tampon solution (250 mM Tris/HCl, 150 mM KCl, 40 mM MgCl_2 , pH 8.5), 0.5 μl protector RNase inhibitor (20 mM Hepes - KOH, 50 mM KCl, 8 mM Dithiothreitol, 50% glycerol, pH 7.6), 2 μl dNTP mixture (10 mM each), 1 μl Dithiothreitol (0.1 M) and 1.1 μl reverse transcriptase (200 mM Potassium Phosphate, 2 mM Dithiothreitol, 0.2% Triton X-100 (V/V), 50% glycerol, pH 7.2) was added on reaction mixture. Subsequently, reaction mixture was incubated at 29°C for 10 min, 48°C for 60 min, and 85°C for 5 min. Incubations were carried out on the thermocycler (Eppendorf, Germany).

Real-Time qPCR

KLF5 mRNA expression level was measured by Taq-Man Real-Time qPCR method using Light Cyclor 2.0 instrument (Roche, Germany). Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene was used as housekeeping gene in order to normalize KLF5 expression level. All the intron spanning primers and TaqMan probes used for expression analysis were designed from "Universal Probe Library" available at www.roche-applied-science.com/sis/rtpcr/ezhome.html. Primers and probe sequences used to analyze the expression of the KLF-5 gene were Forward: 5'-

CTGCCTCCAGAGGACCTG -3', Reverse: 5'-TCGTCTATACTTTTATGCTCTGGAAT-3') and UPL prob #65. Primers and probe sequence used for the analysis of expression of the GAPDH gene were as follows: Forward: 5'-ATCATCCCTGCCTCTACTGG-3', Reverse: 5'-GTCAGGTCCACCACTGACAC -3' and Prob: 5'-ACCTTGCCCACAGCCTTGGC-3'. All the probes used were 5' FAM-, 3' TAMRA-labeled.

Roche Light Cyclor TaqMan Master Kit (Roche, Germany; Cat No: 04735536001) was used for PCR reaction preparation. PCR reactions were carried out with a final volume of 20 μl containing 4 μl master mix (5X enzyme, Fast Start Taq DNA polymerase, reaction tampon, MgCl_2 , and dNTP), 0.5 mM of each primers (2 μl each), 0.2 mM of probe, 5 μl dH_2O , and 5 μl of cDNA sample. For each gene, separate PCR reactions were set up in separate capillary. KLF5 and GAPDH expressions of the tissue of interest were analyzed in the same run and no-template control was included in each run. The reaction conditions were as follows: 10 min at 95°C for the pre-incubation step; 55 cycles of 10 s at 95°C , 30 s at 60°C , and 3 s at 72°C for the amplification step, and a final cooling step for 30 s at 40°C . Relative gene expression analysis was performed to determine the expression levels of KLF5 gene by using Light Cyclor 4.05 software. Fold changes in gene expression levels were calculated by $\Delta\Delta\text{Ct}$ ($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$) method.

Representative KLF5 and GAPDH amplification curves obtained from normal and tumor samples belonging to the same patient are depicted in Fig. 1A and 1B, respectively.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS (SPSS Inc, Chicago IL, USA) version 15.0. Kaplan-Meier method was used for calculation of DFS and OS. Prognostic factors were analyzed with Cox Regression Model. The cut-off for statistical significance was set at p value <0.05 . Difference between relative KLF5 mRNA concentration ratios of the tumor and normal tissues was evaluated by Wilcoxon Signed Ranks test. Relative KLF5 expression in normal and tumor breast tissue and fold changes of KLF5 expression in different clinicopathological groups were analyzed with non-parametric Mann Whitney U or Kruskal Wallis tests. Spearman rho

coefficient was used for assessing the relation between age and fold change in *KLF5* expression. Frequencies of *H. pylori* infection in different clinicopathological groups were compared by Pearson Chi-square test.

Table1. Relationship between *KLF5* expression and clinicopathological parameters

Relative <i>KLF5</i> expression							
Mean $\pm$ SD				Median (Min - Max)			
Normal (n=35)				0.088 $\pm$ 0.164			
Tumor (n=35)				0.249 $\pm$ 0.336			
<i>P</i> *				0.006			
Relative <i>GASC1</i> expression in normal tissue		Relative <i>GASC1</i> expression in tumor tissue		Foldchange of <i>GASC1</i> expression			
Clinicopathological Parameters	N	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)
Tumor Invasion							
T1 + T2	6	0.060 $\pm$ 0.052	0.048 (0.003-0.152)	0.177 $\pm$ 0.171	0.161 (0.009-0.475)	3.463 $\pm$ 2.620	2.665 (0.788-7.361)
T3 + T4	2	0.091 $\pm$ 0.182	0.048 (0.001-0.944)	0.229 $\pm$ 0.315	0.086 (0.002-1.173)	28.985 $\pm$ 102.46	1.690 (0.104-542.445)
<i>P</i> **	8		0.843		0.775		0.878
Lymph Node Metastasis							
N0	8	0.058 $\pm$ 0.051	0.047 (0.003-0.152)	0.225 $\pm$ 0.240	0.150 (0.009-0.689)	6.171 $\pm$ 5.872	4.607 (0.536-17.348)
N1 + N2	2	0.107 $\pm$ 0.199	0.055 (0.001-0.944)	0.202 $\pm$ 0.339	0.074 (0.002-1.231)	29.021 $\pm$ 112.457	1.112 (0.104-542.445)
N3	3	0.037 $\pm$ 0.027	0.038 (0.011-0.062)	0.566 $\pm$ 0.385	0.544 (0.202-0.975)	30.76 $\pm$ 41.647	12.830 (4.459-92.947)
<i>P</i> ***	4		0.844		0.068		0.052
Tumor Grade							
G1	1	0.064 $\pm$ 0.049	0.056 (0.001-0.152)	0.151 $\pm$ 0.164	0.068 (0.002-0.569)	4.873 $\pm$ 7.902	1.709 (0.497-28.840)
G2 + G3	7	0.111 $\pm$ 0.225	0.038 (0.002-0.944)	0.342 $\pm$ 0.426	0.089 (0.04-1.231)	42.059 $\pm$ 126.929	4.709 (0.104-542.445)
<i>P</i> **	1 8		0.613		0.258		0.483
<i>H. pylori</i>							
Positive	1	0.089 $\pm$ 0.094	0.058 (0.017-0.360)	0.293 $\pm$ 0.349	0.143 (0.027-1.231)	5.431 $\pm$ 6.180	2.633 (0.247-21.015)
Negative	3	0.105 $\pm$ 0.220	0.056 (0.002-0.944)	0.210 $\pm$ 0.283	0.088 (0.004-0.975)	11.473 $\pm$ 23.678	1.959 (0.104-92.947)
<i>P</i> **	1 7		0.457		0.300		0.742
Resected tumor size							
<2 cm	6	0.081 $\pm$ 0.138	0.032 (0.002-0.360)	0.104 $\pm$ 0.056	0.088 (0.057-0.212)	12.140 $\pm$ 16.982	4.660 (0.247-44.324)
2-5 cm	1	0.139 $\pm$ 0.258	0.641 (0.003-0.944)	0.169 $\pm$ 0.270	0.071 (0.004-0.975)	8.940 $\pm$ 26.488	0.886 (0.104-92.947)
>5 cm	2	0.050 $\pm$ 0.041	0.055 (0.001-0.142)	0.201 $\pm$ 0.260	0.084 (0.002-0.812)	6.381 $\pm$ 8.272	2.633 (0.475-28.840)
<i>P</i> **	1 3		0.340		0.901		0.162
Resection type							
Total	1	0.199 $\pm$ 0.244	0.055 (0.001-0.944)	0.184 $\pm$ 0.244	0.084 (0.002-0.812)	8.218 $\pm$ 12.594	1.959 (0.230-44.324)
Partial	5	0.062 $\pm$ 0.050	0.051 (0.003-0.152)	0.215 $\pm$ 0.260	0.116 (0.004-0.975)	10.335 $\pm$ 22.928	2.118 (0.104-92.947)
<i>P</i> **	1 6		0.520		0.711		0.953

* Wilcoxon Signed Ranks test ** Mann-Whitney U test *** Kruskal Wallis test

SD: standart deviation

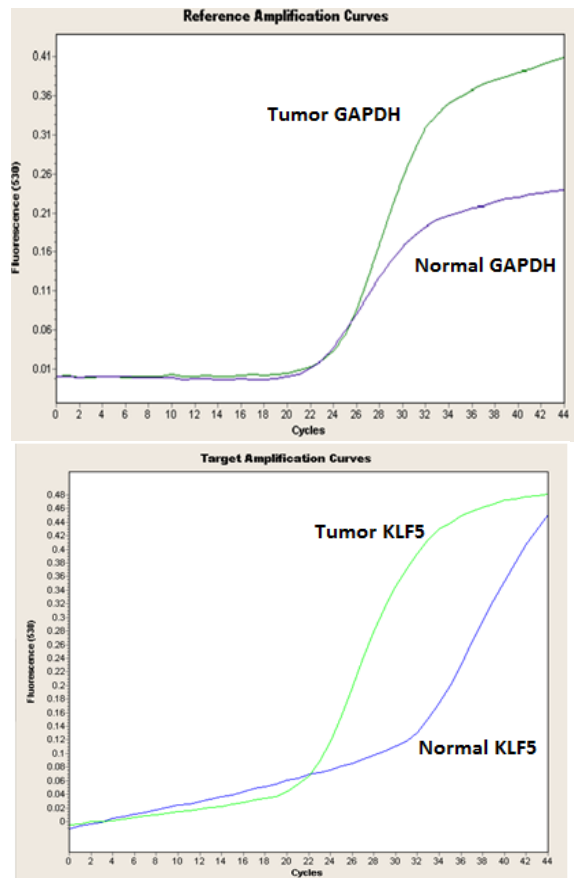


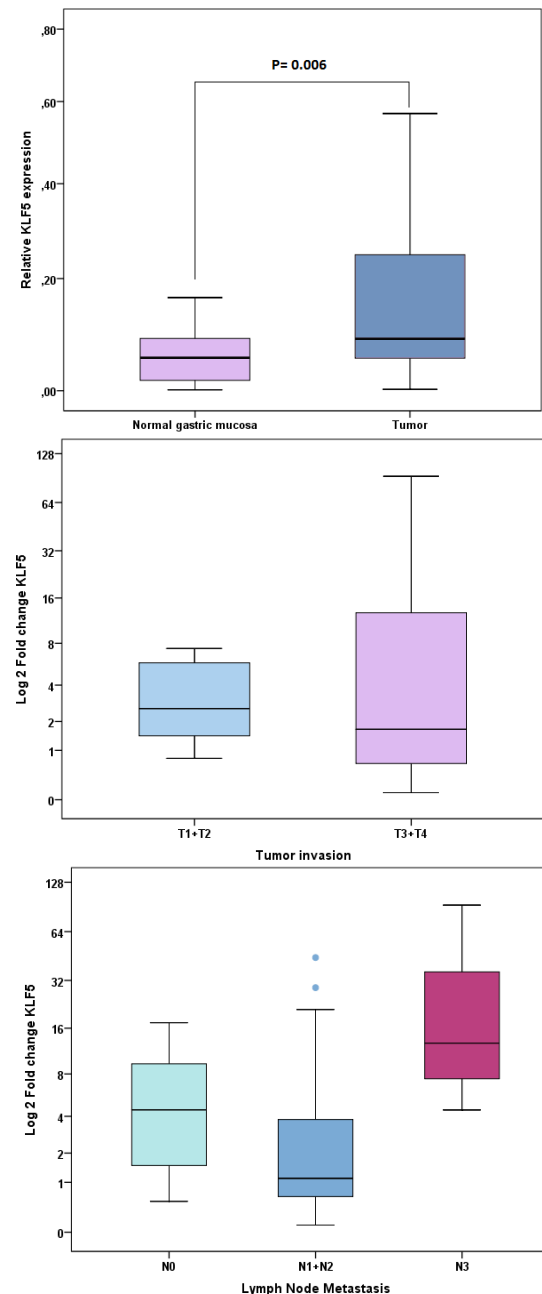
Figure 1. KLF5 (A) and GAPDH (B) gene amplification curves obtained from normal and tumor samples from patient.

Results

The demographic and clinicopathological characteristics of the patients

Of the patients 23 (65.7%) were male and 12 (34.3%) were female with a mean age of 59.45 ± 10.88 years and 60.55 ± 14.73 years, respectively. Histopathological diagnoses were intestinal type adenocarcinoma in all cases. For the tumor invasion, 11.4 % of the patients were designated to be in T1, 8.6 % in T2, 77.1% in T3, and 2.9% in T4 tumor. When the lymph node involvement was investigated, frequency distribution was as follow: N0, 34.3%; pN1, 25.7%; pN2, 28.6%; and pN3, 11.4%. The percentages of low-grade (G1), intermediate grade (G2) and high grade (G3) tumor incidences overall were 48.6%, 14.3%, and 37.1

%, respectively. Only one of the patients had distant metastasis. When the *H. pylori* infection status analyzed, 54.3% of the patients were found to be *H. pylori* positive. 48.4% of the patients had undergone total gastrectomy and the remaining had partial resection.



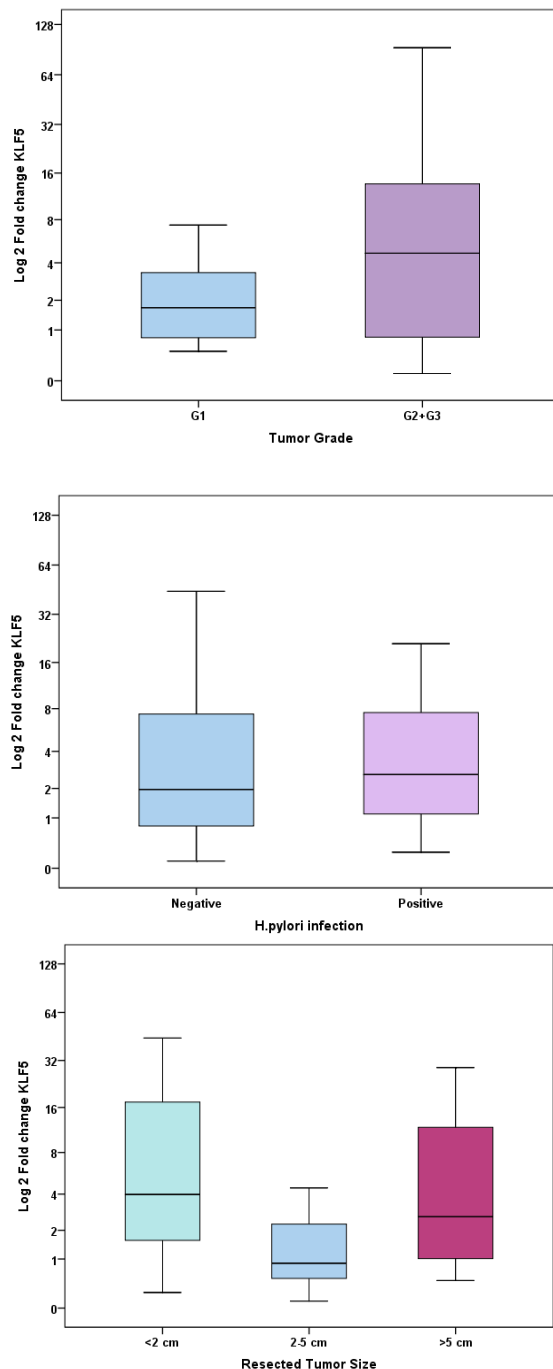


Figure 2. KLF5 expression in different groups. (A) Relative KLF5 expression in normal gastric mucosa and tumor samples. (B) Fold change in KLF5 expression in tumors with different tumor invasion. (C) Fold change in KLF5 expression in tumors with different lymph node metastasis. (D) Fold change in KLF5 expression in tumors with different grade. (E) Fold change in KLF5 expression in tumors with different resection type.

KLF5 mRNA expression

The extent of *KLF5* expression in tumor specimens varied from 0.002 to 1.231 with a mean value of 0.249 ± 0.336 . In non-tumoral

adjacent gastric mucosa the mean *KLF5* expression were found as 0.087 ± 0.164 ranging from 0.001 to 0.944 (Table 1). Our results showed that *KLF5* is overexpressed in tumor tissues than normal gastric mucosa samples ($P < 0.01$, Figure 2A). However, *KLF5* expression levels were shown to have significant relation neither with age nor with gender ($p > 0.05$).

Correlation between *KLF5* mRNA expression and clinicopathological parameters

In the present study, we evaluated the correlation between *KLF5* expression and the clinicopathological parameters of TNM classification, histological grade, *H.pylori* infection, resected tumor size, and resection type (Table 1). Since all of the patients exhibited appreciable *KLF5* expression in their normal gastric mucosa, we have analyzed *KLF5* expression levels both in normal tissues and tumor tissues in terms of any relation with clinicopathological parameters. In addition, fold change of *KLF5* expression in tumor tissues compared with their corresponding normal gastric mucosa was also analyzed in this respect.

The association between *KLF5* expression and tumor invasion was evaluated for 34 patients. The median *KLF5* concentration ratio (min-max) in normal gastric tissue of early stage patients (T1 and T2) and late stage (T3 and T4) patients were 0.048 (0.003-0.152) and 0.048 (0.001-0.944), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Median of *KLF5* expressions in tumor tissues with different degree of invasion were found to be similar. Likewise, the fold change of *KLF5* expression in T1+T2 tumors have shown no significant difference from T3+T4 tumors ($P > 0.05$, Figure 2B). Regional lymph node metastasis was also surveyed in relation to *KLF5* expression. The median (min-max) *KLF5* expression in normal gastric mucosa of the patients with N0 tumors was 0.047 (0.003-0.152), similarly in patients with N1 and N2 tumors was 0.055 (0.001-0.944) and in patients with N3 was 0.038 (0.011-0.062) ($P > 0.05$). Although patients with higher number of lymph node metastases had approximately 5-fold increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, this difference has not reached the statistically significance level ($P = 0.068$) (Table

1). Similarly, the fold change of *KLF5* expression in patients with different degree of lymph node metastasis were found to be different at a level of limited statistical significance ($P=0.052$). Patients with increased lymph node metastasis had *KLF5* overexpression when compared to patients with lower lymph node metastasis (Table1, Figure 2C). Due to only one of the patients had distant metastasis, statistical correlation between the *KLF5* expression and distant metastasis was overlooked. When the *KLF5* expression in normal gastric mucosa of patients with low grade G1 tumors was compared with those of high grade ones (G2+G3) [0.056 (0.001-0.152) vs 0.038 (0.002-0.944)] no significant difference was detected ($p>0.05$) (Table1, Figure 2D).

The relation between *H.pylori* infection and different clinicopathological parameters of patients were also analyzed. We have found that the tumors with lower invasion (T1+T2) had no *H.pylori* infection and the *H.pylori* positive samples were all in T3+T4 group ($\chi^2=5.340$; $P=0.021$). Similarly, resected tumors greater than 5 cm were found to be more frequently *H. pylori* infected, although the difference has not reached the statistically significance level ($\chi^2=3.759$; $P=0.052$) (Data not shown).

The relative *KLF5* expression in normal and tumor tissue, and fold change of *KLF5* expression did not show any association with *H.pylori* positivity ($P>0.05$), resected tumor size, and resection type (Table1, Figure 2E).

DISCUSSION

Despite recent advances in surgical techniques and chemotherapeutic regimens, GC still stands out among the cancer-related deaths worldwide [1]. Over the past years, research-based studies on GC have yielded significant knowledge about the molecular genetic mechanisms underlying this disease. Even, work on the reclassification of gastric tumors based on the molecular changes detected is in progress. In spite of these efforts, the factors related to the prognosis of the disease are still not fully understood [7]. In this study we determined that: *KLF5* is overexpressed in tumor tissues compared with normal gastric mucosa samples; although patients with higher number of lymph

node metastases had approximately 5-fold increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, the difference was not statistically significant. On the other hand; the relative *KLF5* expression in normal and tumor tissue did not show any association with *H.pylori* positivity.

A hallmark of most solid tumors, including GC, is chromosomal instability that results in gains and losses of genomic material. Among these, copy number variations are commonly reported in GC and these cause to gene expression changes. In our previous work, we have reported DNA copy number changes in 43 patients with gastric adenocarcinomas by using HR-CGH in Turkey. Our most prominent finding was gains of 13q with a minimally overlapping region 13q21-q32, since it has been correlated with an increased lymph node metastasis. In the current study, we have analyzed the expression of *KLF5* gene located at 13q21 region, as possible target for genomic amplification events in gastric cancer.

Up to date, a number of proteins have been identified belonging to the Kruppel-like factor family, which is effective in controlling epithelial homeostasis and carcinogenesis [10]. Kruppel like factors act as DNA-binding transcriptional regulators and participate in the cell proliferation and differentiation [11,12]. *KLF4* and *KLF5* genes are highly expressed in gastrointestinal epithelial tissue, including esophagus [13]. During embryological development, it was observed that *KLF5* is first expressed in primitive intestine at 10th day of development, and afterwards its expression moves towards to intestinal crypts. In the adults, *KLF5* is expressed especially at the base of the intestinal crypts, where active cell proliferation occurs [13, 14]. Accumulating evidence based on in vivo studies using the knockout and transgenic animals confirms an important role of *KLF5* in embryonic and tissue development via regulating cell proliferation, differentiation, and stemness [9].

The abnormal *KLF5* expression has been reported in different types of cancer. A growing body of evidence supports that *KLF5* is a critical cancer-related gene [15]. Its' inductive effect on cell proliferation and survival suggest that *KLF5* is an oncogene. On the other hand, some studies indicate that *KLF5*

might be a tumor suppressor. The promoting role of the *KLF5* on cell proliferation has been shown by in vitro cell culture experiments. Nandan et al. [16,17] have reported that *KLF5* prevents the contact inhibition and accelerates mitotic entry in H-Ras-transformed NIH 3T3 cells by transcriptionally activating cyclin B1 and Cdc2. In contrast, *KLF5* has been implicated to inhibit cell proliferation in several cancer cell lines in vitro. Yann et al. [18] have shown that *KLF5* transfected TE2 cells, derived from a patient with poorly differentiated esophageal squamous cancer, show increased proapoptotic BAX protein after UV irradiation and *KLF5* induces both DNA repair and apoptosis. Similarly, Chen et al. [19] reported that *KLF5* inhibits colony formation in the DU145 and 22Rv1 prostate cancer cell lines. Important role of *KLF5* in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases are well reviewed elsewhere [9].

Deng et al. [20] have reported that *KLF5* are frequently amplified in gastric cancer, however, lacking expression studies. Kwak et al. [21] have proposed that *KLF5* expression has been reduced in human gastric cancer, which may have been involved in tumor progression because *KLF5* expression rate has been high in early-stage gastric cancer and in a small amount of gastric cancer tissues as well as in gastric cancers without lymph node metastasis. Soon et al. [22] have analyzed the expression of *KLF5* in gastric cancer and its clinical correlation by immunohistochemical microarray technique. They reported that nuclear staining of the *KLF5* expression was significantly associated with a higher tumor grade, higher clinical stage, lymph node status, and 2-year survival, suggesting *KLF5* may play an oncogenetic role in gastric carcinogenesis. Similarly, we have found that *KLF5* is significantly overexpressed in gastric adenocarcinoma when compared to normal gastric mucosa, confirming our earlier HR-CGH results. Aforementioned, our previous findings indicates that gain of 13q21 is well correlated with increased lymph node metastasis. Although not reached to statistical significance level, our present study shows that increased *KLF5* expression is related with increased lymph node metastasis. These results may contribute to expand the role of *KLF5* in gastric tumor development and progression.

H. pylori is the strongest known risk factor for the development of gastric cancer. Noto et al. [23] have reported that *H. pylori* induces expression of *KLF5* in gastric epithelial cells in vitro and in vivo, and that the degree of *KLF5* expression correlated with the severity of premalignant lesions in human gastric carcinogenesis. Although we have found significant relationship between *H. pylori* infection and tumor invasion and tumor size, we could not find any significant effect of *H. pylori* on *KLF5* expression.

It is noteworthy that *KLF5* expression has only been studied in tumor tissues. However, as we have shown here, the adjacent normal gastric mucosa also shows appreciable *KLF5* expression. In addition, *KLF5* expression shows high inter-individual variability in both normal and tumoral tissues, and there is no cut off value of the *KLF5* mRNA level to distinguish normal mucosa from tumoral tissue. We suggest that analyzing the *KLF5* expression in only tumor tissues may be misleading, therefore, for each patient the fold-change of the *KLF5* expression relative to the corresponding normal mucosa tissue should be taken into account when interpreting the association of *KLF5* expression with any clinical variable. There are some limitations of this study that should be mentioned. First, sample size of the 35 patients was relatively small to detect the prognostic significance of the *KLF5*, despite the significantly increased expression in cancerous tissue. Second, we only measured here the *KLF5* expression at the mRNA level and not at the protein level. Further studies with larger sample sizes and additional clinical variables, including disease-free/overall survival rates, are warranted to understand the prognostic value of the *KLF5* in gastric carcinogenesis.

In conclusion we determined that; although *KLF5* is over-expressed in tumor tissues compared with normal gastric mucosa sample and even though patients with higher number of lymph node metastases had increased *KLF5* expression in their tumor tissues than the patients with lower lymph node metastasis, the difference was not statistically significant. We also did not determine any association of *KLF5* expression with *H. pylori* positivity. In that aspect we suggest that: *KLF5* expression may have a diagnostic value but not a prognostic worth in patients with gastric cancer. Larger

studies are warranted to define the exact role of *KLF5* expression in gastric cancer.

Acknowledgement: The [DATA TYPE] data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

REFERENCES

- Globacan 2012, corp- author. Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> Accessed on 28th July, 2017.
- Stock, M, Otto, F. Gene Deregulation in Gastric Cancer. *Gene* 2005; 30: 1-19.
- Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastricbiomarkers: a globalreview. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 212.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Apmis* 1965; 64.1: 31-49.
- Zheng L, Wang L, Ajani J, Xie E. Molecular basis of gastric cancer development and progression. *Gastric Cancer*. 2004; 7: 61–77.
- Yasui W, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oue N. Molecular pathology of gastric cancer: research and practice. *Pathol Res Pract*. 2011; 207: 608–12.
- Lee J, Ou S. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer-time to move beyond HER2 inhibition. Part I: targeting receptor tyrosine kinase gene amplification. *Discovery medicine* 2013; 15.85: 333-341.
- Gümüş-Akay G, Unal AE, Elhan AH, et al. DNA copy number changes in gastric adenocarcinomas: high resolution-comparative genomic hybridization study in Turkey. *Arch Med Res*. 2009; 40(7):551-60.
- Dong JT, Chen C. Essentialrole of KLF5transcription factor in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases. *Cell Mol Life* 2009; 66(16): 2691-706.
- Ghaleb AM, Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Hisamuddin IM, Yang VW. Kru"ppel-like factors 4 and 5: the yin and yang regulators of cellular proliferation. *Cell Res* 2005; 15: 92–96.
- Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Kru"ppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996; 271: 20009–20017.
- Yang Y, Goldstein BG, Nakagawa H, Katz JP. Kru"ppel-like factor 5 activates MEK/ERK signaling via EGFR in primary squamous epithelial cells. *FASEB J* 2007; 21: 543–550.
- Conkright MD, Wani MA, Anderson KP, Lingrel JB. A gene encoding an intestinal-enriched member of the Kru"ppel-like factor family expressed in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 1263–1270.
- Ohnishi S, Laub F, Matsumoto N, et al. Developmental expression of the mouse gene coding for the Kru"ppel-like transcription factor KLF5. *Dev Dyn* 2000; 217: 421–429.
- Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: an overview of cancer stemness genes. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Apr;68(3):463-73
- Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Yang VW. Kru"ppel-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclin B1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett* 2005; 579: 4757–4762.
- Nandan MO, Yoon HS, Zhao W, Ouko LA, Chanchevalap S, Yang VW. Kruppel-like factor 5 mediates the transforming activity of oncogenic H-Ras. *Oncogene* 2004; 23: 3404–3413.
- Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, Katz JP. KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2005; 4(11): 1216-21.
- Chen C, Bhalala HV, Vessella RL, Dong JT. KLF5 is frequently deleted and down-regulated but rarely mutated in prostate cancer. *Prostate* 2003; 55: 81–88.
- Deng N1, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012; 61(5):673-84.
- Kwak MK, Lee HJ, Hur K, et al. Expression of Kruppel-like factor 5 in human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:163–167.
- Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, et al. Expression of Krüppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch*. 2011; 459(2):161-6.
- Noto JM1, Khizanishvili T, Chaturvedi R, et al. *Helicobacter pylori* promotes the expression of Krüppel-like factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54344.

Results of Local Recurrence in Patient with Breast Ductal Carcinoma In situ and Comparison with Low-Risk Groups in ECOG 5194 Study

Meme Duktal Karsinoma In Situ Tanılı Olgularda Lokal Rekürrens Sonuçları ve ECOG 5194 Çalışmasındaki Düşük Riskli Gruplar ile Karşılaştırılması

Özlem Özkaya Akagündüz¹, Didem İkiz¹, Burcu Akbelen², Senem Alanyalı¹, Ayfer Haydaroğlu¹, Arif Aras¹, Zeynep Özşaran¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 02.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.48039

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, duktal karsinoma in situ (DKİS) tanılı hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve adjuvan radyoterapi (RT) sonrası lokal yineleme sonuçları, prognostik faktörler araştırılmış ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E5194 çalışması ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: DKİS tanısı 96 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler (yaş, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grad, komedo nekroz varlığı, reseptör durumu) araştırılmış ve ECOG E5194 çalışmasına göre tanımlanmış olan düşük riskli gruplar, lokal kontrol açısından karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Hastalar ortanca 62 ay (8-139) ay takip edilmiştir. Hastalık yinelemesi 5 hastada gelişmiş: 2 (%2.1)'si invaziv meme karsinomu, 3'ü (%3.1) DKİS'dir. On yıllık lokal kontrol %89 olmuştur. Lokal hastalık yinelemesinde 50 yaşın altı, Östrojen (ER) reseptör negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.020, p=0.014, p=0.022). 50 yaş altı için alt grup analizi yapılmış: ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği lokal yinelemeyi arttıran faktörler olmuştur (sırasıyla p=0.024, p=0.046). ECOG çalışmasına göre düşük riskli grup olarak kabul edilen Grup 1 ve Grup 2 ve bu iki grup ile bu iki gruba dahil olmayanlar karşılaştırılmış; her iki karşılaştırmada fark saptanmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: DKİS'da lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler yaş ve hormon reseptör durumu olmuştur. ECOG çalışmasına göre tanımlanmış düşük riskli gruplarda adjuvan RT eklenmesinin 10 yılda mutlak olarak %10 katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: DKİS, Radyoterapi, Lokal kontrol, Prognostik faktörler

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, local recurrence rates and prognostic factors was investigated in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after breast conserving surgery (BCS) and adjuvant radiotherapy (RT) and compared with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E5194.

METHODS: Totally 96 patients were evaluated retrospectively. Prognostic factors that might influence local control (age, tumor size, surgical margins, nuclear grade, comedo necrosis, hormone receptor status) were investigated. The eligibility criteria of ECOG 5194 were stratified into two groups as in the original study and were compared for local control.

RESULTS: The median follow-up time was 62 ay (8-139) months. Local recurrence was observed in 5 patients who had 2 (%2.1) invasive carcinoma and 3 (%3.1) DCIS. Ten years local control rate was 89%. In the recurrence of local disease, the age of 50 years, estrogen (ER) receptor negativity, c-erb-B2 positivity was found to be significant (respectively p=0.020, p=0.014, p=0.022). According to the ECOG study, Group 1 and Group 2, which are considered to be low risk groups, and these two groups were compared with those who were not included in these two groups; there was no difference in both comparisons (p> 0.05).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Prognostic factors affecting local control in DCIS have been age and hormone receptor status. When 10-year results were compared with the ECOG 5194, adjuvant RT produced an absolute difference of 10% in low-intermediate and high grade in local control.

Keywords: DCIS, Radiotherapy, Local control, Prognostic factor

GİRİŞ

Meme kanserinin non-invaziv formu olan duktal karsinoma in situ (DKİS) (1) meme kanserinin yaklaşık %30'unu oluşturur (2). DKİS'de tedavi, mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve adjuvan radyoterapi (RT) olup; tedavide amaç, iyi bir meme kozmetiği ile birlikte in situ ve invaziv meme kanseri riskini azaltmaktır (3). Bu nedenle günümüzde meme koruyucu tedavi DKİS'da kabul görmüş tedavi yöntemidir (4,5). Lokal rekürrens için, DKİS'nin histopatolojik ve klinik karakteri ile ilgili yüksek grad, tümör boyutu, cerrahi sınır yakınlığı, komedo nekroz varlığı, hastanın yaşının <50 olması gibi birçok prognostik faktör ortaya konulmuş olsa da (6), DKİS heterojen bir hastalıktır ve hiçbirinin aynı şekilde seyretmesi beklenmez (7). Birçok randomize çalışmada meme koruyucu cerrahi (MKC)'ye RT eklenmesinin ipsilateral memede in situ veya invaziv tümör rekürrens gelişmesini yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiş (8-11) olsa da, hastalık yinelenmesini öngörece bir konsensus oluşturulmamıştır (7).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)'un ECOG-ACRIN E5194 çalışması DKİS tanıli hastalarda RT'nin gerekli olmadığı düşük risk grubunu araştırmak için yapılmış, çok merkezli, prospektif, tek kollu bir çalışmadır. Düşük-orta grad (LIG) ve yüksek grad (HG)'li olup 'düşük riskli' olarak tanımlanmış olan 2 DKİS grubu, adjuvan RT yapılmadan izlenmiş, 12 yıllık lokal yineme sonuçları sırasıyla %14.4, %24.6 olarak bulunmuştur (12).

Çalışmamızda, DKİS tanıli hastalarda meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT sonrası lokal yineme sonuçları, prognostik faktörler araştırılmış ve ECOG 5194 çalışmasına göre tanımlanmış olan 'düşük riskli gruplar'ın bu çalışmada adjuvan RT eklenmesi ile sonuçları özgün çalışma ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM:

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda DKİS tanısı ile Ocak 2000-Aralık 2014 arasında RT uygulanan 96 olgu

geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Mikroinvaziv ve invaziv tümörler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta özellikleri, tümör boyutu, cerrahi sınır, nükleer grad, komedo nekroz varlığı, reseptör durumu ve tedavi şekli hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tümör histopatolojilerinin değerlendirilmesi, meme patolojisi konusunda deneyimli patoloğlar tarafından yapılmıştır.

Tüm memeye yönelik adjuvan RT, günlük fraksiyonu 2 Gy'den total 50 Gy uygulanmış, ancak yüksek riskli olgularda (cerrahi sınır yakınlığı / pozitifliği ve 40 yaş altı olanlar) total doz, tümör yatağına boost ile 60-66 Gy'e yükseltilmiştir. RT planlamasında doz homojenitesini sağlamak için dinamik wedge, field-in-field tekniği kullanılmış, IMRT yapılan hastalarda forward tedavi tekniği uygulanmıştır.

ECOG E5194 çalışmasına göre düşük risk grubu 2 şekilde tanımlanmış; Grup 1: cerrahi sınır > 3mm, düşük-orta grad DKİS, tümör ≤ 2.5cm, Grup 2: cerrahi sınır > 3mm, yüksek grad DKİS, ≤1cm tümör boyutu olan hastalardır.

Olgular ilk 5 yıl 6 ay'da bir, sonrasında yılda 1 takip ile devam edilmiş, ulaşılabilen takipsiz hastaların klinik ve radyolojik ipsilateral ve kontralateral memede in situ veya invaziv kanser açısından değerlendirmesi yapılmış, ulaşılabilen hastalarda son değerlendirme kaydedilmiştir. Çalışmada tedavi başlangıcından yineme tarihi veya son kontrole kadar geçen süre lokal kontrol süresi olarak değerlendirilmiştir. İstatistik analizi için Predictive Analytic Software (PASW) Version 18.0.A kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Lokal kontrol süresi ve oranları Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi ile hesaplanmıştır. Lokal kontrole etki eden faktörlerin tek değişkenli analizi (hasta yaşı, nükleer grad, komedo nekroz durumu, cerrahi sınır, tümör boyutu, hormon reseptörleri ve ECOG çalışmasına göre Grup 1 ve Grup 2) için karşılaştırma Pearson Chi Square testi ile yapılmış, beklenen sayıların 5'den küçük olması (expected frequencies) durumunda Fisher's Exact testi uygulanmış ve risk faktörlerinin ipsilateral meme nüksü için odds oranı crosstabulation ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta, tümör ve tedavi özellikleri:

Olguların ortalama yaşı 50 ve %48'i premenapozaldır. Hastaların histopatolojik incelemesinde %38 olguda yüksek grad mevcut olup, komedo nekroz saptanmayan olgular çoğunluktadır (%67). Olguların %34'ünde tümör boyutu 10 mm üzerindedir ve %42'sinde

cerrahi sınır 5mm'nin altındadır. Reseptör durumu değerlendirildiğinde ER pozitifliği %67, c-erb-B2 reseptörü pozitifliği %37 olguda izlenmiştir. Olguların %81'i tamoksifen kullanmıştır. ECOG E5194 kriterlerine 55 hasta uygun bulunmuştur: Grup 1'de hastaların %42'si, Grup 2'de %13'ü yer almıştır. Ayrıntılı bilgi tablo 1'dedir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

		Hasta (n)	Yüzde (%)
Takip süresi (ortalama-ay)	62 (8-139)		
Yaş (ortalama-yıl)	50 (24-75)	96	100
Menapoz durumu	Pre-perimenapozal	46	48
	Postmenapozal	49	51
	Bilinmeyen	1	1
Nükleer grad	I	26	27
	II	34	35
	III	36	38
	Bilinmeyen	1	1
Cerrahi sınır	<1mm	10	11
	1-4,9mm	29	31
	5-9,9mm	21	22
	≥10mm	32	33
	Bilinmeyen	3	3
Tümör boyutu	≤5mm	37	39
	6-10mm	26	27
	>10mm	33	34
ECOG 5194	Grup 1	42	42,5
	Grup 2	13	13
	Diğer	41	44,5
Östrojen reseptörü	Pozitif	64	65
	Negatif	22	23
	Bilinmeyen	10	11
Progesteron reseptörü	Pozitif	58	60
	Negatif	28	30
	Bilinmeyen	10	10
C-erb-B2 reseptörü	Pozitif	35	36,5
	Negatif	38	39,5
	Bilinmeyen	23	20

Tablo 2. Lokal yineleme gelişen hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri

* Grup 1 ve 2'de yer almayanlar

Hasta	Yaş	Menapoz	Nekroz tipi	Nükleer grad	Cerrahi sınır (mm)	Tümör çapı (mm)	ER	Cerb-B2	Grup	RT dozu	Yineleme histopatolojisi	Yineleme süresi (ay)
1	35	pre	Non-komodo	3	4	17	-	+	*	60 Gy	DKIS	60
2	48	pre	Komodo	3	10	3	-	+	2	50 Gy	DKIS	6
3	46	post	Komodo	3	1	29	+	+	*	66 Gy	DKIS	77
4	43	pre	Non-komodo	2	2	10	-	+	*	60 Gy	İnvaziv karsinom	97
5	49	pre	Komodo	3	1	26	-	+	*	60 Gy	İnvaziv karsinom	22

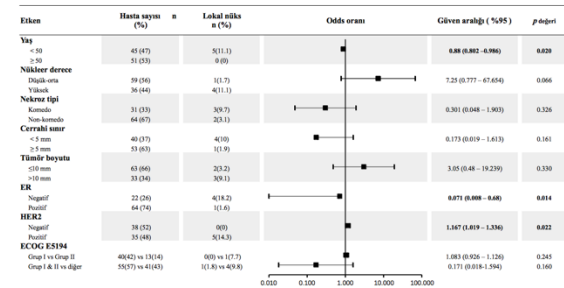
Tedavi sonuçları ve prognostik faktörler:

MKC sonrası adjuvan RT uygulanan DKİS tanılı hastalar, ortalama 62 (8-139) ay takip edilmiştir. Lokal yineleme ortalama 62 ay (6-97 ay) sonra: 2 (%2.1)'sinde meme karsinomu, 3 (%3.1)'ünde DKİS şeklinde olup toplam 5 (%5.2) hastada gelişmiştir. Beş ve 10 yıllık lokal kontrol sırasıyla %95.9 ve %89.5 olmuştur.

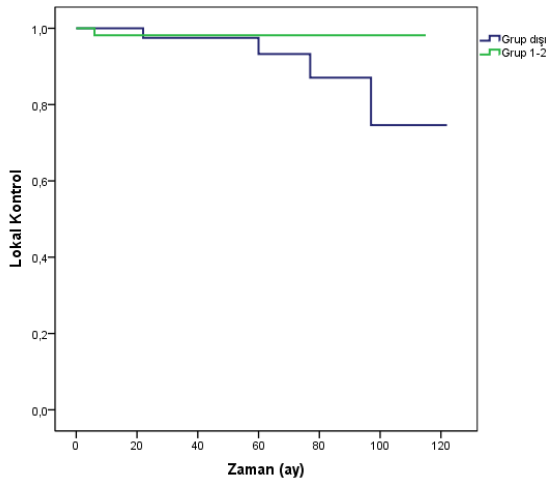
Lokal hastalık yinelemesini etkileyen faktörler açısından değerlendirildiğinde, yaşın 50'nin altında olması, ER negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği meme yineleme riski açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla odds= 0.88 %95 GA (Güven Aralığı) 0.802-0.986, $p=0.020$, odds=0.71 %95 GA 0.008-0.68, $p=0.014$; odds=1.167 %95 GA 1.019-1.336, $p=0.022$) (Resim 1). Yüksek nükleer grad'lı olgularda yineleme riskinde artma eğilimi olmakla birlikte fark gösterilememiştir ($p=0.066$). Nekroz tipi, cerrahi sınır yakınlığı, tümör çapının 1 cm üzerinde olması lokal yineleme açısından anlamlı bulunmamıştır. ECOG çalışmasına göre düşük riskli grup olarak kabul edilen Grup 1 ve Grup 2 ve bu iki grup ile bu iki gruba dahil olmayanlar karşılaştırılmış; her iki karşılaştırmada fark saptanmamıştır ($p>0.05$), Grade 3 olup ECOG Grup 2 'ye dahil olanlar ile grup dışı kalanlar karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.69$) (Sırasıyla Resim 2 ve 3'de gösterilmiştir).

Tüm lokal yinelemelerin 50 yaş altı kadınlarda olması nedeniyle bir alt grup analizi

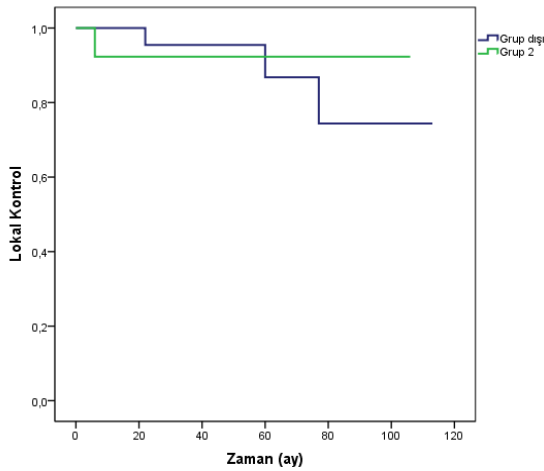
yapılmış ve buna göre; ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği yineleme riski açısından anlamlı bulunmuştur (sırasıyla odds=0.78 %95 GA 0.008-0.786, $p=0.024$, odds=1.357 %95 GA 1.037-1.776, $p=0.046$). Nükleer grad'ı yüksek olan olgularda lokal yineleme riski artma eğiliminde olmakla birlikte anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.060$) (Resim 4).



Resim 1. DKİS için klinik ve histopatolojik özelliklerin lokal yinelemede prognostik açıdan karşılaştırma Pearson Chi Square testi ile yapılmış ve risk faktörlerinin ipsilateral meme yinelemesi için odds oranı crosstabulation ile belirlenmiştir.



Resim 2. ECOG Grup 1-2 ile hiçbir gruba dahil olmayan olguların lokal kontrol karşılaştırması. (5 yıllık lokal kontrol oranı Grup 1-2 ve gruba dahil olmayanlar için sırasıyla %98 vs. % 93,3; 7 yıllık lokal kontrol oranı %98 vs. %87 p=0.124)



Resim 3. Grade 3 olup ECOG Grup 2 'ye dahil olanlar ile grup dışı kalan olguların lokal kontrol karşılaştırması. (5 yıllık lokal kontrol oranı Grup 2 ve gruba dahil olmayanlar için sırasıyla %92,3 vs.% 86,8; 7 yıllık lokal kontrol oranı %92,3 vs. %74,4 p=0.69)

ECOG E5194 çalışmasında tanımlanan düşük riskli gruplarda adjuvan RT sonrası takipte Grup 1'de lokal yineleme gözlenmezken, Grup 2'de 1 (%7.7) olguda lokal yineleme gelişmiştir; diğer 4 hastadaki yineleme, ECOG risk gruplarına dahil olmayan olgularda izlenmiştir. Grup 1'de lokal yineleme gelişmemekle birlikte, 10 yıllık lokal yineleme Grup 2' de %7.7 bulunmuştur. ECOG E5194

çalışmasında ise aynı sonuçlar Grup 1'de 12 yıl için %14.4, Grup 2'de %24.6 olmuştur. Adjuvan RT'nin uygulanmadığı ECOG E5194 çalışması ile adjuvan RT'nin uygulandığı Ege Üniversitesi ve Motwani (13) çalışmalarının karşılaştırmaları tablo 3'de yer verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, DKİS nedeniyle adjuvan RT uygulanmış hastalarda lokal kontrol sonuçları ve lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler araştırılmıştır. DKİS tanılı 96 hasta medyan 50 ay takip edilmiş ve sırasıyla 5 ve 10 yıllık lokal yineleme oranı %4 ve %10.5 bulunmuştur. DKİS'da MKC sonrası RT'nin rolü hala tartışmalıdır. Dört büyük prospektif randomize klinik çalışmanın (NSABP B-17, EORTC 10853, SWE-DCIS, UK/ANZ) değerlendirildiği meta-analizde; adjuvan RT'nin ipsilateral memede invaziv kanser ve karsinoma in-situ olaylarını %60 azalttığını bildirilmiştir. Bu 4 prospektif randomize çalışmada RT ve gözlem kollarında tüm risk grubundaki hastalar yer aldığı için RT'nin gerekli olmayacağı bir alt-grup varlığını tanımlayamamış ancak lokal yineleme riskinin daha yüksek olduğu özellikle genç hastalarda, yüksek grad'lı tümörlerde ve pozitif cerrahi sınırda adjuvan RT'nin rolünün önemli olduğu vurgulanmıştır (14). EORTC 10853 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında adjuvan RT eklenmesi ile lokal yineleme oranları %26'lardan %15'lere düşmüştür (10). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group'un meta-analizinde 10 yılda RT'nin ipsilateral meme de insitu veya invaziv kanser gelişmesinde mutlak riski %15.2 azalttığını bildirilmiştir (15).

Lokal yinelemeyi etkileyen olumsuz faktörler çalışmamızda, yaşın 50'nin altında olması, ER negatifliği ve c-erb-B2 pozitifliği bulunmuştur. Tüm lokal yinelemelerin 50 yaş altı kadınlarda gelişmesi nedeniyle, 50 yaş altı için alt grup analizi yapılmış; c-erb-B2 reseptör pozitifliği, ER negatifliğinin önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Tümör çapının 1cm üzerinde olması, cerrahi sınırın 5 mm'den yakın olması, komedo nekroz varlığı ise lokal yinelemeyi etkileyen faktörler açısından anlamlı bulunmamıştır. Ontario DKİS Cohort çalışmasında meme koruyucu cerrahinin yeterli olabileceği düşük riskli grubun araştırıldığı çalışmada (16) negatif cerrahi sınırlı yalnızca

meme koruyucu cerrahi yapılan 571 hastada lokal yineleme için prediktif faktörlerin multifokal tümör varlığı, tümör boyutunun 1cm üzerinde olması, 50 yaş altı, solid histopatoloji, komedo nekroz varlığı, yüksek grad olarak gösterilmiştir. Bu prognostik faktörlerle birlikte gen profil analizi geliştirilerek meme koruyucu cerrahi sonrası lokal yinelemeyi öngörecektir. Diğer bir prognostik skorlama çalışmasında ise, SEER verilerinden elde edilmiş 32,144 RT uygulanan ve uygulanmayan hastanın değerlendirildiği çalışmada adjuvan RT'nin katkısı araştırılmış; yüksek nükleer grad, genç hasta, büyük tümör boyutunda RT'nin yalnızca lokal kontrolde değil aynı zamanda sağkalımda da avantaj sağladığı gösterilmiş ve doğrulaması yapılmış olan prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir (17).

DKİS'de her ne kadar adjuvan RT ile hastaların yaklaşık yarısında yineleyen hastalık önlenilse de radyoterapinin en fazla yarar sağladığı grubun tanımlanması ile ilgili belirsizlikler devam etmekte, düşük ve yüksek riskli hastalıkta RT'nin fayda ve zarar dengesi oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (14). DKİS tanısı almış bir kısım hastada adjuvan RT'nin fazla tedavi edici olduğu görüşü de mevcuttur (18). RT'nin gerekli olmayacağı klinik ve patolojik olarak olumlu hasta grubunu tanımlamak için yapılmış tek kollu non-randomize prospektif çalışma olan ECOG-ACRIN E5194'da (12) düşük riskli 2 alt grup tanımlanmış: en az 3mm cerrahi sınırı olan, 1cm ve altında tümör boyutlu, yüksek grad'lı grupta 12 yıllık ipsilateral meme yineleme oranları %24,6 bulunmuştur. Bu grup'ta adjuvan RT'nin gerekli olduğu düşünülmüştür. Grup 1 'de düşük ve orta grad'lı, 2,5 cm ve altında tümör boyutlu, cerrahi sınır 3mm ve üzeri olan hastalar değerlendirilmiş, 12 yıllık sonuçlarında ipsilateral yineleme %14,4 bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli dezavantajının bu olumlu gruplar için RT kolunun olmaması nedeniyle sonuçların karşılaştırılamamasıdır. Çalışmamızda da ECOG çalışmasındaki Grup 1 ve 2'deki hasta özellikleri tanımlanmış ve adjuvan RT sonrası lokal kontrol sonuçları bildirilmiştir. Grup 2'de 1 hastada lokal yineleme gelişmiştir. ECOG çalışmasındaki riskler tanımlanıp adjuvan RT uygulanmış olan Montwani'nin retrospektif çalışmasında (13) 7 yıllık lokal yineleme oranları Grup 1 için %4,4, Grup 2 için %2.0 saptanmıştır. DKİS'de düşük

risk olarak tanımlanmış olan grup için RT ve gözlem kolunun karşılaştırıldığı ilk prospektif randomize çalışma olan RTOG 9804'da düşük-orta grad, 2.5cm altında tümör boyutu ve 3mm ve altı cerrahi sınırlı 636 hasta değerlendirilmiştir. Yedi yıllık sonuçlarda RT kolunda %0,9, gözlem kolunda %6.7 lokal yineleme gelişmiştir ($p < 0.001$). Düşük riskli olarak tanımlanmış olan bu grup için, gözlem kolu her ne kadar lokal yineleme açısından anlamlı yüksek bulunsun da bu çalışma yalnızca lumpektominin yeterli olabileceği konusunda yol gösterici olmuştur. Ancak ECOG çalışmasındaki 12 yıllık sonuçları ile karşılaştırıldığında düşük-orta grad grubunda lokal yinelemelerin geç dönemde olduğu ve uzun dönem sonuçlarının daha belirleyici olacağı vurgulanmıştır (19).

Sonuç olarak, prospektif randomize çalışmalar DKİS'de adjuvan RT'nin ipsilateral meme yinelemelerini %60 azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda 10 yıllık lokal kontrol oranı %89'dur. Lokal kontrolü etkileyen önemli prognostik faktörlerden biri, yaş olmuştur. Elli yaş altı kadınlar değerlendirildiğinde ER negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği lokal yinelemeyi olumsuz etkileyen faktörler olarak değerlendirilmiştir. ECOG 5194 çalışması ile 7 yıllık sonuçlar karşılaştırıldığında adjuvan RT lokal kontrol sağlama açısından düşük-orta grad'da %10.5, yüksek grad'da %10.3 mutlak fark oluşturmuştur. İyi tanımlanmış düşük riskli hasta gruplarını belirleyip adjuvan RT'nin uygulanmayacağı popülasyon için çalışmalar devam etmektedir (20-22). Ancak DKİS'in doğasının oldukça heterojen olduğunu göz önünde bulundurursak RT'nin gerekmeyeceği hastaları belirleyebilmek için klinik ve patolojik özelliklerin yanında moleküler belirteçler daha çok önem kazanacaktır.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 2000;94:1546-1554.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2009;59:225-249.
3. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI. The consensus conference on the

- treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2000;31:131–139.
4. Arnesson LG, Olsen K. Linköping experience. In: Silverstein MJ, editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast (section VII: Excision only)*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997 p. 373–377.
 5. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, et al. Carcinoma in situ of the female breast: 10-year follow-up results of a prospective nation-wide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:197–210.
 6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG]. Overview of the randomized trial of radiotherapy in duct carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* 2010;41:162–77.
 7. Bleicher RJ. Duct carcinoma in situ. *Surg Clin N Am* 2013;93:393–410.
 8. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher E.R, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400–418.
 9. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy, N. Bijker, P. Meijnen et al., Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853-A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group, *J Clin Oncol* 2006;24:3381–3387.
 10. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247–1252.
 11. Houghton J. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial, *Lancet* 2003;362:95–102.
 12. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3938–44
 13. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal Carcinoma In Situ Treated With Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy: A Comparison With ECOG Study 5194. *Cancer* 2011;117:1156–1162.
 14. Fortunato L, Poccia I, de Paula U, Santini E. Ductal Carcinoma In Situ: What Can We Learn from Clinical Trials? *Int J Surg Oncol* 2012;2012:296829.
 15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monographs* 2010;41:162–177.
 16. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:389–98.
 17. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190–1196.
 18. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, Powell S, Taghian A. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey. *Cancer* 2004;101:1958–1967.
 19. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709–715.
 20. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02926911. Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy (COMET) trial for low risk DCIS (COMET); 2016 Sep 19. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
 21. Francis A, Fallowfield L, Rea D. The LORIS trial: addressing overtreatment of ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol* 2015;27:6–8.
 22. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497–510.

The comparison of oxaliplatin or irinotecan rechallenge treatment with regorafenib in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer

Metastatik kolorektal kanserin üçüncü basamak tedavisinde oksaliplatin veya irinotekan rechallenge tedavi ile regorafenib karşılaştırması

Yakup Ergün, Öznur Bal, Mutlu Doğan, Gökhan Uçar, Merve Dirikoç, Yusuf Açıkgöz, Doğan Uncu
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:05.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.83703

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada iki basamak standart tedavi almış metastatik kolorektal kanser (mKRK) tanılı hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerin yeniden verildiği (rechallenge) hastalar ile regorafenib alan hastaların gerçek yaşam verilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010 ve Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde mKRK tanısıyla takip edilen 427 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilip, iki basamak standart kemoterapi sonrası progresyon nedeniyle rechallenge kemoterapi (n: 40) veya regorafenib (n: 21) alan 61 hasta çalışmaya alındı.

BULGULAR: Medyan takip süresi 7.1 aydı (aralık; 2.2–41.6). Hiçbir hastamızda tam yanıt gözlenmez iken parsiyel yanıt rechallenge grubunda %17, regorafenib grubunda ise %5 olarak bulundu (p=0.2). Rechallenge grubunda ortalama genel sağkalım (GSK) 9.6 ay (%95 CI 7.3–13.3) iken regorafenib grubunda 7 ay (1.9–17) olup istatistiksel olarak fark yoktu (Hazard oranı [HR]: 1.05; %95 Güven aralığı [GA] 0.5–2.1, p=0.9). Ortanca progresyonsuz sağkalım da (PSK) her iki grupta benzerdi (sırasıyla; 4.7 ay ve 3.1 ay, HR: 1.45; 95% GA 0.82–2.5, p=0.1). Rechallenge grubundaki hastalar önceki tedavilerinde tedavisiz süre (TS) <6 ay ve ≥6 ay olarak ayrıldığında TS ≥6 ay olan grupta ortalama PSK (sırasıyla 6.7 ay ve 4 ay, p=0.4) ve GSK (10.3 ve 7.1 ay, p=0.1) numerik olarak daha iyi olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımıza göre rechallenge tedavi ile regorafenib benzer etkinliktedir. Bu verilere dayanarak kötü prognozlu olan bu hasta grubunda rechallenge tedavi üçüncü basamakta alternatif bir tedavi seçeneği veya önerilen tedaviler ile progrese olan hastalarda sonraki basamaklarda tercih edilebilecek bir rejim olabilir. Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu konuda çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: metastatik kolorektal kanser, üçüncü basamak tedavi, regorafenib, rechallenge, oksaliplatin, irinotekan

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to compare the results of regorafenib with those of oxaliplatin or irinotecan based rechallenge therapy as the third-line treatments for metastatic colorectal cancer (mCRC). **METHODS:** Between January 2010 and December 2017, data of 427 mCRC patients were evaluated retrospectively. Sixty one mCRC patients who received regorafenib (n: 21) or rechallenge therapy (n: 40) as third-line setting were included.

RESULTS: Median follow-up was 7.1 months (range; 2.2–41.6). While no complete response was observed in any of our patients, the partial response was 17% in the rechallenge group and 5% in the regorafenib group (p=0.2). In the Rechallenge group, the median OS was 9.6 months (95% CI 7.3–13.3), while in the regorafenib group 7 months (1.9–17) there was no statistically significant difference (HR: 1.05; 95% CI 0.5–2.1, p=0.9). Median progression-free survival (PFS) was similar in both groups (4.7 and 3.1 months, HR: 1.45; 95% CI 0.82–2.5, p=0.1). Although median PFS (6.7 months and 4 months, p = 0.4) and OS (10.3 and 7.1 months, p = 0.1) were numerically better in treatment free-interval (TFI) ≥6 months group, this difference was not statistically significant.

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to our findings, regorafenib with rechallenge treatment is similar activity. Based on these data, rechallenge therapy in this patient group with poor prognosis may be an alternative treatment option in the third step or a regimen that can be preferred in the next steps in the patients who are scheduled with the recommended treatments. However, due to the small number of our patients and the retrospective nature of our study, prospective randomized trials with large number of patients are needed in this area.

Keywords: metastatic colorectal cancer, third line treatments, regorafenib, rechallenge, oxaliplatin, irinotecan

GİRİŞ

Son yirmi yıla kadar tek ajan 5-fluorourasil (5-FU) ile metastatik kolorektal kanserde (mKRK) ortanca genel sağkalım (GSK) 12 ay civarındaydı. Son yirmi yılda onaylanan diğer kemoterapötik ve hedefe yönelik biyolojik ajanlar ile günümüzde ortanca GSK 3 yıla yaklaşmıştır (1). Günümüzde mKRK'in standart tedavisinde fluroprimidinler (5-FU, kapesitabin), irinotekan ve oksaliplatin olmak üzere üç ana kemoterapötik ajan ile anti vasküler büyüme faktörü (Anti-VEGF) ve anti epidermal büyüme faktörü reseptörü (Anti-EGFR) olmak üzere iki hedefe yönelik biyolojik ajan grubu kullanılmaktadır (2-3). Bu ajanların kombinasyonları 2004 yılından beri genellikle sıralı olarak kullanılmaktadır. FOLFOX (folinik asit (FA), 5-FU ve oksaliplatin) veya CAPOX (Kapesitabin ve oksaliplatin) ile tedaviye başlayanlarda ikinci basamakta FOLFIRI (FA, 5-FU ve irinotekan) verilir veya bu sıranın tersi uygulanır (4).

İki basamak standart tedaviden sonra tek başına destek tedavisi ile ortanca GSK 4-6 ay civarındadır (5-6). Bu kötü prognoz nedeniyle iki basamak standart tedavi sonrasında progrese olan hastalarda tedavi arayışları devam etmektedir. Bu hasta grubunda önerilen regorafenib, trifluridin/tipiracil (TAS-102) gibi tedavi seçenekleri ile ortanca GSK 7-8 ay civarındadır (7-9). Regorafenib; oral olarak kullanılan, tümör büyümesi ve anjiogeneizde rol alan birçok reseptör tirozin kinazın (VEGF, FGF, PDGF, BRAF, KIT, RET) küçük molekülli inhibitörüdür (10). mKRK'de regorafenibin etkinliği CORRECT (7) ve CONCUR (8) çalışmaları ile gösterildikten sonra standart tedaviyi tamamlayan hastalarda regorafenib yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Rechallenge tedavi; tümörün dirençli olduğu bilinen tedavi rejiminin araya giren en az bir basamak tedaviden sonra tekrar verilmesi olarak tanımlanabilir. İki basamak tedaviden sonra progrese olan hastalarda sınırlı sayıdaki mevcut ajandan dolayı daha önce almış olduğu standart tedavilerin yeniden verilmesi bir seçenek olabilir. OPTIMOX (11) ve RE-OPEN (12) çalışmalarında oksaliplatinin yeniden kullanılmasıyla klinik fayda sağlanabileceği gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla kemorefrakter mKRK'de hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerle rechallenge tedavi ve regorafenibi karşılaştıran çalışma yoktur. Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma olan retrospektif analizimizde; iki basamak standart kemoterapi almış kemorefrakter mKRK'li hastalarda FOLFOX +/- biyolojik ajan veya FOLFIRI +/- biyolojik ajan ile rechallenge tedavi uygulanan hastalar ile regorafenib alan hastaların gerçek yaşam verilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Ocak 2010 ve Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde mKRK tanısıyla takip edilen 427 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Metastatik evrede iki basamak standart kemoterapi rejimi sonrası progresyon nedeniyle üçüncü basamakta oksaliplatin ya da irinotekan bazlı rejimlerle rechallenge tedavi ile regorafenib alan hastalar çalışmaya alındı. Dahil etme kriterleri; 18 yaş ve üstü, histolojik olarak kanıtlanmış kolorektal karsinomu olması, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumunun en fazla 2 olması, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre ölçülebilir metastatik hastalık olması, daha önce metastatik evrede 5-FU, oksaliplatin ve irinotekan almış olmak ve yeterli karaciğer, kemik iliği ve böbrek fonksiyonuna sahip olmak. Dahil edilme kriterlerini karşılamayanlara ek olarak beyin metastazı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, vücut kitle indeksi (VKİ), KRAS mutasyon durumu, tümör lokalizasyonu, metastatik hastalık süreleri, metastatik bölge sayısı, metastatik bölge lokalizasyonu, daha önce cerrahi yapıp yapılmadığı ve adjuvan tedavi alıp almadıkları kayıt edildi. Toksisite verileri yetersiz olduğundan toksisite analizi yapılamadı.

Prosedür

Rechallenge grubundaki hastalardan FOLFOX rejimini alan hastalara FA 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus ve 2400 mg/m² 5-FU 46 saat infüzyonu ile Oksaliplatin 85 mg/m², kombinasyonu iki haftada bir verildi (13).

FOLFIRI rejimini alan hastalarda ise irinotekan 180 mg/m² dozunda olup, 5-FU ve FA doz ve uygulama şeması FOLFOX ile benzerdi (2). Bevasizumab 5mg/kg, setüksimab 500 mg/m² ve panitumumab 6 mg/kg dozunda 2 haftada bir kemoterapi rejimleriyle kombine edilerek uygulandı. Regorafenib alan hastalarda ise doz 120 mg veya 160 mg/gün olarak başlanmış ve her 28 günlük döngünün 1-21. günleri arasında, tolerabiliteye göre minimum 80 mg–maksimum 160 mg arasında titre edilerek kullanılmıştır.

Rechallenge grubundaki hastalar daha önceki kullanım sonrası tedavisiz süre (TS) bakımından da alt gruplara ayrılıp ayrı bir analiz yapıldı. Cut-off olarak, bu konuda yapılmış olan en büyük havuz-analizinde 6 ay sınırı kullanıldığından biz de analizimizde kesme değeri olarak 6 ay kullandık (11). Tüm hastalara ilk siklusta 2 haftada bir olmak üzere daha sonra ise her siklusun ilk gününde fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı.

Tümör cevabı, RECIST v1.1 kriterlerine göre her 12 haftada bir bilgisayarlı tomografi veya PET/BT (pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirildi.

Prognostik faktör analizi

Daha önce yapılmış olan çalışmalardan yola çıkarak GSK'a etkisi olabilecek 13 değişken seçildi. Değişkenler iki kategoriye ayrıldı; yaş (<65 veya ≥65 yıl), cinsiyet (erkek veya kadın), BMI (<25 kg/m² veya ≥25 kg/m²), tümör lokalizasyonu (sağ veya sol, rektum veya kolon), histolojik alt tip (adenokarsinom veya müsinöz karsinom), KRAS mutasyon durumu (mutant veya wild), metastatik bölge sayısı (1 veya ≥2), karaciğer metastazı (var veya yok), akciğer metastazı (var veya yok), periton metastazı (var veya yok), metastatik hastalık süresi (<18 ay veya ≥18 ay), adjuvan tedavi alma durumu (evet veya hayır).

İstatistiksel analiz

Analizi yapılan tedavileri aldıkları gün ile ölüme veya son vizite kadar geçen süre GSK, hastalık progresyonu veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak hesaplandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için

SPSS 22.0 programı kullanıldı. İki grup arasındaki özelliklerin farklılıkları Pearson ki-kare veya Fisher's exact testi ile analiz edildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Sağkalım süreleri %95 güven aralığında (GA) belirlenmiştir. Çoklu değişkenli analizler için Cox regresyon testi kullanıldı. p <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 61 hasta dahil edildi. Rechallenge grubunda 40 hasta (erkek %58, kadın %42), regorafenib grubunda 21 hasta (erkek %76, kadın %24) vardı. Ortanca yaş her iki çalışma kolunda da 56 yıldır (aralık; 30–74). Metastatik hastalık süresi rechallenge grubunda daha fazlaydı (21.7 ay ve 14.1 ay, p=0.002). Rechallenge grubundaki hastaların tamamına yakınında senkron metastaz var iken regorafenib grubunda bu oran daha düşüktü (sırasıyla; %93 ve %67, p=0.01). Adjuvan tedavi alma oranı regorafenib kolunda daha fazlaydı (%5'e karşı %29, p=0.01). Hastaların tümü önceki iki basamakta 5-FU, oksaliplatin ve irinotekan almıştı. Rechallenge grubundaki hastaların %58'i, regorafenib kolundaki hastaların ise %81'i Anti-VEGF tedavi almıştı. Bu oran Anti-EGFR tedavi için sırasıyla %30 ve %38 idi. Bazal hasta özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Ortanca 7.1 (2.2–41.6) takip süresinde, rechallenge grubundaki hastalarda ortanca tedavi süresi 3.8 ay, regorafenib grubunda 2.9 aydır. Rechallenge grubunda yedi hasta FOLFOX, on dört hasta FOLFOX+bevasizumab, dört hasta FOLFOX+setüksimab, iki hasta FOLFOX+panitumumab, on hasta FOLFIRI+setüksimab, iki hasta FOLFIRI+panitumumab ve bir hasta FOLFIRI+bevasizumab almıştı. Regorafenib grubundaki on beş hasta (%71) 120 mg/gün, altı hasta (%29) 160 mg/gün olarak tedaviye başladı, hastaların son aldıkları doza bakıldığında on üç hasta 120 mg/gün, dört hasta 160 mg/gün dört hasta ise 80 mg/gün almışlardı.

Hiçbir hastamızda tam yanıt (TY) gözlenmez iken rechallenge grubunda kısmi yanıt (KY) oranı %17, regorafenib kolunda ise %5 idi (p=0.2). Tümör yanıt oranları Tablo 2'de verilmiştir. Ortanca GSK tüm hastalarda

9.6 aydı (%95 GA 5.8–13.3). Rechallenge grubunda ortalama GSK 9.6 ay (7.3–13.3) iken regorafenib grubunda 7 ay (1.9–17) olup 2.6 aylık fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Hazard Oranı (HR): 1.05; %95 GA 0.5–2.1, $p=0.9$) (Şekil 1). Ortanca PSK açısından da her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla; 4.7 ay vs 3.1 ay, HR: 1.45; %95 GA 0.82–2.5, $p=0.1$) (Şekil 2).

Rechallenge grubundaki hastaları daha önce bu rejim sonrası TS bakımından <6 ay ve ≥ 6 ay diye ayırdığımızda ise; yirmi üç hastada TS 6 ayın altında, on yedi hastada ise TS 6 aydan fazlaydı. TS <6 ay olan hastalarda bu rejimin tekrar denenmesinin sebebi çoğu hastanın (%80) ilk kullanımlarında biyolojik ajan almamalarıdır. Üçüncü basamakta fazla seçenek olmamasından dolayı hedefe yönelik biyolojik ajan ile kombine halde tekrar bu rejimler denenmiştir. TS ≥ 6 ay olan grupta ortalama PSK (sırasıyla 6.7 ay vs 4 ay, $p=0.4$) ve GSK (10.3 vs 7.1 ay, $p=0.1$) açısından numerik olarak fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TS'ye göre hasta özellikleri ve sonuçlar tablo 3'te verilmiştir. Rechallenge grubundaki hastalardan TS ≥ 6 ay olan hastalar ile regorafenib alan hastaları ortalama GSK (sırasıyla 10.3 ay' a karşı 7 ay, HR: 0.88; %95 GA 0.42–1.8, $p=0.8$) ve PSK (sırasıyla 6.7 ay'a karşı 4 ay, HR: 1.83; %95 GA 0.92–3.6, $p=0.08$) açısından karşılaştırdığımızda da anlamlı fark bulamadık. Genel sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde; tümör lokalizasyonun sol tarafta olması (11.3 ay'a karşı 6.6 ay, $p=0.03$), metastatik bölge sayısının tek olması (14.5 ay'a karşı 7 ay, $p=0.02$) ve akciğer metastazının olmaması (14.2 ay'a karşı 6.9 ay, $p=0.01$) iyi prognostik faktörlerken, Cox-regresyon analizindeyse sadece metastatik bölge sayısının tek olmasının bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı (HR: 0.29; %95 GA 0.11–0.77, $p=0.01$). Tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellik	Rechallenge	Regorafenib	Toplam	p- değeri
	n: 40	n: 21	N: 61	
Yaş (yıl)				0.9
Ortanca	56 (34–74)	56 (35–74)	56	
(aralık)			(34–74)	
<65	32 (%80)	17 (%81)	49	
			(%80)	
≥ 65	8 (%20)	4 (%19)	12	

Cinsiyet			(%20)	
Kadın	17 (%42)	5 (%24)	22	0.1
			(%36)	
Erkek	23 (%58)	16 (%76)	39	
			(%64)	
ECOG performans skoru				0.1
0	10 (%25)	4 (%19)	14	
			(%23)	
1	28 (%70)	15 (%71)	43	
			(%70)	
2	2 (%5)	2 (%10)	4 (%7)	
VKİ (kg/m ²)				0.1
<25	20 (%50)	15 (%71)	35	
			(%57)	
≥ 25	20 (%50)	6 (%29)	16	
			(%43)	
Tümör lokalizasyonu-1				0.6
Kolon	24 (%60)	14 (%67)	38	
			(%62)	
Rektum	16 (%40)	7 (%33)	23	
			(%38)	
Tümör lokalizasyonu-2				0.2
Sol	29 (%72)	18 (%86)	47	
			(%77)	
Sağ	11 (%28)	3 (%14)	14	
			(%23)	
Histopatolojik alt tip				0.9
Adenokarsinom	36 (%90)	19 (%90)	55	
			(%90)	
Müsinöz	4 (%10)	2 (%10)	6 (%10)	
Karsinom				
KRAS				0.1
Mutant	12 (%30)	10 (%48)	22	
			(%36)	
Wild	28 (%70)	11 (%52)	39	
			(%64)	
Metastatik bölge sayısı				0.08
1	14 (%35)	3 (%14)	17	
			(%28)	
≥ 2	26 (%65)	18 (%86)	44	
			(%72)	
Metastatik bölge				
Karaciğer	31 (%78)	17 (%81)	48	0.7
			(%79)	
Akciğer	22 (%55)	10 (%48)	32	0.5
			(%54)	
Periton	13 (%33)	8 (%38)	21	0.7
			(%34)	
Kemik	4 (%10)	1 (%5)	6 (%8)	0.4
Metastatik hastalık süresi (ay)				0.002
Ortanca	21.7 (7–67)	14.1	20.1	
(aralık)		(6.1–36.7)	(6.1–67)	
<18 ay	10 (%25)	14 (%67)	24	
			(%39)	
≥ 18 ay	30 (%75)	7 (%33)	37	
			(%61)	
Daha önce kullanılan ajan				
Fluoroprimidin	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	
Oksaliptin	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	
İrinotekan	40 (%100)	21 (%100)	61	
			(%100)	

Anti-VEGF ajan	23 (%58)	17 (%81)	40 (%66)	0.01
Anti-EGFR ajan	12 (%30)	8 (%38)	21 (%34)	
Metastaz durumu				0.01
Senkron	37 (%93)	14 (%67)	51 (%84)	
Metakron	3 (%7)	7 (%33)	10 (%16)	
Adjuvan kemoterapi öyküsü				
Hayır	38 (%95)	15 (%71)	53 (%87)	
Evet	2 (%5)	6 (%29)	8 (%13)	

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, VKİ=Vücut Kitle İndeksi VEGF=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör, EGFR=Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

Tablo 2. Tümör yanıt oranı

	Rechallenge	Regorafenib	p-değeri
	n: 40	n: 21	
Tam yanıt (TY)	0	0	—
Kısmi yanıt (KY)	7 (%17)	1 (%5)	0.24
Stabil hastalık (SH)	7 (%17)	3 (%14)	—
Progresif hastalık (PH)	26 (%65)	17 (%81)	0.19
Objektif yanıt oranı	%17	%5	0.24
Hastalık kontrol oranı	%35	%19	0.19

Objektif yanıt oranı= TY+KY, Hastalık kontrol oranı= TY+KY+SH

Tablo 3. Rechallenge grubunda tedavisiz süreye göre etkinlik ve hasta özellikleri

	<6 ay (n: 23)	≥6 ay (n: 17)
TS, ortalama ay (aralık)	1.9 (0.1–5.6)	12 (6–46.3)
İlk kullanım PSK, ortalama ay	7.3	12
Rechallenge sonrası PSK	4	6.7
Rechallenge sonrası GSK	7.1	10.3
İlk kullanım tümör yanıt oranı		
Tam yanıt	0	3 (%18)
Kısmi yanıt	13 (%57)	6 (%35)
Stabil hastalık	8 (%30)	7 (%47)
Progresif hastalık	3 (%13)	0
Objektif yanıt oranı	%57	%53
Rechallenge sonrası tümör yanıt oranı		
Tam yanıt	0	0
Kısmi yanıt	3 (%13)	4 (%23)
Stabil hastalık	3 (%13)	4 (%23)
Progresif hastalık	17 (%74)	9 (%53)

Objektif yanıt oranı	%13	%23
Rechallenge yapılan rejim		
FOLFOX	15 (%65)	13 (%77)
FOLFIRI	8 (%35)	4 (%23)

TS=Tedavisiz süre; PSK=Progresyonsuz sağ kalım; GSK=Genel sağ kalım; FOLFOX= 5-Fluorourasil, folinik asit ve oxaliplatin; FOLFIRI=5-Fluorourasil, folinik asit ve irinotekan

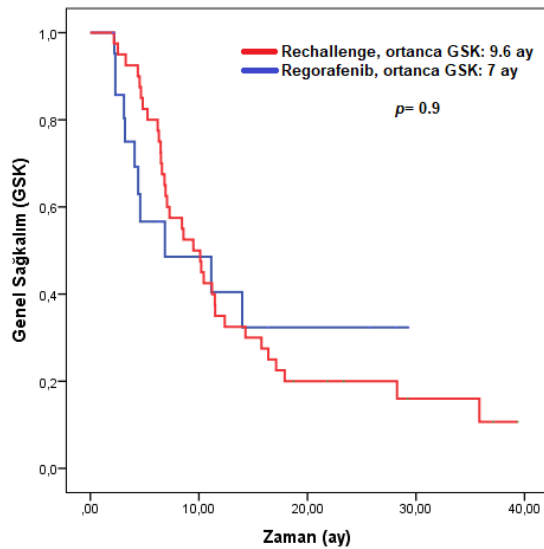
Tablo 4. Genel sağ kalım için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	GSK için tek değişkenli analiz, ortalama (ay)	p-değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş			
<65 yıl	10.3	0.5	
≥65 yıl	6.9		
Cinsiyet			
Kadın	10.2	0.1	HR=0.47, %95 GA 0.20-1.09, p=0.08
Erkek	7.4		
VKİ (kg/m ²)			
<25	9.6	0.9	
≥25	8.5		
Tümör lokalizasyonu-1			
Kolon	10.6	0.9	
Rektum	7.1		
Tümör lokalizasyonu-2			
Sol	11.3	0.03	HR=0.86, %95 GA 0.36-2.01, p=0.7
Sağ	6.6		
Histopatolojik alt tip			
Adenokarsinom	10.2	0.1	HR=0.39, %95 GA 0.12-1.24, p=0.1
Müsinöz Karsinom	6.5		
KRAS			
Mutant	11.6	0.1	HR=1.20, %95 GA 0.60-2.41, p=0.5
Wild	7.1		
Metastatik bölge sayısı			
1	14.5	0.02	HR=0.29, %95 GA 0.11-0.77, p=0.01
≥2	7.0		
Metastatik bölge			
Karaciğer (Evet/Hayır)	8.7/14.2	0.3	
Akciğer (Evet/Hayır)	6.9/14.2	0.01	HR=1.22, %95 GA 0.51-2.90, p=0.6
Periton (Evet/Hayır)	7.4/10.2	0.6	

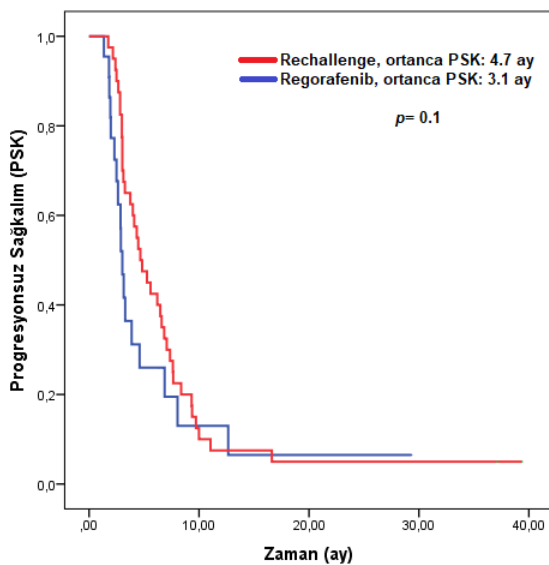
Metastatik hastalık süresi			
<18 ay	7.0	0.1	HR=0.94, %95 GA 0.43-2.03, p=0.8
≥18 ay	10.2		
Adjuvan kemoterapi öyküsü			
Evet	11.3	0.7	
Hayır	9.6		

GSK=Genel sağ kalım, VKİ=Vücut kitle indeksi, HR=Hazard oranı, GA=Güven aralığı

Şekil 1. Genel sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Tartışma

Çalışmamızda iki basamak standart tedavi alıp progresyon gösteren mKRK tanılı hastalarda oksaliplatin ya da irinotekan temelli rechallenge kemoterapileri ile regorafenib arasında ortalama PSK ve GSK farkı bulunmadı. Bu hasta grubunda yapılmış olan üç farklı faz-3 çalışmada da ortalama GSK, tedavi kollarında plaseboya oranla daha iyi bulunmuştur (CORRECT çalışmasında regorafenib ile 6.4 ay, CONCUR çalışmasında regorafenib ile 8.8 ay ve RECOURSE çalışmasında TAS-102 ile 7.1 ay) (7–9). REBECCA kohortu olarak bilinen ve 656 hastanın değerlendirildiği (14) çalışmada regorafenib ile ortalama GSK 5.6 ay olarak bildirilmiştir. Yukarıdaki tüm çalışmalarda ortalama PSK 1.9 ay ile 3.2 ay arasındadır. Bu verilere göre, bizim çalışmamızdaki regorafenib ile elde edilen sağkalım sürelerinin literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Oksaliplatin veya irinotekan rechallenge ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda ise; 2004 yılında 29 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada (15) FOLFOX rechallenge yapılan hastalarda ortalama PSK 4.2 ay ve ortalama GSK 9.8 ay olarak bildirildi. Bu çalışmanın ardından periferik sensorinoral noropati insidansını azaltmak için bekle-izle-tekrar başla stratejisine göre oksaliplatinle bir dönemden sonra tekrar oksaliplatin verilmesinin incelendiği OPTIMOX1 (16) ve OPTIMOX2 (17) prospektif çalışmaları yapıldı. OPTIMOX1 çalışmasında 6 kür FOLFOX alan hastalar FUFA idame ve FOLFOX idame kollarına ayrıldığında PSK ve GSK’de fark saptanmamıştır. OPTIMOX2 çalışmasında ise tedavi bir kolda 6 kür FOLFOX kemoterapisi sonrası tedavi tamamen kesilip tümör eski boyutlarına gelince yeniden başlanmış, diğer kolda ise OPTIMOX1 deki idame kolundaki hastalara progresyonda FOLFOX tekrar başlanarak incelenmiştir ve bu çalışmada, FUFA idamesinin PS ve GSK’ı uzattığı görülmüştür. Oksaliplatin tedavisinden sonra progresyon görülen hastalarda oksaliplatin rechallenge yapılan ilk prospektif çalışma olan faz-2 RE-OPEN (12) çalışmasında ise ortalama GSK 10 ay olarak bildirildi. Çalışmamıza benzer olarak yapılmış olan standart iki basamak tedavi sonrası FOLFOX+bevasizumab veya FOLFIRI+bevasizumab rechallenge tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği

retrospektif bir çalışmada ortalama PSK 5.3 ay ve ortalama GSK 9.5 ay olarak bildirilmiştir (18). Yine çalışmamıza benzer olarak dizayn edilmiş olan diğer bir retrospektif çalışmada ortalama PSK 6 ay, GSK 10 ay olarak bildirilmiştir (19). Bu verilere bakıldığında rechallenge grubundaki hastalarımızın ortalama PSK ve GSK sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın bir diğer sonucunda, rechallenge grubunda oksaliptatin veya irinotekansız sürenin (TS) 6 aydan kısa veya uzun olmasının sağ kalıma etkisiydi. Biz de over kanserinde ki platine duyarlılık ölçütü olan 6 aylık cut-off değerini (20), OPTIMOX çalışmalarının ortak analizindeki (11) cut-off değerinin de 6 ay olarak seçilmesinden dolayı rechallenge grubundaki hastalarımızı iki gruba ayırmada kullandık. Çalışmamızda TS ≥ 6 ay olan grupta ortalama PSK ve GSK numerik olarak daha iyi olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (PSK için sırasıyla; 6.7 ay'a karşı 4 ay, $p=0.4$, GSK için 10.3 ay'a karşı 7.1 ay, $p=0.1$). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının sebebi hasta sayımızın az olması olabilir. Bu cut-off değerini kullanarak yapılan OPTIMOX çalışmalarının ortak analizinde TS <6 ay olan grupta ortalama PSK 5.5 ay ve ortalama GSK 14.3 ay, TS ≥ 6 ay olan grupta ise sırasıyla 5.5 ay'a karşı 16.8 ay olarak bildirildi. Cut-off değerinin 12 ay olarak alındığı bir diğer oksaliptatin rechallenge çalışmasında (21) ise TS <12 ay olan grupta ortalama PSK 3 ay ve ortalama GSK 8 ay, TS ≥ 12 ay olan grupta ise sırasıyla 9 ay ve 21.7 ay olarak bildirildi. Her iki çalışmada da tedavisiz sürenin uzun olmasının daha iyi sağkalım ile sonuçlandığı görülmektedir. Biz çalışmamızda ortalama sağ kalımları daha kısa olarak bulduk. Bunun gerekçesinin, bizim hasta popülasyonumuzun kemorefrakter hasta grubu olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda TS ≥ 6 ay olan rechallenge grubunda ortalama PSK ve GSK regorafenibe göre numerik olarak daha uzun olsa da bu farkı istatistiksel anlamlı bulmadık. TS <6 ay olan grupta ki hastalarımızın çoğu (%80) ilk tedavilerinde biyolojik ajan almamışlardı. Biyolojik ajan kombinasyonu ile rechallenge yapıldığında bu hasta grubunda bile PSK ve GSK sonuçları regorafenib ile benzer olduğu görülmekte. TS <6 ay olan grupta regorafenibe benzer etkinin biyolojik

ajan eklenmesinden dolayı olduğunu kesin olarak söyleyemiyoruz, ancak daha önce yapılmış çalışmalarda bevasizumab ve setüksimab ile rechallenge tedavisiyle sağkalım faydası gösterilmiştir (19, 22). Çalışmamızda ki sonuçlara dayanarak TS ≥ 6 ay olan hastalar ile TS <6 ay olsa bile ve özellikle daha önce biyolojik ajan almamışsa rechallenge tedavinin regorafenib ile benzer etkinlikte olduğu görülmektedir. Kemorefrakter mKRK tanılı hastalarımızda hem rechallenge ile tedavi hem de regorafenib ile sağkalım verilerimizin çoğu literatür verisi ile uyumlu olduğundan yaptığımız çalışmanın onkoloji pratiğinde anlamlı yer edineceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamalar mevcuttu. Çalışmamızın retrospektif olması, örneklem sayısının küçüklüğü ve rechallenge grubundaki tedavilerin heterojenliği çalışmamızın gücünü sınırlamaktadır. Bir diğer önemli limitasyonumuz ise toksisite verilerine ulaşamamış olmasıdır. Önemli pozitif yönleri ise gerçek yaşam verisi olması ve rechallenge tedavi ile regorafenibin karşılaştırıldığı ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma metastatik kolorektal kanserli hastalarda üçüncü basamakta oksaliptatin ya da irinotekan bazlı rechallenge kemoterapi ile regorafenibi karşılaştıran ilk çalışmadır. Günümüzde bu hasta grubu için regorafenib, TAS-102 ve bazı seçilmiş hasta gruplarında Anti PD-1 ajanlar önerilmektedir. Ancak her ülkede bu ilaçlara erişim mümkün olmamakta, ulaşılabilir olsa bile bu tedaviler ile progrese olan hastalarda uygulanabilecek tedavi seçenekleri net değildir. Sonuçlarımıza göre rechallenge tedavi ile regorafenib benzer etkinliktedir. Çalışma sonuçlarımıza dayanarak performans durumu iyi olan metastatik kolorektal kanserli hastaların üçüncü basamak tedavisinde rechallenge tedavi alternatif bir tedavi seçeneği veya kılavuzların önerdiği tedaviler ile progrese olan hastalarda sonraki basamaklarda tercih edilebilecek bir seçenek olabilir. . Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu konuda çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-75.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. March 14, 2018 – Version 2.2018
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
4. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
5. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
6. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303-12.
8. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-19.
10. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245-55.
11. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer.* 2013; 49(18):3813-20.
12. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Dev Ther.* 2015; 9:3099-108.
13. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2002;87(4):393-9.
14. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412.
15. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15(8):1210-4.
16. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
17. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5727-33.
18. Kang BW, Kim TW, Lee JL, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX as third-line or later treatment in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin: a retrospective analysis. *Med Oncol.* 2009; 26(1):32-7.
19. Özaslan E, Bozkurt O, Duran AO, Uçar M, İnanc M, Özkan M. Rechallenge chemotherapy as a third line treatment option for metastatic colorectal carcinoma. *Ortadoğu Medical Journal.* 2017; 9(4):163-9.
20. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017 1;28(suppl_8):viii51–viii56.
21. Kim JJ, Kang J, Hong YS, et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. *Med Oncol.* 2018;35(5):65.
22. Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbix[®]) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(4):287–94.

Synovial Sarcoma in Pediatric Age Group: Single Center Experience

Çocukluk Çağı Döneminde Sinoviyal Sarkom: Tek Merkez Deneyimi

Turan Bayhan¹, Neriman Sarı¹, Ebru Atasever Akkaş², İnci Ergürhan İlhan¹

¹Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.70783

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sinoviyal sarkom (SS) çocukluk çağıının en sık rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olmakla birlikte erişkin yaş grubunda daha sık görülür. Çalışmamızda merkezimizde izlenen SS tanılı çocuk hastaların klinik bulgu ve tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde 1993 ile 2017 yılları arasında SS tanısı almış hastalar değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları incelendi.

BULGULAR: Kliniğimizde izlenen 15 çocuk hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortancası 14,5 (13 – 17) yılı, 14 hastada tümör ekstremitte kökenliydi. Hastalar IRS gruplama sistemine göre değerlendirildiğinde beş hasta (%33,3) grup I, sekiz hasta (%53,3) grup II ve iki hasta (%13,3) grup III'tü. İlk remisyona sağlanan 12 hastanın dördünde (%33) relaps gelişti, üç hastada sadece akciğer, bir hastada akciğer ve eksternal iliak lenf düğümünde hastalık tespit edildi. Hastalar ortalama 28 (5 – 85) ay izlendi, üç yıllık olaysız sağ kalım %53,6, üç yıllık genel sağ kalım %73 olarak hesaplandı. Hastaların IRS gruplarına göre üç yıllık genel sağ kalımları karşılaştırıldığında IRS grup I; %75, IRS grup II; %100 ve IRS grup III'te %0'dı (p; <0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağıında SS yeterli cerrahi yapılamadığında prognozu oldukça kötü bir tümördür. Remisyona sağlanan hastalarda bile akciğer en sık relaps yeridir, kontrollerde küçük akciğer nodülleri tespit edildiğinde akciğer relapsı açısından dikkatli izlenmelidir. Ülkemizde yapılacak çok merkezli çalışmalarla çocukluk çağı SS hakkında genel geçerliliği olan veriler elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer nodülleri, çocuk, prognoz, sinoviyal sarkom

ABSTRACT

INTRODUCTION: Synovial sarcoma (SS) is generally observed in adults, however it is the most common non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma during childhood. In our study we reviewed pediatric patients with SS followed in our clinic retrospectively.

METHODS: Patients with SS diagnosed between 1993 and 2017 in Ankara Oncology Training and Research Hospital included into the study. Their files were reviewed retrospectively, clinical presentation, treatments and response of patients to treatment were investigated.

RESULTS: We analyzed data of 15 pediatric patients. Median age of patients was 14.5 (13 – 17) years, in 14 patients tumor was located in extremities. When we grouped patients based on IRS staging; five patients (33.3%) were in group I, eight patients (53.3%) were in group II, and two patients (13.3%) were in group III. Four (33%) of the 12 patients that in first remission relapse occurred; in three patients there was isolated lung relapse and in one patient relapse was from lung and external iliac lymph node. Patients were followed median 28 (5 – 85) months, three years event free survival was 53.6%, and overall survival was 73%. When we compared three years overall survival of patients based on IRS staging; 75% in IRS group I; 100 % in IRS group II; and 0% in IRS group III (p; <0.001).

DISCUSSION and CONCLUSION: Prognosis of synovial sarcoma during childhood is very bad if surgery is not performed. In patients with remission lung is the most common region for relapse, and patients should be followed carefully for relapse if unspecified small pulmonary nodules are detected. Multi-centric studies with more patients in our country should be performed to get more valid information about our country.

Key Words: Children, prognosis, pulmonary nodule, synovial sarcoma

GİRİŞ

Sinoviyal sarkom (SS), bölgesel yayılım ve metastaz yapmaya eğilimli, yüksek dereceli bir

yumuşak doku sarkomudur. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık otuzlu yaşlarda görülür. Hastaların ancak %30'u 20 yaş altındadır (1, 2). Yirmi yaş altı çocuk ve

Orijinal Çalışma

adolesanlarda yıllık insidansı 0,5–0,7/milyondur (1, 3). Sinoviyal sarkom nadir bir tümör olmasına rağmen çocukluk çağının en sık rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomudur (4). Olguların %66'sında kitle ekstremitelerde ve eklemlerden uzak ortaya çıkmakla birlikte vücudun herhangi bir yerinde de görülebilir (5). Histolojik olarak iki tipi vardır; bifazik tip hem epitelyum benzeri hem de iğsi hücreler içerir, monofazik tip ise sadece iğsi hücrelerden oluşur. Histolojik tipin prognozla ilişkisi yoktur (1, 5). Kromozom 18 ve X arasındaki translokasyon sonucu oluşan SYT-SSX1 ve SYT-SSX2 genleri SS için özgün belirteçlerdir ve hastaların %90 – 95'inde pozitifdir (6).

Çocukluk çağında da erişkin döneminde olduğu gibi SS tedavisinin ilk basamağı tümörün cerrahi sınırlarının negatif olarak çıkarılmasıdır (7). İlk cerrahi mümkün değilse biyopsi alınıp cerrahi neoadjuvan kemoterapi sonrasına ertelenmelidir (1). Sinoviyal sarkomun patolojik ve klinik özellikleri erişkin ve çocukta aynı olmasına rağmen, her iki grubun tedavide farklı yaklaşımları vardır. Medikal onkologlar bu tümörü kemoterapiye dirençli kabul edip daha çok tümörün bölgesel kontrolünün sağlanmasına odaklanırken; çocuk onkologları tümörü kemoterapiye hassas sayarak sistemik kemoterapi kullanma eğilimindedirler (8). Çocukluk döneminde görülen SS ile literatürde sınırlı da olsa yayınlar bulunmaktadır, ülkemizden çocukluk çağında nadir tümörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise dört SS tanılı olgu bildirilmiştir (9). Ülkemizden yayınlanan çocukluk çağında geniş seriler olmadığı için merkezimizin SS deneyimini geriye dönük olarak değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Onkoloji Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Kliniğimizde 1993 ile 2017 yılları arasında SS tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi, tanı için hastaların patoloji raporları esas alındı. Çalışma için kurumsal etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyalarından başvurudaki klinik özellikleri, radyolojik görüntüleme ve patoloji raporları, radyoterapi dozları, kemoterapi şemaları öğrenildi. Tümör boyutu tanı anındaki manyetik rezonans görüntülemedeki en büyük çap kabul edildi. Cerrahi sonrası evrelemede

Rabdomyosarkom Çalışma Grubu (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study; IRS) gruplama sistemi kullanıldı. Buna göre: IRS grup I; cerrahi olarak tamamen tümör çıkarılmış, IRS grup II; cerrahi sınırda mikroskopik tümör kalıntısı bulunması, IRS grup III; cerrahi sonrası büyük kitle kalması, IRS grup IV; tanı anında metastatik hastalık bulunmasıdır (10). Hastalar ifosfamid (bir hastada siklofosfamid) ve adriamisin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edildi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler analizlerle veriler incelendi, sağ kalım analizi Kaplan – Meier yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada 15 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortancası 14,5 (13 – 17) yıl, erkek/kız oranı 3/2'iydi. Tanı anında tümör bir hastada (% 6,7) toraks yerleşimli iken diğer 14 hastada (% 93,7) ekstremitede idi. Ekstremitte tümörlerinin dokuzu (%64,3) sağ, beşi (%35,7) sol taraftaydı. Ortanca tümör çapı 8 cm olup 2,3 – 18 cm arasında değişmekteydi (Tablo 1). Dört hastanın tanı anında, ameliyat olmadan çekilmiş FDG pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması vardı. PET çekilen dört hastada da kitlede aktif tutulum bulunmaktaydı. Tanı anında hastaların hiçbirinde metastaz tespit edilmedi.

On dört hastaya tümörün çıkarılması için cerrahi işlem uygulanırken bir hastanın ailesi amputasyonu kabul etmediğinden cerrahi işlem uygulanamadı. Cerrahi işlem iki hastada amputasyon, torakal kitlesi olan bir hastada kısmi rezeksiyon, diğer 11 hastada geniş tümör rezeksiyonu olarak gerçekleştirildi. Amputasyon yapılan iki hastada ve geniş rezeksiyon yapılan hastaların üçünde cerrahi sınır negatif, diğer sekizinde ise cerrahi sınır pozitif idi. Hastalar IRS gruplama sistemine göre değerlendirildiğinde beş hasta (%33,3) grup I, sekiz hasta grup II (%53,3) ve iki hasta (%13,3) grup III'tü. Amputasyon yapılmayan 13 hastaya radyoterapi verildi, ortanca radyoterapi dozu 63 (21,6 – 72) Gy'di. Bir hastada radyoterapi sırasında operasyon yerinde enfeksiyon gelişti ve radyoterapi uygun dozda verilemeden 21,6 Gy'lik tedavi sonrası kesildi. Radyoterapi alan hastaların dördünde (%31) radyoterapiye ikincil ağır dermatit gelişti. Hastaların hepsi ifosfamid (bir hastada siklofosfamid) ve adriamisin içeren

kemoterapi rejimi ile tedavi edildi. Bir hastanın vincristin adriamisin, ifosfamid, aktinomisin-d içeren kemoterapi rejiminin dördüncü küründen sonra ağır radyasyon dermatiti oldu, kemoterapisine üç ay ara verilen hastanın kemoterapisi kesildi. Üç hastada ilk kemoterapi rejimi sırasında hastalık progresyonu oldu, bu hastalardan ikisi eksitus olurken bir hasta ifosfamid, karboplatin ve etoposid (ICE) içeren tedavi protokolü ile remisyona girdi. Torakal kitlesi olan hastanın tümörü cerrahi olarak tam çıkarılamadı, tümör vinkristin, adriamisin, ifosfamid, aktinomisin d (VAIA) ve ICE kemoterapileri ile küçülmedi, pazopanib başlanan hasta tedavinin birinci ayında başka bir şehirde ani gelişen solunum sıkıntısı ve pnömotoraks nedeniyle eksitus oldu. İlk remisyona sağlanan 12 hastanın dördünde (%33) rölaps gelişti, ortanca relaps gelişme süresi dokuz (2 – 48) aydı. Üç hastada akciğer metastazı bir hastada akciğer ve lenf düğümü (eksternal ilik lenf düğümü) metastazı oldu, hiçbir hastada primer tümör bölgesinden rölaps olmadı. İki hasta rölaps sonrası tedaviyi kabul etmedi ve eksitus oldu, bir hastada 10 kür ICE tedavisi sonrası (altıncı kürden itibaren tedavi etopozidsiz verildi) ikinci rölaps gelişti ve hasta eksitus oldu. Bu hastanın ikinci relapsı akciğerden ve primer tümör bölgesindendi. Relaps olan diğer hastaya irinotekan ve temazolamidden oluşan tedavi üç kür verildi, progresyonu olması üzerine hastaya pazopanib başlandı, pazopanib tedavisinin altıncı ayında hasta halen parsiyel remisyonda izlenmektedir.

Hastalar ortanca 28 (5 – 85) ay izlendi, üç yıllık olaysız sağ kalım %53,6, üç yıllık genel sağ kalım %73 olarak hesaplandı. Hastaların IRS gruplarına göre üç yıllık genel sağ kalımları karşılaştırıldığında IRS grup I; %75, IRS grup II; %100 idi ve IRS grup III'te sağ kalım yoktu (p ; <0,001).

TARTIŞMA

Sinoviyal sarkom, adlandırmasının aksine sinoviyal zardan değil primitif mezenkimal hücrelerden köken alan bir tümördür. Hastaların %66 - 70'inde ekstremitelerde, özellikle büyük eklem komşuluğunda olsa da vücudun her hangi bir yerinde, eklemlerden uzakta da oluşabilir (1, 4, 5). Ekstremit kökenli SS tanıli hastaların da %70 – 81'inde tümör alt ekstremiteden kaynaklanır (4, 11).

Çalışmamızda tümör, 15 hastanın 14'ünde ekstremit kökenliydi ve bu hastaların 13'ünde alt ekstremitede gelişmişti. Ekstremit kökenli hastaların literatüre göre merkezimizde daha sık görülmesinin (%93,7) nedeni merkezimizin kemik tümörlerinde deneyimli olması ve seçilmiş hastaların merkezimizin Ortopedi Kliniği'ne yönlendirilmiş olmasındandır. Bu çalışmada ayrıca ekstremitde tümörü olan hastaların %64,3'ünde tümör hastanın sağ tarafında tespit edilmişti. Literatürde bu bilgiyi destekler bir veriye rastlanmadı, ancak daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar ile tümörün bulunduğu tarafın sıklığının önemi araştırılabilir.

Çalışmamızda dört hastada rölaps görüldü, ilk rölapsların hiçbirisi lokal değildi ve hepsinde akciğer metastazı mevcuttu. Sadece bir hastada ikinci rölaps sırasında akciğer metastazı yanında lokal hastalık gelişti. Avrupa Pediatrik Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu'nun prospektif bir çalışmasında relaps gelişen SS tanıli 27 hastanın %44'ünde izole akciğer metastazı görülürken %37'sinde lokal rölaps olmuştur (8). Soole ve arkadaşlarının rölaps SS tanıli çocuk hastaları inceledikleri çalışmalarında ise rölapsların çoğunluğu (%73) lokal olmuştur ve beş yıllık sağ kalımları % 42,1 bulunmuştur (12). Rölaps SS tanıli hastaların prognozu bizim serimizde de çok kötü seyretti ve dört hastadan sadece biri parsiyel remisyona girdi. Pazopanib ağızdan kullanılan çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve yumuşak doku sarkomlarında ikinci ve üçüncü aşama tedavi seçeneği olarak etkinliği gösterilmiştir (13). Pazopanib önemli bir yan etkisi spontan pnömotoraktır (14). Pazopanib tedavisi altında ani gelişen solunum sıkıntısı ile kaybedilen hastamız başka bir şehirde eksitus olduğu için torakal kitlesinden mi pnömotoraks nedeniyle mi eksitus olduğu anlaşılamamıştır. Progresyon ve rölaps gelişen diğer hastalarda o dönem pazopanib kullanımında olmadığı için denememiştir. Pazopanib ileride tedaviye dirençli hastalarda öncelikli bir ilaca dönüşebilir, ama bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda cerrahi öncesi PET çekilen dört hastanın dördünde de tümörde tutulum olduğu görülmüştür. Bir erişkin çalışmasında SS tanıli hastalarda PET taramasının duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur (15). Çocukluk çağındaki SS tanıli hastalarda PET taramasının kullanımına

Orijinal Çalışma

dair bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda az sayıda hastada PET taraması yapılmış olsa da hepsinde tutulum olduğu görülmüştür ve bu durum PET taramasının çocukluk döneminde kullanılmasının düşünülebileceğini göstermiştir.

Sinoviyal sarkom yavaş büyüyen bir tümördür ve bu nedenle ilk fark edildiğinde yanlışlıkla iyi huylu bir tümör sanılabilir (1). Benzer şekilde tanı anında hastalar nadiren metastazla gelmektedir, tanı anında metastaz varlığı %5,8 olarak bildirilmiştir ve bu metastazların %85'i akciğerlere olur (16). Bizim serimizde tanı anında hastaların hiçbirisi metastatik değildi, ancak rölaps olan dört hastada da akciğer metastazı gelişti. Rölaps olan üç hastanın tedavi kesimi sonrası izlemlerinde akciğer tomografilerinde 5 mm'den küçük nodüller tespit edildi. Bu nodüllerin ilerleyen dönemde sayılarının arttığı ancak boyutlarında belirgin bir şekilde artmadığı gözlemlendi. Bu durum akciğeri tutan kanser hücrelerinin primer kitle gibi belki de daha da yavaş büyümesiyle açıklanabilir, tanı anında akciğeri tutulu olsa da yavaş büyüyen küçük nodüller tanı almayı güçleştiriyor olabilir. Bu hastaların takibinde sayısı az ve boyutu küçük de olsa tüm nodüller yakından izlenmeli ve nodüller 5 mm'den küçük olsa da biyopsi alınmalıdır.

Çalışmamızda üç yıllık genel sağ kalım %73, olaysız sağ kalım ise %53,6 hesaplanmıştır. Literatürde beş yıllık sağ kalım %62,8 ile %90,7 arasında bildirilmektedir (1, 4, 8, 11). Daha önceki çalışmalarda prognozu etkileyen en önemli iki faktör; tümörün evresi ve boyutu olarak bildirilmiştir (11, 17). Bizim serimizde de IRS grubuna göre hastaların sağ kalımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, IRS grup III hastalarda üç yıllık sağ kalım %0 olarak hesaplandı. IRS grup I hastaların sağ kalımı grup II'deki hastalara göre daha kötü gibi görünse de (%75'e %100)

bu durum hasta sayısının az olması ve üç yıllık sağ kalıma göre değerlendirme yapılması nedeniyle olabilir. Daha önceki çalışmalarda tümör boyutu 5 cm'den büyük olan hastalarda beş yıllık sağ kalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (7, 11). Çalışmamızda hastaların sadece üçünde tümör boyutu ≤ 5 cm olduğu için tümör boyutuna göre sağ kalım karşılaştırılamadı. Almanya, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen çok merkezli çalışmalarda, tümör boyutu yanı sıra tümörün komşu organları tutması da kötü prognostik bir etken olarak bulunmuştur (3, 7, 11). Ayrıca literatürde ekstremitelerde bulunan tümörlerin sağ kalımı gövdedekilere göre daha iyi olarak bildirilmiştir, ancak çalışmamızda bu karşılaştırma da gerçekleştirilemedi (2). Bunun yanı sıra, Stanelle ve arkadaşları üst ekstremitte tümörlerinin sağ kalımının alt ekstremitte kökenli tümörlere göre daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Çocuk çağı SS serilerinde, hastaların ancak %46 – 54'ünde tanı anında tümör boyutunun >5 cm olduğu bildirilmiştir (4, 12). Çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğunun (%80) tanı anında tümör boyutunu >5 cm idi, bu durum ülkemizde çocukluk çağında SS tanısı konulmasında güçlük yaşandığını gösteriyor olabilir. Ayrıca hastaların %80'inde tümör boyutunun >5 cm olması ve iki hastada tümörün tam çıkarılamamasına rağmen üç yıllık sağ kalımın %73 olması başarılı bir sonuç kabul edilebilir.

Sonuç olarak çocukluk çağında SS yeterli cerrahi yapılamadığında prognozu oldukça kötü bir tümördür, remisyon sağlanan hastalarda milimetrik akciğer nodülleri akciğer metastazı açısından dikkatli izlenmelidir. Ülkemizde yapılacak çok merkezli çalışmalarla çocukluk çağı SS hakkında ülkemize has genel veriler elde edilebilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Tablo 1:Hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Yaş, cinsiyet	Tümör yeri	Tümör boyut (cm)	IRS grup	Radyoterapi, doz (Gy)	İlk kemoterapi, kür sayısı	Rölaps, progresyon, kemoterapi	İzlem süresi (ay)	Son durum
1	14, E	Sağ diz	2,3	1	Var, 63	VAIA, 14	Yok	31	Remisyonda
2	16, E	Sağ ayak bileği	4	2	Var, 66	VAIA, 4	Yok	17	Remisyonda
3	17, K	Sol uyluk	11,2	2	Var, 62	VAIA, 14	Yok	18	Remisyonda
4	14,5, K	Sağ uyluk	8,1	2	Var, 66	VAIA, 14	Yok	64	Remisyonda
5	16, K	Sağ uyluk	11	2	Var, 66	Ifosfamid + adriamisin, 6	Yok	5	Remisyonda
6	14, E	Sol uyluk	8	2	Var, 21,6	VAIA, 13	Rölaps; irinotekan + temazolamid x 3 kür, progresyonda pazopanib	28	Parsiyel remisyon
7	14,5, K	Sağ dirsek	7,5	2	Var, 72	VAIA, 14	Rölaps; ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi	45	Eksitus
8	13,5, K	Sağ uyluk	18	3	Var, 64	EVAIA, 9	Progresyon, ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi.	10	Eksitus
9	16, E	Sol ayak bileği	3	1	Yok (ampute)	VACA, 12	Rölaps; ICE x 10 kür, ikinci rölapsta tedavi yok	29	Eksitus
10	15, E	Sağ uyluk	10	1	Yok (ampute)	EVAIA, 12	Yok	67	Remisyonda
11	13, E	Toraks	14	3	Var, 45	VAIA, 6	Progresyon; ICE x 6 kür, ikinci progresyonda pazopanib başlandı	12	Eksitus
12	17, E	Sağ uyluk	6	2	Var, 65	VAIA, 14	Rölaps, ikinci basamak tedaviyi kabul etmedi.	85	Eksitus
13	14, K	Sol diz	9	2	Var, 59	VAIA, 5	Progresyon, ICE x 3 kür	10	Remisyonda
14	16,5, E	Sağ diz	8	1	Var, 55,8	VAIA, 14	Yok	23	Remisyonda
15	13, E	Sol, uyluk	8	1	Var, 60	VAIA, 14	Yok	65	Remisyonda

E; erkek, K; kız, VAIA; vinkristin, aktinomisin d, ifosfamid, adriamisin, EVAIA; etopozid, vinkristin, aktinomisin d, ifosfamid, adriamisin, VACA; vinkristin, aktinomisin d, siklofosfamid, adriamisin, ICE; ifosfamid, karboplatin, etopozid

REFERANSLAR

1. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(4):257-62
2. Speth BM, Krieg AH, Kaelin A, Exner GU, Guillou L, von Hochstetter A, et al. Synovial sarcoma in patients under 20 years of age: a multicenter study with a minimum follow-up of 10 years. *J Child Orthop* 2011;5(5):335-42
3. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, Mattke A, Pappo A, Cain A, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1602-11
4. Brennan B, Stevens M, Kelsey A, Stiller CA. Synovial sarcoma in childhood and adolescence: a retrospective series of 77 patients registered by the Children's Cancer and Leukaemia Group between 1991 and 2006. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):85-90
5. Orbach D, McDowell H, Rey A, Bouvet N, Kelsey A, Stevens MC. Sparing strategy does not compromise prognosis in pediatric localized synovial sarcoma: experience of the International Society of Pediatric Oncology, Malignant Mesenchymal Tumors (SIOP-MMT) Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1130-6
6. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, Perot G, Pierron G, Delattre O, et al. Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric and adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol* 2013;31(5):608-15
7. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, Schuck A, Mattke AC, Casanova M, et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(1):11-7
8. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol* 2015;26(3):567-72
9. Tacyildiz N, Ozyörük D, Yavuz G, Unal EC, Dinçaslan H, Tanyıldız GO, et al. Rare childhood tumors in Turkish pediatric oncology center. *Indian J Med Pediatr Oncol* 2013; 34(4):264-9
10. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61(2):209-20
11. Stanelle EJ, Christison-Lagay ER, Healey JH, Singer S, Meyers PA, La Quaglia MP. Pediatric and adolescent synovial sarcoma: multivariate analysis of prognostic factors and survival outcomes. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):73-9
12. Soole F, Maupain C, Defachelles AS, Taque S, Minard-Colin V, Bergeron C, et al. Synovial sarcoma relapses in children and adolescents: prognostic factors, treatment, and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1387-93
13. Gelderblom H, Judson IR, Benson C, Merimsky O, Grignani G, Katz D, et al. Treatment patterns and clinical outcomes with pazopanib in patients with advanced soft tissue sarcomas in a compassionate use setting: results of the SPIRE study. *Acta Oncol* 2017;56(12):1769-75
14. Celik B, Surucu ZP, Yilmaz V, Celik HK. A Case Report of Secondary Simultaneous Bilateral Pneumothorax Due to Pazopanib Treatment. *Turk Thorac J* 2018;19(1):49-51. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.030118.
15. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(12):1944-51
16. Ferrari A, De Salvo GL, Oberlin O, Casanova M, De Paoli A, Rey A, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: a critical reappraisal of staging investigations in relation to the rate of metastatic involvement at diagnosis. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1370-5
17. Ferrari A, Casanova M. New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5(2):307-18

The efficacy of the fecal occult blood test in colorectal cancer screening and evaluation with the literature: Two-year follow-up results of Rize province

Kolorektal kanser taramada uygulanan gaytada gizli kan testinin etkinliği ve literatür eşliğinde değerlendirilmesi: Rize ili iki yıllık değerlendirme

Gökhan Demiral¹, Muhammet Kadri Çolakoglu, Remzi Adnan Akdoğan, Ahmet Pergel

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Rize.

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:27.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.59389

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kolorektal kanser (KRK)' in erken evrede tespiti mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetlerini de düşürmektedir. Tarama programları ile prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptamak mümkündür. Bu çalışmada Rize ili Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezince KRK tarama programına alınan ve gaitada gizli kan testi (GGKT) pozitif saptanarak merkezimize yönlendirilen hastaların kolonoskopi bulguları ve klinikopatolojik verileri incelenerek tarama programının etkinliği değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: GGKT sonucu pozitif saptanan 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Çalışma kapsamında hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile endoskopide saptanan bulgular, anal fizik muayene bulgusu, histopatolojik sonuçlar, GGKT pozitiflik oranı, polip + kanser saptanma oranı ve kanser saptanma oranları tespit edildi.

BULGULAR: Çalışmada hastaların 74' ü (% 51.4) erkek, 70' i (% 48.6) kadın ve yaş ortalaması 60.1 (min 50-max 70) idi. Toplamda 109 hastada (% 75.7) kolonoskopik bulgular normal idi. 31 hastada (% 21.5) GGKT pozitifliğinin sebebi hemoroid/anal fissür idi. Kolonoskopisi pozitif olanlardan 21 hastada (% 14.6) polip, 7 hastada (% 4.9) kolon divertikülü, 5 hastada (% 3.5) nonspesifik inflamasyon ve 2 hastada (% 1.4) makroskopik tümör saptandı. GGKT pozitiflik oranı % 1.2 (n: 144), polip + kanser saptanma oranı % 0.19 (n: 23) ve kanser saptanma oranı % 0.017 (n: 2) idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İmmünokimyasal testler modern toplum tarama programında KRK için tercih edilen seçenektir. Çalışmamızda katılımcı sayısı, test pozitifliği ve malignite tespit oranları oldukça düşük saptanmıştır. Toplumun GGKT gerekliliği konusunda bilinçlendirilerek teşvik edilmesi ve GGKT' lerin doğru uygulanması tarama programlarının başarıya ulaşmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gaytada gizli kan testi, kolorektal kanser, kolonoskopi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Early detection of colorectal cancer (CRC) reduces mortality and morbidity, and reduces treatment costs. It is possible to detect precancerous lesion or early stage tumor with screening programs. In this study, the efficacy of the screening program was evaluated by examining colonoscopy findings and clinicopathological data of the patients who were taken to CRC screening program by Rize province Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center and who were referred to our clinic with positive fecal occult blood test (FOBT) result.

MATERIAL and METHODS: A total of 144 patients with positive FOBT (Wondfo One Step Fecal Occult Blood Test, Biotech Co.Ltd., Guangzhou, China) results were included in the study. Data were retrospectively reviewed from patient files. Demographic data of age and gender, endoscopic findings, anal physical examination findings, histopathological results, FOBT positivity rate, polyp + cancer detection rate and cancer detection rates were evaluated.

RESULTS: In this study, 74 of the patients (51.4%) were male and 70 (48.6%) were female and the mean age was 60.1 (min 50-max 70). In 109 patients (75.7%) colonoscopic findings were normal. Hemorrhoid / anal fissure was the cause of FOBT positivity in 31 patients (21.5 %). Colonoscopy positive patients were as follows; polyp in 21 patients (14.6 %), colonic diverticulum in 7 patients (4.9 %), nonspecific inflammation in 5 patients (3.5 %) and macroscopic tumor in 2 patients (1.4 %). FOBT positivity rate was 1.2 % (n: 144), polyp + cancer detection rate was 0.19% (n: 23) and cancer detection rate was 0.017% (n: 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Immunochemical tests are the preferred choice for CRC in modern screening program. In our study; the rates of participants, test positivity and malignancy were found to be quite low. Promoting and encouraging public awareness of the need for FOBT and the correct implementation of FOBTs will contribute to the success of screening programs.

Keywords: Fecal occult blood test, colorectal cancer, colonoscopy.

GİRİŞ

Kanser ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanser (KRK)' ler ise tüm dünyada sıralamada üçüncü en sık kanserlerdir (1,2). Ülkemiz Birleşik Veri Tabanı İstatistiklerine bakıldığında 2015 yılında KRK sıklığı erkeklerde % 23.1 ve kadınlarda % 14.4' dür (3). Çevresel ve genetik faktörler KRK' nin gelişme olasılığını artırmaktadır (4). En yüksek risk artışı her ne kadar genetik temelli olsa da, KRK' lerin çoğunluğunu sporadik vakalar oluşturmaktadır (5). Ailesel Adenomatosis Poliposis Koli ve Herediter Non-poliposis Kolorektal Kanser ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar toplam KRK vakalarının % 5' ten azını oluşturur (6). KRK' de erken tanı, yüksek sağ kalım oranları ile ilişkili olup yapılan çalışmalar tarama ve izlemin mortaliteyi azalttığını göstermektedir (7,8). KRK' nin erken evrede teşhisi mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetlerini de düşüreceğinden asemptomatik evrede tanı imkanı sunan KRK tarama programları birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de uygulanmaktadır (9). Tarama programları ile prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Ülkemizde KRK tarama programı kapsamında İl Sağlık Müdürlüklerine bağlı Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezince (KETEM) 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlara 2 yılda bir gaitada gizli kan testi (GGKT) ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmaktadır (9).

Bu çalışmada Rize ili KETEM birimi tarafından KRK tarama programına alınan ve GGKT pozitif saptanarak merkezimize yönlendirilen hastaların kolonoskopi bulguları ve klinikopatolojik verileri incelenerek tarama programının etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

KRK tarama programı kapsamında Rize İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı KETEM birimince 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında hedef nüfus olarak belirlenen 50-70 yaş aralığında ki 73900 kişiden taramaya katılımı sağlanan 12023' üne GGKT

uygulandı. Test sonucu pozitif saptanarak ilin tek referans merkezi olan hastenemize kolonoskopi amaçlı gönderilen 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Başka hastanelerden veya kliniklerden tarama amacıyla veya GGKT pozitifliğiyle yönlendirilen hastalar bu çalışmada değerlendirilmedi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Eşlik eden dispeptik yakınmaları olan hastalara eş zamanlı gastroskopi uygulandı.

GGKT, verilen eğitim sonrası ücretsiz dağıtılan kit (*Wondfo One Step Fecal Occult Blood Test, Biotech Co.Ltd., Guangzhou, China*) ile kişi tarafından uygulandı ve testin verildiği merkeze 3 gün içerisinde geri getirilmesi sağlandı. Geri getirilmeyen kitler ile ilgili bir işlem yapılmadı ve çalışmaya alınmadı. Kasetlerin geri getirilme işlemini aile sağlığı merkezlerinde ilgili aile hekimleri, toplum sağlığı merkezlerinde ise sorumlu hekimler takip etti. GGKT' nin değerlendirilme işlemi kitleri dağıtan merkezlerdeki Sağlık Müdürlüğünce eğitilmiş sağlık personelleri tarafından yapıldı ve pozitif sonuç saptananlar hem sonuç hem de bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilerek gerekli yönlendirmeler yapıldı.

Çalışma için etik kurul onayı alındı. Endoskopik işlemler; gerekliliği ve nasıl yapılacağı konusunda bilgilendirme sonrası tüm hastalardan ayrıntılı onam alınarak uygun barsak temizliğini takiben yapıldı. Tüm hastalara işlem sırasında sedasyon uygulandı. Endoskopik işlemler Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji uzmanları tarafından yapıldı. Gastroskopi işlemi; gerek duyulan tüm hastalarda duodenum 2. Kıta ve Oddi sfinkteri görülecek biçimde; kolonoskopi işlemi ise tüm hastalarda anüsten çekum tabanına kadar tüm kolorektal bölge incelenecek biçimde uygulandı. Endoskopi esnasında tespit edilen kitlelerden biyopsi alınarak patolojik incelemeye gönderildi. Barsak temizliği yetersiz olan 8 hastada işlem tekrarlandı.

Çalışma kapsamında hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile geçirilmiş gastrointestinal sistem malignite öyküsü, endoskopide saptanan bulgular, anal fizik muayene bulgusu, biyopsi yapılan hastaların

histopatoloji sonuçları ile operasyon gereken hastalara uygulanan cerrahi işlem sonuçları tanımlayıcı istatistik verilerle dönüştürüldü. Ayrıca GGKT pozitiflik oranı, polip + kanser saptanma oranı ve kanser saptanma oranları tespit edildi.

BULGULAR

2016 yılında tarama hedef nüfusu 36645 olup 60031 hastaya; 2017 yılında ise hedef nüfus 37255 olup 5992 hastaya GGKT uygulandı. Çalışmada GGKT pozitif saptanan hastaların 74' ü (% 51.4) erkek, 70' i (% 48.6) kadın ve yaş ortalaması 60.1 (min 50-max 70) idi. Toplamda 109 hastada (% 75.7) kolonoskopik bulgular normal idi. 31 hastada (% 21.5) GGKT pozitifliğinin sebebi hemoroid/anal fissür idi. Kolonoskopisi pozitif olanlardan 21 hastada (% 14.6) polip, 7 hastada (% 4.9) divertikül, 5 hastada (% 3.5) nonspesifik inflamasyon ve 2 hastada (% 1.4) makroskopik tümör saptandı. Toplamda 21 hastada 27 polip saptanmış olup; hiperplastik polip 16, tübüler adenom 7 ve tübülövilöz adenom 4 şeklinde idi. Tübülövilöz adenom saptanan hastalardan birinde intramukozal karsinom odakları içeren yüksek dereceli displazi mevcut idi. Diğer bir tübülövilöz adenomlu hastada şiddetli displazi ve tübüler adenomlu bir hastada da düşük derece displazi saptandı. GGKT pozitiflik oranı % 1.2 (n:144), polip + kanser saptanma oranı % 0.19 (n:23) ve kanser saptanma oranı % 0.017 (n:2) idi.

Poliplerin tümüne polipektomi uygulandı ve sonrasında ek işleme gerek duyulmadı. Makroskopik tümör saptanan 2 hastada biyopsi sonucu adenokarsinom gelmiş olup kitle sigmoid kolon yerleşimli idi. Bu hastalarda açık yöntemle anterior rezeksiyon – uç uca anastomoz işlemi uygulandı. Eş zamanlı gastroskopi yapılan hasta sayısı 39 (% 27) idi. Bunlar arasında 19 hastada *Helicobacter pylori* pozitifliği, 18 hastada gastrit veya pangastrit, 2 hastada gastrik ülser ve 2 hastada özofajit tespit edildi. Gastroskopiye malign bulgu gözlenmedi. Hastaların hiçbirinin özgeçmişinde gastrointestinal sistem malignitesi öyküsü yok idi (Tablo 1-2).

TARTIŞMA

KRK dünya genelinde erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise en sık ikinci kanser

türüdür. Yaklaşık % 55' i gelişmiş ülkelerde görülür (10). Pek çok ülkede yaşam boyu KRK gelişme riski % 5 civarında olup bu kişilerin yaklaşık % 45' i tedaviye rağmen hayatlarını kaybetmektedir (11). Tedavi yöntemlerinde son on yılda yaşanan gelişmeler ile ilerlemiş ve metastatik hastalığın seyrinde ve sağ kalımda iyileşmeler olmuştur. Bu gelişmelere önemli ölçüde artan tedavi maliyetleri de eşlik etmiştir. KRK erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmı ileri evrede saptanmaktadır (12,13). Oysa erken teşhis ile mortalite ve morbidite azalmasının yanı sıra tedavi maliyetleri de düşecektir. Pilot çalışmalar çeşitli tarama programları ile bu maliyetlerin azaldığını göstermiştir (14). Çoğu KRK öncü lezyon olan bir adenomdan gelişir. Erken adenomun invaziv kansere doğru ilerlemesi yıllar almaktadır (15). Yüksek insidans, uzun preklinik faz, tespit ve tedavi edilebilen bir öncü lezyon varlığı, yüksek tedavi maliyeti ve hastalık evresi ile ilişkili mortalite nedeniyle KRK; tarama programlarının planlanması için oldukça uygundur (16). KRK' yi erken evrede teşhis etmenin yolu asemptomatik dönemde tarama programları ile hastalığı yakalamaktır. Bu sayede hem kansere bağlı morbidite/mortalitenin hem de sağlık harcamalarının önemli oranda azalacağı düşüncesi, KRK taramasını öneren ve uluslararası kılavuzların temelini oluşturan randomize kontrollü çalışmalar ile de desteklenmiştir (17). Bu önerilere rağmen, KRK tarama uygulaması şu anda hedef nüfusun sadece küçük bir kısmına yapılabilmektedir. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılmaktadır.

Tarama programı kapsamında yılda bir yapılan GGKT uygulamasının KRK' ye bağlı ölümleri % 14-16, % 22 yaşam boyu bir kez yapılan fleksible sigmoidoskopinin ise % 27 oranında azalttığı gösterilmiştir (16,18,19) (Tablo 3). Tarama kolonoskopisi yapılanlarda ise genel nüfus ile karşılaştırıldığında % 65 daha düşük KRK mortalitesi ve % 67 daha düşük insidans saptanmıştır (20). Yine başka güncel vaka kontrol çalışmalarında KRK mortalitesinde % 31 (21) ve ileri evre neoplazi saptama oranlarında % 48 azalma bulunmuştur (22). Bu oranlar, tarama programlarının etkinliğini göstermektedir. Bu çalışmalarda

saptanan oranlar rektum ve sol kolon tümörleri ile sınırlı sağ kolon tümörlerinde benzer sonuçlar bulunamamıştır. Kolonoskopinin primer tarama testi olarak etkisini değerlendirmek amacıyla yapılacak geniş çaplı randomize kontrollü bir çalışma bu konuda daha net sonuçlar sunabilecektir (23).

GGKT taramasında en iyi yaş aralığına ilişkin net bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı yazarlar 45-80 arasındaki farklı yaş aralıklarında GGKT ile mortalite azalmasının benzer olduğunu ileri sürmektedir (23). Ulusal tarama programlarında yaş aralığı; KRK insidansının, mortalitenin ve hayat beklentisinin yüksek olduğu 60 - 64 yaş arasını mutlaka kapsamalıdır. Buradan hareketle, riskler ve faydalar gözetilerek daha genç ve daha yaşlı bireyleri içerecek şekilde yaş aralığı genişletilebilir (23). Ülkemizde KRK taramasında önerilen yaklaşım, 50-70 yaş arası tüm hastalarda iki yılda bir GGK testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasıdır. Tarama sonlandırma yaş sınırı ise ülkemizde 70 olarak kabul edilirken, ABD’ de ve Avrupa’ da birçok ülkede 75 olarak kabul edilmektedir (23,24). Çalışmamız da yaş ortalaması 60.1 idi.

GGKT uygulaması genel olarak guaiac (GGKTgb) yada immunokimyasal bazlı test (GGKTib)’ ler ile yapılır. GGKTgb herhangi bir kanın varlığını analiz ederken, GGKTib’ ler sadece insan hemoglobinine özgüdür. GGKTgb’ lerin immunokimyasal testlere kıyasla analitik özellikleri ve duyarlılığı zayıftır. Ancak maliyeti ucuz olup, kit dağıtım ve toplama sürecinde numune dayanıklılığı fazladır ve daha pratiktir. Testlerde ki pozitiflik oranları % 2.4-6.8 arasında değişmektedir. KRK saptamada ki duyarlılık ise % 13-50 arasındadır (Tablo 3). GGKTgb adenomlar ve kanser için zayıf - orta derecede duyarlılığa sahiptir (25). Bu nedenle tarama programlarında GGKTgb’ nin her seferinde iki örneğin bulunduğu üç ardışık uygulama şeklinde yapılması önerilmekte olup tek bir test yeterli değildir (26). Bu durum katılımcı oranını düşürür (27). GGKTgb’ leri arasından daha duyarlı olan HS (Hemokult SENSE) testi önerilmektedir (28). HS’ nin KRK’ deki duyarlılığı % 64-80 iken, özgüllüğü % 87-90’ dır (29). HS kullanılan 382.463 hastada yapılmış bir çalışmada test pozitiflik oranı % 4.2 bulunmuştur (30). Brenner’ in tek uygulamalı GGKTgb pozitifliği sonrası 20884 hastayı kapsayan çalışmada görülmüştür ki

guaiac bazlı testlerin rutin tarama performansı daha önce bildirilen oranlardan daha düşüktür. Rutin taramada GGKTgb ileri adenomların 9/10’ unu ve KRK’ nin 3/4’ ünü kaçırmaktadır. Haliyle bu sonuçlar taramalarda daha etkin test kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (25).

GGKTib’ ler tek bir örnekle bile adenom ve kanser için daha fazla duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (31). Bu testlerin pozitiflik oranları % 1.1-13 arasında değişmektedir. (Tablo 3). Diğer GGKT’ lerine göre daha pahalıdır ancak insan hemoglobinine özgül olduğundan diyet kısıtlaması gerektirmez. KRK saptamada ki duyarlılığı % 79 seviyelerinde olup (Tablo 3) yanlış pozitiflik oranı az olduğundan daha az kolonoskopi gerektirir. Dolayısıyla maliyet etkinliğinde diğerlerinin önüne geçmektedir ve toplum taraması için en uygun test seçeneği olarak kabul görmektedir. GGKTib’ ler 1992 yılından beri Japonya’da toplum taramada kullanılmaktadır (32). Analitik üstünlükleri yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (31). Çalışmada kullanılan testlerin tümü immünokimyasal bazlı test idi.

Van Rossum ve ark.’ nın 20623 kişinin davet edildiği çalışmasında toplamda 4836 GGKTgb ve 6157 GGKTib uygulanmış ve test pozitiflik oranı sırasıyla % 2.4 (n:117) ve % 5.5 (n:339) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada polip + kanser saptama oranları % 0.8 (n:80) ve % 2.1 (n:218); sadece kanser saptama oranları ise % 0.1 (n:11) ve % 0.2 (n:24) bulunmuş olup GGKTib’ nin gerek polip gerekse de kanser tespiti yönünden daha üstün olduğu bildirilmiştir (31). Bir başka çalışmada Levi ve ark.’ ı 16359 davetliden 2266’ sına GGKTgb, 1224’ üne GGKT ib uygulamış sırasıyla 88 (% 3.9) ve 153 (% 12.7) pozitiflik saptamışlardır. Kanser + ileri adenomatöz polip oranları sırasıyla % 1 (n:22) ve % 2.9 (n:35); sadece kanser saptama oranları % 0.35 (n:8) ve % 0.49 (n:6) olup immünokimyasal bazlı testlerin adenom ve kanser saptamada daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda GGKT pozitiflik oranımız % 1.2 (n:144) olup literatürün alt sınırındadır. 21 hastada polip saptanmış ve polip + kanser saptama oranı % 0.19 (n:23)’ dur. Ayrıca kanser saptama oranı % 0.017 (n:2) ile çok düşük olarak bulunmuştur. Mevcut rakamlar oldukça düşük olup ilk planda GGKT’ nin her ne kadar nasıl

kullanılacağı anlatılmış olsada bireyler tarafından yanlış uygulandığını düşündürmektedir. Kaynakların etkin ve verimli kullanılmasını sağlamak adına bu hususun üzerinde durulup eğitimlerin gerekirse video yöntem gibi metodlar ile zenginleştirilmesi ile testlerin doğru şekilde uygulanması sağlanmalıdır. Diğer yandan mevcut çalışmanın devamı sağlanarak GGKT ve kolonoskopi yapılan olgu sayısının artması ile kanser saptama oranları arasında ki ilişki takip edilmelidir.

Çalışmamızda GGK pozitifliği yapabilen malignite dışı sebepler 31 hastada (% 21.5) hemoroid ve anal fissür; 7 hastada kolonik divertikül ve 5 hastada nonspesifik inflamasyon saptanmıştır. Saptanan bu ek hastalıkların oranı GGKT için yalancı pozitiflik sebebi olup testin özgüllüğünü etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda GGKT negatif olan hastaların durumu bilinmediğinden duyarlılık/özgüllük oranı hesaplanamamıştır. Literatürde hastalara eş zamanlı gastroskopi uygulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda semptomları sebebiyle gastroskopi yapılan hastalarda malignite saptanmamış olup endoskopik ve histopatolojik bulgular eşliğinde tedavi edilmişlerdir.

Tarama programlarının tümünde görülen ortak sorunlardan biri davet edilen nüfusun büyük çoğunluğunun iştirak etmemesi ve dağıtılan testlerin dönüşlerinde eksiklikler olmasıdır (25,31). Tarama programının etkin olması daha fazla neoplazinin erken evrede yakalanabilmesi ile mümkün olup bunun için GGKT ve pozitiflik durumunda kolonoskopi yaptırma oranının yükseltilmesi gerekmektedir. Bu amaçla birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda kanserin erken evrede saptanmasının önemi, 50-70 yaş aralığında GGKT gerekliliği ve test pozitifliği durumunda kolonoskopinin faydaları hakkında bilgilendirmeler yapılmalı ve davetler periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda 2016-2017 yılları için hedef nüfus 73900 olup bunun ancak % 16.3 (n:12023)' üne GGKT yapılabilmektedir. KRK tarama programlarında kanser saptama oranı düşüklüğünün kolonoskopi yapılma oranının düşüklüğü ile ilgili olabileceği sebebiyle kolonoskopi yapılma oranının artırılması önerilmektedir (24). GGK pozitifliği sonrası kolonoskopi oranları Avrupa ülkelerinde

göreceli olarak yüksek olup % 66-88 arasında seyretmektedir (24). Bizim çalışmamızda tüm GGKT pozitif hastalara kolonoskopi uygulanmış olup KETEM birimi çalışanlarının bilgilendirmesi sayesinde bunun başarıldığını düşünmekteyiz. Ancak tarama programına dahile edilen katılımcı sayısının artırılması için daha fazla gayret gösterilmesi gerekmektedir.

Etkinlikleri bilimsel çalışmalar ile ispatlanmış GGKT' ler ve endoskopik uygulamaların yanı sıra, bazı yeni teknikler KRK taraması için geliştirilme aşamasındadır. En önemlilerinden bazıları BT kolonografi (Sanal kolonoskopi), gaita veya kanda DNA ve mikroRNA incelemesi ve kapsül endoskopi taramasıdır. KRK insidansı ve mortalitesi üzerine bu yöntemlerin etkileri hakkında güncel kanıt ve standart öneriler henüz bulunmamaktadır (24). BT kolonografi hasta tercihleri açısından kolonoskopiye alternatif gözükmekle birlikte yapılan çalışmalar rutin kullanım için hazır olmadığını göstermektedir. Gaita DNA incelemesinde ise tanısal doğruluğun çok merkezli ve volümlü çalışmalar ile desteklenmesi ayrıca maliyetlerin şimdikinden çok daha az olması gerekmektedir. Diğer yandan kapsül endoskopi entübasyon, insüflasyon, ağrı ve sedasyon olmaksızın kolonoskopiye alternatif olma iddiası taşısa da tanısal doğruluk verileri düşük bildirilmektedir (23,31). Tüm bu teknikler halihazırda tarama için uygun değildir ancak bireysel olarak kullanımları devam etmektedir. İlerleyen yıllarda bu yöntemlerle ilgili yapılan çalışmalar ışığında tarama programlarında farklı yöntemlerin uygulanması mümkün olabilir.

KETEM birimlerince GGKT pozitif saptanan tüm hastaların belirlenmiş tek merkeze yönlendirilmiş olması ve sürecin etkin takibi bu çalışmanın güçlü yanını oluşturmuştur. Hastaların tümüne kolonoskopi yapıldığından tarama programı kapsamında neoplazi tespit oranları tam olarak saptanabilmektedir. Ayrıca neoplazi dışında tespit edilen bulgular ve klinisyenin gerek duyarak gastroskopi uyguladığı hastaların verileri de değerlendirilmiştir.

İle ait verilerin düzenli olarak takip edilebildiği 2016 ve 2017 yıllarını kapsayan bu çalışmanın devam ettirilerek takip eden yıllarda katılımcı sayısının artırılması sayesinde ilimizin KRK oranları hakkında faydalı bilgiler sağlanacağını düşünmekteyiz.

Diğer yandan çalışma sayesinde elde ettiğimiz literatüre kıyasla oldukça az oranda saptanan GGKT pozitifliğinin hatalı test uygulamasına bağlı olabileceğini düşündüğümüzden konuyla ilgili yapılacak eğitim faaliyetlerinin sonraki süreçte test sonuçları ve KRK saptama oranlarında artış ile neticeleneceğini ön görmektedir.

Bununla birlikte tarama programlarının etkinliğini ortaya koyan belirteç erken evre kanser veya adenomatöz polip saptama oranı olduğundan; çalışmamızda ki katılımcı sayısının azlığı daha fazla sayıda bireye ulaşma gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu sayede ileriki yıllarda tarama etkinliği konusunda daha farklı ve literatür oranlarına yakın verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Bir KRK tarama programının uygulanması stratejik kararların ele alınmasını gerektirir. Tarama yönteminin seçilmesi bu kararların temel ögesi olup immünokimyasal testler modern toplum tarama programında KRK için tercih edilen seçenek haline gelmiştir. Çalışmamızda da oldukça düşük oranda tespit etmiş olduğumuz katılımcı sayısının artırılabilmesi için toplumun GGKT gerekliliği konusunda bilinçlendirilerek teşvik edilmesi gerekmektedir. Ayrıca katılımcıların GGKT uygulama hususunda görsel öğeler kullanılarak bilgilendirilmesi test pozitifliğini ve malignite tespit oranlarını artırarak gerekli tüm bireylere kolonoskopi yapılmasına olanak sağlayacak bu da kaynakların etkin ve verimli kullanımı ile tarama programlarının başarıya ulaşmasına katkı sağlayacaktır.

Tablo 1: Hastaların yaş, cinsiyet, hedef/taranan nüfus, gastroskopi yapılma durumu ve hemoroid/anal fissür saptanma durumunu gösteren demografik veriler.

Demografik veriler	
Cinsiyet	74 E / 70 K
Ortalama yaş (yıl)	60.1 (min 50-max 70)
Hedef nüfus / Taranan nüfus	2016 2017
	36645 / 6031 37255 / 5992
Toplam	73900 / 12023 (% 16.3)
GGKT pozitiflik oranı (%)	1.2 (144/12023)
Polip + Kanser saptanma oranı (%)	0.19 (23/12023)
Kanser saptanma oranı (%)	0.017 (2/12023)
GGKT pozitif hastalar arasında eş zamanlı gastroskopi yapılan hasta sayısı	39 (% 27); H. pylori (+) 19 hasta Gastrit, pangastrit 18 hasta Gastrik ülser 2 hasta Özofajit 2 hasta

GGKT pozitif hastalardan fizik muayenede hemoroid / anal fissür saptanan hasta sayısı	31 (% 21.5)

(GGKT: Gaytada gizli kan testi)

Tablo 2: Hastalara ait kolonoskopik bulgular.

Kolonoskopik bulgular	
Polip	21 (% 14.6) hastada toplam 27 polip; Hiperplastik polip: 16 Tübüler adenom: 7 Tübülovillöz adenom: 4
Kolonik divertikül	7 (% 4.9)
Nonspesifik inflamasyon	5 (% 3.5)
Makroskopik tümör	2 (% 1.4) (Sigmoid kolon adenokarsinom)
Normal kolonoskopi	109 (% 75.7)

Tablo 3: GGKTgb ve GGKTib için test pozitiflik, KRK duyarlılık ve KRK mortalitede azalma oranları.

	GGKTgb	GGKTib	Kolonoskopi
Test pozitiflik oranı (%)	2.4-6.8 *(16)	1.1-13 *(16)	-
KRK saptamada duyarlılık (%)	13-50 *(16)	79 *(16)	92-99 *(16)
KRK mortalitede azalma (%)	14-16 *(18)	22 *(16)	65-68 *(19,20)

(GGKTgb: gaita bazlı gaytada gizli kan testi, GGKTib: immünokimyasal bazlı gaytada gizli kan testi, KRK: Kolorektal kanser, *: Referans numarası)

REFERANSLAR

1. Cancer Fact sheet February 2018. World Health Organization. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Erişim Tarihi: 05.06.2018.
2. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>.
3. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/TurkiyeKanserIstatistikleri2015.pdf>.
4. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 38: 2029-43.
5. Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108: 433-42.
6. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995; 46: 371-9.
7. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-70.
8. Dolar E. Editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-8.
9. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/kolorektal.pdf>.
10. GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
12. Çakmur H, Anuk T, Önder T, Güven H, Köksal N. Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri. *Türk J Colorectal Dis* 2015; 25: 21-7.
13. Özkan ÖF, Kaya Ü, Güner A, Cevizci S, Özkul F, Sezer C, Reis E. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pam Tıp Derg* 2012; 5: 132-5.
14. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1412–22.
15. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011; 31:530–9.
16. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637-49.
17. Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015; 64:121–32.
18. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1541–9.
19. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315: 2564-75.
20. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 770-5.
21. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1-8.
22. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 89-95.
23. Kolorektal Kanser Taraması ve Teşhisinde Avrupa Birliği Kalite Rehberi, Editorler: N. Segnan, J. Patnick, L. von Karsa, Çeviri Editörleri: Keskinçiliç B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Hacıkamiloğlu E, Boztaş G, Turan H, Karaca M. 1. Baskı, Ankara, Ozyurt Matbaacılık, 2014.
24. Mayir B, Ensari CB, Durhan A, Çöpelci Y. Kolorektal Kanser Tarama Amaçlı Yapılan Gaytada Gizli Kan Testi Pozitif Saptanan Hastalarda Kolonoskopi Bulguları. *Türk J Colorectal Dis* 2018; 28: 27-30.
25. Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B, et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 427–35.
26. Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142: 479.
27. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005; 142: 86-94.
28. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-37.
29. Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638-58.
30. Kershenbaum A, Flugelman A, Lejbkowitz F, Arad H, Rennert G. Excellent performance of Hemoccult Senta in organised colorectal cancer screening. *Eur J Cancer* 2013; 49: 923-30.
31. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135: 82–90.
32. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; 13: 6–7.
33. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2415-24.

A Single Center Experience of Parathyroid Carcinoma Which Is Less Common Among Parathyroid Tumors

Paratiroid Tümörleri İçerisinde Az Karşılaşılan Paratiroid Karsinomu Tek Merkez Deneyimi

Ahmet Erdoğan¹, Erdiñ Çetinkaya², Kübra Erdoğan³, Samet Şahin⁴, Enes Malik Üçkan², Murat Bulut Özkan⁵, Hikmet Pehlevan², Barış Saylam², Mesut Tez²

¹Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

³Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Kahramanmaraş

⁴Ankara Polatlı Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

⁵Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum

Dergiye Ulaşma Tarihi:08.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:20.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.94809

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Paratiroid tümörleri; Paratiroid adenomu, atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu şeklinde üç gruba ayrılarak sınıflandırılabilir. Paratiroid karsinomu bunlar içerisinde en az görülenidir. Paratiroid karsinomu, tüm kanserlerin yaklaşık %0,005'ini, primer hiperparatiroidi vakalarının ise yaklaşık %1'ini oluşturur. Biz de bu çalışmada, çok sık rastlanmayan paratiroid karsinomu ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde 2008-2015 yılları arasında paratiroid adenomu ön tanısı ile opere edilen 375 hasta içerisinde patoloji sonucu paratiroid karsinomu ve karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan 12 hasta retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların 5'i(%41,6) erkek, 7'si(%58,4) kadın olarak izlendi. Yaş ortalaması 54,5 (±8,40) yaş aralığı 41 ile 68 arasındaydı. Preoperatif kalsiyum değeri ortalama 12,3(±1,33) mg/dL ve 10,9 ile 15,3 arasındaydı. Patoloji sonucu; 4 hastanın paratiroid karsinomu, 4 hastanın paratiroid neoplazmi, 3 hastanın malign potansiyeli belirlenemeyen paratiroid neoplazmi, 1 hastanın malignite ekarte edilemedi, şeklinde idi. Hastaların ortalama takip süresi 61,8 ay (±17,05) ve 35 ile 96 ay arasında idi. 1 hasta kemoterapi aldı ve aynı hasta takiplerinde 55. ayda exitus oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Preoperatif olarak şiddetli hiperkalsemi semptomu olanlarda, kalsiyum değerleri 14mg/dL'den yüksek olanlarda, parathormon seviyesinin anlamlı biçimde yüksek olduğunda ve paratiroid bezinin palpe edildiği durumlarda paratiroid karsinomlarından şüphelenilir. Paratiroid karsinomu tedavisinde boyun eksplorasyonu, tümörün un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması gerekir. Patoloji sonuçları malignite açısından şüpheli ise yakın takip edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, Paratiroid Karsinomu, Parathormon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parathyroid tumors can be divided into three groups: parathyroid adenoma, atypical parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma. Parathyroid carcinoma is the less common one among these. Parathyroid carcinomas account for approximately 0,005% of all cancers and 1% of primary hyperparathyroidism cases. In this study, we wanted to share our experience of parathyroid carcinoma which is not common.

MATERIAL and METHODS: Of 375 patients who were operated with pre-diagnosis of parathyroid adenoma in Ankara Numune Training and Research Hospital Department of General Surgery between 2008 and 2015; 12 patients whose pathology result could not clearly identify a parathyroid carcinoma and could differentiate a carcinoma from an adenoma were examined retrospectively.

RESULTS: Of the patients; 5 (41,6%) were observed to be male and 7 (58,4%) were observed to be female. Mean age was 54,5 (±8,40) and the age range was between 41 and 68. Mean preoperative calcium value was 12,3(±1,33) mg/dL and the range was between 10,9 and 15,3. The pathology results were as "a parathyroid carcinoma" in 4 patients, "a parathyroid neoplasm" in 4 patients, "a parathyroid neoplasm with undetermined malignant potential" in 3 patients and "malignancy could not be discarded" in 1 patient. Mean follow-up duration of the patients was 61,8 months (±17,05) and the range was between 35 and 96 months. 1 patient received chemotherapy and the same patient died on the month 55 during follow-ups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In those with severe preoperative hypocalcemia symptoms, those with a calcium value higher than 14mg/dL, in cases when parathormone level is significantly higher and in cases when parathyroid gland is palpated, parathyroid carcinomas are suspected. For treatment of a parathyroid carcinoma, neck exploration, en-bloc removal of the tumor and ipsilateral lobectomy of thyroid are required. If pathology results are suspicious in regard to malignancy, and then the patient is closely followed-up.

Keywords: Hypercalcemia, Parathyroid Carcinoma, Parathormone.

GİRİŞ

Paratiroid tümörleri; Paratiroid adenomu, atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu şeklinde üç gruba ayrılarak sınıflandırılabilir. Paratiroid karsinomu bunlar içerisinde en az görülenidir[1]. Paratiroid karsinomu(PK), tüm kanserlerin yaklaşık %0,005'ini, primer hiperparatiroidi vakalarının ise yaklaşık %1'ini oluşturur[2]. Hastalar genelde hiperkalsemi semptom ve bulguları ile başvururlar. Tanı; sıklıkla intraoperatif büyük, sert, çevre dokulara yapışık kitle şeklinde görülmesi ile veya paratiroid adenomu nedeni ile opere edilip postoperatif histopatolojik sonuçlar ile konur. Ameliyat öncesi bakılan kan tetkiklerinde çok yüksek kalsiyum ve parathormon değerleri varlığında paratiroid kanserinden şüphelenilir. Tedavide tümörün yapışık olduğu çevre dokular ile birlikte un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması önerilir[3].

Biz de bu çalışmada, çok sık rastlanmayan paratiroid karsinomu ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde 2008-2015 yılları arasında paratiroid adenomu ön tanısı ile opere edilen 375 hasta içerisinde patoloji sonucu paratiroid karsinomu ve karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan 12 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların 5'i (%41,6) erkek, 7'si (%58,4) kadın olarak izlendi. Yaş ortalaması 54,5 (±8,40) yaş aralığı 41 ile 68 arasındaydı. Preoperatif kalsiyum değeri ortalama 12,3(±1,33) mg/dL ve 10,9 ile 15,3 arasındaydı. Preoperatif parathormon değeri

ortalama 108,3 (±91,91) pg/mL ve 16,6 ile 271 arasında idi. Hastaların 7'sinin Ultrasonografi

(USG) görüntülemesinde paratiroid adenomu ile uyumlu görüntü, 1'inin USG'sinde solid noduler lezyon saptandı. 6 hastanın Teknesyum -99m MİBİ kullanılarak yapılan sintigrafisinde paratiroid patolojisi ve hastaların 3'ünün sintigrafi görüntülemesinde paratiroid adenomu ile uyumlu bulgular saptandı. Manyetik Rezonans görüntülemesinde ise 3 hastada paratiroid adenomu ile uyumlu görüntü saptandı. Hastaların 7'sine paratiroidektomi 5'ine ise paratiroidektomi+total tiroidektomi yapılmıştı. Patoloji sonucu; 4 hastanın paratiroid karsinomu, 4 hastanın paratiroid neoplazmi, 3 hastanın malign potansiyeli belirlenemeyen paratiroid neoplazmi, 1 hastanın malignite ekarte edilemedi, şeklinde idi. Paratiroid adenomları arasında kanser görülme oranı %1,06(4/375) idi. Postoperatif kalsiyum değerleri ortalama 8,6(±0,69)mg/dL ve 7,5 ile 10,16 arasında idi. Postoperatif parathormon değeri ortalama 13,25 (±18,93) pg/mL ve 0,2 ile 56,9 arasında idi. Hastaların ortalama takip süresi 61,8 ay(±17,05) ve 35 ile 96 ay arasında idi (Tablo 1). 1 hasta kemoterapi aldı ve aynı hasta takiplerinde 55. ayda exitus oldu. Paratiroid karsinomu olanların yaş ortalaması 57,3(±7,46) yaş aralığı 51 ile 68 arasında idi. Paratiroid karsinomu olan hastaların preoperatif kalsiyum değeri ortalama 13,84(±0,97) mg/dL ve 13,13 ile 15,28 arasında idi. Paratiroid karsinomu olanların preoperatif parathormon değeri 144,66(±91,73) pg/mL 18,6 ile 230 arasında idi.

TARTIŞMA

Paratiroid karsinomu, ilk kez 1904 yılında İsveçli cerrah De Quervain tarafından tarif edilmiştir [4]. Bu tarihten itibaren dünya çapında PK ile ilgili ardarda çalışmalar yayınlanmaya devam etmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri, yapılan ameliyat, patoloji sonuçları ve nüks durumu

	CİNSİYET	YAŞ	PRE-OP CA	POST-OP CA	PRE-OP PTH	POST-OP PTH	USG	SİNTİGRAFİ	MR	OPERASYON	TAKİP SÜRESİ	NÜKS	PATOLOJİ
1	K	60	12,1	8,8	271	8	6X8X13,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ	46 AY	YOK	MALİGNİTE EKARTE EDİLEMEDİ
2	K	49	11,6	9,5	24,9	0,4	15X13X11 MM PARATİROİD ADENOMU?			PARATİROİDEKTOMİ	55 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
3	E	53	11,2	8,9	98,8	33	4,5X8,5X9,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	52 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
4	K	44	11,3	7,5	177,6	39,4	16,5X17,3X21 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	69 AY	YOK	MALİGN POTANSİYELİ BELİRLENEMEYEN PARATİROİD NEOPLAZMI
5	K	41	10,9	8,2	21,6	2,7			PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ	56 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZM
6	E	66	11,1	8,3	19,7	3,1	3,5X4X8,5 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ	64 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZMI
7	K	50	12,5	8,57	91	2		PARATİROİD ADENOMU		PARATİROİDEKTOMİ	79 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZMI
8	K	63	11,4	8,4	16,6	0,2		PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	53 AY	YOK	PARATİROİD NEOPLAZM
9	E	54	13,57	8,2	140	2	14X18X26 MM PARATİROİD ADENOMU?	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİD ADENOMU	PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	96 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU
10	E	51	13,4	8,6	190	56,9	23X20 MM SOLİD NODÜLLER LEZYON	PARATİROİD PATOLOJİSİ		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	35 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU
11	E	56	15,28	10,16	230	2,75	20*17 MM PARATİROİD ADENOMU?			PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	55 AY	VAR	PARATİROİD KARSİNOMU
12	K	68	13,13	8,1	18,63	8,6		PARATİROİD ADENOMU		PARATİROİDEKTOMİ + TOTAL TİROİDEKTOMİ	82 AY	YOK	PARATİROİD KARSİNOMU

PK, paratiroid bezinin az rastlanan kanseridir. Primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık % 1'ini oluşturur[5]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak adenom nedeni ile opere edilen hastaların yaklaşık %1,06' sını PK idi.

PK genelde ellili yaşlarda, ortalama 45 ile 59 yaş arasında, her iki cinsiyette eşit şekilde görülür. Paratiroid adenomları ise kadınlarda erkelerden daha fazla görülür, adenom görülme yaşı, PK görülme yaşından bir dekat daha geçtir [2]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelenlerin 3'ü erkek 1'i kadın idi. Literatür ile uyumsuzluğun, hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. 3 hastamızın yaşı sırası ile literatür ile uyumlu olarak 51, 54 ve 56 idi. 1 hasta literatürden farklı olarak 68 yaşında idi.

Preoperatif şiddetli hiperkalsemi semptomu olanlarda, kalsiyum değerleri 14 mg/dL'den yüksek olanlarda, parathormon seviyesinin anlamlı biçimde yüksek olduğunda ve paratiroid bezinin palpe edildiği durumlarda paratiroid karsinomlarından şüphelenilir [6]. Çalışmamızda, patoloji sonu PK olan hastaların preoperatif kalsiyum değeri ortalama 13,84 mg/dL, preoperatif parathormon değeri ortalama 144,66 pg/mL şeklinde literatür ile uyumlu olarak yüksekti.

PK' larının % 10 az kısmı non-fonksiyoneldir. Kalsiyum ve parathormon değerleri normal sınırlar arasındadır. 1909 yılından beri az sayıda non-fonksiyone PK vakası bildirilmiştir [7]. Çalışmamızdaki hastalarının birinde parathormon değeri 18,6 pg/mL olup normal sınırlarda idi, aynı hastanın kalsiyum değeri 13,13 mg/dL olup, diğer hastalara göre daha düşük olup normal sınırın üzerinde idi.

PK' undan şüphelenilen hastalarda, PK yerini belirlemek için çeşitli görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar; ultrasonografi (USG), Teknesyum -99m MİBİ, kullanılarak yapılan paratiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi (PET) dir. Bunlar içerisinde USG, hem ucuz hem de noninvazif olmasından dolayı en yaygın kullanılanıdır [8]. Ameliyat öncesinde bu görüntüleme yöntemlerinden birisini kullanmak yeterlidir, ancak preoperatif tanı için bu görüntüleme yöntemlerinin kombine kullanımları sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır [9, 10]. Bütün bu görüntüleme

yöntemleri ile ancak karsinom varlığını destekleyen bulgulara ulaşılır, karsinom varlığını kesin tespit etmek mümkün değildir [11]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelen 4 hastadan, üçünün USG si vardı. Bunların ikisi paratiroid adenomu, diğeri ise solid noduler lezyon şeklinde raporlanmıştı. 3 hastanın sintigrafisi mevcuttu. 2 hastanın raporunda USG de olduğu gibi paratiroid adenomu şeklinde, birisinde ise paratiroid patolojisi şeklinde ifade edilmişti. 1 hastanın MR görüntülemesi vardı, bu hastada da paratiroid adenomu şeklinde raporlanmıştı. Patoloji sonucu paratiroid adenom- karsinom ayrımı yapılamayan hastaların görüntülenmesinde de benzer şekilde paratiroid adenomu veya paratiroid patolojisi şeklinde ifade edilmiştir. Çalışmamızda ki tüm hastalarda görüntüleme ile literatürde belirtildiği gibi, ameliyat öncesi karsinom tanısı konulamamıştır. Görüntüleme yöntemleri sadece lezyonun yerini belirlemede yardımcı olmuştur.

Çoğu kanser tanısında kullanılan ince iğne biyopsisinin, PK tanısında yeri yoktur. Çünkü malign-benign ayrımı yapılamadığından ve işlem esnasında tümörün ekilme riskinden dolayı önerilmez [12, 13]. Çalışmamızda ki hiçbir hastaya, literatürde bahsedildiği gibi ince iğne biyopsisi yapılmamıştır.

Paratiroid karsinomu tedavisinde boyun eksplorasyonu, tümörün un-blok çıkarılması ve aynı taraf tiroide lobektomi yapılması gerekir. Rekürren laringeal sinir direk tümör içerisinde değilse korunmalıdır. Profilaktik boyun diseksiyonu önerilmez, lateral lenf nodlarında metastaz tespit edilirse boyun diseksiyonu önerilir [14]. Çalışmamızda patoloji sonucu karsinom gelen 4 hastaya da literatürle uyumlu olarak paratiroidektomi+total tiroidektomi yapıldığı gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde rekürren laringeal sinir tutulumu olmadığı için, sinir hasarı ve buna bağlı ses kısıklığı gelişmedi. Patoloji sonucu karsinom- adenom ayrımı yapılamayan sekiz hastanın sadece birisine paratiroidektomi+ total tiroidektomi, diğerlerine yalnızca paratiroidektomi yapıldığı gözlemlendi.

Paratiroidektomi sonrası patoloji sonuçları malignite açısından şüpheli veya karsinom-adenom ayrımı net yapılamamışsa, hasta normokalsemik ise hasta yakın takip

edilebilir [15]. Çalışmamızda 4 hastanın patoloji sonucu paratiroid karsinomu iken, 8 hastanın patoloji sonucunda karsinom-adenom ayrımı net yapılamamıştır. 8 hastanında literatürde belirtildiği gibi ameliyat sonrası kalsiyum değerleri normal sınırdadır. Hastalar aralıklı takibe alındı. Ortalama 55,5(±10,71) aylık takip süresinde kalsiyum ve parathormon değeri yüksek seyreden olmadı.

Ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitif veya yakınsa, tümör çevre dokulara invaze ise rüptüre olmuşsa adjuvan radyoterapi düşünülebilir. Ayrıca radyoterapi, unrezektable tümörlerde primer tedavi olarak ve kemik metastazı olanlarda palyasyon amaçlı kullanılabilir. Kemoterapi efektif değildir[15, 16]. Çalışmamızdaki hiçbir hastaya radyoterapi verilmemiştir. 1 hasta da nüks gelişmiştir. Bu hastaya kemoterapi verilmiştir. Aynı hasta takibinin 55. ayında exitus olmuştur.

Sonuç olarak, preoperatif kalsiyum değeri ve parathormon değeri çok yüksek seyreden hastalarda paratiroid karsinomundan şüphelenilmelidir. Postoperatif patoloji sonucu karsinom-adenom ayrımı net yapılamayan hastalar ise yakın takibe alınarak aralıklı kontrol edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Karaarslan S, Yurum FN and Kumbaracı BS et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman medical journal*. 2015; 30(6): 421-427
2. Al-Kurd A, Mekel M, and Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surgical oncology*. 2014; 23(2):107-114.
3. Sadler C, Gow KW and Beierle EA et al., Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. *Surgery*. 2014; 156(6):1622-1630.
4. De Quevain F. Malignant aberrant parathyroid. *Dtsch Z Fuer Chir*. 1904; 100:334-352.
5. Dignonnet A, Carlier A and Willemse E et al. Parathyroid carcinoma: a review with three illustrative cases. *Journal of cancer*. 2011; 2:532-537
6. Shruti S and Siraj F. Parathyroid carcinoma: an unusual presentation of a rare neoplasm. *GMS German Medical Science*. DOI:10.3205/000262 Published online 2017.
7. Wang L, Han D and Chen W et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer biology & therapy*. 2015; 16(11):1569-1576.
8. Thompson SD and Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004; 12(2):93-97.
9. Kebebew E, Arıcı C, Duh KY and Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Archives of Surgery*. 2001; 136(8):878-885.
10. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M and Scarsboke AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*. 2010; 65(4):278-287.
11. Solbiati L, Osti V, Cova L and Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *European radiology*. 2001; 11(12):2411-2424.
12. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, Materazzi G and Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *Journal of endocrinological investigation*. 2000; 23(4):255-257.
13. Seehofer D, Steinmüller T and Rayes N et al. Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism: comparison with noninvasive localization procedures and review of the literature. *Archives of Surgery*, 2004; 139(12):1331-1338.
14. Başçeken SI, Genç V, Ersöz S, Sevim Y, Çelik SU and Bayram IK. Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma?. *Clinics*. 2015; 70(4):247-249.
15. Lal G and Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal, in *Schwartz's principles of surgery*. 10th ed. New York (NY): McGraw-Hill. 2014; 1521-1590.
16. Sharretts JM, Kebebew E and Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in oncology*. 2010; 37:580-590.

To Evaluate the Success of re-TUR Operation in Bladder Tumor Patients and to Evaluate the Factors Affecting the Determination of Residual Bladder Tumor

Mesane Tümörlerinde Re-Transüretral Rezeksiyonun Başarısını ve Rezidüel Tümör Saptanmasını Etkileyen Faktörler

Serdar Toksöz¹

¹Hatay Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Hatay, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 31.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.44712

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mesane tümörü hastalarında re-Transüretral rezeksiyon operasyonunun başarısını ve rezidüel mesane tümörü saptamayı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2008 - Temmuz 2018 tarihleri arasında mesane tümörü nedeni ile hastanemiz üroloji kliniğinde multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörleri, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve patoloji örneklerinde kas dokusu tanımlanamaması gibi nedenlerden dolayı 2-6 hafta içinde re-TUR yapılan 94 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: İlk TUR'da T1 evre mesane tümörü, yüksek dereceli ve 30mm'den büyük tümörü olan olgularda re-TUR da rezidüel tümör dokusu saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Re-TUR; ek patoloji bilgisi ile yeni veya doğrulanmış evreleme imkanı sağlar, iyileştirilmiş sonuçlarla tedavi planını değiştirebilir, rezidü tümörleri ortadan kaldırma imkanı sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı kolaylaştırır, değerli prognostik bilgiler ve önemli derecede sağkalım oranı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, re-TUR, rezidüel tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the success of re-TUR operation in bladder tumor patients and to evaluate the factors affecting the determination of residual bladder tumor.

MATERIAL and METHODS: Between January 2008 and July 2018, the cause of bladder tumor was defined as re-TUR within 2-6 weeks due to multiple tumor, high grade tumors, T1 tumors, totally unresectable tumors in the urology clinic of our hospital, 94 patients were evaluated retrospectively.

RESULTS: In cases with T1 stage bladder tumors, high grade tumors larger than 30mm after the first TUR, the rate of detection of residual tumor tissue in re-TUR was statistically significant ($p<0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Re-TUR; provide new or verified staging with additional pathology information, change the treatment plan with improved outcomes, enable the removal of residual tumors, facilitate intravesical care response, provide valuable prognostic information and a significant survival rate.

Keywords: Bladder tumor, re-TUR, residual tumor

GİRİŞ

Mesane tümörü sıklığı gittikçe artan ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Mesane tümörlerinin çoğunluğunu değişici epitel hücreli tümörler oluştururken tanı anında yaklaşık %75'i yüzeysel, %25'i ise invaziv olarak saptanmaktadır. Transüretral rezeksiyon

(TUR); mesane tümöründe teşhis, evreleme ve tedavi için kullanılan temel endoskopik cerrahi prosedürdür. TUR'da, tümör invazyonunun varlığını ve derinliğini ortaya koymak ayrıca görünen yüzeysel ve invaziv tümörleri çıkararak yeterli örnek materyali sağlamak hedeflenmektedir. Yeterli TUR materyalinde tümör dokusu ve tümör tabanında ki detrusör

kas dokusunun bulunması rezeksiyonun başarısının önemli bir göstergesidir (1,2).

Multipl tümör, tümör lokalizasyon uygun olmaması, görülemeyen submukozal tümör olması ve yetersiz cerrah tecrübesi gibi birçok olumsuz faktörden dolayı her hastada, yeterli rezeksiyon ve tümör tabanı örneği almak mümkün olmamaktadır. Bunun bir sonucu olarak, istenen tanı esaslarına her zaman ulaşılamaz. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, Avrupa Üroloji Derneği'nin önerdiği şeklide Re-TUR, ilk TUR' dan 2-6 hafta sonra multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörler, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve tümör örneklerinde kas dokusu tanımlanmadığında gereklidir (3).

Re-TUR; ek patoloji bilgisi ile yeni veya doğrulanmış evreleme imkanı sağlar, iyileştirilmiş sonuçlarla tedavi planını değiştirebilir, rezidüel tümörleri ortadan kaldırma imkanı sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı kolaylaştırır ve değerli prognostik bilgiler sağlar, önemli derecede sağkalım oranı sağlar (4,5).

Re- TUR ile tespit edilen rezidüel tümör oranı %30 ile %77 arasında değişmekte iken düşük evrelendirme oranı ise %20-30 civarında saptanmıştır. Yaş, nüks oranı, tümör sayısı, tümör boyutu ve tümör grade ve evresinin prognostik öneme sahip olduğu çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur (6,7,8).

Biz bu çalışmamızda mesane tümörü hastalarının tedavisinde önemli yer tutan re-TUR operasyonun başarısını ve rezidüel mesane tümörü saptamayı etkileyen prediktif parametreleri değerlendirmeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2008 - Temmuz 2018 tarihleri arasında mesane tümörü nedeni ile hastanemiz üroloji kliniğinde transüretral mesane tümörü rezeksiyonu operasyonu geçiren 489 hastadan multipl tümör, yüksek dereceli tümör, T1 tümörleri, tamamıyla rezeke edilememiş tümörler ve patoloji örneklerinde kas dokusu tanımlanamaması gibi nedenlerden dolayı 2-6 hafta içinde re-TUR yapılan 94 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İlk TUR patoloji sonuçları ve tümör özelliklerini, re-TUR' da elde edilen patoloji sonuçları ile karşılaştırılıp rezidüel tümör varlığı, tümör evre ve grade değişimi, tedavi planında değişikliğe sebep olup olmadığı ve re-TUR' da detrusör kas

örnekleme ve rezidüel tümör oranını etkileyen parametreleri saptamaya çalıştık. Tümörler, TNM sınıflamasına (evre T0, Tx (spesmende kas dokusu yok), Ta, T1 ve T2) göre sınıflandırılmış ve 2004 WHO / ISUP sınıflandırmasına (düşük dereceli ve yüksek dereceli) göre derecelendirilmiştir. Olguların çoğunda, TUR MT hem de re-TUR MT yeterli premedikasyon ile spinal anestezi altında hem uygulandı. Genel anestezi sadece spinal blok için kontrendikasyonları kabul etmeyen veya olmayan bireylerde uygulandı. TUR da Karl Storz marka rezektoskop ve 30 derece optik kullanıldı.

Re-TUR ilk rezeksiyon alanını ve çevresinin skarı ve kenarlarının derin rezeksiyonunu içermektedir. Rezidüel tümör, re-TUR spesmeninde tümör saptanması olarak kabul edildi. Rastgele mesane veya üretral biyopsiler rutin olarak alınmadı.

İstatistik

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) yazılımı kullanılarak yapıldı. TURMT ve re-TURMT arasındaki farklar, sürekli değişkenler için Student t testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizde belirlenen olası faktörlerde rezidüel tümör saptanması ve evre ilerlemesi için bağımsız prediktif değerleri belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizlerde, iki taraflı bir p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizde Re-TUR'da tümör saptanmasında cinsiyet, evre, tümör boyutu ve TNM sınıflamasının bağımsız etkileri değerlendirildi.

SONUÇLAR

Kliniğimizde 2008-2018 yılları arasında re-TUR yapılan 94 (79 erkek, 15 kadın) hastanın yaş ortalaması 65 (33-89) idi. İlk TUR sonrası WHO / ISUP sınıflandırmasına göre 45 hasta düşük dereceli, 49 hasta ise yüksek dereceli mesane tümörü olarak bildirildi. Hastaların TNM evreleri ise Ta (yüksek dereceli): 16, Tx (spesmende kas dokusu yok): 36 ve T1: 42 olgu şeklindeydi. Tümör boyutları sırasıyla <10mm: 21, 10-30mm: 26, >30 mm: 47 olarak tespit edildi (tablo 1).

Tablo 1: İlk TUR sonrası hasta bilgileri ve patoloji verileri

Parametreler	N(%)	
Yaş		67 (33-89)
Cinsiyet	Erkek	15 (%16)
	Kadın	79 (%84)
Derece	Düşük dereceli	45 (%48)
	Yüksek dereceli	49 (%52)
Evre	Ta (yüksek dereceli)	16 (%17)
		36 (%38)
	Tx	42 (%45)
	T1	
Tümör Boyutu	<10 mm	21 (%23)
	10-30 mm	26 (%27)
	>30 mm	47 (%50)

Doksan dört hastaya re-TUR yapıp bütün hastalardan patolojik örnek alındı. Hastaların 46'sında (%49) rezidüel tümör dokusu saptanmadı. Rezidüel tümör dokusu saptanan 48 hastanın 16'sı düşük dereceli, 32'si yüksek dereceli idi. Düşük derecelilerde rezidüel doku saptanma oranı % 35 (16/45), yüksek dereceli tümörlerde ise % 65 (32/49) olarak saptandı. İlk TUR sonrası düşük dereceli olarak saptanan 4 hasta re-TUR sonrası yüksek dereceli olarak raporlandı. Yüksek dereceli olup re-TUR sonrası düşük dereceli mesane tümörü olarak raporlanan olgu olmadı. İlk TUR sonrası yüksek dereceli mesane tümörü olan olgularda re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) (OR:4.65, %95 CI:1.23-17.53).

TNM evreleme sınıflamasına göre re-TUR sonrası rezidüel tümör dokusu saptanma oranları ise Ta (yüksek dereceli) için % 50 (8/16), Tx %36 (13/36), T1 %60 (25/42) ve kas invazyonu (T2) tespit edilen hasta oranı %9.5 (9/94) idi. İlk TUR sonrası T1 evre mesane tümörü saptanan olgularda re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) (OR:5.32, %95 CI 1.37-20.59).

İlk TUR sonrası Ta olarak değerlendirilen 2 hasta re-TUR sonrası T1, T1 olan 6 hasta T2, Tx olan 3 hasta T2 olarak raporlandı. Erkeklerin %50'sinde rezidüel tümör dokusu saptanırken kadınlarda ise %53'ünde görüldü. Tümör boyutu 10mm'den küçük olan olguların %24'ünde rezidüel tümör dokusu tespit edilirken bu oran 10-30mm arası için %53, 30mm'den büyük tümörler için ise %62 olarak saptandı. İlk TUR'da 30 mm büyük tümör dokusunun saptanması re-TUR'da rezidüel tümör dokusu saptanması açısından anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.05$) (OR:5.26, %95 CI:1.42-19.55) (tablo2).

Tablo 2: Re- TUR hasta bilgileri ve rezidüel doku patoloji verileri

Parametreler	Re-TUR Rezidüel doku/ilık TUR N(%)	
Yaş		72 (42-89)
Cinsiyet	Erkek	40/79 (%50.5)
	Kadın	8/15 (%53)
Derece	Düşük dereceli	16/45 (%35)
	Yüksek dereceli	32/49 (%65)
Evre	T0	46/94 (%49)
	Ta (yüksek dereceli)	8/16 (%47)
	Tx	13/36 (%36)
	T1	25/42 (%60)
	T2	9/94 (%9.5)
Tümör Boyutu	<10 mm	5/21 (%24)
	10-30 mm	14/26 (%53)
	>30 mm	29/47 (%62)

TARTIŞMA

Re-TUR endikasyonları ile ilgili net bir fikir birliği olmadığından, belirli endikasyonların önemini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi

amaçladık. Rezidüel tümör ilk TUR sırasında ki tümörün evresi, derecesi, boyutu ve sayısı ile yakın ilişkili olduğu araştırmalarda bildirilmiştir. Ayrıca yetersiz rezeksiyon, kanama, mesane yapısı nedeniyle bazı tümörlerin atlanması ve mikro invazyon varlığı diğer etkili faktörlerdir. Mesane tümöründe nüks ve progresyonun önemli bir nedeni TUR sonrası rezidüel tümör kalmasıdır(9,10). Farklı çalışmalarda bu oran %30 ile %77 arasında değişmektedir. Birçok klinik araştırmada Re-TUR'un rezidüel tümörü ortadan kaldırarak mesane tümörü hastalarında nüksü ve progresyonu azalttığı ayrıca sağkalım oranlarını önemli derecede yükselttiği gösterilmiştir (3,11,12). Grimm ve arkadaşlarının çalışmasında rezidüel tümör oranı Ta'larda %27 ve T1'lerde %53 (ort. %33) olarak saptanmıştır(13).

Herr ve arkadaşlarının 150 hastalık Re-TUR serilerinde %76 rezidüel tümör saptanmış olup Ta (%72) ve T1 (%77) tümörlerde oranın birbirine yakın olması ile diğer çalışmalarda farklılık göstermektedir(14). Grimm ve arkadaşlarının çalışmasında, sadece TUR ve re-TUR yapılan hastaların beş yıllık nüksüz sağkalımı sırasıyla %40 ve %63 olarak saptanmış ve özellikle yüksek riskli hastalara ikinci TUR önerilmiştir(13). Divrik ve arkadaşlarının çalışmasında rezidüel tümör oranı %33,8 olarak bildirmişlerdir(15). Çalışmalarda ortak sonuç yüksek dereceli tümörlerde mutlaka Re-TUR yapılmasının gerekliliği, ilk TUR'daki patoloji sonucunun rezidüel tümör oranıyla ilişkili olduğu yönündedir(16).

Bizim çalışmamızda re-TUR'da saptanan rezidüel tümör oranı %51 idi. Re-TUR'da tümör saptanmayan(T0) hasta oranı %49 olarak tespit edildi. Bazı çalışmalar sadece ilk patolojisi T1 yüksek derece olan hasta grubundan oluşurken bazıları bizimle aynı şekilde çalışma grubunu Avrupa Üroloji Derneği'nin önerdiği şekilde Ta yüksek dereceli, bütün T1 ve Tx olgulardan oluşturmuştur. Bu durum çalışmalar arasında karşılaştırmaların TNM evreleme sistemine göre yapılmasına yönlendirmiştir. Çalışmamızda Ta yüksek dereceli grupta rezidüel tümör oranı %50, Tx'te %36, T1'de %60 saptanmış olup literatür ile uyumludur. Grimm ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi ilk TUR'da T1 evre mesane tümörü olan olgularda rezidüel tümör dokusu saptanma olasılığı bizim

çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Divrik ve ark bunu destekleyen bulgular yayınlamıştır(13,15).

Mesane tümörü progresyon ve sağkalımında tümör derecesinin önemi birçok randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda düşük dereceli tümörlerin %35'inde yüksek dereceli tümörlerin %65'inde rezidüel tümör saptandı. Yüksek dereceli tümörlerde rezidüel tümör saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Görgel ve ark. özellikle T1 yüksek dereceli tümörlerde rezidüel tümör olasılığına dikkat çekmiş olup Narter ve ark. çalışmalarında benzer bulgular bildirilmiştir(2,18).

Tümör boyutuna göre re-TUR sonrası rezidüel mesane tümörü oranları değerlendirildiğinde <10 mm olgularda olasılık düşük iken >30 mm rezidüel tümör saptanma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bizim çalışmamızın aksine tümör boyutundan çok multifokalitenin anlamlı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(8).

Re-TUR'da derece yükselmesi ve invaziv kanser saptanması progresyonu öngörmenin yanısıra tedavi protokolünü yeniden düzenleme veya tedavi değişikliğine gitmeyi gerektirir(19).

Herr ve ark. T1 tümörlerde evre veya derece ilerlemesinin yüksek olasılık olarak bildirmiş. Ta'da %8, T1'de %28 kasa invazyon olasılığı tespit etmişlerdir(3). Brauers ve ark. %24, Schips ve ark. ise %8,2 düşük evreleme oranı bildirmiştir. Düşük evreleme oranlarındaki farklılıklar çalışmaya alınan grupların değişiklik göstermesinden kaynaklanmaktadır(14,20,21).

Çalışmamızda İlk TUR sonrası düşük dereceli olarak saptanan 4 hasta re-TUR sonrası yüksek dereceli olarak tespit edildi. TNM evre ilerlemesi ise % 12 idi. Kas invazyonu 5 hastada saptandı ve tedavi değişikliğine gidildi. Szabo ve ark. benzer sonuçlar bildirmiştir(22).

Grimm ve ark. prospektif çalışmalarında re-TUR'un nüksüz beş yıllık sağkalıma ek katkısını %23 (%40-%63) olarak bildirmişlerdir(13). Divrik ve ark. mesane tümörünün nüks olasılığını (%71'e %39) re-TUR yapılanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu, 5 yıllık sağkalım oranlarında re-TUR yapılanların lehine (%59'a %32) daha iyi olduğunu bildirmişlerdir(15). Herr ve ark. nüks ve progresyon açısından en önemli prognostik faktörün re-TUR patolojisi olduğunu

bildirmiştir(6). Re-TUR daha iyi lokal tümör kontrolü sağlar, intravezikal tedaviye yanıtı arttırır ve sıklıkla tedavide pozitif yönde değişikliklere yol açar.

Mesane tümörü hastalarında Re-TURMT uygulanmasından sonra T1 evreli, yüksek dereceli ve 30 mm'den büyük mesane tümörlü hastalarda rezidüel tümör ve düşük evreleme olasılığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(23,24,25). Bu hasta gruplarına mutlaka re-TURMT uygulanmalıdır. Diğer olgularda net bir fikir birliği oluşmamıştır. Re-TURMT, rezidüel tümörlerin rezeksiyonu, evre doğrulaması ve tedavi protokolünde değişiklik gibi birçok avantaj sağlamaktadır. Lokal nüks ve progresyonun önlenmesi için yüksek riskli mesane tümörü hastalarında re-TUR'un faydası birçok çalışma ile desteklenmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, multifokalite ve sağkalım verilerini kapsamaması ise yetersizliğini oluşturmaktadır.

REFERANSLAR

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
2. Narter F, Tarhan F, Sağlam E ve ark. Mesane Kanseri Tedavisinde Re-Transüretral Rezeksiyonun Önemi. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:94-97.
3. Herr HW. Role of Re-Resection in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *TheScientificWorldJournal* 2011;11, 283-288.
4. Yucel M, Hatipoglu NK, Atakanli C, et al. Is repeat transurethral resection effective and necessary in patients with T1 bladder carcinoma? *Urol Int* 2010;85:276-80.
5. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A, Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24:2047- 50.
6. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005;174:2134-7.
7. Hızlı F, Kaynak Y, Benzer E, Berkmen F. İkinci Transüretral Rezeksiyonun Yüzeyel Mesane Kanseri Hastalardaki Değeri *Acta Oncologica Turcica* 2006; 39: 108-111.
8. Lazica DA, Bottcher S, Degener S, et al. T1 high-grade bladder cancer - value of second operation with prognostic parameters of first operation: analysis of 167 cases. *Aktuelle Urol* 2013;44:124-8.
9. Shim JS, Choi H, Noh TI, et al. The clinical significance of a second transurethral resection for T1 high-grade bladder cancer: Results of a prospective study. *Korean J Urol* 2015;56:429-434.
10. Dybowski ZB, Poletajew S et al. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indicationstratified patients with high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer *World Journal of Surgical Oncology* (2018) 16:6.
11. Woldu SL, MD, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of Guidelines – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *BJU Int.* 2017 March; 119(3): 371–380.
12. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int* 2015;116:721-726.
13. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437.
14. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1194-1198.
15. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185-90.
16. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol* 2004;45:539-546.
17. Vögel TA, Grimm MO, Simon X, et al. Prospective study to assess repeat transurethral resection in superficial bladder cancer. *Urology* 2002;41:470-4.
18. Görgel SC, Mahmoud M, Cengiz Girgin C, Dinçel Ç. Yüzeyel mesane tümöründe Re-TUR tedavi seçeneklerini değiştirebilir mi? *Yeni Üroloji Dergisi* 2009, 5(2): 57-61
19. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur Urol* 2003;43:241-5.
20. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165:808-10.
21. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59:220-3.
22. Szabo V, Szucs M, Romics I. The role of repeated transurethral resection in the treatment of bladder tumor. *Magy Onkol* 2000;44:236-237.
23. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J UrolNephrol* 2005;39:206-210.
24. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology* 2002;60:822-4.
25. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004;72:99-102.

Process of home health services provided to patients with gastrointestinal cancers in Turkey

Türkiyede gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda evde sağlık hizmetlerinin gelişimi

Fatih Göksel¹, Lütfi Doğan²

¹Sb Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Sb Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:11.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.02411

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yenilikler sayesinde hemen hemen tüm kanser türlerinde sağkalımda artışlar dikkat çekmektedir. Metastatik hastalarda dahi uzun sağkalım süreleri olanaklı hale gelmiştir. Sonuç olarak karşımıza uzun süredir değişik evrelerde kanser tanısı ile yaşamını sürdürmüş ancak sürekli sağlık hizmetine ihtiyaç duyan bir hasta grubu çıkmaktadır. Bu çalışma ülkemizde gastrointestinal sistem malignitesi tanılı hastalara sunulan Evde Sağlık Hizmetleri (ESH)'nin ülkemizdeki faaliyet sürecinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2011-2017 yılları arasında ösafagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, pankreas ve safra yolu malign neoplazmi tanısı almış hastalara sunulan ESH kapsamında ulaşılan hasta, yapılan ziyaret sayıları ve hizmet sunan ekip sayıları değerlendirildi.

BULGULAR: Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ortopedik hastalıklardan sonra kanser hastaları ESH'ni en sık alan 4. grup hastalığı oluşturmaktadır. Türkiye'de 2011 yılında, toplam 593 hizmet ekibi ile başlayan ESH'inde, 2017 yılına gelindiğinde ekip sayısının 662'ye yükseldiği görülmektedir. 2011 yılında toplam yapılan ziyaret sayısı 344.014 iken 2017 yılında bu rakam 10.917.965 olarak gerçekleşmiştir. 2011 yılında 7278 ziyaret, kanserli hastalar için yapılmış iken 2017 yılında bu rakam 74.261 dir. Toplam GIS maligniteli hasta ziyaret sayısı 7 yıl içerisinde 89.389 olarak gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: GIS malignitesi olan hastalara verilen evde bakım ziyaretlerinin sayılarının, malignitelerin insidansı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Buna göre kolon, mide ve pankreas kanserli hastalar en çok ziyaret yapılan hastalardır. ESH kapsamında ziyaret sunulan hasta sayısının yıllar içerisinde kademeli bir artış gösterdiği görülmektedir. ESH'nin bakanlık politikası haline getirilmesi, ekip sayılarının artırılarak hizmete ulaşmanın kolaylaşması ve gerek sağlık profesyonelleri, gerekse hasta ve yakınları tarafından farkındalığın artmış olması bu artışın temel sebepleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, evde sağlık, gastrointestinal kanser.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Improvements and innovation in cancer treatment led to prolongation of survival in almost every cancer type. Longer survival of even patients with metastasis has become possible. As a result, there is an increasing number of patients who have survived with the diagnosis of cancer in different stages in need of continuous health support. This study is designed to evaluate the process of Home Health Services (HHS) provided to patients with gastrointestinal cancers in our country.

METHODS: Patients with a diagnosis of esophageal, gastric, small intestine, colon, rectum, hepatic, pancreatic or bile duct malignancy between 2011 and 2017 were reviewed for HHS coverage, home visit frequency and HHS-providing medical staff.

RESULTS: Cancer patients are the fourth, after patients with neuropsychiatric disorders, cardiovascular diseases, and orthopedic disorders, that receive HHS support. HHS has started in 2011 with 593 teams in Turkey. The number of teams providing HHS increased to 662 by the end of the year 2017. Total home-visits have dramatically risen from 344,014 to 10,917,965 during a 7-year period. Home-visits to cancer patients have also increased from 7,278 in 2011 to 74,261 in 2017. A total of 89,389 home-visits were made to patients with gastrointestinal cancers.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The number of home-visits to patients with gastrointestinal cancers had increased as the incidence of these diseases increased. Data show that colon, gastric and pancreatic cancer patients were among the most visited patients. The number of home-visits by HHS departments showed a steady increase in years. The main reasons for this increase are that the HHS has become a ministerial policy, the number of teams has increased and the access to service has been facilitated and the health professionals and the patients and their relatives had increased awareness.

Keywords: Cancer, home care, gastrointestinal cancer.

GİRİŞ

Tüm dünyada ortalama insan ömrünün artmasına paralel olarak nüfusun hızla yaşlandığı görülmektedir. Bu durum beraberinde tüm kanser vakalarında artışı da beraberinde getirmektedir. Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yenilikler sayesinde hemen hemen tüm kanser türlerinde sağkalımda artışlar dikkat çekmektedir. Metastatik hastalarda dahi uzun sağkalım süreleri olanaklı hale gelmiştir. Sonuç olarak karşımıza uzun süredir değişik evrelerde kanser tanısı ile yaşamını sürdürmüş ancak sürekli sağlık hizmetine ihtiyaç duyan bir hasta grubu çıkmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem (GIS)maligniteli hastaların uzunca bir dönem palyatif tedavi gereksinimleri devam eder. Bu durum hasta ve yakınları açısından oldukça meşakkatli ve yorucu bir süreç olduğu gibi sağlık çalışanları ve sağlık sistemi açısından da büyük bir iş yüküdür. Günümüzde artan hasta sayısı ve çeşitliliği sebebi ile hekimler hasta yataklarını efektif kullanmak ve yatak devir hızlarını belli seviyelerde tutmak zorundadırlar. Sağlık sistemleri ise her geçen yıl daha fazla sayıda ve çeşitte sağlık hizmetini finanse etmek durumunda kalmaktadır. Ülkemizde palyatif bakım servisleri ve yatak sayılarında artışlar olsa da halen bu konuda tedaviye ve yardıma duyulan ihtiyaçların önemli bir kısmı karşılanamamaktadır.

Ülkemizde 2011 yılından beri Sağlık Bakanlığı aracılığı ile Evde Sağlık Hizmetleri (ESH) adı altında, ihtiyaç duyan hastalara ev ortamında sunulabilecek muayene ve manuplatif tıp hizmetleri sunulmaktadır.2015 yılında. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan yönetmelik ile evde sağlık hizmetlerinin yasal düzenlemesi yeniden yapılmıştır. İlk düzenlemede hastanelere bağlı birimlere ek olarak 81 ilin il sağlık müdürlükleri bünyesinde birimler kurulmuş, 2017 yılından itibaren ağırlıklı olarak hastane temelli yapılanma kalmıştır. Şu an için evde sağlık hizmeti sadece devlet kurumları

tarafından verilmekte ve sağlık bakanlığı kaynaklarından katkı payı olmadan karşılanmaktadır.

Ülkemizde evde sağlık hizmetleri hastanın telefon ile başvurusu üzerine verilmektedir. Bu şekilde başvuru kaydı alınan hastanın bulunduğu bölgeden sorumlu evde sağlık hizmet birimine hasta bilgileri gönderilmekte ve birimin belirli bir sürede ilk ziyareti gerçekleştirmesi gerekmektedir. İlk ziyarette ekipte bulunan hekim hastanın ne kadar süreyle ne sıklıkta ve nasıl bir evde sağlık hizmetine ihtiyaç duyduğunu belirlemekte ve listesine almaktadır. Hizmet almasına gerek olmayanları da dosyasında belirterek programdan çıkarmaktadır.

Ülkeler arasındaki sağlık sistemlerinin ve sosyokültürel yapıların farklılığı nedeniyle evde sağlık hizmetinin sunum şekli ülkeden ülkeye farklılık gösterir (1). Bu çalışma ülkemizde gastrointestinal sistem malignitesi tanılı hastalara sunulan ESH'nin ülkemizdeki faaliyet sürecinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma için Sağlık Bakanlığına müracaat edilerek 2011 yılından itibaren ülkemizde yürütülen ESH faaliyetleri ile ilgili çalışma raporları istenmiş ve çalışma ile ilgili gerekli izinler alınmıştır. 2011-2017 yılları arasında ösafagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, pankreas ve safra yolu malign neoplazmi tanısı almış hastalara sunulan ESH kapsamında ulaşılan hasta, yapılan ziyaret sayıları ve hizmet sunan ekip sayıları değerlendirildi.

2011-2017 yılları arasını kapsayan toplam 7 yıllık veri Microsoft Excel, 2016 version (Microsoft Co., Menlo Park, California) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ortopedik hastalıklardan sonra kanser hastaları ESH'ni en sık alan 4. Grup hastalığı oluşturmaktadır. Türkiye'de 2011 yılında, toplam 593 hizmet ekibi ile başlayan ESH'inde 2017 yılına gelindiğinde ekip sayısının 662'ye yükseldiği görülmektedir. 2011 yılında toplam yapılan ziyaret sayısı 344.014 iken 2017 yılında bu rakam 10.917.965 olarak gerçekleşmiştir. 2011 yılında 7278 ziyaret kanserli hastalar için yapılmış iken 2017 yılında bu rakam 74.261 dir. Ösafagus, mide, karaciğer, kolon, pankreas, ince barsak ve safra yolu kanserli hastalara yapılan ziyaret sayısının yıllara göre dağılımı tablo-1 de gösterilmiştir. 2011 yılı baz alınarak GIS kanseri olan hastalara yapılan yıllık ziyaret artış oranları ise tablo-2 de gösterilmiştir. 2011 yılından başlayarak 7 yıl içerisinde 32.232 kolon, 26.780 mide, 9.749 karaciğer, 10.818 pankreas, 4.409 ösafagus, 3.286 safra yolu ve 2.115 ince barsak kanseri tanımlı hasta ziyareti gerçekleştirilmiştir. Toplam GIS maligniteli hasta ziyaret sayısı 7 yıl içerisinde 89.389 olarak gerçekleşmiştir. En sık ziyaret verilen kolon, mide ve pankreas kanseri tanımlı hastalardaki ve toplam GIS kanserli hastalardaki ziyaret sayılarını gösteren grafikler şekil 1-4 de gösterilmiştir.

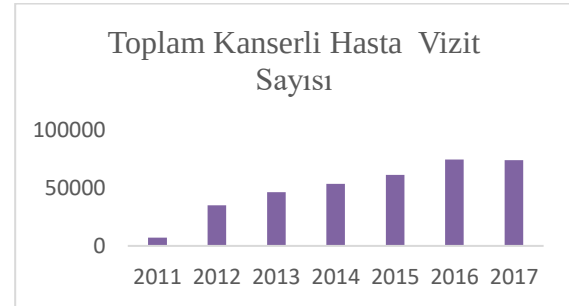
Tablo-1. Türkiye'de yıllara göre evde bakım ziyaret sayıları

	Birim Sayısı	Toplam Ziyaret Sayısı	Kanserli hasta ziyaret sayısı	Ösafa gus kanseri ziyaret sayısı	Mide kanseri ziyaret sayısı	İnce barsak kanseri ziyaret sayısı	Karaciğer kanseri ziyaret sayısı	Kolon kanseri ziyaret sayısı	Pankreas kanseri ziyaret sayısı	Safra yolu kanseri ziyaret sayısı
2011	593	344.014	7.278	55	638	31	159	705	171	101
2012	628	2.300.497	35.161	329	2.760	193	1.064	3.053	1033	379
2013	685	3.839.634	46.507	516	3.548	314	1.398	4.133	1391	409
2014	711	5.463.473	53.701	777	4.207	460	1.598	4.885	1516	543
2015	721	7.199.535	61.477	954	4.652	373	1.539	5.680	1864	487
2016	716	9.688.104	74.997	897	5.713	399	2.114	6.774	2471	792
2017	662	10.917.965	74.261	881	5.262	345	1.877	7.002	2372	575

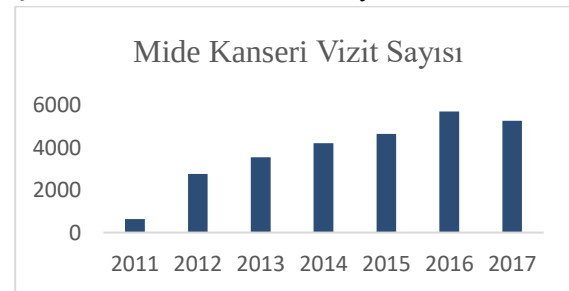
Tablo-2 Yıllık Kanserli Hastalara yapılan Ziyaret Artış Hızları

	Kanserli hasta ziyaret sayısı	Ösafa gus kanseri ziyaret sayısı	Mide kanseri ziyaret sayısı	İnce barsak kanseri ziyaret sayısı	Karaciğer kanseri ziyaret sayısı	Kolon Kanserli ziyaret sayısı	Pankreas Kanserli ziyaret sayısı	Safra yolu kanseri ziyaret sayısı
2011	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	%569	%498	333%	523%	569%	333%	504%	275%
2013	%67	%57	29%	63%	31%	35%	35%	8%
2014	%42	%51	19%	46%	14%	18%	9%	33%
2015	%32	%23	11%	19%	4%	16%	23%	10%
2016	%35	%6	23%	7%	37%	19%	33%	63%
2017	%13	%2	8%	14%	11%	3%	4%	27%

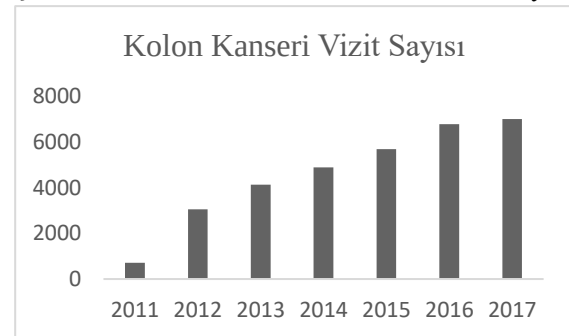
Şekil-1. Toplam kanserli hasta ziyaret sayısı

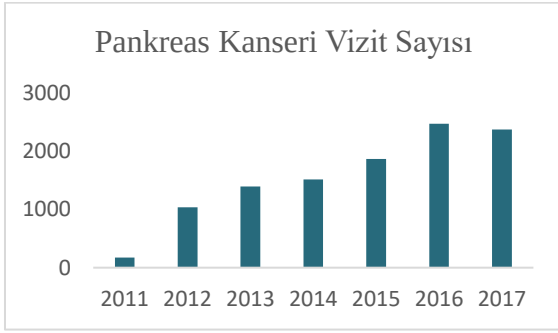


Şekil 2. Mide kanseri ziyaret sayısı



Şekil 3. Kolon kanseri ziyaret sayısı



Şekil 4. Pankreas kanseri vizit sayısı

TARTIŞMA

Tıbbi açıdan definitif tedavi şansı olmayan hastaların palyatif tedavi ve destek hizmet almaları en temel haklarından biridir. (2). Günümüzde bütün dünya da palyatif bakım ihtiyacı olan hastaların önemli bir kısmı bu tedavilerini sağlık kuruluşlarında almak zorundadırlar. Palyatif bakım hizmeti sunulan servis ve yatak sayısı kısıtlı olduğundan bu tedaviler ya kliniklerde geçici olarak yatırılarak ya da polikliniklerde ayaktan hizmet tarzında verilmektedir. Bu durum hasta ve yakınlarında tatminsizlik, yorgunluk, bezginlik ve işgücü kaybına yol açarken sağlık hizmeti finansmanında da ciddi giderlere neden olmaktadır. 2000 li yıllarda bu tip sorunlarla yüzleşen sağlık camiası bu gibi hastaların sağlık kuruluşlarında bakılmasının şart olmadığını ve evlerinde de etkin bir hizmetin sunulabileceğini ortaya atmıştır. Başta Amerika BD ve batı Avrupa ülkelerinde sunulmaya başlanan ESH özellikle palyatif bakım ihtiyacı duyan hastalara sağlık hizmeti vermenin en rasyonel yollarından biri haline gelmiştir. ESH tüm dünyada hükümetlerin en çok geliştirmeye çalıştıkları sağlık politikalarından biri haline gelmiştir. Dünyada ciddi sağlık sorunları olan insanların ölümlerinin önemli bir bölümünün evlerinde gerçekleştiği görülmektedir (3). Brunley ve ark Amerikan sağlık sistemi içerisinde ESH nin maliyet etkin olduğunu ortaya koymuştur (4).

Hasta ve yakını kendi özel çevresini en rahat ve güvenli alan olarak tanımlar. Palyatif bakım ihtiyacı duyan kanser hastalarının yarısından fazlasının bu hizmetleri hastane yerine evde almayı tercih ettikleri bilinmektedir (5). Hastalar aynı hizmeti evde aldıkları zaman bu hizmeti çok daha etkin ve konforlu olarak tanımlamaktadırlar (6).

Hastane de yatarak uzun süre tedavi görmek durumunda olan palyatif bakım hastaları için en önemli sorunlar, hastane ortamının enfeksiyona açık olması, psikolojik açıdan hasta yakınları için yıpratıcı olmasıdır. Ayrıca hastanede yatışın bu hastalar için yapılan gereksiz tetkikleri arttırdığı bilinmektedir (7).

Düzenli beslenememe, kilo kaybı, kronik ağrılar, ostomi ile ilgili bakım problemleri, geçirilmiş batin cerrahisine bağlı problemler GIS malignitesi bulunan hastalarda en sık karşılaşılan kronik sorunlardır. Palliative Care Outcome Scala (PCOS) ölçümleri ile yapılan çalışmalar sonucunda palyasyon ve symptom kontrolü konusunda ESH'nin, polikliniklerde verilen hizmetlere göre daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur (8). PCOS sonuçlarına göre en fazla iyileşme sağlanan symptom kronik ağrıdır. Bunda hastaların doğal ev ortamında olmalarının psikolojik olumlu etkisi olabilir. Nefes darlığı, uyku düzensizliği, bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon, iştahsızlık ESH ile başarılı ve tatminkar bir şekilde tedavi edilebilen kronik semptomlar arasındadır. ESH ve poliklinik hizmeti alan palyatif tedavi ihtiyacı duyan GIS malignitesi alan hastalara uygulanan Yaşam Kalite (QOL) anketlerinde gerek fiziksel gerekse psikolojik iyilik halinin ESH alan hastalarda yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Hasta yakınlarına uygulanan ölçeklerde de benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Özellikle ESH alınmaya başlanmasını takip eden ilk 30 günde, ESH alan hastaların memnuniyet derecesi, poliklinik hizmeti alan hastaların 3 katına çıkmaktadır (8). Jordoy ve ark ESH alan hastalarda en yüksek memnuniyet derecesinin yaşlı ve GIS malignitesi olan hastalar olduğunu bildirmiştir (9). Rabow ve ark nın çalışmasında ise düzenli ESH alan hastalarda Acil servis ve normal poliklinik başvuru sayılarının azaldığı ayrıca bu hastalarda ilaç kullanımının düzene girdiği ya da azalttığı ortaya konulmuştur (10). Profesyonel bir hizmete ulaşabilme imkanı hatta bu hizmetin bizzat ev ortamında verilme şekli hasta ve yakınlarında ciddi güven duygusu oluşturur. Sağlık hizmeti yanında hasta ve yakınlarının önemli bir gereksinimi de fikir danışmak, bilgi almak ve sağlık profesyonellerinin görüşlerine başvurmadır. ESH bu ihtiyaçlara kolaylıkla karşılık verebilir (8). ESH' nin aynı ekiple hastaya hizmet vermesi, karşılıklı güven duygusunu ve ulaşılabilirliği geliştirir. Bir süre sonra ihtiyaç

duyulan destek ve hizmet, telefon aracılığı ile bile sunulabilir hale gelir. Ekipler, hasta yakınlarına basit girişimsel işlemleri öğretip ciddi zaman tasarrufu sağlayabilirler. Hasta yakınlarının ESH ekiplerinden bir diğer faydalanma şekli de hastaya ait vicdani sorumlulukların paylaşılmasıdır. Hasta yakınları, hastalarının ciddi şikayetleri olmasa da sağlık kuruluşu ile irtibat halinde olunmamasının toplumsal eleştiri ve vicdani baskı oluşturduğunu ifade etmektedirler.

ESH'nin semptom kontrolü konusundaki başarısının ortaya konması ve hasta ve yakınları tarafından memnuniyetle karşılanmasını takiben sunulan hizmetler artırılmaya ve çeşitlendirilmeye başlamıştır (11). Uygulanan model, hizmet ve amaçlar çok farklı olduğu için ideal bir model ya da ekolden bahsetmek mümkün değildir. Ülkeler kendi demografik yapıları, sağlık ve sigorta sistemleri dahilinde kendi sistemlerini geliştirmelidirler. ESH artık ciddi bir klinik hizmet alanı ve sağlık ve sosyal hizmet politikası haline gelmiştir. Gelecekte çok daha fazla önem kazanacağı açıktır. Ekipler içerisinde palyasyon ve semptom kontrolü sağlayacak yetkin uzmanların bulunması gerekir. Hizmetlerin devamlılığı ve 24 saat verilebilmesi hizmet kalitesini arttıracaktır. Ekipler üstlendikleri görevin önem ve sorumluluğunu iyi kavramalıdır. Çalışmamızda GIS malignitesi olan hastalara verilen evde bakım ziyaretlerinin sayılarının, malignitelerin insidansı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Buna göre kolon, mide ve pankreas kanserli hastalar en çok ziyaret yapılan hastalardır. ESH kapsamında ziyaret sunulan hasta sayısının yıllar içerisinde kademeli bir artış gösterdiği görülmektedir. ESH'nin bakanlık politikası haline getirilmesi, ekip sayılarının artırılarak hizmete ulaşmanın kolaylaşması ve gerek sağlık profesyonelleri, gerekse hasta ve yakınları tarafından farkındalığın artmış olması bu artışın temel sebepleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kanser hastalarına verilen ESH'nin kalitesinin, ekonomik katkısının, semptom palyasyonu açısından etkinliğinin, kaynakların etkin kullanılıp kullanılmadığının ortaya konulması için ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar hizmetin çok daha başarılı bir şekilde verilmesi için yol gösterici olacaktır.

REFERANSLAR

1. Steven L, Elizabeth M, Bruce L, Robert JR, Barbara AM, Rodney H, et al. The future of home health care: a strategic framework for optimizing value. *Home Health Care Manag Pract.* 2016;28(4):262–278.
2. UN General Assembly, Universal Declaration of Human Rights, 10 December 1948, 217 A (III), available at: <http://www.refworld.org/docid/3ae6b3712c.html> (accessed 13 Feb 2016).
3. World Health Organisation Executive Board. Resolution EB134.R7: strengthening of palliative care as a component of integrated treatment within the continuum of care. 2014. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B13_4_R7-en.pdf
4. Brumley R, Enguidanos S. Findings from a multisite inhome palliative care study. *Journal of Palliative Care* 2006;22(3):199.
5. European Association for Palliative Care (EAPC). White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care* 2009;16:278–89.
6. Ventura Mde M. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(1):93–4. doi: 10.1590/1516-3180.20161341T2.
7. Connor SR, Bermedo MCS, eds. Global atlas of palliative care at the end of life. World Palliative Care Alliance & World Health Organisation, 2014.
8. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6,6.CD007760. doi:10.1002/14651858.CD007760.pub2.
9. Fredheim OMS, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhøy M, Borchgrevink PC. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52(1):143–8.
10. Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The Comprehensive Care Team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Archives of Internal Medicine* 2004;164(1):83–91.
11. Centeno C, Lynch T, Donea O, et al. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2013. Full Edition. Milan: EAPC Press; 2013.

Use of Herbs or Nutrient Supplements as a Complementary and Traditional Medicine Product in Pediatric Hematology Patients

Çocuk Hematoloji Kliniği'nde İzlenen Hastalarda Tamamlayıcı ve Geleneksel Tıp Ürünü Olarak Besin Desteği veya Bitkisel Tedavilerin Kullanımı

Turan Bayhan¹, Mualla Çetin¹, Fatma Gümrük¹, Özlem Şatırer², Pınar Kahyaoğlu², Şule Ünal¹

¹ Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

² Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 07.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.16362

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp (TGT) ürünleri, çocukluk çağı döneminde birçok kronik hastalıkta modern tedavinin yanında aileler tarafından kullanılabilir. Özellikle beslenme ürünleri ve bitkisel tedaviler TGT uygulamaları içinde sık kullanılan, yan etki ve ilaç etkileşimi gelişme riski yüksek olanlardır. Çalışmamızda çocukluk çağı yaş grubu hematoloji hastalarında beslenme ürünleri ve bitkisel tedavi kullanım sıklığı ve ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hematolojik kanser veya kronik hematolojik hastalığı olan 1 – 20 yaş arası 138 hastanın ebeveynlerinden çalışma anketlerini doldurmaları istendi.

BULGULAR: Yaş ortancası 9 (1 – 20) yıl olan hastaların 91'i (%65,9) maliyn, 47'si (%34,1) beniy bir tanıyla izlenmekteydi. Yetmiş bir (%51,4) hasta en az bir TGT beslenme ürünü kullanırken 67 (%48,6) hasta böyle bir ürün hiç kullanmamıştı. Hastaların 47'si sadece bir ürün, 20'si iki ve dördü üç ürün kullanmıştı. Toplamda 21 çeşit ürün kullanıldığı öğrenildi. En sık kullanılan beş ürün; keçiyoynuzu pekmezi (39 hasta), arı sütü (13 hasta), üzüm çekirdeği ekstresi (9 hasta), üzüm pekmezi (7 hasta) ve polendi (6 hasta). Yirmi yedi hastada (%38) ürünlerin doktorlarının bilgisi dışında kullandığı öğrenildi. Hasta tanıların beniy veya maliyn olmasına göre beslenme ürünü kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanıli hastalarda beniyenlere göre kullanımın daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla; %61,5, %31,9, p ; 0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağında hematoloji hastaları arasında özellikle maliyn bir tanıya sahip olanlarda bitkisel tedavi ve beslenme desteği kullanımı siktir ve bir kısmından hastaların sorumlu doktorlarının da haberi yoktur. Hastaların kliniklerde takiplerinde bu tür destekler alıp almadıklarının rutinde sorulmalı, hastaların kullandıkları ürünler hakkında önyargıdan uzak rasyonel öneriler verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme desteği, bitkisel tedavi, çocuk, hematoloji, tamamlayıcı ve geleneksel tıp

ABSTRACT

INTRODUCTION: Complementary and traditional medicine (CTM) has been used in many chronic diseases during childhood by parents. Herbal medicines and nutrient supplements are the most common used CTM therapies, besides they have increased risk of side effects and drug interaction. In our study, we aimed to investigate frequency of herbal medicine and nutrient supplement usage and associated factors in pediatric patients with hematological diseases.

METHODS: Parents of 138 children with a hematological cancer or chronic hematological disease who were between 1 – 20 years of age filled the study questionnaire.

RESULTS: Median age of patients were 9 (1 – 20) years, 91 (65.9%) of patients were with malign and 47 (34.1%) of patients were with benign diseases. Seventy one (51.4%) of patients have used minimum one CTM nutrient supplement or herbal medicine. Forty seven patients used only one product, 20 patients used two products and four of the patients used three products. Totally 21 kinds of CTM therapies have been used. Most commonly used five herbal medicine and nutrients supplements were; carob molasses (39 patients), gelee royale (13 patients), grape seed extract (9 patients), grape molasses (7 patients), and pollen (6 patients). Twenty seven (38%) of patients used products without permission of their doctors. When we compared frequency of CTM nutrient support or herbal medicine usage in patients with malign and benign diseases, statistically significantly patients with malign diseases have tendency to utilize these products (61.5%, 31.9%, p ; 0.001, respectively).

DISCUSSION and CONCLUSION: Herbal medicine and nutrient support usage is common in pediatric patients with hematological diseases, especially if patients have malign diseases. Some of the patients have been using these products without permission of their responsible doctors. During follow-up of patients with hematological diseases doctors should ask patients if they use CTM therapies, and should give rational advices without prejudice about CTM therapies.

Key Words: Children, hematology, herbal medicine, nutrient supplement, complementary and traditional medicine.

GİRİŞ

Tamamlayıcı ve geleneksel tıp (TGT), modern tıbbi tedavinin yanında tedavi başarısının artırılması ve yan etkilerin azaltılması için besinlerin, fiziksel uygulamaların veya dini yöntemlerin kullanılmasıdır (1, 2). Çocukluk çağı döneminde kanser tanısı almış hastalarda TGT tedavileri kullanım sıklığı %31 – 84 arasında bildirilmektedir (3). Kanser dışında astım, diabetes mellitus, epilepsi, orak hücreli anemi ve talasemi gibi kronik hastalarda da aileler TGT tedavilerine başvurabilmektedir (4). TGT tedavileri içinde en sık kullanılanlar bitkisel tedaviler ve besin desteği (şifalı otlar, hayvansal ürünler, vitaminler, konsantre yiyecekler gibi) olarak bilinmektedir (2). TGT amacıyla kullanılan ürünlerin çeşitliliği toplumlara göre büyük farklılıklar göstermektedir (5-8). Özellikle bitkisel takviye ilaçların böbrek yetmezliği, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, nöbet ve venooklusif hastalık gibi yan etkileri görülebilir (1). Sistemik dolaşıma geçen bu ürünlerin kullanımı, hastaların kullandığı ilaçlarla etkileşime girme riskini de doğurmaktadır. Çocukluk yaş grubundaki hematoloji/onkoloji hastaları, hem bu grupta TGT tedavilerinin yaygın kullanılması hem de kullandıkları TGT ürünleri ile etkileşime geçebilecek birçok ilaç kullanmaları nedeniyle hassas bir hasta grubunu oluşturmaktadır (7). Çocukluk çağında az sayıda çalışmada genellikle kanser hastalarında TGT ürünü kullanımı incelenmiştir (1, 5-7). Çalışmamızda Çocuk Hematoloji Kliniği'nde izlenen beniyin ve maliyn hastalık tanımlı hastaların TGT ürünü olarak kullandıkları besin alışkanlıklarını ve alışkanlıkları ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hematolojik kanser veya kronik

hematolojik hastalığı olan hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmaya kliniğimizde izlenen, 1 – 20 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Ocak 2014 ve Ocak 2016 tarihleri arasında hastaların ebeveynlerine çalışma anketi verilerek doldurmaları istendi, katılımcılardan çalışmaya katılım için sözel onay alındı. Çalışma anketinin birinci kısmında hastaların demografik özellikleri ve anne babalarının eğitim düzeyleri ile ilgili sorular vardı. Anketin devamında TGT ürünü kullanıp kullanmadıkları soruldu, kullananlar için sık kullanılan besin ürünleri şıklar halinde verildi ve bir açık uçlu soruyla şıklarda bulunmayan bir ürün kullandırsa onu da belirtmeleri istendi. Ürünün paket özellikleri, hastaların ürünü kullanmaya nasıl karar verdikleri, nereden elde ettikleri, ne kadar ödedikleri, hekimlerine danışıp danışmadıkları, üründen fayda veya zarar görüp görmedikleri hakkındaki düşünceleri soruldu. Ürün maliyeti, çalışmanın yapıldığı dönemdeki ortalama dolar kuruna göre dolar cinsinden hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerle veriler incelendi, gruplar arası sıklık farkı Ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 138 hastanın yaş ortancası 9 (1 – 20) yıldır. Hastaların 81'i akut lenfoblastik lösemi, beşi kronik myeloid lösemi, dördü akut myeloid lösemi, biri juvenil myeloid lösemi, 14'ü talasemi majör, ikisi talasemi intermedia, sekizi idiyopatik trombositopenik purpura, beşi hemofili A, üçü trombofili, ikisi demir eksikliği anemisi, ikisi sferositoz ve birer hasta da Diamond Blackfan anemisi, Fanconi anemisi, Gorham sendromu, konjenital diseritropoetik anemi, mastositoz, nötropeni, orak hücreli anemi, otoimmün hemolitik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, trombositoz ve von Willebrand hastalığı tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların 91'i (%65,9) maliyn bir tanıya sahipken 47'si

Orijinal Çalışma

(%34,1) beniyin bir tanıyla izlenmekteydi. Yetmiş bir (%51,4) hasta en az bir TGT beslenme ürünü kullanırken 67 (%48,6) hasta böyle bir ürün hiç kullanmamıştı. TGT beslenme ürünü kullananların 47'si sadece bir ürün, 20'si iki ve dördü üç ürün kullanmıştı. Toplamda 21 çeşit ürün kullanıldığı öğrenildi. Kullanım sıklığına göre ürünler şunlardı; keçiboynuzu pekmezi (39 hasta), arı sütü (13 hasta), üzüm çekirdeği ekstresi (9 hasta), üzüm pekmezi (7 hasta), polen (6 hasta), ısırgan otu (4 hasta), propolis (4 hasta), çörek otu (2 hasta), kestane balı (2 hasta), maydonoz suyu (2 hasta) ve birer hastada ada çayı, bal, balık yağı, bitkisel demir şurubu, e vitamini desteği, elma suyu, kapari reçeli, kaplumbağa kanı, kemik suyu, köpek balığı eti, papatya. Hastaların 27'sinin (%38) bu ürünleri doktorlarının bilgisi dışında kullandığı öğrenildi (Tablo 1). Ürünlerin temin edildiği yerler; 44 hastada (%56,3) aktar, 13 hastada (%18,3) tanıdık birileri, 11 hastada (%15,5) eczane, dört hastada (%5,6) internet ve üç hastada (%4,2) yurt dışı bir yerdi. Ürünlerin %79,4'ü paketli, %20,6'sı açık olarak temin edilmişti. İlgili bakanlıklar tarafından onaylanmış ürünlerin kullanımı %69,1 iken %8,8'i onaysızdı, %22,1'inde ise ailelerin onay durumu hakkında bilgisi yoktu. Kullanılan ürünlerin ortalama maliyeti 12,2 (0 – 1224) dolardı. Hasta anne babalarının sadece biri (%1,4) kullanılan ürüne ikincil olumsuz bir etki gördüğünü belirtirken, 43'ü (%60,6) ürünlerden fayda gördüğüne inanmaktaydı. Olumsuz etki görülen hastaya köpek balığı eti yedirilmişti ve bu dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde 40 kat artış olması nedeniyle kemoterapi tedavisine ara verilmişti.

Anne babalarının eğitim düzeyi incelendiğinde 129'u soruya cevap verdi, cevap verenlerin 58'inde (%45) anne veya babadan en az biri üniversite mezunu, 71'i (%55) ise daha alt bir eğitim kurumundan mezundu. Hastaların anne ve babalarının eğitim düzeyine göre TGT beslenme ürünü kullanma sıklığı karşılaştırıldığında üniversite mezunu anne babaların çocuklarında ürün kullanımı %56,9 iken daha düşük eğitim düzeyi anne babalarda kullanım %50,7 idi, iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p ; 0,48) (Tablo 2). Hasta tanılarının beniyin veya maliyn olmasına göre beslenme ürünü ve bitkisel tedavi kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanıli hastalarda beniyinlere göre kullanımın daha

fazla olduğu görüldü (sırasıyla; %61,5, %31,9, p ; 0,001) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Tamamlayıcı ve geleneksel tıp uygulamaları, güncelliğini tüm dünyada sürdürmektedir. Zaman ve bölgeye göre kullanılan yöntemler ve yöntemlerin sıklığı değişmektedir. Ülkemiz Avrupa ülkeleri içerisinde çocukluk çağında TGT uygulamalarının en sık kullanıldığı ülkelerden birisidir (8). Türkiye'den yapılan bazı çalışmalarda da diğer ülkelerle benzer şekilde çocukluk çağında en sık kullanılan TGT uygulamaları beslenme ürünleri ve bitkisel tedavilerinin kullanımı olarak bildirilmiştir (9, 10). Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen beniyin ve maliyn hastalık tanıli hematoloji hastalarında TGT beslenme ürünü ve bitkisel tedavi kullanımı sıklığını %51,4 olarak bulduk. Turhan ve arkadaşlarının Eskişehir'de 74 çocuk onkoloji hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastalarının %67,5'inde TGT uygulaması olarak bitkisel tedavi ve beslenme ürünü kullandığını bildirmişlerdir (1). Bu çalışmada en sık kullanılan ürünler sırasıyla üzüm pekmezi, ısırgan otu ve kaplumbağa kanı çıkmıştır. Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada çocukluk yaş grubundaki talasemi tanıli hastalarda beslenme ürünü desteği kullanım sıklığı %47,4, en sık kullanılan iki ürün ise keçiboynuzu ve üzüm pekmezi olarak bulunmuştur (4). Çalışmamızda hastaların birçok farklı ürün kullandığını gördük. En sık kullanılan beş ürün ise keçiboynuzu pekmezi, arı sütü, üzüm çekirdeği ekstresi, üzüm pekmezi ve polendi. Pekmezin bizim çalışmamızda da sık kullanılan bir ürün olarak öne çıkması ülkemizde anne babaların pekmeze atfettikleri enerji verici ve anemiye iyileştirici etkisi olabilir. Ülkemizde hasta olmayan çocuklarda da anne babalar pekmez tüketimine önem vermekte kahvaltıda çocuklarından sağlıklı olabilmeleri için pekmez içmelerini istemektedirler (4, 9). Antalya (2001) ve Erzurum'da (2003) bulunan merkezlerden yapılan iki çalışmada kanser hastalarında en sık kullanılan TGT beslenme ürünü ısırgan otu olarak bildirilmiştir (11, 12). Eskişehir'den (2016) çocuk onkoloji hastaları ile yapılan çalışmada ise ısırgan otu en sık kullanılan ikinci ürün çıkmıştır (1). Ankara'da 2003 yılında çocukluk çağı astım hastaları ile yapılan çalışmada bildircin yumurtası en sık

Orijinal Çalışma

kullanılan TGT beslenme ürünü (13), Antalya’da (2012) çocukluk çağındaki talasemi hastaları incelendiğinde ise en sık kullanılan üçüncü ürün bildiricin yumurtası olarak bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise ısırgan otu sadece 4 hastada kullanılmış, bildiricin yumurtası ise kullanılan ürünler arasına girmemiştir. Bu sonuçlar bölgesel farklılık olabileceği gibi farklı dönemlerde beslenme ürünlerinin kullanım eğiliminin değişebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalarda maliyn ve beniyin tanı olmasına göre TGT beslenme ürünlerinin kullanım sıklığını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı şekilde maliyn tanılı hastalarda bu ürünlerin kullanımının daha sık olduğunu gördük (Tablo 2). Maliyn tanılı hastalarda hastalığın daha ciddi ve tehlikeli olması ve kemoterapinin yan etkilerinden korunma isteği aileleri farklı arayışlara itmiş olabilir. Bizim sonuçlarımızın aksine Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında çocuk onkoloji hastaları ve orak hücreli anemi tanılı hastaların bitkisel tedavi ve beslenme ürünü kullanım sıklığı arasında fark bulunmamıştır (7). Bu fark çalışmamızdaki maliyn tanılı hastaların hepsinin tanısının lösemi olması ve bu nedenle diğer onkolojik tanılara göre daha ağır kemoterapi rejimleri almaları, tedavi komplikasyonlarının ağır olması ve ailelerin daha fazla destekleyici tedaviye ihtiyaç duymaları ile açıklanabilir. Ladas ve arkadaşlarının çalışmasında da lösemi tanılı çocuk hastalarda diğer solid tümör tanılı hastalara göre bitkisel tedavi kullanımının daha sık olduğu gösterilmiştir (5).

Anne babaların eğitim düzeyi ile TGT beslenme ürünleri ve bitkisel tedavilerin kullanımı sıklığını incelediğimizde anne ve babasından en az biri üniversite düzeyinde eğitim görmüş hastalarla diğerleri arasında fark olmadığını gördük. İskoçya’da yapılmış bir çalışmada ise sosyoekonomik düzeyi en yüksek olanların en düşük olanlara göre TGT tedavisi kullanmaya 4,6 kat daha yatkın oldukları gösterilmiştir (6). Ülkemizden çocuk onkoloji hastaları ile yapılan bir çalışmada ise bitkisel tedavi ve beslenme/vitamin desteği kullanımı ile anne-baba eğitim düzeyi arasında ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda hastaların %38’inin ürünleri doktorlarının bilgisi dışında kullanması, kullanılan ürünlerin %20,6’sının

paketsiz olması ve çocuklarına ürün kullanan anne babaların ancak %69,1’inin ürünün ilgili bakanlıklar tarafından onaylı olduğunu bilmesi hastaların bir kısmının güvenli olmayan ürün kullanımı açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Çocuk hematoloji-onkoloji hastaları ile yapılan daha önceki çalışmalarda da hastaların %50 – 87’ye varan çoğunluğuna doktorlarının bilgisi dışında TGT tedavileri kullanıldığı bildirilmiştir (5, 7). Çocuk hematoloji-onkoloji kliniklerinde çalışan doktorların rutin takiplerde hasta ailelerine TGT ürünü kullanıp kullanmadıklarını sormaları hastaların riskli bir ürünü kullanmalarının önlenmesi için faydalı olabilir. Bitkisel tedavilerin ve beslenme ürünlerinin sık kullanılması hastalara uygulanan ilaçlara gelişebilecek etkileşimler açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Çalışmamızda hasta ailelerinin %60,6’sı kullandıkları TGT ürününden fayda gördüğünü düşünürken sadece bir hastanın (%1,4) anne babası kullandıkları ürünle ilişkili bir yan etki geliştiğini belirtmiştir. Yan etki gelişen hastaya köpek balığı eti yedirilmiş ve hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi nedeniyle kemoterapisine ara verilmişti. Çalışmamızda hastalara köpek balığı eti ve kaplumbağa kanı gibi gündelik tüketimi olmayan ürünler verildiği gibi normal beslenme öğünlerinde de kullanılabilen pekmez, bal gibi gıdalar hastalarca daha çok tüketilmiştir. Bu konuda Uluslararası Çocuk Onkoloji Derneği’nin (International Society of Pediatric Oncology; SIOP) sağlık çalışanları için önerileri şunlardır: hastalara ve anne babalarına fiziksel ve psikolojik zararı dokunabilecek TGT tedavilerine karşı dikkatli olunmalı, ancak zararı olmayan tamamlayıcı tıp tedavileri küçük görülüp otomatik olarak reddedilmemelidir (2, 14).

Sonuç olarak çocukluk çağında hematoloji hastaları arasında özellikle maliyn bir tanıya sahip olanlarda bitkisel tedavi ve beslenme desteği kullanımı siktir ve bir kısmından hastaların sorumlu doktorlarının da haberi yoktur. Hastaların kliniklerde takiplerinde bu tür destekler alıp almadıklarının rutinde sorulmalı, hastaların kullandıkları ürünler hakkında önyargıdan uzak rasyonel öneriler verilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Orijinal Çalışma

Tablo 1: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp beslenme desteği ve bitkisel tedavi olarak kullanılan ürünlerin genel özellikleri

	n (%)
Ürün kullanımı: Var	71 (51,4)
Yok	67 (48,6)
Doktora sorma: Evet	44 (62)
Hayır	27 (38)
Ürünün temin edildiği yer	
Aktar	40 (56,3)
Tanıdıktan	13 (18,3)
Eczaneden	11 (15,5)
İnternet	4 (5,6)
Yurt dışından	3 (4,2)
Paketli ürün mü?*	
Evet	54 (79,4)
Hayır	14 (20,6)
Olumsuz etki: Var	1 (1,4)
Yok	70 (98,6)
Olumlu etki: Var	43 (60,6)
Yok	28 (39,4)

*68 katılımcı bu soruya cevap verdi

Tablo 2: Tamamlayıcı ve geleneksel tıp beslenme desteği ve bitkisel tedavi kullanım sıklığının karşılaştırılması

	TGT beslenme ürünü kullanımı		p
	Var	Yok	
Üniversite mezunu anne-baba: Evet	33 (%56,9)	25 (%43,1)	0,48
Hayır	36 (%50,7)	35 (%49,3)	
Maliyn hastalık	56 (%61,5)	35 (%38,5)	0,001
Beniyn hastalık	15 (%31,9)	32 (%68,1)	

REFERANSLAR

1. Turhan AB, Bor O. Use of herbs or vitamin/mineral/nutrient supplements by pediatric oncology patients. Complement Ther Clin Pract 2016; 23: 69-74
2. Kelly KM. Integrative therapies for children with hematological malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 307-312
3. Kelly KM. Complementary and alternative medical therapies for children with cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2041-2046
4. Efe E, Isler A, Sarvan S, Baser H, Yesilipek A. Complementary and alternative medicine use in children with thalassaemia. J Clin Nurs 2013; 22: 760-769
5. Ladas EJ, Rivas S, Ndao D, Damoulakis D, Bao YY, Cheng B, et.al. Use of traditional and complementary/alternative medicine (TCAM) in children with cancer in Guatemala. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 687-692
6. Revuelta-Iniesta R, Wilson ML, White K, Stewart L, McKenzie JM, Wilson DC. Complementary and alternative medicine usage in Scottish children and adolescents during cancer treatment. Complement Ther Clin Pract 2014; 20: 197-202
7. Sanchez HC, Karlson CW, Hsu JH, Ostrenga A, Gordon C. Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Hematology/Oncology Patients at the University of Mississippi Medical Center. J Altern Complement Med 2015; 21: 660-666
8. Zuzak TJ, Bonkova J, Careddu D, Garami M, Hadjipanayis A, Jazbec J, et. al. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. Complement Ther Med 2013; 21 Suppl 1: S34-47
9. Karadeniz C, Pinarli FG, Oguz A, Gursel T, Canter B. Complementary/alternative medicine use in a pediatric oncology unit in Turkey. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 540-543
10. Ozturk C, Karayagiz G. Exploration of the use of complementary and alternative medicine among Turkish children. J Clin Nurs 2008; 17: 2558-2564
11. Gozum S, Tezel A, Koc M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. Cancer Nurs 2003; 26: 230-236
12. Samur M, Bozcuk HS, Kara A, Savas B. Factors associated with utilization of nonproven cancer therapies in Turkey. A study of 135 patients from a single center. Support Care Cancer 2001; 9: 452-458
13. Orhan F, Sekerel BE, Kocabas CN, Sackesen C, Adalioglu G, Tuncer A. Complementary and alternative medicine in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 611-615
14. Jankovic M, Spinetta JJ, Martins AG, Pession A, Sullivan M, D'Angio GJ, et. al. Non-conventional therapies in childhood cancer: guidelines for distinguishing non-harmful from harmful therapies: a report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 106-108

Clinical, radiological and toxicity evaluation of Vestibular Schwannoma patients treated with Cyberknife® stereotactic radiosurgery-radiotherapy

CyberKnife stereotaktik radyocerrahi- radyoterapi ile tedavi edilen Vestibuler Schwannoma hastalarının klinik, radyolojik ve toksisite açısından değerlendirilmesi

Gonca Altınışık İnan¹, Süheyla Aytaç Arslan², Ebru Karakaya³, Yıldız Güney⁴

¹Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

³Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

⁴Memorial Ankara Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.05.2018 Dergiye Kabul Tarihi:05.11.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.88700

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada amaç CyberKnife stereotaktik radyocerrahi-radyoterapi uygulanan vestibuler schwannom hastalarının klinik, radyolojik ve toksisite verilerinin sunulmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Haziran 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri bununla birlikte tedavi öncesi ve son kontrollerine ait işitme değerlendirmesi (Gardner-Robertson skalası), 7. kranial sinir motor fonksiyon değerlendirmesi (House-Brackmann skalası), 5. kranial sinir duyu muayenesi sonuçları ile toksisite değerlendirmesi yapılmıştır.

BULGULAR: Lokal kontrol, radyolojik stabil veya regresif hastalık olarak tanımlandı ve tüm hastaların son kontrollerinde %100 olarak saptandı. GRS ve HB skoru tedavi öncesi değerleri tedavi sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p= 0,042 ve p= 0,046).Trigeminal toksisite %7 oranında saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmada lokal kontrol oranları literatür ile benzerlik göstermekle birlikte trigeminal toksisite oranı yüksek bulunmuştur. Doz ve fraksiyon şemalarının optimizasyonu için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vestibuler schwannoma, Stereotaktik radyoterapi, Stereotaktik radyocerrahi, CyberKnife

ABSTRACT

INTRODUCTION: The current study was done by means of clinical and radiological evaluations of vestibular schwannoma patients who treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy using Cyberknife® (Accuray, Sunnywhale, USA).

MATERIAL and METHODS: Between June 2009 and September 2014,30 vestibular schwannoma patients were treated in Dr. AY. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology. The patients were assessed before and after radiotherapy retrospectively, for hearing capacity (via Gardner-RobertsonScale), motor function of cranial nerve 7. (via House-Brackmannscale),the sensorial function of cranial nerve 5.

RESULTS: Local control was defined as radiologically stable or regressive disease and achieved for all of the patients at the last control (%100). Preradiotherapy mean values of GRS and HB scores were both statistically different from post radiotherapy mean values (p=0,042 and p=0,046, respectively). Trigeminal toxicity was determined as 7%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: When the study results were interpreted, while the local control results were found similar with the literature, trigeminal nerve toxicity values were higher than the reported results. Prospective studies are needed to optimize dose and fraction schedules.

Keywords: Vestibular schwannoma, Stereotactic radiosurgery, Stereotactic radiotherapy, Cyberknife.

INTRODUCTION

Vestibular schwannomas (VS) are benign tumours of Schwann cell origin that occur on the eighth cranial nerve. They are known also

as acoustic neuromas and account for approximately 8% of all tumors inside the skull¹. In recent years, an increasing incidence of diagnosed vestibular schwannoma has been reported by several centers². The most common symptom is unilateral hearing loss by the tumor effect through either direct progressive injury to the cochlear nerve (slowly progressive sensorineural hearing loss) or interruption of cochlear blood supply (sudden and fluctuating hearing losses)³. Other commonly presenting symptoms are tinnitus and balance disturbance, with its tumor progression can lead to brainstem compression, cranial neuropathies and hydrocephalus⁴. To manage the VS include 4 strategies: observation, microsurgical resection, stereotactic radiosurgery (SRS) and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT)^{4,5}. Tumor size, age, severity and duration of symptoms, the patient preference and the clinician experience are the factors for determining which option should be undertaken for a particular case. There is no international consensus regarding the optimal treatment for vestibular schwannoma⁶.

Stereotactic radiation therapy is a type of external beam radiation therapy and can be delivered in two ways: 1. Stereotactic radiosurgery (SRS) delivers a single high dose of radiation to the tumour 2. Stereotactic radiotherapy (SRT) gives relatively smaller doses of radiation over a number of treatment sessions (called multiple, ex 1-5 fractions). Stereotactic radiosurgery was administered for Vestibular schwannoma treatment using the Gamma Knife® by Leksell in 1969⁷, henceforth stereotactic radiotherapy is increasingly used in the management of patients with vestibular schwannomas⁶. While many papers and review articles report satisfactory tumour growth control and few side effects with stereotactic radiosurgery/radiotherapy there is no consensus about which patient suitable for this treatment and RT parameters such as prescription dose, number of fractions etc. In this study we aimed to assess tumour control, hearing preservation status and complication rate after fractionated SRS/SRT by using CyberKnife® in patients with VS and to contribute the literature with the study results.

PATIENTS and METHODS

Address for correspondence: Uzm. Dr. Gonca Altınışık İnan, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Ankara - Türkiye

e-mail: goncaaltinisikin@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

In the present study, we retrospectively reviewed 30 adult patients with 31 tumor sites, aged 18 years or older diagnosed as vestibular schwannoma treated with SRS at Ankara Oncology Hospital Radiation Oncology Clinic between June 2009 and September 2014. Data was obtained from patients' medical charts and RT documents. Patients were included only if they had radiologic and/or pathologic confirmation and had their follow-up at our institution. Clinical assessment was done using with preRT and postRT Gardner Robertson Score (Table 1) for hearing evaluation and House-Brackman scale (Table 2) to quantify facial function. Tumour was assessed using Koos classification (Table 3) which is a common classification system frequently used for vestibular schwannoma⁸. Trigeminal nerve toxicity was also evaluated. Patients clinically assessed based on the presence or absence of: hypoesthesia, anesthesia and hyperesthesia. Patients had pre RT Response evaluation to treatment was done using gadolinium enhanced MRI and aforementioned tests.

Radiation Therapy

All the patients were immobilized in a fixed position with custom-made thermoplastic masks and simulated at computed tomography (CT) with a 1.5 mm slice thickness. These CT images were fused with the magnetic resonance imaging (MRI) images of the same slice thickness. Gross total volumes (GTVs) were delineated using contrast enhancement on T1-weighted series and an extra 1-mm margin was added to form planning target volume (PTV) depending on the discretion of treating physician.

Brainstem, chiasma, bilateral cochleas, internal acoustic canals, hippocampuses, eyes, lenses, optic nerves and healthy brain tissue outside the GTV were contoured as organs at risk. The contoured images were then sent to Cyberknife planning system and a prescribed dose of 11,25-22,50 Gy in 1-5 fractions were planned using sequential technic and applied with 6D skull tracking (figure 1).

Statistics

The collected data were evaluated using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5.

$p=0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Total of 30 adults with 31 lesions treated at Ankara Oncology Hospital were reviewed. Patients demographics and clinical characteristics are presented in Table 4. The median follow up was 21 (range, 2-57) months. Median age at diagnosis was 47 years ranging from 25 to 77 and male to female ratio was 14 / 16 with a slightly female predominance. Prescribed dose was median 18 Gy (range, 10-22.5) with a median of 6 Gy (4-13) in median 3 (1-5) fractions. RT was delivered as a single fraction in 4 (13%) patients and every other day in the rest of 10 (37%). According to the Koos grading, the most predominant type was group 2 (n=18, 58%) and lesions were mostly right side located (n=19, 63%).

Gadolinium enhanced MRI revealed a 64.5% partial response and 35.5% stable disease so an overall 100% local control achieved during a median 20 months (range, 2-57) follow-up.

When the plan data were evaluated median coverage, homogeneityindex (HI), conformityindex (CI), newconformityindex (nCI), andmonitor unit (MU) values were %97,42 (92,97-99,90), %87 (71-95), 1,15 (1,05-1,41), 1,39 (1,1-2,33), 1,44 (1,13-2,33) ve 18405 (3276-36448) respectively.

Of the 30 patients, 11 (35%) had nonservicable hearing before treatment and one of them progressed to servicable hearing after treatment. Four of nineteen patients with servicable hearing worsened after RT (three patients had received 18 Gy / 3frc and remaining one had received 12.5 Gy / 1 frc) to nonservicable hearing. PostRT decreases in GRS was statistically significant (p=0,042). But the difference between pre and post RT GRS was not associated with cochlear dosimetry (1cc, max and mean and central).

Facial nerve assesment was done using pre and post RT House Berckman scoring. All patients except one (grade 4) had grade 1 facial nerve function before treatment. Scores worsened in 4 of 29 patients after RT and no change was seen in patient previously graded 4, facial nerve toxicity rate was 13.3% and decrease in HB score was statistically significant (p=0.046).

Pre-treatment trigeminal assessment of the patients was done by grouping them as hypoesthesia, normal and hyperesthesia. Only one patient had sensory loss before treatment. The sensory loss in this case continued in the same way after the treatment. In addition, hypoesthesia was observed in 1 case, and hyperesthesia in 1 case was observed in 2 cases which pre-treatment trigeminal sensory function was normal. Based on these data, it was determined that the trigeminal toxicity ratio was 7%.

Table 1: Gardner –Robertson Score

	pure tone audiogram (dB)	speech discrimination (%)
Grade I (good-excellent)	0-30	70-100
Grade II (serviceable)	31-50	50-69
Grade III (non-serviceable)	51-90	5-49
Grade IV (poor)	91-max	1-4
Grade V (none)	not testable	0

Table 2: House-Brackmann facial nerve grading system

Grade I	Normal facial function in all areas
Grade II	Slight Dysfunction Gross: slight weakness noticeable on close inspection; may have very slight synkinesis At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - moderate to good function; eye - complete closure with minimum effort; mouth - slight asymmetry.
Grade III	Moderate Dysfunction Gross: obvious but not disfiguring difference between two sides; noticeable but not severe synkinesis, contracture, and/or hemi-facial spasm. At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - slight to moderate movement; eye - complete closure with effort; mouth - slightly weak with maximum effort
Grade IV	Moderate Severe Dysfunction Gross: obvious weakness and/or disfiguring asymmetry At rest: normal symmetry and tone Motion: forehead - none; eye - incomplete closure; mouth - asymmetric with maximum effort.
Grade V	Severe Dysfunction Gross: only barely perceptible motion At rest: asymmetry Motion: forehead - none; eye - incomplete closure; mouth - slight movement
Grade VI	Total Paralysis No movement

Table 3: Koos grading scale

Grade 1	Tumors involve only the internal auditory canal.
Grade 2	Tumors extend into the cerebellopontine angle, but do

	not encroach on the brainstem
Grade 3	Tumor fills the entire cerebellopontine angle.
Grade 4	Tumor displaces the brainstem and adjacent cranial nerves.

Table 4. Patients demographics and clinical characteristics

	n=30
Age (year)	47,1±12,5
Gender	
Male	14 (%46,7)
Female	16 (%53,3)
Duration of symptoms (month)	4,5 (0,25-120)
Comorbid disease	6 (%20,0)
Comorbid malignite	3 (%10,0)
Prior surgery	3 (%10,0)
Koos classification	
I	5 (%16,7)
II	18 (%60,0)
III	1 (%3,3)
IV	6 (%20,0)
On alternate days treatment	10 (%33,3)
Tumor Laterality	
Right	19 (%63,3)
Left	11 (%36,7)
Follow up (month)	20 (2-57)

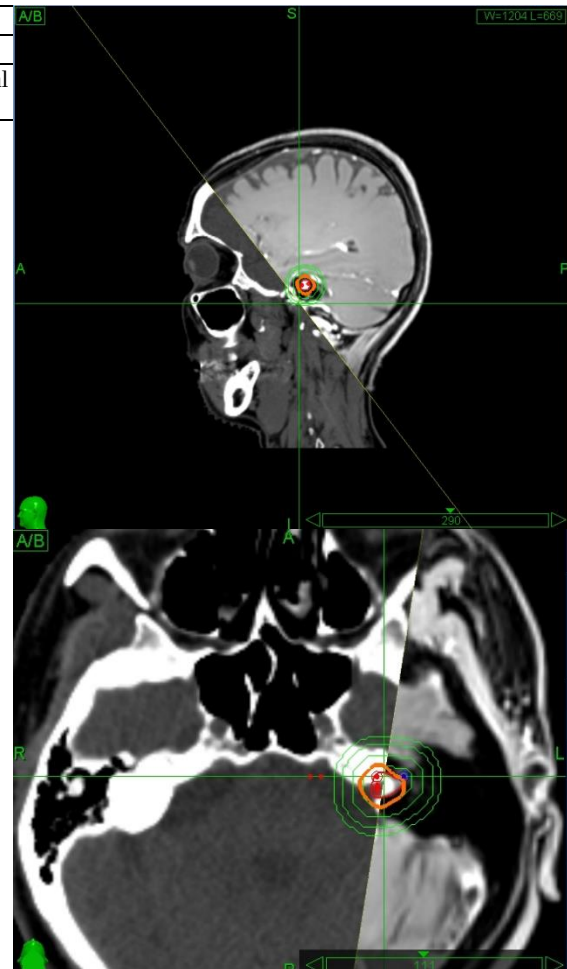


Figure 1. Fused images of a patient treated in 3 fractions

rate was 95.2% at >7-year of follow-up. Overall 4 patients progressed, two assessed with MRI and remaining 2 had clinical deterioration.

Toxicity related to 7th and 8th cranial nerves and cochlea is as important as local control. Patients with VS mostly have unilateral hearing loss as at the time of admission. In the current study, while one patient with initial hearing loss progressed to serviceable hearing after RT, 4 other patients worsened clinically after treatment so that hearing impairment rate was found to be 21% at 21 months follow up. Although pre and post RT change in GR scale was found to be statistically significant this change was not correlated with PTV, Koos Grading and maximal tumor diameter. Baschnagel et al reported that 40 patients with pretreatment serviceable hearing retained hearing 93% in the 1st year, 77% and 73% in 2nd and 3rd years respectively¹⁵. They also observed that hearing impairment was seen more with SRS compared

DISCUSSION

During the median 20 mo follow up, 100% radiologic local control was achieved with statistically significant deterioration of GB and HB scores which could be attributed to treatment related toxicity.

Retrospective evaluation of vestibular schwannoma patients treated with a dose of median 13 Gy gama-knife SRC reported a favorable local control of 97 % in long term follow-up^{9,10}. Conventional doses between 46.8-59 Gy (1.8 Gy/frx) showed similar results^{11,12}. Moreover, Combs et al compared the results of 200 patients treated either with SRS or conventional doses of FSRT and found no statistically significant difference between groups in terms of local control¹³. In a prospective evaluation of 158 VS patients treated with FSRT¹⁴. Patients were treated with received a dose of 50.4 Gy and a safety margin of 1–2 mm was used. The local tumor control

to FSRT but for doses below 13 Gy, toxicity rates are same. The threshold between cochlear dose and hearing dysfunction is not clearly identified but in some SRS studies doses over 4 Gy have been associated with hearing loss¹⁶. We also found no statistically significant correlation between cochlear dosimetry and GR scale alteration. Since toxicity related hearing impairment become evident after 3 years, longer follow up is mandatory.

Due to close proximity, facial nerve is frequently jeopardized. Motor dysfunction is frequent but loss of taste may also become evident. In the study of Combs, fascial toxicity was reported for 4% of 200 patients but it was 17% and 2% for different modalities respectively. We evaluated facial nerve function with pre and post HB scores and found a deterioration which was statistically significant but not correlated with PTV, Coos classification and maximal tumor diameter.

In current study the trigeminal toxicity rate was 6%. In older SRC studies, trigeminal toxicity rates reach to 60% (15-60%)¹⁷⁻¹⁹. The high rates of toxicities have led to a reduction in prescribing doses and in this way a reduction observed in toxicity rates. In 2000 studies, doses prescribed were reduced to 13 Gy and trigeminal nerve protection rates were higher than 95%^{13,20,21}. The trigeminal toxicity rate observed in this study seems to be higher than current studies. One of the patients had VS surgery before RT but others had no known prescribed risk factor. Although there are studies showed that the presence of comorbid disease increasing the risk of developing trigeminal toxicity we could not show a statistically significant association in our series.

CONCLUSION

Due to the lack of randomized controlled study about this subject and the variability of the parameters of these studies, it is difficult to draw definitive results but SRT with CyberKnife seems appropriate for VS treatment in terms of local control and toxicity.

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

REFERENCES

1. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J: What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:216-220, 2004
2. Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2012;45(2):257-68.
3. Chaimoff M, Nageris BI, Sulkes J, Spitzer T, Kalmanowitz M: Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol* 20:157-160, 1999
4. Hanssuta A, Choi CYH, Gibbs IC, Soltys SG, Tse VCK, Lieberman RE, et al. Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery* 2011;69(6):1200-9).
5. Varughese JK, Breivik CN, Tore WL, Morten LJ. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Journal of Neurosurgery* 2012;116(4):706-12.
6. Dario Muzevic, Jelena Legcevic, Bruno Splavski, Per Cayé-Thomasen. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12.
7. Leksell L: A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 137:763-765, 1971)
8. House, J.W., Brackmann, D.E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, [93] 146-147. 1985
9. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, Franzin A, Gemma M, del Vecchio A et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121 Suppl:123-42
10. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg.* 2013 Dec;119 Suppl:195-9.
11. McClelland S, Gerbi BJ, Higgins PD, Ormer JB, Hall WA. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *J Neurooncol.* 2008 Jan;86(2):191-4. Epub 2007
12. Andrews DW, Werner-Wasik M, Den RB, Paek SH, Downes-Phillips B, Willcox TO et al. Toward Dose Optimization For Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Acoustic Neuromas: Comparison Of Two Dose Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 1;74(2):419-26
13. Combs SE, Kano T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus R. Differences In Clinical Results After Linac-Based Single-Dose Radiosurgery Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Patients With Vestibular Schwannomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 1, pp. 193-200, 2010*
14. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: A prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiotherapy and Oncology* 106 169-174, 2013
15. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, Pieper D, Kartush J, Didyuk O et al. Hearing preservation in

- patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2013 Mar;118(3):571-8.
16. Benghiat H, Heyes G, Nightingale P, Hartley A, Tiffany M, Spooner D et al. Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A UK Series. *Clinical Oncology xxx* (2014) 1-7
 17. Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, et al. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1153–1160.
 18. Suh JH, Barnett GH, Sohn JW, Kupelian PA, Cohen BH. Results of linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for recurrent and newly diagnosed acoustic neuromas. *Int J Cancer* 2000;90: 145–151.
 19. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, Duma CM, Kondziolka D. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: Multivariate analysis of four year results. *Radiother Oncol* 1993;27:91–98.
 20. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 56:927-935; discussion 927-935, 2005.
 21. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2009; 22:45–62.

Retrospective Analysis of Demographic and Laboratory Data of Patients with Hepatocellular Carcinoma: Single Center Experience

Hepatosellüler Kanserli Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Murat Bardakçı¹, Yakup Ergün², Kendal Yalçın³

¹Diyarbakır Silvan Dr. Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

²SBÜ Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.69672

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hepatosellüler kanser (HSK) sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişen agresif bir tümördür. Bölgemizde farklı etyolojilere bağlı olarak gelişen hepatosellüler kanserin epidemiyolojik, klinik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2000-2015 yılları arasında hastanemiz gastroenteroloji bölümüne başvuran 18 yaş ve üstü, uluslararası kabul görmüş histolojik veya non-invazif kriterlere göre (EASL, AASLD) HSK tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 377 hasta alınmış olup demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif analiz edildi. Hastalar etyolojik nedenlerine göre gruplandırıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 58.70±12.50 yıl olup, %82.2'si erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu şehir merkezinde yaşamakta olup, %67.6'sının eğitim seviyesi ilkökul veya daha düşük seviyedeydi. Hastaların %87'sinde HSK'nın siroz zemininde geliştiği görüldü. Etiyolojik nedenlere baktığımızda ise hastaların %57.8'i HBV'ye, % 15.6'sı HDV'ye, % 8.2'si HCV'ye, % 18.3'ü non-viral nedenlere bağlı geliştiği görüldü. Viral etyolojilere bağlı HSK gelişen hastalarda ortalama enfeksiyon süresi 9.38±9.08 yıl olup, % 23.6'sı antiviral tedavi almaktaydı. Hastaların %72'sinin Child-Pugh skoru B ve C olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Viral hepatitler, HSK gelişiminde en önemli risk faktörü olup, HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Bu nedenle kronik viral hepatitli ve siroz hastalarının takip ve taraması büyük önem taşımaktadır. Bölgemizde HSK'lı hastaların anti-viral tedavi kullanma oranlarının düşüklüğü ve yüksek Child-Pugh skoru ile başvurmaları bu konunun hala önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler ile ilgili farkındalığın artırılması, aşı programlarına hastaların teşviki ile HSK prevalansının azaltılacağı aşikar olup, siroz gelişen hastalarda da düzenli takip programlarıyla daha erken evrede HSK tanısı konup daha efektif tedavi seçenekleriyle uzun süreli sağ kalım elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, etyoloji, kronik viral hepatit, siroz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatocellular carcinoma (HCC) is an aggressive tumor that frequently occurs in the setting of chronic liver disease and cirrhosis. In this study, we aim to evaluate the etiologic factors associated with Hepatocellular carcinoma and their role on the clinical outcome and prognosis of the disease.

METHODS: A total of 377 patients were included in the study. Patient files were retrospectively analyzed. HCC was diagnosed based on radiologic, histologic, clinical and laboratory findings. Patients were grouped according to etiology.

RESULTS: The mean age of the patients was 58.70±2.50 years and 82.2% of them were male. The vast majority of the patients were living in the city center, and 67.6% of them had primary education or lower education level. It was seen that HCC developed in cirrhosis base in 87% of the patients. When we looked at the etiologic factors, 57.8% of the patients were found to develop due to HBV, 15.6% to HDV, 8.2% to HCV and 18.3% to non-viral causes. The mean duration of infection was 9.38±9.08 years and 23.6% were taking antiviral treatment in patients with HSC due to viral etiology.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Viral hepatitis is the most important risk factor for the development of HCC, and HCC often develops on the basis of cirrhosis. Therefore, the follow up and treatment of patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis is of great importance. Patients with HCC in our region with low rates of anti-viral treatment and high Child-Pugh score suggest that this is still a serious health problem that is still important. Increased awareness of viral hepatitis is evident when the incidence of HCC is reduced by vaccination programs, and patients with cirrhosis will be diagnosed with HCC at an earlier stage with regular follow-up programs and will have a long-term survival benefit with more effective treatment options.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, etiology, chronic viral hepatitis, cirrhosis

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup dünya çapında erişkin erkeklerde en sık saptanan beşinci ve yetişkin kadınlarda en yaygın dokuzuncu kanserdir (1). HSK dünyadaki kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir (2).

Hemen hemen bütün popülasyonlarda HSK erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte olup erkek/kadın oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (3). HSK'lerin çoğunluğu kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda görüldüğünden uzun süredir devam eden karaciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda HSK görülmesi daha olasıdır. Hem Asya hem de Batı Avrupa'da yapılan birkaç büyük prospektif çalışma, HSK görülme yaşını ortalama 50-60 yaş olarak bildirmişlerdir (4-5).

HSK insidansı coğrafi bölgeye göre büyük oranda değişmektedir (6). HSK vakalarının %80'inden fazlası Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya'da bulunmaktadır. HSK gelişimi için çeşitli önemli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, kronik hepatit C virüsü (HCV), alkol, aflatoksin maruziyeti, non-alkolik stetohepatit (NASH) ve neredeyse her nedene bağlı siroz bulunur (7). Dünya genelinde 2012 yılında meydana gelen 770.000 HSK vakası analizinde, vakaların %50'sinden fazlası kronik HBV'ye atfedilmiş ve vakaların %20'si HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır (8). HBV ve aflatoksinle bağlı HSK doğu toplumlarında sık görülürken HCV, alkol ve NASH'e bağlı HSK batı toplumlarında daha sık görülmektedir. Türkiye'de de HSK sıklıkla

daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu HSK gelişimindeki en önemli etyolojik faktördür (9-10).

HSK tanısında yaygın olarak kullanılan klavuzlar European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) ve Asian Pacific Society for the Study of the Liver (APASL)'dir (11). Güncellenen klavuzlarda radyolojik tetkiklerdeki tipik görüntü yeterli bulunmaktadır. AFP seviyesi tanıya yardımcı olabilmekte ancak tanı için AFP yüksekliği gerekli değildir. Radyolojik olarak HSK kriterlerini yerine getiren bir hastada histolojik onay gerekli değildir. Radyolojik olarak kesin tanı koyulamıyorsa ve sonuçları hastanın yönetimini etkileyecekse biyopsi yapılmalıdır. Bölgemizde farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen HSK'nın epidemiyolojik, klinik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 2000-2015 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim dalına başvuran HSK tanılı hastalar alındı. 18 yaş ve üstü, uluslararası kabul görmüş histolojik veya non-invazif kriterlere göre (EASL, AASLD) HSK tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 377 hasta alınmış olup demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif analiz edildi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, yaşam alanı ve komorbid hastalıklar gibi demografik veriler ile HBsAg, anti-HBs,

HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, anti-HCV, total Anti-HDV, HBV DNA, HCV RNA, HDV RNA düzeyi ve AFP, ALT, AST, ALP, GGT, kreatinin, albumin, total bilirubin, hemogram, ferritin, sedimentasyon, PTZ-INR değerleri ve ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme sonuçları incelendi.

HBV DNA düzeyi için hastanemiz laboratuvarı alt sınırı; 20 IU/ml, lineer aralığı; 20 – 1.7×10^8 IU/ml idi. (1 IU/ml = 5.82 kopya/ml). HDV RNA alt sınırı; 400 kopya/ml, lineer aralığı; 400 – 4×10^7 kopya/ml idi. HCV RNA alt sınırı; 15 IU/ml, lineer aralığı; 15 – 6.9×10^7 IU/ml idi (1 IU/ml = 2.7 kopya/ml).

Karaciğer sirozu tanısı belirli kriterlere göre konulmuştu. Bu kriterler; serum albumin düzeyinin 3 g/dl'nin altında olması, serum bilirubin düzeyinin 4 mg/dl'nin üzerinde olması, protrombin zamanının 3 sn'den uzun olması, trombosit sayısının 150000 K/uL'nin altında olması, histolojik veya radyolojik olarak karaciğer sirozu bulgularının olmasıydı. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalar ise asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati öyküsü olan hastalar olarak belirlendi.

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildikten sonra testler bu program üzerinde yapıldı. Sayısal parametreler için Student's t-test ve Mann-Wittney U testi, sayısal olmayan parametreler için ki-kare testi uygulandı. P değeri < 0.05 olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Epidemiyolojik bulgular

HSK tanısı konan 377 hasta çalışmaya alındı. Hastalar etiyolojik faktörlere bağlı olarak dört gruba ayrıldı. Grup A; 218 HBV'ye bağlı HSK (%57.8) , grup B; 59 HDV'ye bağlı HSK (%15.6), grup C; 31 HCV'ye bağlı HSK (%8.2), grup D; 69 non-viral nedenlere bağlı

HSK (%18.3) hastalarından oluşmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 58.70 ± 12.50 yılı. HBV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 59.31 ± 11.98 , HDV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 , non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 58.28 ± 14.67 , HCV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması ise 65.42 ± 10.05 yıl olup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Tüm hastaların 310'u erkek, 67'si kadın hasta olup, erkekler tüm hastaların % 82.2'sini oluşturmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu şehir merkezinde yaşamakta olup, %67.6'sının eğitim seviyesi ilkokul veya daha düşük seviyedeydi. Hastaların epidemiyolojik özellikleri tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Laboratuar ve Klinik bulgular

Hastaların bilinen ortalama enfeksiyon süresi 9.38 ± 9.08 yılı, HBV'ye bağlı HSK hastalarında 6.86 ± 5.94 , HDV'ye bağlı HSK hastalarında 8.39 ± 10.31 , bu süre HCV enfeksiyonuna bağlı HSK hastalarında ise 10.67 ± 8.12 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.04$). Hastaların % 23.6'sı antiviral tedavi almaktayken, HBV'ye bağlı HSK hastalarının %32.6'sı, HCV'ye bağlı HSK hastalarının %16.7'si, HDV'ye bağlı HSK hastalarının ise %51'i antiviral tedavi almış olup diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.005$). Hastaların %87'sinde HSK siroz zemininde gelişmiş olup, hastaların Child-Pugh skoruna bakıldığında ise A, B ve C için sırasıyla %28, %50 ve %22 idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

HBV'ye bağlı hastaların ortalama AFP değeri 2600.28 ± 6652.17 ng/ml, HDV'ye bağlı hastaların 209.88 ± 311.76 ng/ml, HCV'ye bağlı hastaların 421.96 ± 462.99 ng/ml, non-viral nedenlere bağlı hastaların 1571.46 ± 3469.82 ng/ml olup, HBV'ye bağlı hastaların ortalama AFP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.008$). Hastaların biyokimyasal ve

hematolojik parametreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Kronik HBV olan hastalardan iki hastada okült HBV'yle uyumlu olarak HBsAg (-), anti-HBs (+) ve HBV DNA (+) olarak saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 13'ünde, HDV'ye bağlı hastaların % 13.6'sında HBeAg pozitifliği saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 78.4'ünde, HDV'ye bağlı hastaların % 78'inde anti-HBe pozitifliği saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 84.1'inde, HDV'ye bağlı hastaların % 91.5'inde, Anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. HBV ve HDV grupları arasında; HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgG pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların serolojik ve virolojik parametreleri Tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 52.4'ünde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 41.9'unda, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 46.4'ünde sadece sağ lob tutulumu vardı, bu oran HDV'ye bağlı HSK hastalarında % 71.4 olup anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.01$). HBV'ye bağlı HSK hastalarında maksimum tümör çapı (cm) 6.85 ± 6.94 , HDV'ye bağlı HSK hastalarında 5.28 ± 3.54 , HCV'ye bağlı HSK hastalarında 5.39 ± 2.99 , non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarında 6.6 ± 3.65 cm olup, maksimum tümör çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların tümör özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58.70 ± 12.50 yıl olarak bulundu. Yalçın ve ark. (10) yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 57.67 ± 12.03 yıl olarak bulunmuş olup çalışmamızla uyumluydu. Çalışmamızda gruplar arasında HCV'ye bağlı HSK hastalarında yaş ortalaması 65.42 ± 10.05 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Bu sonuç; HCV'ye bağlı HSK'nın daha ileri yaşta ortaya çıktığını göstermektedir. HCV taşıyıcılarının çoğu

yetişkin yaşlarda virüsle enfekte olurken HBV taşıyıcıları daha genç yaşlarda enfekte olmaktadır (12). Gambia'da yapılan başka bir çalışmada HCV ile ilişkili HSK hastaları HBV ile ilişkili HSK hastalarına göre yaklaşık 10 yıl daha yaşlı bulunmuştur (13). HDV ko-enfeksiyonu ile tek başına HBV enfeksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada HDV ko-enfeksiyonu anlamlı düzeyde daha erken yaşlarda HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup, bu fark yaklaşık 10 yıl olarak tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda HDV'ye bağlı HSK gelişen hastaların yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 yıl olup, en genç hastalar bu gruptaydı ve literatür ile uyumluydu. HDV enfeksiyonuna bağlı gelişen HSK'nın daha erken yaşlarda görülmesinin nedeni bu enfeksiyona bağlı olarak daha ciddi nekroinflamatuvar ve fibrotik aktivitenin görülmesi, bu hastalarda daha erken ve progresif siroz tablosunun görülmesi olabilir.

HSK erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bu fark yüksek insidanslı bölgelerde düşük insidanslı bölgelere göre daha fazladır (15). Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda HSK görülmesinin erkeklerdeki daha yüksek sigara ve alkol kullanım oranları ve/veya östrojen ve androjen faaliyetleriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (12). Yalçın ve arkadaşlarının (10) çalışmasında erkek/kadın oranı 5.8:1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 4.6:1 olarak bulundu ve Türkiye verileriyle uyumluydu.

Çalışmamızda vakaların %57.8'inden HBV sorumlu olup, bu sonuç ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. ABD'de HSK vakalarının %50-80'inden HBV'nin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (16-17). Global olarak tüm karaciğer kanserlerinin %54'ünün HBV'ye bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (18). Yalçın ve ark. (10) yaptığı çalışmada HSK tanıli hastaların %45'inde HBV, %29'unda HDV etiyolojik faktör olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada HSK

tanılı hastaların %44.4'ünde HBV bulunmuştur (19).

HBV ve HCV dışındaki faktörlerle meydana gelen HSK'nın Asya'daki oranı % 1-20'dir (20). Yalçın ve ark. (10) non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 10 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 14.5 olarak bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının oranı % 18.3 olarak bulundu ve Asya verileriyle uyumluydu.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 89.7'sinde, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.1'inde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 90.3'ünde, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının ise % 73.9'unda siroz bulunmaktaydı. Bu sonuç; non-viral nedenlere bağlı gelişen HSK'nın viral sebeplere göre daha az sıklıkla siroz zemininde geliştiğini göstermektedir ($p=0.002$). HBV ve HCV ile ilişkili HSK olgularının çoğu siroz zemininde meydana gelmektedir (22). Çalışmamızda ortalama Child-Pugh ve MELD skoru viral sebeplere bağlı HSK hastalarında daha yüksek bulundu ($p=0.01$), bu sonuç viral sebeplere bağlı HSK hastalarında karaciğer yetmezliği bulgularının daha şiddetli olduğunu desteklemektedir. Viral grupta HCV ve HDV'ye bağlı HSK hastalarında Child-Pugh skoru diğer gruplardan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.02$). Tüm gruplarda ortalama Child-Pugh skoru 7-8 olarak bulundu. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK tanılı hastaların büyük çoğunluğu Child B-C olarak tespit edilmiştir (21). Bu bulgular ülkemizde HSK tanısı konduğunda hastaların yüksek Child-Pugh skoru olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama AFP değerleri diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.008$). HSK tanısı konan hastalarla yapılan bir çalışmada AFP seviyeleri yüksek olabilirken hastaların büyük kısmında normal olarak bulunmuştur (23). Çin'de yapılan bir çalışmada küçük HSK'ların %

40'ında serum AFP konsantrasyonları normal bulunmuştur (24). HSK vakalarında AFP değerlerinin normal olabileceği görüldüğünden HSK tanısında kullanımını kısıtlamıştır.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 81.9'una, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 88.1'ine, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.5'ine ve non-viral sebeplere bağlı HSK hastalarının % 72.5'ine biyopsisiz tanı konuldu. Çalışmamızda en fazla HCV'ye bağlı HSK hastalarına biyopsisiz tanı konuldu ($p=0.03$). Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle, radyoloji HSK tanısında oldukça spesifikleşmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların % 66.51'ine biyopsisiz tanı konulduğu rapor edilmiştir (10). Ülkemizde HSK etyolojisinde çoğunlukla viral sebeplerin olması, radyolojik bulgularla beraber yeterli tanı kriterlerini oluşturduğundan çoğunlukla, hastalara biyopsiye gerek kalmadan tanı konulabilmektedir. Ayrıca ülkemizde genellikle HSK ileri evrede tanı almaktadır, bu yüzden tanı için, radyolojik tetkikler çoğu zaman yeterli olmaktadır.

Sonuç olarak; viral hepatitler, HSK gelişiminde en önemli risk faktörü olup, HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Bu nedenle kronik viral hepatit tanılı hastaların ve karaciğer sirozu olan hastaların takip ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bölgemizde HSK'lı hastaların anti-viral tedavi kullanma oranlarının düşüklüğü ve yüksek Child-Pugh skoru ile başvurmaları bu konunun önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler ile ilgili farkındalığın artırılması, aşı programlarına hastaların teşviki ile HSK prevalansının azaltılacağı aşık olup, siroz gelişen hastalarda da düzenli takip programlarıyla daha erken evrede HSK tanısı konup daha efektif tedavi seçenekleriyle uzun süreli sağkalım elde edilecektir.

Tablo 1: Hastaların epidemiyolojik özellikleri

	Değerler
Yaş (yıl, ortalama)	58.70±12.50
Cinsiyet (erkek, %)	310 (% 82.2)
HBV'li hasta sayısı	218 (% 57.8)
HDV'li hasta sayısı	59 (% 15.6)
HCV'li hasta sayısı	31 (% 8.2)
Non-viral hasta sayısı	69 (% 18.3)
Kent/kırsal (kent, %)	275 (% 72.9)
Eğitim seviyesi, düşük/ yüksek (ilkokul ve altı, %)	255 (% 67.6)
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	78 (% 20.7)
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	20 (% 5.3)
Diyabet öyküsü (Var/yok)	75 (% 19.9)
Sigara kullanımı (Var/yok)	198 (% 52.5)
Alkol kullanımı (Var/yok)	17 (% 4.5)

Tablo 2: Gruplar arası epidemiyolojik özelliklerin karşılaştırılması

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Yaş (yıl)	59.31±11.98	53.39±10.75	65.42±10.05	58.28±14.67	P=0.001
Cinsiyet (erkek, %)	% 86.2	% 78.0	% 87.1	% 71.0	P=0.002
Kent/kırsal (kent, %)	% 73.7	% 82.1	% 74.2	% 75.4	P=0.63
Eğitim seviyesi, düşük/yüksek (ilkokul ve altı %)	% 77.1	% 75.0	% 83.9	% 85.5	P=0.37
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	% 29.8	% 33.3	% 13.3	% 22.2	P=0.21
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	% 7.3	% 9.8	% 0.0	% 3.4	P=0.24
Diyabet öyküsü (Var/yok)	% 20.1	% 16.9	% 33.3	% 18.2	P=0.29
Sigara (Var/yok)	% 67.2	% 52.0	% 63.3	% 50.7	P=0.05
Alkol (Var/yok)	% 6.2	% 4.0	% 6.7	% 3.0	P=0.73

Tablo 3: Hastaların klinik özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
İnfeksiyon süresi (yıl)	6.86±5.94	8.39±10.31	10.67±8.12	-	P=0.04
Anti-viral tedavi alımı (Var/yok)	% 32.6	% 51.0	% 16.7	-	P=0.005
Siroz varlığı (Var/yok)	% 89.7	% 93.1	% 90.3	% 73.9	P=0.002
Portal ven trombozu (Var/yok)	% 35.9	% 30.8	% 35.5	% 29.4	P=0.75
MELD, skor	13.01±5.33	13.08 ±4.98	12.00±3.43	10.91±4.35	P=0.01
Child-Pugh, skor	7.99±2.04	8.24±2.06	8.23±2.20	7.28±1.58	P=0.02

Tablo 4: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal testleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.43±2.17	12.58±2.29	11.97±2.03	11.84±2.30	P=0.14
Trombosit (K/uL)	184318.76± 202451.47	141547.46± 85712.87	158901.94± 91756.27	229055.07± 138789.59	P=0.03
Ferritin (ng/ml)	279.14±292.00	304.47±438.40	202.48±214.41	210.41±230.65	P=0.34
PTZ, INR	1.37±0.28	1.37±0.25	1.29±0.23	1.23±0.22	P=0.001
Sedimentasyon hızı	34.48±24.72	33.86±30.73	31.97±21.30	41.48±28.01	P=0.23
ALT (U/L)	78.54±67.26	108.39±136.61	67.03±43.36	59.62±57.13	P=0.005
AST (U/L)	125.90±125.60	127.31±144.39	80.48±41.51	100.22±117.00	P=0.13
ALP (U/L)	219.01±180.01	168.24±102.13	210.03±179.03	280.42±315.43	P=0.02
GGT (U/L)	186.05±153.59	168.68±182.53	218.61±196.94	257.36±254.88	P=0.02
Albumin (g/dl)	2.72±0.71	2.90±0.78	2.77±0.75	2.97±0.66	P=0.07
Total bilirubin (mg/dl)	3.04±4.35	2.27±2.17	2.13±2.02	2.12±4.12	P=0.20
Kreatinin (mg/dl)	0.92±0.57	0.93±0.50	0.85±0.27	0.87±0.31	P=0.80
AFP (ng/ml)	2600.28±6652.17	209.88±311.76	421.96±462.99	1571.46±3469.82	P=0.008

Tablo 5: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV	HDV	P değeri
HBsAg pozitifliği, n (%)	216 (% 99.1)	59 (% 100)	P=0.61
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	9 (% 4.1)	2 (% 3.4)	P=0.57
HbeAg pozitifliği, n (%)	27 (% 13.0)	8 (% 13.6)	P=0.52
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	163 (% 78.4)	46 (% 78.0)	P=0.53
Anti-HBc IgG pozitifliği, n (%)	175 (% 84.1)	54 (% 91.5)	P=0.10
HBV DNA, pozitifliği, n (%)	83 (% 78.0)	25 (% 64.4)	P=0.03
HBV DNA, Log10 kopya/ml (ortalama)	4.31±2.23	2.92±1.12	P=0.001

Tablo 6: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV DNA pozitifliği n/%	HDV RNA pozitifliği n/%	HCV RNA pozitifliği n/%	P değeri
Aktif viral replikasyon oranı, n/%	83 (% 78.0)	25 (% 26.5)	19 (% 95.0)	P=0.05
Viral replikasyon düzeyi (Log10 kopya/ml (ortalama))	4.31±2.23 Log10 kopya/ml (ortalama)	3.06±0.97 Log10 kopya/ml (ortalama)	5.51±1.53 Log10 kopya/ml (ortalama)	P=0.001

Tablo 7: Hastaların tümör özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Sadece sağ lob tutulumu (Var/yok)	% 52.4	% 71.4	% 41.9	% 46.4	P=0.01
Sadece sol lob tutulumu (Var/yok)	% 12.7	% 8.9	% 9.7	% 13	P=0.84
Bi-lobüle tutulum (Var/yok)	% 34.6	% 18.6	% 48.4	% 40.6	P=0.01
Uninodüler tutulum (Var/yok)	% 42.5	% 48.2	% 41.9	% 42.0	P=0.87
Multinodüler tutulum (Var/yok)	% 57.0	% 49.2	% 58.1	% 58.0	P=0.71
Maksimum tümör çapı (cm)	6.85±6.94	5.28±3.54	5.39±2.99	6.6±3.65	P=0.20
Biyopsisiz tanı (Var/yok)	% 81.9	% 88.1	% 93.5	% 72.5	P=0.03
Biyopsili tanı (Var/yok)	% 18.1	% 11.9	% 6.5	% 26.1	P=0.05

REFERANSLAR

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. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1683-91.
3. Katherine A. McGlynn, Jessica L. Petricka, and W. Thomas London. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015;19(2):223-38.
4. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675-80.
5. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328(25):1797-81
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
7. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127(5):1372-80.
8. Maucort-Boulch D, de Martel C et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer* 2018;142(12):2471-7

9. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46(5):1022-8.
10. Yalçın K et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):806-13.
11. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4:439-74.
12. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
13. Kirk GD, Lesi O.A., Mendy M et al. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004;39:211-9.
14. Oliveri F, Brunetto MR, Actis GC, Bonino F. Pathobiology of chronic hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma (HCC). *Ital J Gastroenterol* 1991;23(8):498-502
15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
17. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 2:S88-94.
18. Parikh A, Taouli B. Imaging of hepatocellular carcinoma: current concepts. *Recent Results Cancer Res* 2013;190:33-55.
19. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683-8.
20. Farrell GC, Chan HL, Yuen MF et al. Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(4):657-63.
21. Kaya Ö. Hepatosellüler kanserli hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ve bunların klinik seyir ve prognoz üzerine etkileri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2011
22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,700 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256,9):1129-33.
23. Benson AB, D'Angelica MI et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1152-82
24. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86(6):1404-9.

Assessment of complications after anesthesia in the postanesthetic care unit of the oncology hospital

Onkoloji hastanesi postanestezi bakım ünitesinde anestezi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi

Selma Ölmez¹, Menşure Kaya², Dilek Kalaycı², Seda Yılmaz², Erdal Eskiçırak², Süheyla Ünver²

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr AY Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 27.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.49344

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Postoperatif komplikasyonlarla hızlı ve etkin mücadele etmek için cerrahi girişime özgü olan ve olmayan komplikasyonların bilinmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması gerekir. Bu çalışmada amacımız postanestezi bakım ünitesinde (PABÜ) en sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonları ve prediktif faktörleri belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Elektif şartlarda operasyona alınan, 18-70 yaş arası 1000 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ilk 24 saat boyunca kardiyovasküler, solunum, nöromusküler, gastrointestinal, nörolojik ve diğer komplikasyonlar için izlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ASA skorları, preoperatif risk faktörleri, operasyon süresi, anestezi yöntemleri, postoperatif ağrı skorları ve postanestezi bakım ünitesinde kalış süreleri kayıt edildi.

BULGULAR: Postoperatif en sık kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar (%24) ve gastrointestinal sistem komplikasyonları (%14) gözlemlendi. Kombine spinal epidural anestezi uygulanan hastalarda hipotansiyon ve taşikardi sıklığı ve spinal anestezi sonrası bradikardi görülme sıklığı daha yüksek bulundu. ($p<0,05$). Preoperatif hipertansiyon mevcut olan hastalarda postoperatif hipertansiyon gelişme insidansının 3,6 kat daha fazla olduğu görüldü ($p=0,001$). Bulantı, genel anestezi alan hastalarda yüksek orandaydı (% 19,8). Uzun operasyon süresinin postoperatif bradikardi, taşikardi ve aritmi insidansını etkilediği saptandı ($p<0,05$). Yüksek ASA skoru ile kardiyovasküler ve solunum sistemi komplikasyonları arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Yaş, ASA skoru, preoperatif sistemik hastalık varlığı ve operasyon süresinin PABÜ’de kalma süresi etkileyen faktörler olduğu saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda, en sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonun kardiyovasküler sistem ait komplikasyonlar olduğu saptandı. Ağrı ve bulantı-kusma insidansının literatüre benzer şekilde yüksek oranda olduğu görüldü. Kardiyovasküler ve solunum komplikasyonlarının PABÜ’de kalma süresini uzattığı saptandı. Yaş, eşlik eden komorbiditelerin varlığı ve ASA skorlaması olası komplikasyonların belirleyicileri olarak bulundu. Bu risk faktörlerinin varlığı hem anestezi hem cerrahi ekip için uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, postoperatif, komplikasyonlar, postanestezi bakım ünitesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In order to fight postoperative complications quickly and effectively, it is necessary to know the complications that are specific or not specific to the surgical procedure and to take precautions against them. Our aim in this study was to determine the most common postoperative complications and predictive factors in the postanesthetic care unit (PACU).

METHODS: A total of 1000 patients between 18-70 years of age undergoing elective surgery were included in the study. Patients were monitored for cardiovascular, respiratory, neuromuscular, gastrointestinal, neurologic and other complications during the first 24 hours of the operation. Patients' age, gender, ASA scores, preoperative risk factors, duration of operation, anesthesia methods, postoperative pain scores and duration of stay in the postanesthetic care unit were recorded.

RESULTS: Postoperative cardiovascular complications (24%) and gastrointestinal system complications (14%) were observed most frequently. The incidence of hypotension and tachycardia in patients undergoing combined

spinal epidural anaesthesia and the incidence of bradycardia after spinal anesthesia was higher ($p < 0,05$). The incidence of postoperative hypertension development was 3,6 times higher in patients with preoperative hypertension ($p = 0.001$). Nausea was higher in patients receiving general anesthesia (19,8%). It was found that the long operation time effected postoperative bradycardia, tachycardia and arrhythmia incidence ($p < 0,05$). There was a positive correlation between high ASA scores and cardiovascular and respiratory complications. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** In our study, the most common postoperative complications were cardiovascular system complications. It was seen that the incidence of pain and nausea-vomiting was similarly high in the literature. It was found that the cardiovascular and respiratory complications extended the duration of stay in PACU. Age, presence of accompanying comorbidities, and ASA scoring were found to be determinants of possible complications. The presence of these risk factors should be stimulating for both the anesthesia and the surgical team.

Keywords: Anaesthesia, postoperative, complications, Post-anaesthesia Care Unit

GİRİŞ

Postoperatif gelişebilecek komplikasyonlar yapılan ameliyatın fonksiyonel sonuçlarını etkiler ve bu durum hastanın ameliyat öncesi mevcut fonksiyonel kapasitesinin bile kaybolmasına hatta hastanın ölümüne neden olabilir. PABÜ 'de meydana gelen kritik olaylar genellikle kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilişkilidir.

Operasyon öncesi dönemde hastanın fizyolojik durumunun iyi değerlendirilmesi, gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve erken tanınması hastanın yaşam boyu sakatlık ve/veya ölüm riskini büyük ölçüde azaltmaya olanak sağlar. Ayrıca komplikasyonları veya semptomları tanımak ve komplikasyonları önceden tahmin ederek risk azaltma önlemlerine odaklanmak postoperatif bakım ünitesinin kalitesini artırır.

Bu çalışmada amacımız; hastanemiz postanestezi bakım ünitesinde (PABÜ) sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonları saptamak ve gelişen komplikasyonlar için prediktif faktörleri tanımlamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (14/2013) ve bilgilendirilmiş gönüllü olur alınması sonrası Dr. AY Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Elektif şartlarda genel anestezi veya reyonel anestezi uygulanarak operasyona alınan ve

anestezi sonrası bakım ünitesinde takip edilen, 18-70 yaş arasındaki 1000 hasta çalışmaya alındı. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Hastalar, preoperatif anestezi viziti sırasında çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Acil şartlarda operasyona alınan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ASA skorları, preoperatif risk faktörleri ve operasyon nedenleri not edildi. Premedikasyon, anestezi yöntemi, operasyon süresi, hasta pozisyonu, intraoperatif ve postoperatif transfüzyon gereksinimleri, invaziv girişimler, planlanan postoperatif analjezi yöntemleri kaydedildi. Postoperatif ağrı, Visüel Ağrı Skalası (VAS) kullanılarak PABÜ'ne kabullerinde ve çıkışlarında olmak üzere iki kez değerlendirildi (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı). Ayrıca hastaların postanestezi bakım ünitesinde kalış süreleri not edildi.

Postanestezi bakım ünitesinde takibe alınan hastalar, gelişen kardiyovasküler, respiratuar, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonla raçısından takip edildi. Sık karşılaşılan komplikasyonlar aşağıdaki sınıflama ile tanımlandı;

1. Kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Kan basıncı değişiklikleri:
 - b. Kalp hızı değişiklikleri
 - c. Ritm bozuklukları
 - d. Miyokardial iskemi
 - e. Kardiyak Arrest

2. Respiratuar sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Desatürasyon
 - b. Hipoksemi
 - c. Hava yolu obstrüksiyonu
 - d. Pnömotoraks
 - e. Hiperkapni
 - f. Aspirasyon
 - g. Pulmoner Emboli
3. Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Deliryum
 - b. Ajitasyon
 - c. İnme
 - d. Sinir hasarı
4. Gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar
 - a. Bulantı ve kusma
 - b. İleus
 - c. Aspirasyon
5. Diğer komplikasyonlar
 - a. Hipertermi
 - b. Hipotermi
 - c. Titreme
 - d. Alerjik reaksiyonlar
 - e. Rekürarizasyon

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.00 paket programında yapıldı. Anestezi yöntemleri; genel anestezi (GA), spinal anestezi (SA), kombine spinal-epidural anestezi (KSEA) ve laringeal maske anestezisi (LMA) uygulaması alt gruplarına ayrılarak hastaların verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (%25-75), (Min-Maks), n (%)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal olup olmadığı belirlendi. Gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, farklılık olması durumunda Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Nitel verilerin değerlendirmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

Postoperatif bakımda kalma süresi ile veriler arasındaki ilişki ise Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. 0-0.49 arasında ise korelasyon zayıf, 0.5-0.74 arasında ise orta derecede, 0.75-1 arasında ise kuvvetli ilişki var olarak değerlendirildi.

Bulgular

En sık operasyon nedeni % 10,8 ile meme kansinomu olup, 356 hastanın malignite tanısı ile operasyona alındığı tesbit edildi (Tablo 1). Preoperatif risk faktörlerinden sıklığı en fazla olan sigara kullanımı (%28,1), hipertansiyon (%20,6) ve diabetes mellitus (%10,1) idi (Tablo 2). İntraoperatif işlemler ve anestezi uygulamaları Tablo 3 te, operasyon süresi, transfüzyon ihtiyacı, PABÜ'de kalma süreleri, derlenme ve ağrı skorları Tablo 4 te verildi. Operasyona alınan hastaların %76'sı ASA II risk grubunda hastalardı. (Tablo 5)

Hastaların %49,1'inde komplikasyon saptandı Kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar (%24,4) ve gastrointestinal sistem komplikasyonları (%14,3) en sık karşılaştığımız komplikasyonlar olarak tesbit edildi (Tablo 6, 7). Hipertansiyon ve bradikardi en sık karşılaşılan postoperatif kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlardı.

Anestezi yöntemine göre komplikasyonlar değerlendirildiğinde; spinal anestezi sonrası bradikardi, kombine spinal

epidural anestezi sonrası hipotansiyon ve taşikardi insidansı daha yüksekti (Tablo 8). Hastaların %14,3'ünde bulantı, %1,6'sında kusma gelişti. Bulantı insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda daha fazlaydı (kadınlarda %19 ve erkeklerde %13,9) ($p=0,095$). Preoperatif hipertansiyonu olan hastalarda postoperatif hipertansiyon gelişme insidansının 3,6 kat daha fazla olduğu ($p<0,001$). uzun operasyon süresinin postoperatif taşikardi ve aritmi gelişimini artırdığı saptandı ($p= 0,001$ ve $p= 0,005$).

İleri yaş ve yüksek ASA skorlarının PABÜ'de kalma süresini uzattığı, ayrıca preoperatif diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) varlığının PABÜ'de kalma süresini etkilediği görüldü. PABÜ'de kalma süresini etkileyen en önemli faktör olarak operasyon süresi saptandı. (Tablo 9)

Malignite tanısı olan hastalarda özellikle solunum sistemi komplikasyonlarının (hipoksemi, hiperkapni, hipoventilasyon) malign olmayan hastalara göre daha fazla olduğu saptandı. (Tablo 10)

Tartışma

Postoperatif komplikasyonlar hem hasta morbidite ve mortalitesini artırmakta hem de kalite iyileştirme programları için ana hedeflerden biri olamaya devam etmektedir(1). Anestezi sonrası gelişen komplikasyonların sıklığını doğru olarak değerlendirmek zordur (2). Çalışmamızda PABÜ'de komplikasyon oranı % 49 gibi yüksek bir oranda tesbit edildi. Postoperatif erken dönemde komplikasyonların gelişimi; kullanılan anestezinin tipi, ameliyat nedeni olan hastalık, ameliyat tekniği, hastanın yaşı ve sistemik hastalıkların varlığı gibi faktörler ile değişiklik göstermektedir (1-4). Anestezi sonrası bakım ünitesinde komplikasyon görülme insidansları farklı çalışmalarda farklı oranlarda verilmiştir. Hines ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, anestezi

sonrası bakım sırasında genel komplikasyon sıklığının %23.7 gibi neredeyse her 5 hastadan birinde komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir.(5) Cooper ve arkadaşları (6) bu oranı %18, Bruins ve ark. ise % 74 olarak bildirmişlerdir (7). Farklı insidanslar, farklı raporlama tekniklerini, hasta popülasyonlarındaki farklılıkları veya her ikisini de yansıtır olabilir.

Komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı üzerine yapılmış çalışmalar, sistemlere göre dağılım hakkında farklı sonuçlar bildirmektedir (8,9). Çalışmamızda komplikasyonları sistemlerine göre incelediğimizde birinci ana grubu kardiyovasküler sistem komplikasyonları (%24,4) oluşturmaktadır. Zelker ve Wells bir aylık dönemde derlenme odasında görülen komplikasyonların insidansını %30 olarak bulmuşlar ve 443 hastanın 68'inde (%15.3) kardiyovasküler komplikasyon bildirmişlerdir (1). Bu komplikasyonlardan disritmi (%14), hipertansiyon (%1) ve hipotansiyon en sık görülenleridir. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler komplikasyon oranı %24,4 olup en sık hipertansiyon (% 13,9), disritmi (%7,2) ve hipotansiyon(%3,2) gözlemlendi. Özellikle hipertansiyonda belirgin bir yüksek oran tespit edildi. Çalışmamızda %20 oranında yandaş hastalığı hipertansiyon olan hastaların varlığı bu yüksekliğin sebeplerinden biri olabilir. Kombine spinal epidural anestezi uygulanmış hastalarda hem kardiyovasküler hemde solunumsal komplikasyonların daha fazla görülmesinin nedeni bu hastaların büyük çoğunluğunun bilateral diz artroplastisi ve diğer majör ortopedik onkolojik vakalar olması olabilir. Bu operasyonlarda intraoperatif ve postoperatif kan kaybı transfüzyon gereksiniminin daha yüksek olmasına da neden olmuştur.

Yaş arttıkça yandaş hastalıklar ile majör ve destekleyici sistemlerin yetersizliği nedeniyle mortalite ve morbidite yükselmektedir(10). Artan yaşla birlikte

otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem hemodinamik stabiliteyi korumakta zorlanır ve bazı organlarda fonksiyonel rezerv değişiklikleri meydana gelir (10,11). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yaş ile birlikte postoperatif komplikasyon insidansında artış olduğu ve PABÜ süresinin uzadığı görüldü.

Çalışmada hastalarımızın yaklaşık% 89'u ASA I ve II hasta olmasına rağmen yüksek oranda komplikasyon insidansı tesbit ettik. ASA III ve IV hastaları için iyi bir peroperatif hazırlık yapılmasının daha az komplikasyonla karşılaşılmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Operasyon süresi ile ilgili olarak süre uzadıkça postoperatif komplikasyon riskinin arttığı kabul edilir (11). Operasyon süresi uzadıkça cerrahiye ait ağrı, volüm kaybı ve cerrahi strese yanıt artmakta, bu durum vital organların perfüzyonunu sağlamaya yönelik dolaşımdaki katekolaminleri arttırmasının yanı sıra miyokardın oksijen tüketimini de arttırmaktadır. Sonuçta kardiyak instabilitesi olan hastada iskemi, yetmezlik ve aritmilere neden olmaktadır. Operasyon süresi ile ilgili artan volüm kayıpları da hemodinamik stabiliteyi değiştirmektedir (11). Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da operasyon süresinin uzamasının taşikardi ve aritmi insidansını artırdığı, ayrıca PABÜ'nde kalma süresini etkileyen en önemli faktör olduğu saptandı

Bulantı ve kusma insidansı, anestezi sonrası yoğun bakımda %5-60 gibi geniş bir yelpazede görülmektedir (12,13). Bu farklılık özellikle yapılan cerrahi prosedüre bağlı değişmektedir. Bizim çalışmamızda da bu oranlar sırasıyla %14,3 ve %1,6 olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalar insidansın kadınlarda daha sık olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmektedir (13,14). Çalışmamızda kadınlarda daha fazla oranda bulantı

(kadınlarda %19 ve erkeklerde %13,9) gözlemlememize rağmen bu farklılık anlamlı değildi. Uzun süren operasyonlardan sonra bu sıklığın artışından yola çıkarak postoperatif bulantı-kusmanın operasyon süresinden etkilenebileceğini, bunun sebebinin hastaların emetojenik ilaçlara fazlaca maruz kalmasının olabileceği belirtilmiştir (12,13,14). Bizde operasyon süresinin uzamasının bulantı insidansını artırdığını gözlemledik.

Genel anestezi sonrası ajitasyon anlamlı olarak yüksek bulunurken hastaların hiçbirinde deliryum gözlenmedi. Bunun nedeni deliryum tanısı için postoperatif herhangi bir tarama metodunun kullanılmamasıydı. Bu da çalışmamızın eksiklikliydi.

Kardiyovasküler komplikasyon insidansı genel popülasyonla benzer oranlarda iken (malignite tanısı olanlarda %24, olmayanlarda %24,7) solunum sistemi komplikasyonlarının kanser tanısı ile opere edilen hastalarda daha fazla olduğunu saptadı (sırası ile %12,9- %2,4). Bulantı-kusma insidansı da malign hastalarda daha yüksek idi. (%26,1-%10,2). Cerrahi öncesinde veya sırasındaki malignitenin yaygınlığı, medikal tedavi uygulamaları ve bunların komplikasyonları, eşlik eden organ ve sistem yetmezlikleri, yapılan cerrahinin büyüklüğü ya da cerrahi komplikasyonlar gibi nedenler hastaların postoperatif dönemde daha fazla komplikasyona açık hale gelmesine neden olmaktadır. Hasta grubumuzun içinde kanser cerrahisi yapılan hastaların varlığı, genel komplikasyon oranımızın da literatürdeki oranlara göre daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Literatürde, cerrahi geçiren hastaların yaklaşık dörtte üçünde ağrı geliştiği ve bunların %80'inde ağrının orta ve yüksek şiddette olduğu bildirilmişti (15,16, 17). Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye,

strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur. Başarılı bir postoperatif analjezi, solunum fonksiyonlarında düzelme, kardiyak yükün azalması, tromboembolik komplikasyon insidansının düşmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminde stres yanıtın azalması gibi etkileri ile morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayabilmektedir (18). Çalışmamızda özellikle genel anestezi yapılan hastalarda VAS değerlerinin daha yüksek olduğu, nöroaksiyal blok yapılan hastalarda ise PABÜ' ne ilk çıkışta analjezik ihtiyacının daha az olduğunu gördük. Postoperatif ağrının tedavisinde en sık tercih edilen ajanlar opioidlerdir. Biz, çalışmamızda postoperatif analjezi için en fazla (%45,6) Tramadol HCL + Non steroid anti-inflamatuar ilaç kombinasyonunun tercih edildiğini hasta kontrollü analjezi (HKA) yönteminin ise yeterli oranda kullanılmadığını gözlemledik. Özellikle genel anestezi yapılan hastalarda %55 gibi yüksek oranda ağrı görülmesi ve VAS değerlerinin daha yüksek olması postoperatif analjezi amacıyla daha güçlü opioidlerin tercih edilmemesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. HKA'nin düşük kullanım oranı hastanemizdeki postoperatif analjezi için bu yöntemin kullanım insidansını objektif olarak yansıtmamakta,

çünkü dönemsel olarak cihaz eksikliği ve HKA setlerinin olmayışı bu oranın düşmesine sebep olmaktadır. Ayrıca uygun hastalarda postoperatif analjezi için rejyonel analjezi yöntemlerinin mutlaka düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamız; yaş, eşlik eden hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığı, yüksek ASA skorunun oluşabilecek komplikasyonların temelinde belirleyici faktörler olduğunu göstermiştir. Anestezi pratiğindeki gelişmelere ve monitorizasyondaki ilerlemelere rağmen, halen ani post anestezi komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. PABÜ' deki kritik olaylara ilişkin veriler, bu tür olayları öngörmek ve önlemek ve bakım süreçlerini geliştirmek için kullanılabilecek önemli bir bilgi kaynağıdır. Anestezi sonrası bakım ünitelerinde yapılan hızlı ve etkin müdahalelerle birçok komplikasyon ya da fizyolojik dekompanseasyon, sistemik hasar oluşmasına fırsat verilmeden çözümlenebilmektedir. Böylece gerçekten yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların önceden belirlenebilmesi ve sınırlı sayıdaki yoğun bakım yataklarının organizasyonu ve verimli kullanılabilmesi de sağlanabilir.

Çıkar Çatışması: Yok

**Tablo 1.** Hastaların tanıları, hasta sayısı (n)

Hastalık adı	Hasta Sayısı
Malignite	356
Meme karsinomu	108
Gastrointestinal sistem tümörleri	77
Genitoüriner sistem tümörleri	84
Kemik tümörü	49
Troid tümörleri	24
Baş-boyun tümörleri	14
Ortopedi	206
Genel Cerrahi	164
KBB	48
Üroloji	74
Kadın Doğum	53
Beyin Cerrahi	15
Plastik Cerrahi	25
Kalp Damar Cerrahi	16

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeler, hasta sayısı: n(%)

	Genel Anestezi (n=652)	Spinal Anestezi (n=212)	Kombine Spinal- Epidural Anestezi (n=78)	LMA (n=58)
Yaş (yıl)	48,38±13,15 (18-70)	47,27±15,85 (18-70)	55,79±12,54 (20-70)	49,00±16,13 (18-70)
Sigara	174(%26,7)	84(%39,6)	9(%11,5)	14(%24,1)
Alkol	15(%2,3)	14(%6,6)	1(%1,3)	1(%1,7)
DM	59(%9)	18(%8,5)	15(%19,2)	9(%15,5)
HT	123(%18,9)	38(%17,9)	34(%43,6)	11(%19)
KOAH	36(%5,5)	17(%8)	5(%6,4)	0(0)
ASKH	38(%5,8)	19(%8,5)	13(%16,7)	2(%3,4)
KBY	1(%0,2)	0(0)	0(0)	0(0)
DVT	12(%1,8)	5(%2,4)	4(%5,1)	3(%5,2)

Ort±SS (Min-Maks), (DM: DiabetesMellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASKH: aterosklerotik kalp hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, DVT: derin ven trombozu, LMA: laringeal maske

Tablo 3. İntraoperatif yapılan işlemler ve anestezi uygulamaları, hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)
Premedikasyon	970 (% 97)
Anestezi	
Genel	652 (% 65,2)
LMA	58 (% 5,8)
Kombine spinal/epidural	78 (% 7,8)
Spinal	212(% 21,2)
Genel anestezi	710 (% 71)
Rejyonel anestezi	290(% 29)
Hasta pozisyonu	
Litotomi	70 (% 7)
Pron	46 (% 4,6)
Sağ lateral	11 (% 1,1)
Sol Lateral	7 (% 0,7)
Supin	866(% 86,6)
Nazogastrik sonda	94 (% 9,4)
Isı takibi	231 (% 23,1)
Antikolinerjik	636 (% 63,6)
Antiemetik	638 (% 63,8)
Arter kanülasyonu	76 (% 7,6)
Santral kanülasyon	47 (% 4,7)

Tablo 4. Anestezi yöntemlerine göre operasyon süresi transfüzyon ihtiyacı, PABÜ'de kalma süreleri [Ort±SS (Min-Maks), hasta sayısı: n(%)]

	Genel Anestezi (n=652)	Spinal Anestezi (n=212)	Kombine Spinal- Epidural Anestezi (n=78)	LMA (n=58)	P*
Operasyon süresi (dk)	103,8 ± 67,7* (10-480)	44,0 ± 23,0 (10-120)	100,8 ± 27,5* (60-180)	27,9 ± 15,1 (5-70)	<0.0001
PABÜ'de kalma süresi (dk)	247,1 ± 408,2* (35-2460)	92,8 ± 101,3 (30-1200)	188,4 ± 240,9* (60-1260)	65,3 ± 13,7 (45-120)	<0.0001
İntraoperatif transfüzyon ihtiyacı (n(%))	33(5,1)	3(1,4)	20(25,6)*	0(0)	X ² =41.433 <0.0001
Postoperatif transfüzyon (n(%))	18(2,8)	8(3,8)	51(65,4)*	0(0)	X ² =396.57 4 <0.0001
VAS 1	2,1 ± 2,2 (0-8)	0,1 ± 0,8 (0-6)	0,6 ± 1,7 (0-7)	1,5 ± 2,1 (0-8)	<0.0001
VAS çıkış	0,3 ± 0,8 (0-6)	0,0 ± 0,2 (0-2)	0,0 ± 0,3 (0-2)	0,3 ± 0,8 (0-3)	<0.0001

*p<0,05 anestezi yöntemleri karşılaştırıldığında, LMA: laringeal maske, PABÜ: postanestezi bakım ünitesi, VAS: visüel ağrı skoru, VAS1 PABÜ'ne kabullerindeki VAS, VAS çıkış: PABÜ'den servise gönderildiklerindeki VAS

Tablo 5. ASA sınıflaması

ASA	Hasta sayısı (n)	%
I	129	%12,9
II	763	%76,3
III	105	%10,5
IV	3	%0,3
N	1000	

Tablo 6. Postoperatif kardiyovasküler ve respiratuar komplikasyonlar

hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)	
Hipertansiyon	139 (13,9)	
Bradikardi	46 (4,6)	
Hipotansiyon	32 (3,2)	
Aritmi	14 (1,4)	
Taşikardi	12 (1,2)	
Arrest	1 (0,1)	
MI	0 (0)	
Desatürasyon	33 (3,3)	
Hipoksemi	20 (2)	
Hiperkapni	9 (0,9)	
Reentübasyon	2(0,3)	
Hava yolu obstrüksiyonu	0 (0)	
Pnömotoraks	0 (0)	
Pulmoner Emboli	0 (0)	
Hava yolu obstrüksiyonu	0 (0)	

Tablo 7. Postoperatif gastrointestinal sistem, nörolojik ve diğer komplikasyonlar, hasta sayısı: n (%)

	Grup (n=1000)
Bulantı	143 (14,3)
Kusma	16 (1,6)
Aspirasyon	0 (0)
İleus	0 (0)
Ajitasyon	22 (2,2)
Deliryum	0
İnme	0
Sinir hasarı	0
Titreme	10 (%1)
Alerji	3 (% 0,3)
Hipotermi	7 (%0,7)
Derin ven trombozu	0 (0)
Ateş	0 (0)
Ölüm	0 (0)

Tablo 8. Anestezi yöntemlerine göre komplikasyon insidanslarının karşılaştırılması hasta sayısı: n(%)

	Genel anestezi (n=652)	Spinal anestezi (n=212)	Kombine spinal- epidural anestezi (n=78)	LMA (n=58)	P
Bulantı	129 (19,8)*	7 (3,3)	4 (5,1)	3 (5,2)	$X^2=55.437$ <0.0001
Kusma	14 (2,2)	0 (0)	1(1,3)	1(1,7)	$X^2=4.751$ 0.191
Hipertansiyon	97(14,9)	19(9)	13(16,7)	10(17,5)	$X^2=5.984$ 0.112
Hipotansiyon	9(1,4) [#]	11(5,2)	12(15,4) [°]	0(0)	$X^2=34.809$ <0.0001
Aritmi	9(1,4)	4(1,9)	1 (1,3)	0(0)	$X^2=1.194$ 0.754
Bradikardi	17(2,6)	23(10,8) ^{°°}	6(7,7)	0(0)	$X^2=27.658$ <0.0001
Taşikardi	6(0,9)	0(0)	6(7,7) [°]	0(0)	$X^2=19.434$ <0.0001
Arrest	1(0,2)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=0.534$ 0.911
Reentübasyon	2(0,3)	0(0)	0(0)	0 (0)	$X^2=1.070$ 0.784
Desatürasyon	29(4,4)	0(0) [°]	3(3,8)	1(1,7)	$X^2=10.451$ 0.015
Hipoksemi	16(2,5)	0(0)	3(3,8)	1(1,7)	$X^2=6.391$ 0.094
Hiperkapni	9(1,4)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=4.847$ 0.183
Alerji	3 (0,5)	0(0)	0(0)	0(0)	$X^2=1.606$ 0.658
Hipotermi	6 (0,9)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	$X^2=1.559$ 0.669
Ajitasyon	20(3,1)*	1(0,5)	0(0)	1(1,7)	$X^2=9.883$ 0.020

*p<0.05, *GA (genel anestezi) ile diğer yöntemler, °KSEA (kontinü spinal epidural anestezi) ile diğer yöntemler, °°SA (spinal anestezi) ile GA ve LMA (laringeal maske), °SA ile GA ve KSEA, °SA ile GA

Tablo 9. PABÜ'nde kalma süresini etkileyen faktörler

Parametre	Korelasyon	Parametre	Korelasyon
Yaş	r=0.220 p<0.0001	Kanama	r=0.173 p<0.0001
ASA	r=0.299 p<0.0001	Hipotansiyon	r=0.128 p<0.0001
Sigara	r=0.065 p=0.041	Hipertansiyon	r=0.116 p<0.0001
Alkol	r=0.014 p=0.659	Bradikardi	r=0.076 p=0.017
DM	r=0.142 p<0.0001	Taşikardi	r=0.102 p=0.001
HT	r=0.154 p<0.0001	Desatürasyon	r=0.276 p<0.0001
KOAH	r=0.125 p<0.0001	Hipoksemi	r=0.265 p<0.0001
ASKH	r=0.208 p<0.0001	Postoperatif transfüzyon	r=0.294 p<0.0001
İntraoperatif transfüzyon	r=0.274 p<0.001	VAS giriş	r=0.153 p<0.0001
Geç derlenme	r=0.149 p<0.0001	VAS çıkış	r=0.126 p<0.0001
Anestezi şekli	r=0.158 p<0.0001	Operasyon süresi	r=0.569 p<0.0001
Ajitasyon	r=0.080 p=0.012		

Tablo 10. Malignite tanısı olan hastalarda sık görülen komplikasyonlar, n(%)

	Malignite tanısı (n=356)	Malign olmayan (n=644)	Odds oranı (%95 Confidence interval)	P
Bulantı	86 (%24)	57(%8,9)	3,2 (2,2-4,7)	0,001*
Kusma	7 (%2)	9 (%1,4)	1,4 (0,5-3,8)	0,494
Aritmi	10 (%2,8)	4 8%0,6)	4,6 (1,4-14,8)	0,005*
Hipoksemi	15 (%4,2)	5 (%0,8)	5,6 (2,0-15,6)	0,001*
Hiperkapni	8 (%2,2)	1 (%0,2)	14,7 (1,8-118,6)	0,001*
Desatürasyon	23 (%6,5)	10 (%1,6)	4,3 (2,0-9,3)	0,001
Hipertansiyon	55 (15,4)	84 (%13,1)	1,2 (0,8-1,7)	0,301
Hipotansiyon	6 (%1,7)	26 (%4,0)	0,4 (0,1-1,0)	0,059
Taşikardi	3(%0,8)	9 (%0,1,4)	0,6(0,1-2,2)	0,443
Bradikardi	14 (%3,9)	32 (%5)	0,7 (0,1-1,4)	0,451

*p<0.05

REFERANSLAR

1. Zelcer J, W.D. Anaesthetic related recovery room complications. *Anesth Intensive Care* 1987; 15: 168-174.
2. Sarah E. Tevis, Gregory D. Kennedy. Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes *Surg Res* 2013; 181(1): 106–113. doi:10.1016/j.jss.2013.01.032.
3. Owens WD, Spitznagel EL. Anesthetic side effects and complications: an overview. *Int Anesthesiol Clin* 1980; 18: 1-10.
4. Roberta H, P.G., Gail W, et al. Complications Occurring in the Postanesthesia Care Unit: A Surve. *Anesth Analg* 1992;74: 503-9.
5. Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. *Anesth Analg* 1992; 74: 503.
6. Cooper AL, L.J. Tring IC, Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 year. *Anaesthesia* 1989; 44(12): 953-958.
7. Bruins SD, Choo Leong PM, Yi Ng Shin. Retrospective review of critical incidents in the post-anaesthesia care unit at a major tertiary hospital. *Singapore Med J* 2017; 58(8): 497-501. doi: 10.11622/smedj.2016126
8. Kluger MT, Bullock MF. Recovery room incidents: a review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 2002; 57: 1060-6.
9. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP, Math M. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit: Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994; 81: 410–8.
10. Sandner-Kiesling A, L.W. Anesthesia related physiologic and pharmacologic changes in elderly. *Anesthesiol Reanim* 2003; 28: 60-68.
11. Wynter Blyth V, Moorthy K. Prehabilitation: preparing patients for surgery. *BMJ* 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3702>
12. Watcha MF, W.P. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-184.
13. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52: 443–449.
14. Anderson R, K.K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth SOC J* 1976; 23: 36-39.
15. Roger Chou, Debra B. Gordon, Oscar A. de Leon-Casasola, et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, 2016; 17(2): 131-157.
16. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-540.
17. Tong J. Gan, Ashraf S. Habib, Timothy E. Miller, William White and Jeffrey L. Apfelbaum. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion* 2014; (30): 149-160.
18. Henrik Kehlet, Troels S Jensen, Clifford J Woolf. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. 2006; 367: 1618-1625.

The Importance of Radiological Measurements at Determination and Classification of Inner Ear Anomalies

İç Kulak Anomalilerinin Saptanması ve Sınıflandırılmasında Radyolojik Ölçüm Tekniğinin Önemi

Özlem Demircioğlu¹, Erkin Arıbal¹, Sanem Koruyucu², Ali Özdek³, Baki Hekimoğlu⁴

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Bursa Çekirge Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Bursa

³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak-Burun-Bogaz Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 28.07.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.04900

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sensori-nöral işitme kaybı (SNİK) olan hastalarda şiddetli iç kulak malformasyonlarının saptanma oranı, yüksek çözünürlüklü temporal kemik bilgisayarlı tomografisi (TKBT) vizüel değerlendirmesine ayrıntılı ölçüm teknikleri eklenmesi ile artırılabilir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 2008-2010 yılları arasında TKBT çekilen 48 hasta dahil edilmiştir. Bunların 24'ü SNİK dışı otolojik problemler ile başvurmuşken diğerlerinde konjenital SNİK bulunmaktadır. 4 sıralı multidedektör BT ile 1,2 mm kesit kalınlığında aksiyel görüntüler alınmıştır. Rekonstrükte edilen koronal görüntüler 0,6 mm kesit kalınlığında oluşturulmuştur. Tüm iç kulak yapılarının sayısal ölçümleri ve vizüel değerlendirmeleri yapılarak SNİK bulunan ve bulunmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: SNİK bulunan hastalarda TKBT' nin sadece vizüel yöntemlerle incelenmesinde 7 hastada anomali saptanmıştır. Buna rağmen ölçüm yönteminin eklenmesi ile 24 hastanın 15'inde anomali saptanmıştır. Bu anomaliler; 3 kohlear hipoplazi, 3 kohlear hiperplazi, 5 lateral semi-sirküler kanal hiperplazisi, bir superior semi-sirküler kanal displazisi, bir posterior semi-sirküler kanal displazisi, beş vestibüler hiperplazi, 5 bitişik internal akustik kanal olarak görülmektedir. Vizüel değerlendirmeye göre sayısal değerlendirmede 8 hastada daha anomali saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: TKBT'de vizüel değerlendirmeye sayısal ölçüm tekniğinin eklenmesi SNİK olan hastalarda anomali saptama oranını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Temporal Bilgisayarlı Tomografi, Sensori-nöral İşitme Kaybı, Ölçüm Teknikleri, Anomali

ABSTRACT

INTRODUCTION: The detection rate of moderate inner ear malformations in patients with sensori neural hearing loss (SNHL), can be increased with detailed measurement techniques of high definition temporal bone computed tomography (TBCT), in addition to visual evaluation.

METHODS: Fortyeight patients who had TBCT between 2008-2010 were included in our study. Twenty-four of these had otological problems without SNHL while the others had congenital SNHL. Axial images were taken with 1,2mm slice thickness with four sequential multidetector CT. Reconstructed coronal images were obtained with 0,6mm slice thickness. The quantitative measurements and visual evaluation of inner ear structures were made and compared between the groups with and without SNHL.

RESULTS: Anomalies were detected in 7 patients with only visual evaluating of the TBCT of SNHL patients. Whereas 15 of 24 patients showed inner ear abnormalities with measurement correlations. These anomalies were; three cochlear hypoplasia, three cochlear hyperplasia, five Lateral Semi-circular Channel hyperplasia, one Superior Semi-circular Channel displasia, one Posterior Semi-circular Channel displasia, five vestibuler hypoplasia, two vestibuler hyperplasia, five narrow internal acoustic channel in 15 patients. Quantitative evaluation detected more anomalies in eight patients when compared to visual inspection.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Quantitative measuremet techniques when added to visual evaluation of TBCT in patients with SNHL increased the detection rate of anomalies.

Keywords: Temporal Computed Tomography, Sensorineural Hearing Loss, Measurement Techniques, Anomalies.

INTRODUCTION

Congenital Sensorineural Hearing Loss (CSNHL) is a disease characterised with developmental, structural and functional anomalies and it is encountered by 4-11/10.000 [1]. Inner ear anomalies can be shown by temporal bone computed tomography (TBCT) in 20-30% of the patients [2,3]. Cochlear implantation is the most promising treatment method on patients with CSNHL. Inner ear malformations are evaluated in attempt to decide patient selection and comparison of implamentation direction and technique by using preoperative high resolution temporal bone CT in cochlear implant candidates. In addition, intraoperative risks and postoperative results can be predicted by this method.

While severe inner ear anomalies such as complete labyrinthine aplasia (Michel deformity), cochlear aplasia and single-space deformity are differantiated to a large extent by the evaluation of temporal bone CT with visual inspection; mild deformities such as lateral, posterior, superior semi-circular channel (SCC) displasia and cochlear displasia may go unnoticed solely by visual inspection. The differantiation of these anomalies is increased by measuring normal inner ear structures and obtaining significant standart values.

Our aim in this research was to obtain the normal measurement values of inner ear structures in patients who underwent TBCT without CSNHL and compare them with the findings of patients with CSNHL in order to find out their value in determining inner ear anomalies.

MATERIALS and METHODS

Fourtyeight patients (96 ears) comprising of 24 (48 ears) patients having CSNHL (study group) and 24 (48 ears) patients having otologic problems other than CSNHL (control group) who had TBCT between 2008-2010 were included in this study. Inner ear structures were evaluated with CT examination using quantitative measurement and anomalies were

scrutinized with visual inspection. The control group was comprised of 10 male and 14 female patients and their average age was 35.6 (between 10-66). The study group was compromised of 11 male and 13 female patients and their average age was 23.26 (between 2-58).

The TBCT was obtained with high resolution slices by 4-serial (Marconi MX8000; Philips, Amsterdam, The Netherlands) Multidetector CT in all cases. Consecutive slices were obtained with 1.2 mm slice thickness parallel to hard palate on axial plan and reformatted displays were obtained on coronal plan with 0.6 mm slice thickness. The parameters for the examination were: 120 kV and 150 MAS, 512x512 matrix, 3000 window width and 300 window level. The slices were started 1cm below the external ear upper layer while the patients were in supine position with the chin in flexion. The whole petrous bone and mastoid cells were included in the slices.

Eight meauserements from each inner ear were taken on axial images. Cochlear basal turn length, basal turn height where seen in its maximum, apical turn height where lumen diameter was widest, vestibule width in its widest point, superior semi-circular channel bone island width where parallel to cochlear basal turn and in its widest portion, lateral semi-circular channel bone island width where distance between anterior and posterior portions is maximum, posterior semi-circular channel island width where the widest distance is observed within the whole channel, internal acoustic channel (IAC) gap width where the distance between medial and lateral arms is maximum, IAC where it is widest parallel to posterior channel (fig.1).

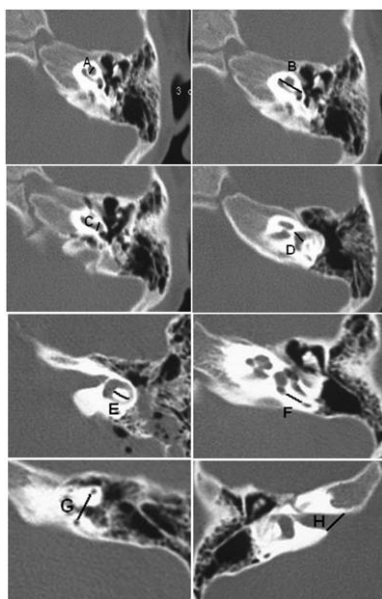


Figure 1: Measurement technique on axial plane; A: cochlea apical turn height, B: cochlea basal turn length, C: cochlea basal turn height, D: vestibule width, E: LSCC bone island width, F: PSSC bone island width, G: SSCC bone island width, H: IAC opening width.

Eight different measurements in the coronal plane were taken as follows: cochlear height and vestibule width where they were widest and parallel to oval window, width of superior semi-circular channel and lateral semi-circular channel bone island, IAC gap and mid-point width at its widest width where the vestibule is seen on the slice, IAC length on slices where its width is at maximum and visibility of the whole canal is available from IAC gap to falciform crest (Fig. 2).

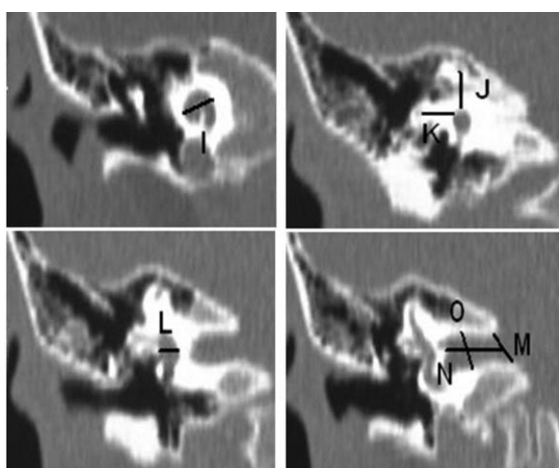


Figure 2: Measurement technique on coronal plane; I: cochlea height, J: SSCC bone island width, K: LSCC bone island width, L: vestibule width, M: IAC opening width, N: IAC length, O: IAC mid-point width.

All patients were evaluated for visual abnormalities. The reader was blinded to the results of visual abnormalities reported. All the results of measurements were compared with the found visual abnormalities.

TBCT inner ear measurements of twentyfour patients without SNHL were taken as controls.

The statistical analyses were made with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 17 (SPSS, Chicago, IL). The average and standart deviation values of the control group were obtained and compared with the study group.

RESULTS

The results of the measurements of the study group is shown in Table 1 and 2. The average values and SD of control group is given in Table 3. The normal values ranges according to the measurement of control group on axial plan are like as follow; cochlea basal turn length 7.61-9.41 mm, cochlea basal turn height 1.38-2.71 mm, cochlea apical turn height 2.09-3.17 mm, vestibuler width 3.54-4.7 mm, Superior Semi-circular Channel (SSCC) bone island width 3.64-6.60 mm, Lateral Semi-circular Channel (LSSC) bone island width 2.49-4.69 mm, Posterior Semi-circular Channel (PSSC) bone island width 2.69-6.09 mm, IAC opening width 5.35-9.43 mm, on coronal plan; cochlear height 4.32-5.64 mm, vestibule width 2.51-3.75 mm, SSCC bone island height 4.08-5.96 mm, LSCC bone island width 2.88-4.2 mm, IAC opening width 3.2-6.92 mm, IAC midpoint width 3.2-6.5 mm, IAC length 6.7-14.26 mm. This values are compatible with the study of Chen et al [1]. The inner ear anomalies and their values at coronal and axial plans were listed in Table 4.

Table 1: Measurements of Inner Ear of Patients with Sensorineural Hearing Loss on Axial Plane.

Parameter (mm)	Side	Minimum	Maximum	Mean
Basal turn length	R	0	9.6	8.12
	L	0	9.5	7.98
Basal turn height	R	0	3	1.85
	L	0	3.1	1.8
Apical turn height	R	0	3	2.28
	L	0	3	2.28
Vestibuler width	R	3	4.9	3.82
	L	0	4.4	3.85

SSCC bone Island width	R	0	6.8	4.73
	L	0	6.7	4.7
LSCC bone Island width	R	0	5.1	3.65
	L	0	5.8	3.7
PSCC bone Island width	R	0	5.3	4.2
	L	0	5.7	4.31
IAC width	R	3.2	11.9	6.62
	L	3.8	12.9	7.32

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSCC: Lateral Semi-circular Channel, PSCC: Posterior Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

In the control group twelve of the patients had otitis media, 1 had cholesteatoma and 11 did not have any abnormality on CT examination. A high-located jugular bulb was determined in 4 of these patients.

In the study group 7 of 24 patients showed inner ear abnormalities with only visual evaluation whereas 15 of 24 patients showed inner ear abnormalities with measurement correlations.

Table 2: Measurements of Inner Ear of Patients with Sensorineural Hearing Loss on Coronal Plane.

Parameter (mm)	Side	Minimum	Maximum	Mean
Cochlea height	R	0	6	4.9
	L	0	6.1	4.98
Vestibule width	R	2.1	4	3.23
	L	0	3.7	3.08
SSCC bone Island width	R	0	7.4	4.73
	L	0	7.1	4.68
LSCC bone Island width	R	0	5	3.45
	L	0	5.3	3.28
IAC opening width	R	2.4	6.8	4.72
	L	2.9	6.9	4.93
IAC mid-point width	R	1.1	6.2	4.34
	L	1.8	6.1	4.53
IAC length	R	8	14.8	10.64
	L	8	15.4	10.78

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSCC: Lateral Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

The cochlear height below 4.3mm was regarded abnormal and referred as cochlear hypoplasia

compared to the values of control group. Three ears in two patients showed cochlear hypoplasia while visual evaluation showed hypoplasia only in two ears in one patient. The other patient with single side cochlear hypoplasia was detected by using measurement techniques.

Measurement of cochlear height in coronal plan over 5.7 mm was regarded as cochlear hyperplasia compared to the values of control group. Cochlear hyperplasia was detected in two patients (3 ears) where visual evaluation was normal in all (Fig. 3).

Left cochlea, vestibule and semisircular channels were not observed in one of the patients. All of them were detected by using visual inspection. Michel Anomaly is excluded based on patient's normal promontorium size. She was diagnosed as labyrinthitis ossificans. Cochlear implant application was not performed in this patient. One patient had bilateral cochlear and vestibular hypoplasia and showed absence of semisircular channels both with quantitative and visual evaluation. This patient was evaluated as labyrinthitis ossificans with a meningitis history.

The width of LSCC bone island over 4.72 mm in axial plan and over 4.2 mm in coronal plan, was accepted as LSCC bone island hyperplasia when compared to the control group. LSCC bone island hyperplasia is determined solely, quantitatively in 3 of the cases (5 ears) (Fig. 4). SSCC bone island width lower than 3.64 mm in axial plan and lower than 4.08 mm in coronal plan was defined as SSCC dysplasia. SSCC dysplasia was detected only with quantitative measurement in one case (1 ear). Hypoplasia in the right middle ear ossicles and sclerosis in bilateral mastoid cells were determined by visual evaluation in this case.

PSCC bone island width lower than 2.3 mm in axial plan was defined as PSCC dysplasia. PSCC dysplasia in the right ear was found in one case who did not show any pathology on visual evaluation (1 ear).

Vestibule width lower than 3.53 mm in axial plane and lower than 2.51 mm in coronal plane was defined as vestibule hypoplasia when compared to control group. Vestibular hypoplasia was detected in three patients (5 ears). Vestibule hyperplasia was detected in two cases by using measurement techniques. All of these anomalies were not determined by visual inspection.

Internal acoustic channel narrowing term was used for cases with mid point width in coronal plan lower than 3.2 mm when compared to the control group. Three of cases (five ear) showed internal acoustic channel narrowing, one of them (2 ears) was detected by visuel inspection but the others (3 ears) were detected by using meaurment techniques. IAC midpoint width in first case was 1.1 mm in right, 1.8 mm in left in coronal plane in the first and 3 mm in right; 2.9 mm in left in the second case, 2.9 mm in right in the third case.

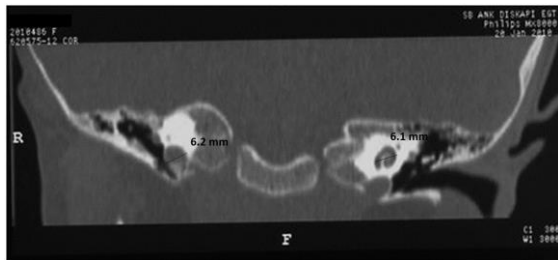


Figure 3: Coronal CT scan demonstrating bilateral cochlear hyperplasia. Each of these hyperplasias was identified by measurment. Cochlea was measured 6.2 mm on the right side and 6.1 mm on the left side.

DISCUSSION

Computed tomography preserves its property to be primarily preferred method in our day for the determination of convenience of cochlear implant candidate with hearing loss [4-6]. Inner ear abnormalities can be detected with temporal bone CT in 20-30% [2,3] of the patients with sensorineural hearing loss. Cochlear implantation is a treatment method envisaged for assistance to hearing and talking in these patients [7]. The identification of inner ear abnormalities takes an important role in evaluation of the patient's suitability to implant placement. Detection of abnormalities can also help selection of the surgical procedure and prevention of possible complications [4,7-8]. Malformations like Michel's, cochlear aplasia and common cavity are identified easily by visual evaluation of CT findings but these consist only 1% of the anomalies in these patients [2]. On the other hand, visual evaluation is not adequate for detecting malformations like cochlear hypoplasia or LSSC dysplasia [9]. In this study, we aimed to determine the normal values of inner ear structures in two CT planes and compare them with the results in SNHL patients. Obtained

values are deemed compatible with the measurement analyses in the research of Shim et al [10].

Table 3: Measurements of patients without sensorineural hearing loss.

Parameter	Control	Minimum (mm)	Maximum (mm)	Mean (mm)	Std. Deviation
Cochlea basal turn length (axial)	48	7.70	9.40	8.5304	0.46326
Cochlea basal turn height (axial)	48	1.40	2.20	1.7870	0.19956
Apical turn heighth (axial)	48	2.20	3.50	2.6348	0.27586
Vestibule width (axial)	48	3.60	4.50	4.1209	0.29542
SSCCbone island width (axial)	48	4.60	6.60	5.1243	0.74504
LSSCbone island width(axial)	48	3.00	4.80	3.5917	0.55593
PSCC bone island width(axial)	48	2.40	5.80	4.3957	0.85608
IAC opening width (axial)	48	5.40	9.40	7.3957	1.02284
Cochlea height (coronal)	48	4.40	5.70	4.9804	0.33941
Vestibule width (coronal)	48	2.50	3.90	3.1348	0.31551
SSCC bone island height(coronal)	48	4.10	6.50	5.0217	0.47813
LSSC bone island width (coronal)	48	2.10	4.20	3.5413	0.33725
IAC opening width (coronal)	48	3.20	6.90	5.0630	0.93223
IAC mid-point width (coronal)	48	3.20	6.70	4.5674	0.90825
IAClength (coronal)	48	7.20	13.40	10.4848	1.89455

Abbreviations: SSCC: Superior Semi-circular Channel, LSSC: Lateral Semi-circular Channel, PSCC: Posterior Semi-circular Channel, IAC: Internal AcousticChannel

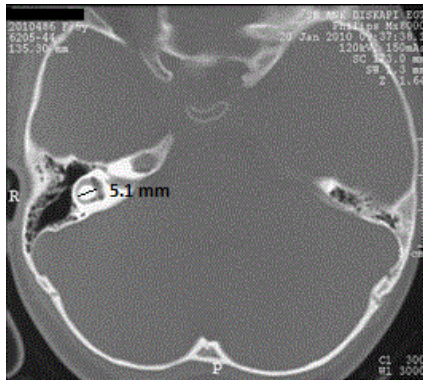


Figure 4: Axial CT scan demonstrating LSCC hyperplasia of right ear. This anomaly was identified by measurement only. LSCC bone island width was measured 5.1 mm on the right side.

Table 4: The Inner Ear Anomalies and Their Values in Axial and Coronal Planes

	AXIAL	CORONAL
Cochlear hypoplasia	–	<4.3
Cochlear hyperplasia	–	>5.7
LSSCboneisland hyperplasia	>4.72	>4.2
SSSC displasia	<3.87	<4.08
PSSC displasia	<2.3	–
Vestibul hypoplasia	<3.53	<2.51
Vestibul hyperplasia	>4.75	>3.77
IAC stenosis	–	<3.2

Cochlear hypoplasia and incompletely partitioned cochlea (IPC) may be associating anomalies in patients with sensorineural hearing loss. Visual evaluation of CT findings may show a normal cochlea in cases where a hypoplastic or hyperplastic cochlea is present. We found the upper and lower limits for a cochlea as 4.7 and 4.3 mm respectively. Our findings for a cochlear hypoplasia was similar to Shim et al and Purcell et al who have defined the lower limit for cochlea as 4.45 mm, 4.27 mm respectively. In our study; cochlear hypoplasia was defined in 2 patients (3 ears). One patient (1 ear) was detected by using measurement technique only but the other one (2 ears) was detected by visual inspection as well. Cochlea basal turn height measurements done in axial plane were within normal ranges in both patients with cochlear hypoplasia. Besides, basal turn length was normal in one (one ear), but below normal in one (two ears) of these patients on axial images. However cochlear height measurements in coronal plane were below normal in both patients (three ears). This shows that coronal plane is more reliable in

determining cochlear hypoplasia. Similarly Purcell et al stated that coronal planes were more suitable for these measurements [11].

Cochlear implantation is possible in patients with cochlear deformity, however detection of these deformities has a great value in prevention of perilymphatic leak during the operation [12]. On the other hand stimulatory neural elements do not exist along modiolus and selection of electrode designs that track along the outer cochlear wall becomes important instead of the ones with modiolus hugging [13].

In three patients (5 ears) with CSNHL, cochlear hyperplasia was detected. All of these patients were determined quantitatively only. However there is no evidence about the effect of cochlear hyperplasia on hearing loss. Purcell et al state in their study that cochlear hyperplasia is not a determiner in severe hearing loss cases [14].

Internal acoustic channel width is also important as it indicates cochlear nerve development in cochlear implant candidates. Measurement of IAC showed high variability among patients in our study. Shim et al [10] reported that determining IAC anomalies was difficult using only CT because of large variability in measurements of IAC. We have measured the mid point of IAC and we believe that this measurement point lessens the variations among measurements (Table 3). Midpoint width of IAC in coronal plane should be more than 3.21 mm according to Shim et al [10]. We have found the lower limit of mid point width 3.20 mm similar to their findings. IAC was narrow in three of our cases. Two of these 3 cases (two ears) were only detected quantitatively where visual evaluation was normal. The last case (two ears) was detected with both methods. A narrowed IAC is believed to be the reason of aplasia of the vestibulocochlear nerve and considered as a contraindication for cochlear implantation [15-17]. Detection of narrow IAC is important, as these cases need a proof for the presence of vestibulocochlear nerve with MR imaging to prevent failure of cochlear implantation.

There is a question about the correlation of hearing loss and inner ear anomalies. Purcell et al [11], state that LSCC malformations are important, as they may be the main cause of hearing loss in these patients. They studied CSNHL patients with mixed type hearing loss

and they claimed that LSCC and cochlea measurements were most definitive ones for defining hearing loss. However on their later study [14] they stated contrarily that correlation of hearing loss with cochlear hypoplasia or hyperplasia was better than LSCC bone island width. LSCC hyperplasia was detected in three cases in this study. We had only one case with isolated LSCC hyperplasia. Although LSCC measurement was definitive in this single case, it is not enough to support the earlier statement of Purcell et al [11]. The other two patients had accompanying cochlear anomalies.

The detection of vascular malformations in patients with CSNHL is important in guiding the surgeon before operation. All of these anomalies can be detected with visual evaluation alone. In this study two high located jugular bulb, one aberrant internal carotid artery and one anterior relocation of sigmoid sinus were detected.

The main limitation of this study was relatively small number of patients. In the evaluation of temporal bone CT of 24 patients who have sensorineural hearing loss, different anomalies were detected in 15 patients with the addition of detailed measurement techniques while only 6 patients were defined with visual evaluation. Measurement methods, particularly increases the detection rate of medium severity anomalies such as semisircular channel displasia and cochlear hypoplasia. In conclusion; preoperative evaluation of temporal bone CT in CSNHL patients is important in order to decide surgery method, prevent complications and evaluate the conformity of the patient for implantation. Usage of quantitative measurement methods with visual evaluation increases the detectability rate of anomalies. We believe that further studies with higher number of patients will provide us the data that will specify the exact necessary measurements that define the anomalies causing hearing loss in CSNHL patients.

Conflict of interest disclosure

The authors declare that there have no financial support and they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Chen JL, Gittleman A, Barnes PD, Chang KW (2008). Utility of temporal bone computed

- tomographic measurements in the evaluation of inner ear malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 134(1): 50-6
2. Jackler RK, Luxford WM, House WF, et al (1987). Congenital malformations of the inner ear: A classification based on embriogenesis. *Laryngoscope*; 47: 2-14.
3. Antonelli PJ, Varela AE, Mansuso AA, et al (1999). Diagnostic yield of high resolution computed tomography for pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*; 109: 1642-7.
4. Witte RJ, Lara JI, Driscoll LW, et al (2003). Pediatric and adult cochlear implantation. *Radiographics*; 23: 1185-9.
5. Akdaş FV (2012). Çocuklarda sensorinöral işitme kaybı ve odyolojik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics*; 5(2): 32-42
6. Saton B, Mukherji SK, Telian SA, et al (2003). Congenital aplasia of the semicircular canals. *Otol Neurotol*; 24(3): 437-46.
7. Lawson JY, Carenley K, Joner JG, et al (1998). Digital imaging: a valuable technique for the postoperative assesment of cochlear implantation. *EurRadiol*; 8: 951-4.
8. Shpizner BA, Holliday RA, Roland JT, Cohen NL, Waltzman SB, Shapiro WH (1995). Postoperative imaging of the multichannel cochlear implant. *AJNR Am J Neuroradiol*; 15: 1517-24.
9. Woolley AL, Oser AB, Lusk RP, Bahadoni RS (1997). Preoperative temporal bone computed tomography scan and its use in evaluating the pediatric cochlear implant candidate. *Laryngoscope*; 107: 1101-6.
10. Shim HJ, Shin JE, Chung JW, Lee KS (2006). Inner ear anomalies in cochlear implantees: Importance of radiologic measurements in the classification. *Otol and Neurol*; 27: 831-7.
11. Purcell D, Johnson J, Fischbein L, Lalwani AK (2003). Establishment of normative cochlear and vestibular measurements to aid in the diagnosis of inner ear malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 128(1): 78-87.
12. Lo WW. Imaging of cochlear and auditory brain stem implantation (1998). *AJNR*; 108: 383-94
13. Wooten CT, Backous DD, Haynes DS, et al (2006). Management of cerebrospinal fluid leakage from cochleostomy during cochlear implant surgery. *Laryngoscope Nov*; 116(11):2055-9.
14. Purcell D, Fischbein NJ, Patel A, Johnson J, Lalwani AK (2006). Two temporal bone computed tomography measurements increase recognition of malformation and predict sensorineural hearing loss. *Am J LaryngolRhinol*; 116(8): 1439-46.
15. Ferreira T, Shayestehfar B, Lufkin R, et al (2003). Narrow, duplicated internal auditory canal. *Neuroradiology*; 45(5): 308-10. Epub 2003 Mar 22.
16. Cho YS, Na DG, Jung JY, Hong SH (2000). Narrow internal auditory canal syndrome: parasagittal reconstruction. *J Laryngol Otol*; 114(5): 392-4.
17. Shelton C, Luxford WM, Tonokawa LL, Lo WW, House WF (1989). The narrow internal auditory canal in children: a contraindication to cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 100(3): 227-31.

Subjective and objective evaluation of response to radiotherapy after different radiotherapy dose - fraction schemes in osteolytic bone metastases

Osteolitik kemik metastazlarında farklı radyoterapi doz-fraksiyon şemaları sonrasında radyoterapiye yanıtın sübjektif ve objektif değerlendirmesi

Fatih Göksel¹, Müge Akmansu²

¹SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:14.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.56833

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteolitik kemik metastazlı otuzdört hasta iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası, tedavi cevabı yönünden kemik mineral dansitesi ve ağrı yanıtı yönünden değerlendirmek için çalışmaya alındı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastaların 18'i 10fr×3 Gy'lik ve 16'sı 5fr×4 Gy'lik radyoterapi tedavi kollarına alınmıştır. Palyatif ağrı tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın kendi değerlendirmesi esas alınarak; 1. gün'den 15. güne kadar günlük, son olarak 45. gün olmak üzere VAS ağrı skalası yönünden değerlendirildi. BMD tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 6. ay olmak üzere DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) ile iki kez ölçüldü.

BULGULAR: Ağrının cevabında iki farklı doz-fraksiyon şemasında da zamanla istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (p=0,387). 10fr×3 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda BMD'de ortalama %23,4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken (p<0,0001), 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında da BMD'de ortalama %19,9'lik anlamlı bir artış tespit edildi (p<0,0001). İki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabı yönünden BMD'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,605).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Osteolitik kemik metastazlarında iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası ağrı cevabı ve BMD yönünden birbirine üstünlükleri bulunmamıştır. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik mineral dansitometre, kemik metastazı, palyatif radyoterapi, fraksiyon, ağrı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thirty - four patients with osteolytic bone metastasis were included in the study to evaluate bone mineral density and pain response in terms of treatment response after two different 10fr × 3 Gy and 5fr × 4 Gy dose-fraction schemes.

METHODS: 18 of the patients have taken 10fr×3 Gy and 16 of them have taken 5fr×4 Gy radiotherapy treatment. Having taken the patient's self evaluation as basis in the pain treatment efficiency; the pain intensity is evaluated with respect to VAS pain scale from 1st day to 15 day daily, and finally at 45th day. BMD is measured with DXA (dual energy X-ray absorptiometry) two times; before treatment and after 6 months.

RESULTS: Even though there is a significant statistical decrease in the two different dose-fraction treatment with respect to time, no difference is found between the two groups (p=0.387). It is evaluated that BMD has a 23.4% increase in the 10fr×3Gy dose-fraction treatment group (p<0.0001); where it has a 19.9% increase in the 5fr×4 Gy dose-fraction treatment group (p<0.0001). There is not a significant difference with respect to treatment response between the two dose-fraction treatment groups.

DISCUSSION and CONCLUSION: No predominance is found with respect to pain response and BMD between 10fr×3 Gy and 5fr×4 Gy dose-fraction treatment groups. Bone mineral density measurements locally indicates radiotherapy response more precisely.

Keywords: Bone mineral densitometry, bone metastases, palliative radiotherapy, fractionation, pain.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik metastazları akciğer ve karaciğerden sonra 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim

bölgesidir (1). Kanserli hastaların %3-4'ünde tanı sırasında kemik metastazı olmakla birlikte bunların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve kemik metastazı semptomlarıyla

malignite tanısı konur. Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (2,3,4).

Malign kemik hastalığı olan hastalarda güncel palyatif tedavi yaklaşımları arasında radyoterapi (RT), kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve bifosfonatlar bulunmaktadır. Kemik metastazlı bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik ya da narkotik analjeziklerin uzun süre kullanımlarını yan etkileri nedeni ile sınırlamaktadır. Kemoterapi ya da hormon tedavisinin sağlayacağı palyasyon, bazı kanser türleri dışında kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bilinmektedir. Cerrahi ise, ağırlık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonu veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (2,5,6).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlamaktadır ve bu palyasyon çoğu zaman uzun süreli olmaktadır, patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindendir (2,7,9,10).

Kemikte radyoterapi sonrası kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşur. Daha sonra gelişen proliferatif fibröz doku bu hücrelerin yerini alır. Kaybolmuş fibröz stromada kollajen fibrilleri toplanır ve kan akımı artar. Bu yumuşak kollajen fibriller yumağı zamanla kalsifiye, mineralize olur. Osteoblastik aktivite kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Sonuçta ağsı yapının yerini lameller kemik dokusu alır. Radyoterapinin tamamlanmasından 3-4 hafta sonra rekalsifikasyonun radyolojik bulguları görülür. Normal kemik yapısı remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (9,10,11). Radyoterapi ile tümör büyümesi engellenirken rekalsifikasyon, remineralizasyon ve ağrı palyasyonu da sağlanmış olur. Radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesinde radyolojik değerlendirme ağrıya göre objektif bir yöntemdir.

Kemik metastazlarında farklı fraksiyon şemalarında, palyatif radyoterapi uygulamalarıyla ilgili prospektif-randomize, çalışmalar sonucunda ağrı palyasyonu, radyolojik cevap ve akut yan etkiler yönünden

benzer sonuçlar elde edilmiştir (2,8,9,11). Radyoterapi sonrası kemik metastazlarının remineralizasyonunun değerlendirilen az sayıda çalışma vardır. Kemik metastazlarının radyoterapiye cevabının değerlendirilmesinde genellikle ağrı skalaları kullanılmaktadır. Aslında bu yöntemler sübjektiftir ve hastanın ve doktorun içinde bulunduğu psikolojiden ve etrafındaki olaylardan kolayca etkilenerek sonuçları da olumlu ya da olumsuz etkileyebilmesi muhtemeldir. Bu nedenlerden dolayı kemik metastazlarının tedaviye cevabının değerlendirilmesi için objektif kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda amacımız kemik metastazlarında değişik doz-fraksiyon şemalarına göre radyoterapi öncesi ve sonrası takiplerde metastatik odakların remineralizasyonunun Kemik Mineral Dansitometre (KMD) ölçümü ile elde edilecek sonuçların bir farklılık oluşturup oluşturmayacağının saptanması hedeflenmiştir. İlaveten ağrı palyasyonu ve performans değerlendirmesi de yapılmıştır. Bu amaçla 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası sonuçlar kendi içlerinde ve literatürlerle karşılaştırılarak radyoterapi sonrası cevabın objektif ve sübjektif değerlendirilmesi hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Gazi Üniversitesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran 34 osteolitik kemik metastazlı olguya tabakalandırma yapılmadan 5fr×4 Gy ve 10fr×3 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şemasına gruplanarak palyatif radyoterapi programına alınmıştır. Çalışmamız G.Ü.T.F etik kurulundan onaylanmıştır. Olguların tümüne çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve gerekli izinleri alındı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan hastalardan, histolojik olarak primer malignitesi kanıtlanmış, tek ya da multipl osteolitik kemik metastazlı, Karnofsky 50 – 100 aralığında ve yaşam beklentisi 6 aydan fazla olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olurları alınanlar dahil edildiler.

Olgulardan aynı bölgeye radyoterapi almış olanlar, 2 haftadan kısa süre önce geçirilmiş büyük cerrahi operasyon, travma ve derin biyopsi öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon

varlığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığının olduğu durumlar ve hastanın çalışmayı sürdürmesine engel olacak sosyal ya da psikolojik bozukluğun olanlar çalışma dışı tutuldular.

Çalışmaya alınan olgulara radyoterapi öncesi demografik verileri, ağrının değerlendirilmesi (VAS skalası), rutin biyokimyasal testler ile RT öncesi ve RT sonrası 6. ay KMD (Kemik Mineral Dansitometre) ile lezyon bölgesi (RT tedavi alanı) değerlendirildi.

Çalışmada kullanılan 2 farklı doz fraksiyon şeması (5fr×4 Gy - 10fr×3 Gy), KMD ölçümü, ağrı yanıtı ve hastaların performansı yönünden karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

VAS skalası hasta tarafından radyoterapinin birinci gününden itibaren 15. güne kadar günlük olarak her gün aynı saatte ve son olarak da 45. gün olmak üzere değerlendirilerek forma kaydedildi.

Tüm hastalara ya RT ile birlikte ya da öncesinde Bifosfonat başlanmıştı. RT sonrası takipte de bifosfonat kesilmeden kullanıma devam edildi. Bifosfonat başlanmayan ya da RT sonrası kullanımı kesilen hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ölçümlerimiz normal dağılım şartlarını sağlamadığından dolayı iki grup arasındaki değerlendirmeler Mann Whitney U test ile; ikiden fazla tekrarlayan ölçüm karşılaştırmaları Friedman Test ile bunun post hoc karşılaştırmaları ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Histopatolojik olarak malignensi tanısı olup kemik metastazı olan 34 hastaya 10fr × 3 Gy ve 5fr × 4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası tabakalama yapılmadı. Birinci grupta kemik metastazlı 18 hastaya 10fr× 3Gy RT

uygulandı. İkinci grupta ise 16 kemik metastazlı hastaya 5fr×4 Gy RT uygulandı.

Gruplar arası tabakalanma yapılmamasına rağmen yaş, cinsiyet, kontrol süreleri, primer tümör tipi, kemik metastazı dışında başka organ metastazı varlığı, RT alanı dışında kemik metastaz odağı olup olmaması, Bifosfonat tedavisindeki değişiklikler, Kemoterapi, Hormonoterapi, ECOG-PS, ağrı VAS skalası ve KMD ölçümleri yönünden gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi ile fark yoktu ($p > 0,05$). Tablo-1'de RT öncesi grup özellikleri verilmiştir.

Tüm olguların RT tedavi alanı içerisine giren litik ve normal kemik alanlarının KMD ile g/cm^2 cinsinden değerleri ölçüldü. Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden litik ve normal kemiklerin KMD değerleri tekrar ölçüldü. Tüm grupta RT başlangıcı ölçülen litik alanların ve normal alanların KMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,5$). Ancak 6. ayda ölçülen litik ve normal alanların KMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak litik alanlar lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p < 0,0001$). RT alanı içinde kalan litik kemiklerin yine aynı alan içinde kalan normal kemiklere göre 6. ayda KMD ölçümlerinde artış tespit edildi (Tablo 2).

RT başı ve 6. ay litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 6. ay ölçümleri lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p < 0,0001$). Normal kemik alanlarının RT tedavi alanı içinde kalan RT başı ve 6. ay KMD ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, %95'li C.I. çakıştığından dolayı anlamlı kabul edilmedi (Tablo 3).

Grup I ve Grup II'nin RT başı litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,297$). Grup I ve Grup II'nin RT sonrası 6. ay KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,825$). Grup I ve Grup II tedavi protokolleri ile radyoterapi sonrası litik kemik dokusunda KMD ölçümlerinde kemik dansitesinde anlamlı artış görülmesine rağmen iki grup arasında cevap yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır.

Litik tedavi alanlarının KMD ölçümlerinde, Grup I'de RT başına göre 6. ay

KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$). Yine Grup II'de de RT başına göre 6. ay KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$).

Tablo-3 de görüldüğü üzere bizim çalışmamızda litik kemik alanlarının RT öncesi ve 6. ay KMD ölçümlerinde 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki tedavi protokolünde de KMD'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Ancak bu iki tedavi protokolünün RT sonrası litik alanlardaki kemik dansitesindeki artış yönünden karşılaştırıldığında bir birine üstünlüğü istatistiksel olarak saptanmamıştır.

Normal tedavi alanlarının 6. ay ölçümlerinde KMD ortalama değişim oranları; İki grup arasında ortalama KMD artışı yönünden fark bulunamadı ($p>0,569$). Dolayısı ile radyoterapi sonrası Grup I ve Grup II tedavi protokollerinin normal kemik dokusu KMD ölçümleri üzerine istatistiksel olarak katkısı bulunamamıştır (Tablo 4).

Radyoterapi ile litik kemik dokusunda tedavi sonrası kemik dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaktadır. Radyoterapi ile litik kemik dokusunda dansiteyi artmasına rağmen RT tedavi alanı içindeki normal kemik dokusunun dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamamaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ağırlı litik metastazı olan olguların; Grup I'de (10fr×3 Gy) 18 olgudan 17'sinin, Grup II'de (5fr×4 Gy) 16 olgudan 12'sinin farklı doz-fraksiyon şemasına cevabını VAS skalası yönünden değerlendirdik. Olgular gruplara ayrılmadan ağrı skalaları yönünden değerlendirildiğinde ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p=0,0001$). İlk altı gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekte, bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma hız kaybetmekle beraber 14. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etmektedir. Ağrıdaki azalmanın 14. gün, 15. gün ve 45. gün ölçümlerinde devam etmediği ve sabit kaldığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Şekil-1'de tüm olguların günlere göre ağrıdaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Grup I ve Grup II ağrıya cevap yönünden karşılaştırıldığında aralarında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p=0,387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Grup I'de 6.

günden sonra da 14. güne kadar ağrıda azalma eğilimi devam etmekte olduğu halde Grup II'de 6. günden sonra ağrıda azalma stabil kalmaktadır (Şekil 2).

Grup I ve Grup II arası ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$). Hastaların performanslarını değerlendirmek için Karnofsky performans skalası (ECOG-PS) kullanıldı. Radyoterapinin başında (I), 1,5 ay sonra (II) ve 6. ayda (III) olmak üzere üç kez değerlendirildi. Tüm hastalar için Friedman testinde RT başı ECOG-PS' değerleri ile II. ve III. Kontrol ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,001$). II. ECOG-PS değerleri ile III. ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Hastaların performansı 1,5 ay sonrası kontrollerinde artış göstermektedir, ancak 6. ay kontrollerinde artış devam etmeyip stabil kaldığı gözlemlenmiştir (Şekil-5). İki tedavi grubu karşılaştırıldığında RT başı ve 6. ay ECOG-PS değerleri arası istatistiksel anlam bulunamamıştır ($P>0,05$). İkinci (II) kontrol ECOG-PS değerleri karşılaştırıldığında Grup I lehine istatistiksel anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p=0,043$).

Tablo-1 RT öncesi grupların genel özellikleri

Parametreler	Tüm Gruplar	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P* Değeri	
Yaş	50,9 ± 2 (%95 C.I.=46,8-55)	47,9 ± 2,8 (%95 C.I.=42-54)	50,9 ± 2 (%95 C.I.=46,8-55)	>0,1	
50 Yaş	Üstü	17	8	9	>0,089
	Altı	17	11	6	
Cinsiyet	Erkek	7	4	3	>1
	Kadın	27	14	13	
Primer tümör tipi	Meme	28	14	14	>0,4
	Akciğer	4	2	2	
	Mide	2	2		
Kemik dışı organ metastazları varlığı	8	4	4	>0,4	
RT başında ağrı varlığı	25	14	11	>0,6	
RT alanı dışında kemik metastazı varlığı	17	8	9	>0,5	
Kemoterapi	10	7	3	>0,198	
Hormonoterapi	11	7	4	>0,388	
RT başı ECOG-PS	84,5 ± 1,3 (%95 C.I.=81,7-	85 ± 1,2 (%95 C.I.= 82,4-87,6)	85 ± 2,2 (%95 C.I.=46,8-55)	>0,73	

	87,3)			
RT başı ağrı VAS	3,5 ± 0,5 (%95 C.I.=2,6-4,4)	3,81 ± 0,6 (%95 C.I.=2,6-3,8)	3 ± 0,7 (%95 C.I.=1,4-4,6)	>0,4
RT başı Litik kemik KMD ölçümü	1,040 g/cm ² ± 0,048 (%95 C.I.=0,94-1,13)	1,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I.=0,888-1,107)	1,087 g/cm ² ± 0,86 (%95 C.I.=0,905-1,269)	>0,29
RT başı normal kemik KMD ölçümü	0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,853-1,063)	0,986 g/cm ² ± 0,068 (%95 C.I.=0,843-1,13)	0,926 g/cm ² ± 0,08 (%95 C.I.=0,755-1,098)	>0,77

P*=Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi

ölçümü	± 0,068 (%95 C.I.=0,843-1,130)	0,086 (%95 C.I.=0,755-1,098)	
6. Ay KMD ölçümü	0,996 g/cm ² ± 0,065 (%95 C.I.=0,860-1,132)	0,962 g/cm ² ± 0,083 (%95 C.I.=0,786-1,138)	>0,959
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	>0,381	>0,05*	

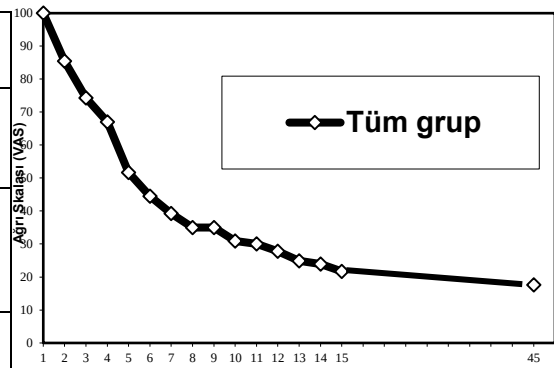
P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

Tablo-2. Tüm grubun ortalama KMD değerlerine göre dağılımı

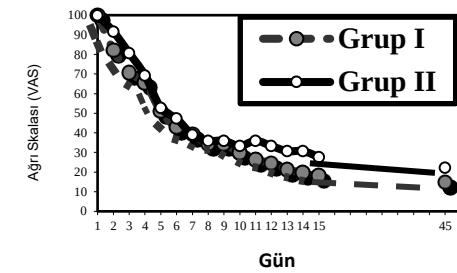
RT alanları	Tüm Grup KMD (n=34)		P değeri (Wilcoxon Signed Ranks)
	RT Öncesi KMD g/cm ²	6. Ay KMD g/cm ²	
Litik kemik alanları	1,040 g/cm ² ± 0,48 (%95 C.I.=0,94-1,13)	1,264 g/cm ² ± 0,055 (%95 C.I.=1,151-1,378)	<0,0001
Normal kemik alanları	0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,853-1,063)	0,980 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,876-1,080)	>0,05*
P değeri (Mann-Whitney U)	>0,5	<0,01	

* P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

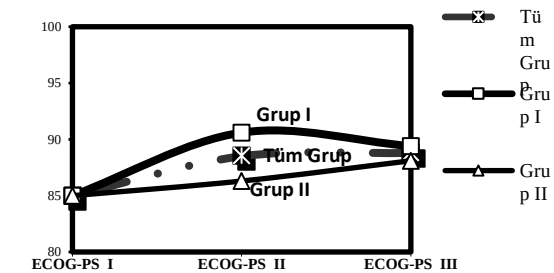
Şekil-1 Tüm olguların günlere göre ağrı değişim yüzdesi grafiği



Şekil-2 Grup I ve II'de günlere göre ağrının yüzde değişim grafiği



Şekil-3 Hastaların ECOG PS değerlerini gruplara göre değişim grafiği



Tablo-3 Litik kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı KMD ölçümü	0,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I.=0,880-1,100)	1,087 g/cm ² ± 0,086 (%95 C.I.=0,905-1,269)	>0,297
6. Ay KMD ölçümü	1,230 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=1,120-1,339)	1,303 g/cm ² ± 0,105 (%95 C.I.=1,080-1,527)	>0,825
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	< 0,0001	< 0,0001	

Tablo-4. Normal kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (3×10Gy)	Grup II (4×5Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı KMD	0,986 g/cm ²	0,926 g/cm ² ±	>0,772

TARTIŞMA

Kemik metastazlarının %80'ini meme ve prostat kanserleri oluşturur (1,2,8). Çalışmamızda ise tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımı; %82,4 Meme Ca, %11,8 Akciğer Ca ve %5,9'da Mide Ca'dır. Çalışmada prostat Ca'lı olguların olmayışı bu olguların metastazlarının sıklıkla sklerotik nitelikte olmasından dolayıdır. Osteolitik kemik metastazlarının primer tümör tipine göre dağılımı olgu sayımız az da olsa çalışmamızda literatürle benzer oranlardadır.

Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (12). Ağrı palyasyonu nedeni; tümörde küçülme, kemik hücrelerinin etkilenecek kimyasal ağrı mediatörleri salgılaması, erken dönemde inflamasyonun azalması ya da geç dönemde radyoterapiye sekonder kalsifikasyon ve ossifikasyon gelişmesi olabilir (13,14). Palyatif radyoterapi protokollerine ilişkin değişik doz-fraksiyon şemaları kullanılarak yapılan çok sayıda randomize çalışmanın sonuçlarında halen görüş birliğine varılamamıştır. Optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişken olmakla beraber, ağrı palyasyonları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (1,2,4,8,15-20). Uzun süreli, maliyeti yüksek ve hastanın kliniğe bağlı kaldığı süreyi uzatan palyatif şemaların, kısa süreli şemalarla elde edilen palyasyon oranlarına üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanı sıra fark olmadığını bildiren randomize çalışmalarında olması bu alanda fikir birliği oluşmadığını göstermektedir.

RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve ark. soliter kemik metastazlarına 40 Gy/ 15 fraksiyon ve 20 Gy/ 5 fraksiyondan oluşan iki fraksiyon şeması, multiple kemik metastazlarına da 15 Gy/ 5 fraksiyon, 20 Gy/ 5 fraksiyon, 25 Gy/5 fraksiyon ve 30 Gy/10 fraksiyon olacak şekilde 4 ayrı fraksiyon şeması uygulamışlar. Bu çalışmada 1016 hastadan 266'sı soliter kemik metastazı, 750'si ise multipl kemik metastazlı olgu farklı doz-fraksiyon şemalı tedavi protokollerine alınmış. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tedavi yanıtı, ağrı yönünden hem soliter kemik metastazlı grupta hem de multipl kemik metastazlı grupta düşük doz ve fraksiyon sayısının, yüksek doz ve fraksiyon sayısı kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre

patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiş. İki grup arasında tedavi süresi ve cevabı yönünden anlamlı bir fark bulunamadığı bildirmişlerdir. (14).

Blitzer; RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve arkadaşlarının yaptığı ve sonucunda tedavi yanıtı ile fraksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmayı tekrar analiz etmiştir. Blitzer, Tong ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları verileri farklı teknikler ve istatistik metotlarla yeniden değerlendirdiğinde; yüksek doz ve uzatılmış protokollerin (10fr×270 cGy ve 10fr×300 cGy) kısa süreli tedavilere göre istatistiksel olarak daha iyi cevap verdiğini ve diğer kısa süreli tedavi protokollerinin (5fr×300 cGy, 4fr×400 cGy ve 5fr×500 cGy) kendi aralarında karşılaştırdığında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. İkinci değerlendirmede fraksiyon sayısının artışının anlamlı katkısı vurgulanmıştır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir (14,23).

Ben-Josef ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 1723 olguyu içeren 5 retrospektif çalışmayı tam ağrı palyasyonu ile biyolojik efektif doz (BED) arasındaki ilişki yönünden incelemişlerdir (21). Araştırmada 4 Gy (BED=5,6 Gy), 8Gy (BED=14,4 Gy), 5fr×4 Gy (BED=28 Gy), 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) ve 15fr×2,7 Gy (BED=51,4 Gy) gibi farklı doz ve fraksiyon şemaları karşılaştırılmış. Sonuç olarak biyolojik efektif doz arttıkça tam ağrı yanıtının arttığını saptamışlardır. Bu artış ilk 4 haftada anlamlı bulunmamış ancak 4-6 ayda geç tam yanıtı BED ile ilişkili bulmuşlardır (48). Bizim çalışmamızda ise 5fr×4 Gy (BED=28 Gy) ve 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) iki doz-fraksiyon şeması arasında biyolojik efektif doz (BED) ağrı palyasyonu yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P > 0,05).

Wu ve ark. 16 prospektif randomize çalışmayı; ağrı palyasyonu, ağrısız geçen süre, akut yan etkiler, tekrar ışınlama gereksinimi, patolojik fraktür gelişimi açısından değerlendirmişlerdir. Analizler yapılırken kategoriler tek fraksiyonda farklı dozlar, multipl fraksiyonda farklı dozların yanı sıra tek ve multipl fraksiyonların birbiriyle karşılaştırılmasını yapmışlardır (22). Sonuçta, tek ya da multiple fraksiyon uygulanmasının

ve tek fraksiyonda 4 ya da 8 Gy uygulanmasının ağrı yanıtında istatistiksel bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Ortalama ağrısız geçen süre 11–12 hafta olup, tek ya da multipl fraksiyon arasında fark bulunamamıştır. Radyobiyojik eşdeğer doz BED cinsinden 35Gy'nin üstünde ise ağrısız geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, tekrar radyoterapi uygulanım gereksinimi radyobiyojik olarak düşük dozlarda arttığını saptanmışlardır. Benzer şekilde patolojik fraktür gelişiminin fraksiyon sayısı ve doz azaldıkça arttığını tespit etmişlerdir (22).

Bizim çalışmamızda, ağırlı kemik metastazları hangi tedavi modeli kullanılmış olursa olsun (10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy) tedaviye cevap esas olarak subjektif bir gösterge olan ağrı palyasyonu (VAS skalası) ve yaşam kalitesi yönünden (ECOG-PS) ele alınmış, hastalardan alınan bilgilere göre değerlendirilmiştir. Tüm olgular ağrı skalası yönünden değerlendirildiğinde, ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu bulundu ($p = 0,001$). İlk 6 gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekle birlikte bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma, hız kaybetmekle beraber devam etmekte idi. 14. günden sonra 45. güne kadar geçen süre içerisinde ağrının azalmayıp sabit kaldığını tespit edilmiştir ($p > 0,005$).

Gruplar bazında karşılaştırma yapıldığında, 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy fraksiyon şemaları arasında ağrının azalması yönünde iki tedavi protokolü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmamasına rağmen, 10fr×3 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) 14. güne kadarki süre içerisinde ağrıda anlamlı azalma devam ederken, 5fr×4 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) itibaren ağrıda azalma başlayarak 7. güne kadar devam etmiş, daha sonra stabil kaldığı gözlemlenmiştir.

Radyoterapi başlangıcına göre performans (ECOG-PS) yönünden iki tedavi grubu arasında karşılaştırma yapıldığında, 1,5 ay sonraki kontrollerde 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda 5fr×4 Gy'lik tedavi koluna göre ECOG-PS'de artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına ($p = 0,043$) karşın, 6.ayda yapılan kontrollerde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). 5fr×4 Gy'lik tedavi kolunda radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında anlamlı fark

bulunmamıştır ($p = 0,101$). 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda ise radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında artış yönünde anlamlı bir fark bulunmasına ($p = 0,001$) karşın, 1,5 ay ve 6. ay arasında performansın stabil kaldığı gözlemlenmiştir ($P = 0,705$).

Gruplar arasında ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Lokalize radyoterapide en uygun fraksiyon dozu ve total doz konusunda yapılan çalışmalarda görüş birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte prospektif randomize tek ve çok merkezli çok sayıda araştırmada fraksiyon sayısının etkisi de bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında ağrı cevabı ve performans durumu açısından literatürle uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.

Kemik metastazlarında radyoterapi sonrası objektif cevap değerlendirmesinde daha çok radyolojik yöntemlerle kemik yapım-yıkım markerleri kullanılmaktadır (11,24). Osteolitik metastazlarda lokal radyoterapi sahalarında, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile RT sonrasında sklerozda artış, lezyon sayısı ve büyüklüğünde azalma görülmesi objektif cevap göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Radyoterapinin farklı doz-fraksiyon şemalarının etkinliğini subjektif olarak değerlendiren yöntemler arasında kemik dansite ölçümleri diğer yöntemlere göre daha objektif bulgular vermekle beraber bu yönde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

Shapiro ve ark. 9 meme kanserli kemik metastazlı hastaların tedaviye cevaplarını DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) cihazı ile objektif değişikliklerin gösterilebileceğini araştırmışlardır. Hastaların tedavi öncesi, 2.ay ve 6. ayda; DXA cihazı, CT, direkt grafi ve kemik sintigrafisi ile tedavi cevaplarını değerlendirmişlerdir. Sistemik tedavi sonrası KMD'de 0-2. ay arası %10.7, 2-6.ay arasında % 5 ve 0-6. ayda % 16.7 oranında değişiklikler bulmuşlardır. KMD'deki değişikliklerin 0–2 ve 0–6. aylarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. KMD'deki bu değişiklikler direkt grafi ve CT' deki bulgularla uyumlu iken, kemik sintigrafisi ile daha az uyumlu bulunmuştur. Litik kemik metastazlı hastaların sistemik tedaviye cevaplarının takibinde DXA cihazının kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (27).

Koswig ve ark. kemik metastazlı 107 hastayı iki farklı doz-fraksiyon şeması (10fr×3 Gy, 1fr×8 Gy) sonrası remineralizasyon yönünden prospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada remineralizasyon; RT başı-bitimi, 6 hafta, 3. ay ve 6. ayda CT kullanılarak değerlendirilmiş. Altıncı ay kontrollerindeki kemik dansitesinde 1fr×8 Gy’de %120’lik artış olurken, 10fr×3 Gylik doz-fraksiyon şemasında ise ortalama %173’lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Osteolitik kemik metastazlarında RT sonrası ağrı cevabı ve remineralizasyon açısından 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (25).

Tanja ve ark palyatif radyoterapi ile tedavi edilen 1047 osteolitik olguyu farklı tedavi şemaları (5x4Gy, 10x3Gy, 14 × 2.5Gy ve 20x2Gy) sonrası yanıtı radyolojik olarak değerlendirdiklerinde anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir (2).

Edward ve ark. meme Ca osteolitik kemik metastazlı, bifosfonat kullanan 25 olguya palyatif radyoterapi uygulamışlar; radyoterapi öncesi ve 3. ayda osteolitik metastazları kemik dansitesindeki değişiklikler yönünden BT (Bisayarlı Tomografi) ile değerlendirmişlerdir. Ortalama kemik dansitesindeki değişiklikler 1fr×8 Gy’de 128, 5fr×4 Gy’de 141 ve 10fr×3 Gy’de ise 145 gibi birbirine yakın oranlarda bulunmuştur. Radyoterapi sonrası kemik dansitesinde tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamasının nedenlerini; hasta sayısının azlığı, bifosfonat tedavisi ve son 2 aylık takip periyodu boyunca uygulanan sistemik tedaviye bağlamışlardır (26).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi bifosfanat tedavisi KMD üzerine olumlu etki yapmaktadır. Hormon tedavisi olarak; tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda KMD üzerine koruyucu etki yapmakla beraber premenapozal hastalarda minimal bir azaltıcı etki yapmaktadır. Goserelin kullanımında da KMD’de azalma olmaktadır. Kemoterapi de kemik metastazlı olgularda kullanılan ajanlara bağlı olarak KMD’de artış yapabilmektedir. Bunların dışında kemik mineral dansite ölçümleri; ırk, cinsiyet, yaş, beslenme, fiziksel aktivite, ölçüm yapılan bölge ve kullanılan yöntemle bağlı olarak değişebilmektedir (27,28).

Bizim çalışmamızda olguların tümünde ya RT ile beraber ya da daha önceden

bifosfonat kullanımına başlanmıştı. RT bittikten sonra 6. ay kontrollerine kadar olan dönemde de bifosfonat kullanılmaya devam edilmiştir.

KMD ölçümünde literatürde farklı cihazlar kullanılmıştır. Yine ölçüm tekniği olarak da farklı lokalizasyonlardan ölçüm yapılmıştır. Bizim çalışmamızda KMD ölçümünde hassas cihazlardan olan DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) kullanıldı. Ölçüm tekniği ve lokalizasyonu olarak da osteolitik kemik metastazını, sağlam kemik alanlarını da içerecek şekilde RT tedavi volümü içerisinde kalan litik ve normal kemik bölgelerinden tedavi başında ve 6. ayda aynı bölgeleri içerecek şekilde kutucuklara bölünerek KMD ölçümleri yapıldı. Böylece her ölçümde aynı alan ve aynı kutucuklar temel alınarak hata payı minimuma indirildi.

Takiplerimiz esnasında 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda KMD’de ortalama %23,4’lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken ($p<0,0001$), 5fr×4 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında da KMD’de ortalama %19,9’lik anlamlı bir artış tespit ettik ($p<0,0001$).

Radyoterapi tedavi alanı içinde kalan normal kemik alanların KMD ölçüm değerlerinde ise; 10fr×3 Gy’de %0,9 ve 5fr×4 Gy’de %3,8’lik istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızın sonucunda literatürle uyumlu olarak KMD’de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının KMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,605$).

Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar, normal alanlara göre RT’ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür.

Kemik mineral dansitometre ölçümleri radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

SONUÇ

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile

kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

Amacımız hastanın yaşam kalitesini ve performansını olumsuz yönde etkileyen ağrının giderilmesinin yanı sıra, en uygun ve etkili tedavi cevabını elde edebileceğimiz doz-fraksiyon şemasının belirlemektir. Kemik metastazlarında palyatif amaçlı kullanılan eksternal radyoterapinin bu güne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğuyla uyumlu olarak, ağrı palyasyonu açısından 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki farklı doz fraksiyon şeması arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KMD'de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının KMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar normal alanlara göre RT'ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif radyoterapi doz-fraksiyon şeması seçiminde çalışmamız ve literatürlere göre karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

REFERENCES

1. Li Z, Zhixin G. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 4087–4094. x1x
2. Sprave T, Hees K, Bruckner T et al. The influence of fractionated radiotherapy on the stability of spinal bone metastases: a retrospective analysis from 1047 cases. *Radiat Oncol*. 2018; 13: 134. x2x
3. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop*. 415 (Supl) :S105-9, 2003.
4. Kong W, Zhang-Salomons J, Hanna TP, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 15;69(4):1209-17.)

5. Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80: 1614-27, 1997. .
6. Lipton A, Theriault RL, Hortobágyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*, 88:1082–1090, 2000.
7. Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: A randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(Suppl. 2):S125, 2003
8. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiation Oncol* 52(2):101-9. 1999.
9. Vassilis K, Zoi L, Anna Z, Kyriaki M ve John R. K. Bone Density as a Marker of Response to Radiotherapy in Bone Metastatic Lesions: A Review of the Published Data. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep; 17(9): 1391
10. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017 Jun;11(2):78-87
11. Ranki Sheli: Bone Metastases diagnoses and treatment. *Radiology* 1.st edition (Ed: Rubens R.D and Folgeman I.). London, Springer-Verlag Lmt :63-82, 1991.
12. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, et al, Jasmin L. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain*. 2006 Jan;120(1-2):188-201
13. Francesca De F, Andrea P, Daniela M, and Vincenzo T. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget*. 2017 Apr 11; 8(15): 25691–25699
14. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. Sep 1;50(5):893-9, 1982
15. Shakespeare TP, Lu JJ, Back M, et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2156–2162
16. Kachnic L, Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:786–788
17. 16) Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiation Oncol*.;47(3):233-40, 1998.
18. 17) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a

- randomised trial.; Dutch Bone Metastasis Study Group. *Radiother Oncol*, 69(1):21-31, 2003
19. Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, Leer JW. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*, 78(3):245-53, 2006.
 20. Haddad P, Wong RK, Pond GR, Soban F, Williams D, McLean M, Levin W, Bezjak A. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17(6):430-4, 2005
 21. Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1;45(3):715-9, 1999.
 22. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3):594-605, 2003
 23. Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 55: 1468-72, 1985
 24. Woitg HW, Pecherstorfer C, ve arkl. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res*, 14: 792-801, 1999
 25. Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Strahlenther Onkol* 175: 500-8, 1999.
 26. Chow E, Holden L, Rubenstein J. Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy--a feasibility study. *Radiother Oncol*, 70(3):291-4. 2004
 27. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOSstudy. *Osteoporos Int*; 12:688-698, 2001
 28. Hasan N, Yaşar B, Tekin Ö, Masum Ş. Tek enerjili kantitatif BT yöntemiyle kemik metabolizması normal olan kadınlarda spinal trabeküler kemik mineral dansitesi ölçümü Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 8:274-278, 2000

The Relationship Between Coagulation Tests and Stage in Lung Cancer Patients

Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Koagülasyon Test Değerlerinin Tanı Anındaki Evreyle İlişkisi

Sema Yılmaz Rakıcı¹, Özlem Terzi²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 25.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.48343

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda koagülasyon testlerindeki değişikliklerin sağkalım ve uzak organ metastazı üzerine etkisi araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamız, hastanemiz radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran primer akciğer kanseri tanısı almış hastaların verileri retrospektif değerlendirilerek yapıldı. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, metastaz durumu ile koagülasyon test değerleri ve yaşam süresi arasında ilişki analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 342 hasta dahil edildi. Hastaların %18.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) iken %81.6 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHAK) tanısına sahipti. KHDAK'lı hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip Adenokarsinom (%45.0) idi. Tüm hastalar için uzak organ metastaz oranlarına bakıldığında hastaların %44.4'ünde uzak organ metastazı yokken, %55.6'sında uzak organ metastazı vardı. KHAK'lı hastaların %65.1'i, KHDAK'lı hastaların ise %53.4'ü uzak organ metastazı olan ileri evre olguları. Hastaların %18.4'ünde beyin metastazı varken, %81.6'sında ise beyin metastazı yoktu. Koagülasyon testlerinden APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen değerlerinin beyin metastazı durumu ve sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ($p>0.05$). Ancak beyin metastazı olanlarda, olmayanlarla karşılaştırıldığında INR ve %PT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılığa yakın oranda artış tespit edildi (sırasıyla $p=0.068$, $p=0.059$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akciğer kanseri olgularında koagülasyon testlerindeki uzama ile kan beyin bariyerinin de bozulduğu hipotezi ile ilişkili olarak beyin metastazı sıklığında artış oluşabilir ancak daha fazla hasta sayısının olduğu geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, koagülasyon testleri, kan beyin bariyeri, metastaz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, the effects of changes in coagulation tests on survival and distant organ metastasis in lung cancer patients were investigated.

METHODS: We retrospectively evaluated the data of patients who were diagnosed with primary lung cancer by our radiation oncology clinic. The relationship between age, sex, histopathological diagnosis, metastasis status and coagulation test values and lifespan were analyzed.

RESULTS: A total of 342 patients were included in the study. 18.4% of the patients had small cell lung cancer (SCLC), and 81.6% had non-small cell lung cancer (NSCLC). Adenocarcinoma (45.0%) was the most common histopathological subtype in patients with NSCLC. When distant organ metastasis rates were handled for all patients, while there weren't distant organ metastasis in 44.4% of patients, distant organ metastasis was found out in 55.6% of the patients. 65.1% of patients with SCLC and 53.4% of patients with SCLC were in advanced stages with distant organ metastasis. 18.4% of the patients had brain metastasis, and 81.6% had no brain metastasis. There was no statistically significant effect of APTT, PT, INR, % PT which are among the coagulation tests, and fibrinogen values on brain metastasis status and survival ($p>0.05$). However, in patients with brain metastases, increase in the ratio close to statistical significance the INR and % PT values was found ($p = 0.068$, $p = 0.059$, respectively) when compared to the non-men.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the case of lung cancer, an increase in the frequency of brain metastasis may be associated with the hypothesis that prolongation of the coagulation test and deterioration of the blood-brain barrier, but there is a need for extensive studies with more patients.

Keywords: Lung cancer, coagulation tests, APTT, PT, INR, % PT, blood-brain barrier, metastasis.

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir. Bu durum toplumlar için önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Dünya kanser istatistiklerine göre; akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ölümleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1). Hastalıkla mücadelede erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Ancak akciğer kanseri için önerilen düşük doz bilgisayarlı tomografi tarama yaklaşımı ile erken evrede tümörleri saptamak, invaziv olmayan bir yöntem olarak sunulmasına rağmen avantajlarına ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (2, 3). En gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen, akciğer kanserlerinde erken evre olsa bile beş yıllık sağkalım yaklaşık olarak %60-70’lerde seyretmekte, ileri evre olgularda ise bu oran %5’in altına düşmektedir. Tüm alt tipler ve evreler göz önüne alındığında, tedavi ile beş yıllık sağkalım oranı %14’ civarındadır. Beyin metastazları ise daha büyük terapötik bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda akciğer kanserli olgularda, koagülasyon testlerindeki (aktif partial tromboplastin time: APTT, prothrombin time: PT, international normalized ratio: INR, %PT ve fibrinojen) bozulma ve uzak organ metastazı ilişkisini özellikle beyin metastazı açısından araştırmaya çalıştık. Permeabilite ve vasküleritenin artması ile sonuçlanan koagülasyon testlerindeki bozulma ile tümör hücrelerinin kan beyin bariyeri ile etkileşim mekanizmaları da bozulmaktadır ve böylece beyin metastazı oranlarında artış görülebilir. Koagülasyon testlerinin beyin metastazı için risk grubu hastaları öngörmede faydalı basit yeni minimal invaziv bir yöntem olarak geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 2013- Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemiz radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran ve primer akciğer kanseri tanısı almış 342 hastanın verileri retrospektif olarak bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları

üzerinden incelendi. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, tek veya multipl metastaz durumu ve metastaz yerleri kaydedildi. Tanı öncesi koagülasyon testleri olan APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen testlerindeki bozuklukların beyin metastazı ve diğer uzak organ metastazı üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler parametrik ise ortalama $\pm$ standart sapma ile parametrik değilse ortanca (minimum ve maksimum değer) ile ifade edilirken, frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile belirtilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirilmiştir. Frekans verilerin gruplar arası karşılaştırmasında “Pearson Ki-kare Testi” ve “Fisher’in Kesin Testi” kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması, normal dağılıma uymayan değişkenler olduğu için “Mann-Whitney U Testi” kullanılarak yapılmıştır. Bu analizlerden belirlenen olası faktörler dikkate alınarak sağ kalıma etki edebilecek bağımsız etkenler, geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan toplam 342 olgunun yaş ortalaması 63.7 ± 10.3 (ortanca: 64), yaş aralığı 28-89 idi. Olguların %6.1’i (21 hasta) kadın, %93.9’ü (321 hasta) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Olguların %18.4’ü (63 hasta) KHAK iken, %81.6’sı (279 hasta) KHDAK tanısına sahipti. KHAK grubundaki hastaların %6.3’ü kadın ve %93.7’si erkekti. KHDAK grubundaki hastaların ise %6.1’i kadın, %93.9’si erkekti (Tablo 1).

Patolojik alt tipler açısından değerlendirme yapıldığında KHDAK’lı hastaların %45’i

adenokarsinom, %32.2'si skuamöz hücreli karsinom (SCC), %2.6'sı nöroendokrin karsinom ve %1.8 diğer (malign mezenkimal tümör, dev hücreli tümör karsinoid, bazoloid karsinom) kanserlerden oluşmaktaydı. En sık görülen histopatolojik alt tipin adenokarsinom olduğu belirlendi. Adenokarsinomların %91.6'sı, SCC tanısına sahip olanların %97.3'ü ve toplam 9 nöroendokrin kanser tanılı hasta erkekti (Tablo 1).

Tüm hastaların metastaz oranlarına bakıldığında, hastaların %55.6'sında (190 hasta) uzak organ metastazı varken, %44.4'ünde (152 hasta) herhangi bir uzak organ metastazı yoktu. KHAK'li olguların %65.1'inde ve KHDAK'li olguların %53.4'ünde uzak organ metastazı mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 1: Hasaların cinsiyet ve patolojik tipe göre dağılımı

		Adenokarsinom	SCC	KHAK	Nöroendokrin ca	Diğer	Total
Erkek	Hasta sayısı	141	107	59	9	5	321
	Cinsiyet (%)	43.9	33.3	18.4	2.8	1.6	100.0
	Patolojik tip (%)	91.6	97.3	93.7	100.0	83.3	93.9
Kadın	Hasta sayısı	13	3	4	0	1	21
	Cinsiyet (%)	61.9	14.3	19.0	0.0	4.8	100.0
	Patolojik tip (%)	8.4	2.7	6.3	0.0	16.7	6.1
Total	Hasta sayısı	154	110	63	9	6	342
	Cinsiyet (%)	45.0	32.2	18.4	2.6	1.8	100.0
	Patolojik tip (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tablo 2: Herhangi bir uzak organ metastaz mevcudiyeti

		Metastaz var	Metastaz yok	Total
KHAK	Hasta sayısı	41	22	63
	Hasta sayısı (%)	65.1	34.9	100.0
	Toplam (%)	21.6	14.5	18.4
KHDAK	Hasta sayısı	149	130	279
	Hasta sayısı (%)	53.4	46.6	100.0
	Toplam (%)	78.4	85.5	81.6
Total	Hasta sayısı	190	152	342
	Toplam (%)	55.6	44.4	100.0

KHAK olguların %34.9'unda herhangi bir metastaz yokken, %28.6'sında tek metastaz,

%36.5'sında ise 2 ve daha fazla sayıda metastaz mevcuttu. Aynı oranlar KHDAK olgularında

sırasıyla %46.6 (metastaz yok), %21.9 (tek metastaz) ve %31.5 (multipl metastaz) olarak belirlenmiştir. Metastaz sayısı açısından KHAK ve KHDAK istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.22$).

Toplam 342 hasta beyin metastazı açısından değerlendirildiğinde ise olguların %81.6'sında (279 hasta) beyin metastazı yokken, %18.4'ünde (63 hasta) beyin metastazı vardı. KHAK grubundaki hastaların %73'ünde (46 hasta) beyin metastazı yokken, %27'sinde (17 hasta) beyin metastazı vardı. KHDAK grubunda ise hastaların %82.6'sında (187 hasta) beyin metastazı yokken, %17.4 (46 hasta) beyin metastazı vardı.

Hastaların APTT, PT, INR, %PT ve fibrinojen değerlerine ait istatistiksel değerler tablo 3'de özetlenmiştir. APTT ortalaması 32.54 ± 6.82 (medyan 31.50), PT ortalaması 14.09 ± 2.68 (medyan 13.60), INR ortalaması 1.13 ± 0.69 (medyan 1.05), %PT ortalaması 91.50 ± 18.35 (medyan 92.00) ve fibrinojen

ortalaması 525.64 ± 199.35 (medyan 483.50) bulundu.

Koagülasyon testlerindeki uzama ile herhangi bir uzak organ metastazı olması arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. (APTT, PT, INR, PT % ve fibrinojen p değerleri sırası ile 0.453, 0.272, 0.168, 0.203 ve 0.270). Koagülasyon test değerlerindeki uzama ile takip süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında KHAK ve KHDAK grupları için karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p=0.141$).

Beyin metastazı mevcudiyeti ve koagülasyon test değerleri tablo 4'te gösterilmiştir. INR ve %PT değerleri beyin metastazı olan ve olmayan hastalar için karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (sırasıyla $p=0.068$ ve $p=0.059$). APTT, PT ve fibrinojen için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.849$, $p=0.11$ ve $p=0.633$).

Tablo 3: Hastaların koagülasyon test değerleri

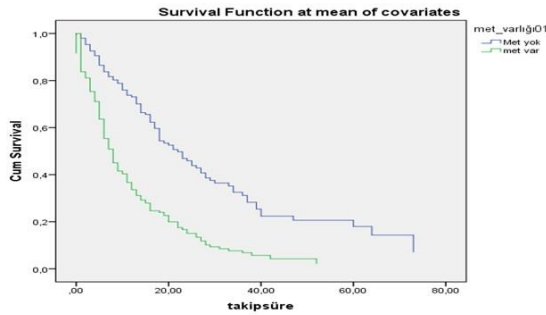
	APTT	PT	INR	%PT	Fibrinojen
Hasta sayısı	279	340	340	339	96
Ortalama	32.54	14.09	1.13	91.50	525.64
Ortanca	31.50	13.60	1.05	92.00	483.50
Standart Sapma	6.82	2.68	0.69	18.35	199.35
Minimum	20.60	11.47	0.03	18.00	40.00
Maksimum	99.80	41.10	12.70	136.00	1191.00

Tablo 4: Beyin metastazı mevcudiyeti ve koagülasyon test değerleri

		APTT	PT	INR	PT %	Fibrinojen
Beyin metastazı yok N=279	Hasta sayısı	223	277	277	276	80
	Ortalama	32.60	13.94	1.13	92.50	522.34
	Ortanca	31.50	13.50	1.04	93.00	479.50
	Standart Sapma	7.13	2.29	0.74	17.29	198.47
Beyin metastazı var N=63	Hasta sayısı	56	63	63	63	16
	Ortalama	32.28	14.73	1.16	87.09	542.12
	Ortanca	31.45	13.80	1.06	90.00	506.50
	Sd. Deviation	5.502	3.94	0.47	22.03	209.51

Metastazı olmayan, tek veya multipl metastazlı hastaların APTT, PT, INR, %PT, fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$) (p değerleri sırası ile 0.192, 0.820, 0.489, 0.590, 0.533 ve 0.370). Bu üç grup arasındaki tek anlamlı fark ise takip süresi idi ($p:0.000$). Ayrıca bu gruplar arasında ikili karşılaştırmalar mann whitney U testi ile yapıldı. Bu sonuçlarına göre her üç grubun takip sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p:0.000$).

Beyin metastazı olmayan hastalarda takip süresi ortalama 17.18 ± 15.80 (ortanca:13.0) ay iken, beyin metastazı olanlarda 6.46 ± 6.59 (ortanca: 6.0) ay bulundu. Takip süresi hiç metastazı olmayanlarda ortalama 21.2 ± 17.6 (ortanca:16.0) ay, tek metastazı olanlarda 13.0 ± 11.3 (ortanca 9) ay, en kısa takip süresi ise iki veya daha fazla metastazı olanlarda 8.4 ± 9.5 (ortanca 5) ay olduğu tespit edildi. Şekil 1'de metastaz mevcudiyetinin sağkalım üzerine etkisini yansıtan sağkalım eğrisi görünmektedir. Metastaz mevcudiyeti yaşam süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaltan en önemli prognostik faktör oldu ($p:0.000$).



Resim 1: Metastaz mevcudiyetinin sağkalım üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrisi.

Herhangi bir uzak metastazı olmayan hastaların yaş ortalaması 64.7 ± 9.2 (ortanca: 65.0) yıl idi. Tek metastazı olan 79 hastanın yaş ortalaması 63.8 ± 9.3 (ortanca:64.0) yıl iken, iki ve daha fazla met olan 111 olgunun yaş ortalaması 62.0 ± 10.9 (ortanca:64.0) yıl olduğu belirlendi. Metastaz mevcudiyeti ve sayısı genç hastalarda daha fazla olsada, yaş açısından üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.192$). Beyin metastazı olanlarda yaş ortalaması 61.4 ± 11.3 iken, beyin metastazı olmayanlarda 64.1 ± 9.4 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p:0.134$) beyin metastazı

olanların da olmayanlara göre nispeten daha genç hastalar olduğu tespit edildi.



Resim 2. a: Kan beyin bariyerinin kılcal endotel hücreleri ve sıkı bağlantı noktaları, astrositler ve astrositlerin perivasküler ayakları. b: Bariyeri aşan kanser hücrelerinin parankimal göç ederek beyin metastazı yapması

TARTIŞMA

Akciğer kanseri görülme insidansı yaşla artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar büyük oranda 6.dekat hastalarından oluşmaktadır. Beyin metastazı olanlarda yaş ortalaması olmayanlara göre 3 yaş daha genç olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dünya genelinde akciğer kanseri insidansına bakıldığında erkek/kadın 5/1 oranında seyrederken ülkemizde erkek/kadın oranı 9/1 civarındadır (4). Ülkemizdeki oranlar erkekler için dünya insidansının üzerinde seyrederken, kadınlarda dünya istatistiklerinin altındadır. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun % 90.4'ünün erkek, % 9.6'sının kadın olduğunu belirlemiştir (5). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oran 15/1 şeklinde olup, bu oran ülke ve dünya genelinden çok daha düşüktür. Bu durum kadınların sağlık hizmetlerine ulaşımındaki yetersizliğinden ve

sigara içme oranının erkeklerden çok daha az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın %45'inde adenokarsinom, %32.2'sinde SCC ve %18.4'ünde KHAK mevcuttu. Türkiye birleşik veri tabanı 2014 verilerine göre ülkemizde en sık görülen histopatolojik alt tip adenokarsinom %43.8 iken, bunu %37.5 oranı ile SCC ve %16.6 ile KHAK izlemektedir (6). Türkiye'de olduğu gibi ABD ve Japonya'da da en sık adenokarsinom saptanırken Asya ülkelerinde SCC halen en sık görülen kanser tipidir (7-9).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda metastatik (evre IV) ya da lokal ileri evrede (evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Bundan dolayı olguların %70'i tanı anında küratif tedavi şansına sahip olamamaktadır (7). 1994-1998 yılları arasında Türkiye'de akciğer kanseri paternini belirlemek için yapılmış retrospektif çalışma verilerine göre, ülkemizde akciğer kanserli olguların %86.7'si evre III ve IV'de yer almakta ve bunların da %40.4'ü evre IV hastalardan oluşmaktadır (5). 2017 yılına ait Sağlık Bakanlığı kanser dairesi başkanlığı istatistiği verilerine göre evre IV hasta oranının %52.7 olduğu bildirilmektedir (6). Bugün, geçmişe göre evre IV hasta oranının artmış olarak görünmesi kanser istatistiklerinin daha iyi tutuluyor olmasından ve tanıyı koyduracak ileri teşhis metotlarının geliştirilmiş olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda tüm gruplar için tanı anındaki uzak organ metastaz oranını %55.6 bulduk. Bu oranlar KHAK'de %65.1 iken KHDAK'de %53.4 idi. KHAK sıklığı daha düşük olsada, bu hastalar tanı anında çoğunlukla metastatik evrede karşımıza çıkmaktadır. Multipl metastaz durumuna baktığımızda, KHAK'de %36.5 iken KHDAK'de %31.5 olarak tespit edildi. Çalışmadaki tüm hastalar sadece beyin metastazı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %18.4'ünde beyin metastazı vardı. Bu oranlar KHAK'de %27 iken, KHDAK'de %17.4 idi. KHAK tüm akciğer kanseri vakalarının %20'sini oluşturmaya karşın, yaklaşık %50 sinde beyin metastazı bulunduğu belirtilmektedir (10). Bunun sebebi akciğer kanserlerinin diğer kanserlere göre daha fazla beyin metastazı yapma eğiliminde olması, tümörün sistemik dolaşım ile direkt teması ve yüksek biyolojik agresivitesi ile açıklanmaktadır (11,12). Çalışmamızda beyin metastazı ile diğer uzak organ metastazı

oranlarına baktığımızda, beyin metastaz oranının daha az sıklık gösterdiğini tespit ettik. Bu durumun kan beyin bariyerinin koruyucu etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü beyin kapiller duvarlarının sıkı endotelial hücre tabakası, sıkı bağlantı noktaları ve astrositlerin ayak yapısı nedeniyle kanser hücreleri tarafından beyin parankiminin penetre edilmesi oldukça zordur (13-15).

Uzak organ metastaz oluşumu, kanser hücrelerinin kan veya lenfatik yoluyla taşınması sonrası oluşmaktadır. Santral sinir sisteminde lenfatik sistem bulunmadığından, kanser hücrelerinin beyne ulaşması için tek olasılık kan dolaşımıdır. Tümör hücrelerinin metastatik progresyonu "metastaz kaskadı" olarak adlandırılan bir süreç ile oluşmaktadır. Bu adımlar lokal invazyon, intravazasyon (kan dolaşımına içine geçiş), kanser hücrelerinin dolaşımda hayatta kalması, ekstrasvazasyon (spesifik hedef organa ilerlemek) ve kolonizasyon (yerleştiği mikroçevrede büyümenin başlaması) şeklinde sayılmaktadır (15-19). Metastazın önündeki engeller organlara göre farklılıklar göstermektedir. Beyin parankiminin kolonize olmak için tümör hücrelerinin öncelikle kan beyin bariyerine nüfuz etmeleri gereklidir (19). Daha sonra bu metastatik hücreler, kan beyin bariyeri kapiller endotel hücresi tabakasından geçerek beyin parankimine ulaşması gerekmektedir (20, 21). Organizmada en sık görülen endotel bariyerini temsil eden kan beyin bariyeri, yalnızca çözünen maddelerin değil, aynı zamanda, beyin parankimi ile kapiller endotel arasındaki hücre trafiğine de engel oluşturmaktadır. Bu bariyerden geçişte, kanser hücrelerinin hareketliliği ve göçüyle ilgili etkileyici miktarda veriye rağmen, kanser hücreleri ve serebral endotel bariyer arasındaki etkileşim mekanizmaları tam olarak karakterize edilememiştir. Bu durumu açıklayıcı mekanizmalar arasında, junctional ve adezyon moleküllerinin rolü, çözünebilir faktörler, proteolitik enzimler, tümör hücrelerinin beyin endotel hücrelerine bağlanmasına aracılık eden sinyal yolları ve metastatik hücrelerin transendotelial göçü sayılabilir (20). Bu basamaklarda bağışıklık sisteminin ve metastatik hücrelerin farklı fizyolojik, moleküler ve mekanik

özelliklerinden dolayı bazı farklılıklar bulunmaktadır (22).

Çalışmamızda beyin metastazı olanlarda, olmayanlara göre INR ve %PT test değerlerinde bozulma oranını istatistiksel anlamlılığa yakın oranda ilişkili olduğunu tespit ettik. Beyin dışı uzak organ metastaz ile koagülasyon testleri arasında ise anlamlı ilişki tespit edilmedi. Koagülasyon testlerindeki bozulma sonucunda zayıf da olsa beyin metastazı ilişkisinin tespit edilmesi, metastatik hücrelerin geçişinde koruyucu rol üstlenen kan beyin bariyerinin yapısının bozulmasından kaynaklanabilir. Bu durum kapiller permeabilite ve vasküleritenin artmasının sonucunda tümör hücrelerinin kan beyin bariyeri ile etkileşim mekanizmalarını bozulması sonucunda beyin metastazı oranlarının arttığını düşünmekteyiz. Arshad ve ark. (15) çalışmasında beynin vasküler yapılarının geçirgenliği ve bütünlüğündeki değişiklikleri bloke edilerek, metastaz anjiyogenezini ve tümör büyümesini inhibe edebilecek terapötik yaklaşımların tasarlanabileceği belirtmektedir. Bu çalışma kan beyin bariyerinin yapısındaki değişikliklerin metastaz etiolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Herhangi bir nedenle gelişen beyin ödeminde dahi kan beyin bariyeri bozulduğu bilinmektedir (23).

Koagülasyon testlerinin bozulmasının sonucunda da vasküler geçirgenliğin atması ile beyin ödemi olduğu bilinmekte ve bunun da kan beyin bariyerinin bozulması ile sonuçlanması muhtemeldir. İnflamasyon, oksijen türevi serbest radikaller, platelet aktive eden faktör, histamin, bradikinin, serotonin, sitokinler, iskemi reperfüzyon, radyasyon, akut hipertansiyon, ensefalomiyelitler, beyin tümörleri, hiperkapni, hipoksi, konvülsiyonlar, akut hipertansiyon gibi çok çeşitli nedenlerle kan beyin bariyerini bozarak permeabilite artışına neden olmaktadır (24-29). Kan beyin bariyeri bozulduktan sonra metastatik kanser hücrelerinin beyin parankimine geçişi kolaylaşmaktadır. Endotelial bariyeri geçmek, yaygın olarak metastatik progresyon sırasında, tümör yayılımı için en önemli adım olarak kabul edilmektedir (30). Tümör hücreleri transendotelial geçiş yapmak için paraselüler ve transselüler olmak üzere iki yol kullanmaktadır (30,31). Paraselüler geçiş, tümör hücrelerinin komşu endotelial hücreler

arasındaki endotelial hücre bağlantılarının bozulması sonrası gerçekleşen geçiştir. Yukarıda belirttiğimiz faktörlerin yanı sıra kanser hücreleri de çeşitli faktörler salgılayarak endotel hücre birleşimindeki sıkı bağlantı noktalarını açarak bu yolla geçişi sağlayabilirler (31). Transselüler geçişte ise tümör hücrelerinin doğrudan endotelial hücre gövdesi içinden göçünü ifade eder. Bu geçiş yolu, tümör hücreler tarafından paraselüler göç mekanizmasından daha az sıklıkla kullanılmaktadır (32). Muhtemelen koagülasyon testlerindeki bozulmanın neden olduğu vasküler permeabilite artışı ile kan beyin bariyerinin bozulması sonucundaki beyin metastazları bu yolla gerçekleşmektedir.

Kan beyin bariyeri; kandan, merkezi sinir sisteminin dokularına giden maddelerin geçişlerine karşı sıkı kontrol sağlayan koruyucu bir yapıdır. Bariyerin ana yapısal bileşeni endotelial hücrelerin sıkı bağlantılarla kapatılan ve böylece sürekli tipte kılcıl kısımlar tarafından oluşturulmuş kılcıl endoteliumdur ve kılcıl damarların taban zarı, astrositlerin perivasküler ayakları ile çevrelenmiştir. Kan beyin bariyeri ve bariyerin aşılması ile sonuçlanan beyin metastazı oluşumu şekil 2’de gösterilmiştir. Bu bariyer, nöronal mikroçevrenin spesifik doğasını sağlamak için önemli fonksiyonları yerine getirmektedir (20,33). Kan beyin bariyeri, kılcıl damarların endoteli boyunca maddelerin hareketleri üzerinde vücudun diğer dokularından daha sıkı kontrol sağlayarak, dolaşımındaki maddelerin merkezi sinir sisteminin dokularına geçişini kısıtlar (34). Böylece metastatik kanser hücrelerinin de dahil olduğu çoğu maddenin beyne geçişi engellenir. Bu bir bakıma beynin kanserden korunduğu anlamına da gelmektedir. Ancak çeşitli nedenlerle bu yapının bozulduğu durumlarda kan beyin bariyeri aşılacak beyin parankimine tümör geçişi oluşabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, kan beyin bariyeri bozukluğu dinamik bir süreçtir ve beyin metastazı oluşumunda önemli bir adımı temsil eder. Metastatik tümör hücrelerin endotel hücreleri ile teması ve parankimal göçü çeşitli nedenlerin etkileşimine bağlıdır. Karmaşık yapısı ve mekanizması nedeniyle kan beyin bariyeri fonksiyonlarını tam olarak anlamak

için daha ileri incelemeler gerekmektedir. Koagülasyon testlerindeki bozukluklar kan beyin bariyerinin endotelial permeabilite ve vasküleritenin artması ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda kanser hücrelerinin beyin parankimine geçişleri daha kolay gerçekleşebilir. Akciğer kanseri olgularında koagülasyon testlerindeki bozuklukla ilişkili olarak beyin metastazı sıklığında artış oluşabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda %PT ve INR değerleri ile beyin metastazı oranlarında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın ilişki tespit edildi. Bu durum incelediğimiz kadarıyla literatürde daha önce hiç bildirilmemiştir. Bu sebeple daha güçlü verilerle ispatı için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014; 43.
2. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1763-71.
3. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007; 297: 953-61.
4. Köktürk N, Yeğin D, Çiftçi UT, Mullaoğlu BS, Öztürk C. Akciğer kanserlerinde epidemiyolojik özellikler yıllar içinde değişim gösteriyor mu? *Toraks Dergisi*. 2004; 5: 137-42.
5. Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Turkish Thoracic Society. Respiration*. 2002; 69: 207-10.
6. TC sağlık bakanlığı Türkiye halk sağlığı kurumu kanser istatistikleri. Ankara 2017. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri>.
7. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1166-96.
8. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer*. 2000; 27: 107-18.
9. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. *Lung Cancer*. 1997; 17: 219-30.
10. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001; 1: 5.
11. Altman E, Cadman E. Analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986; 57: 120-4.
12. Kömürçüoğlu A, Kömürçüoğlu B, Konya A, Ediboğlu H, Utkaner G, Çelikten E, ve ark. Beyin metastazı semptomları ile ortaya çıkan akciğer kanserleri. *Solunum Hastalıkları*. 2003; 14: 41-5.
13. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*. 2005; 167: 913-20.
14. El Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol*. 2004; 24: 347-62.
15. Arshad F, Lili Wang L, Sy C, Avraham S, Avraham HK. Blood-Brain Barrier Integrity and Breast Cancer Metastasis to the Brain. *Patholog Res Int*. 2011; 2011:1-12.
16. Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov*. 2012; 2: 1091-9.
17. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res*. 2011; 728: 23-34.
18. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 274-84.
19. Bos PD, Nguyen DX, Massague J. Modeling metastasis in the mouse. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10: 571-77.
20. Wilhelm I, Molnar J, Fazakas C, Hasko J, Krizbai IA. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Med Sci*. 2013; 14: 1383-411.
21. Jia W, Lu R, Martin TA, Jiang WG. The role of claudin-5 in blood-brain barrier (BBB) and brain metastases. *Mol Med Rep*. 2014; 9: 779-85.
22. Strell C, Entschladen F. Extravasation of leukocytes in comparison to tumor cells. *Cell Commun Signal*. 2008; 6: 10.
23. Germano AF, Tomasello F. Blood-brain barrier permeability changes after subarachnoid haemorrhage: an update. Clinical implications, experimental findings, challenges and future directions. New York: Springer-Verlag Wien; 2001: 5-18.
24. Fenstermacher JD, Rapoport ST. Blood brain barrier. In *Handbook of Physiology - The Cardiovascular System*. 4 th ed. New York: American Physiological Society. 1984: 969-1000.
25. Stanness KA, Westrum LE, Fornaciari E, Mascagni P, Nelson JA, Stenglein SG, et al. Morphological and functional characterization of an In vitro blood-brain barrier model. *Brain Res*. 1997; 771:329-342.
26. Köktürk S, İmir G, Tuncer E. Kan beyin bariyeri. *Erciyes Medical Journal*. 2007; 29: 147-154.
27. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12: 908-915.
28. Kaya M, Gulturk S, Elmas I, Kalayci R, Arican N, Kocylidiz ZC, et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Life Sci*. 2004; 76: 201-12.



29. Mark KS, Davis TP. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxiareoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282: 1485-94.
30. Khuon S, Liang L, Dettman RW, Sporn PH, Wysolmerski RB, Chew TL. Myosin light chain kinase mediates transcellular intravasation of breast cancer cells through the underlying endothelial cells a three-dimensional FRET study. *J Cell Sci.* 2010; 123: 431-8.
31. Reymond N, d'Agua BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13: 858-8.
32. Leong H.S, Robertson AE, Stoletoy K, Leith SJ, Chin CA, Chien, AE, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis. *Cell Rep.* 2014; 8: 1558-8.
33. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol.* 2002; 38: 323-37.
34. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier *Nature Rev Neurosci.* 2006; 7: 41-53.

Open Surgical Repair of Retrocaval Ureter Without Excision of Retrocaval Segment: Results of 8 Cases in a Single-Center

Retrokaval Segmentin Eksizyonu Olmadan Retrokaval Üreterde Açık Cerrahi Onarım: Tek-Merkezdeki 8 Olgunun Sonucu

Fuat Kızılay, Serdar Kalemci, Adnan Şimşir, Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:30.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.95866

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Retrokaval üreter (RÜ), üreterin vena kavanın posteriorundan geçmesiyle karakterize, oldukça nadir görülen bir konjenital anomalidir. Retrokaval segmentin eksizyonu olmadan açık cerrahi onarım ile tedavi ettiğimiz 8 olgunun verilerini sunmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2005-2018 yılları arasında kliniğimizde RÜ tanısı ile opere edilen 8 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, peri- ve postoperatif verileri hasta dosyalarından kaydedildi ve değerlendirildi. Ayrıca hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Dinamik sintigrafideki T½ değerinin pre- ve postoperatif değerleri karşılaştırıldı. Tüm hastalara açık yöntemle retrokaval segmentin eksizyonu olmadan üreteroüreteral anastomoz uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 kullanıldı ve p değerinin 0.05'den küçük değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Hastaların 5'i erkek, 3'ü kadındı. Ortalama yaş 36.2 yılı (25-48). Ortalama operasyon süresi 64 dakikaydı (58-92). Altı hastada (%75) başvuru yakınması yan ağrısıydı. Ortalama hastanede yatış süresi 2.32 gündü. Postoperatif dönemde tüm hastalara kontrol amacıyla bilgisayarlı tomografi-ürografi ve nükleer tıp çalışması ile dinamik ve statik renal sintigrafi uygulandı. Hastaların preoperatif ve postoperatif statik sintigrafileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.741) ancak, dinamik renal sintigrafi farklılığı anlamlıydı (preoperatif ortalama T½ değeri 25.7 dk, postoperatif ortalama T½ değeri ise 14.4 dk, p=0.016).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Retrokaval segmentte eksizyon yapılmaksızın retrokaval üretere uygulanan re-anastomoz, minimal postoperatif morbidite, kısa hastanede kalış süresi ile başarılı sonuçlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retrokaval üreter, üreteroüreteral anastomoz, üreteral obstrüksiyon, renal sintigrafi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retrocaval ureter (RU) is a rare congenital anomaly characterized by the passage of the ureter through the posterior of the vena cava. We aimed to present the data of 8 cases treated with open surgical repair without excision of the retrocaval segment.

METHODS: Eight patients who were operated with the diagnosis of RU in our clinic between 2005-2018 were included in the study. Demographic data, peri- and postoperative data of the patients were recorded and evaluated. In addition, imaging modalities were recorded. Pre- and postoperative values of T½ values in dynamic scintigraphy were compared. All patients underwent open ureteroüreteral anastomosis without excision of the retrocaval segment. SPSS 22.0 was used for statistical analysis and p values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: Five patients were male and 3 were female. The mean age was 36.2 years (25-48). The mean operation time was 64 minutes (58-92). Six patients (75%) presented with flank pain. The mean hospitalization duration was 2.32 days. In the postoperative period, all patients underwent computed tomography-urography and dynamic and static renal scintigraphy with nuclear medicine study. There was no statistically significant difference between preoperative and postoperative static scintigraphy values (p = 0.741), but dynamic renal scintigraphy difference was significant (T½ was 25.7 min. preoperatively and 14.4 min. postoperatively, p = 0.016).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Re-anastomosis performed for the retrocaval ureter without any excision of the retrocaval segment yields successful results with minimal postoperative morbidity and short hospital stay.

Keywords: retrocaval ureter, uretero-ureteral anastomosis, ureteral obstruction, renal scintigraphy

GİRİŞ

Sirkumkaval üreter veya preüreteral vena kava olarak da adlandırılan retrokaval üreter (RÜ), üreterin vena kavanın posteriorundan geçmesiyle karakterize, oldukça nadir görülen bir konjenital anomali. Bu anomalinin neden olduğu ciddi fonksiyonel obstrüksiyon durumunda, cerrahi onarım kaçınılmazdır. Standart cerrahi onarım, retrokaval segmentin eksizyonu ile üreteroüreteral veya üreteropelvik re-anostomoz ile yer değiştirmesini içerir (1). Cerrahi onarım, açık, laparoskopik veya robotik yöntemle uygulanabilir. Cerrahin tecrübesi, mevcut ekipman, hastanın özellikleri ve tercihi, bu kararda belirleyici faktörlerdir.

RÜ, genellikle sağ tarafta görülmekle birlikte nadiren sol tarafta, situs inversus veya inferior vena kava (İVK) anomalileri-sol İVK veya İVK duplikasyonu ile birlikte görülebilir. RÜ prevalansı otopsi serilerinde 1/1.500 olarak gösterilmiştir ve erkeklerde daha sıktır (2). RÜ, İVK'nin posteromedialinden aşağı doğru yol alır, önünden lateraline doğru geçer ve normal seyrine dönerek distal olarak mesaneye doğru devam eder. Konjenital bir anomali olmasına rağmen, hastalar genellikle 3. veya 4. dekada kadar asemptomatiktir. Renal pelvis ve proksimal üreter tipik olarak elonge ve dilatedir ve vena kavanın arkasından geçmeden önce J veya balık-oltası şeklindedir (3). Semptomların kaynağı vena kava ve psoas kasının arasında sıkışan üreter segmentinin yol açtığı proksimal hidroüreteronefroza bağlı flank ağrı, piyelonefrit ve taş oluşumu gibi komplikasyonlardır. Tanısı, ekskretuar ürografi ile değerlendirilebilir ve helikal bilgisayarlı tomografi ile konfirme edilebilir. Bu patoloji ilk zamanlarda bir üreter gelişim anomalisi olarak düşünülmüştür ancak, bazı embriyolojik çalışmalar etiyojinin İVK gelişiminde bir anomali olduğunu ortaya koymuştur (4,5,6).

İliak arterde benzer bir anomali, retroiliak üreter gelişmesine neden olabilir (7).

Bu çalışmada, kliğimizde RÜ nedeniyle retrokaval segmentin eksizyonu yapılmadan açık cerrahi onarım ile üreteroüreteral anostomoz yaptığımız sekiz olgunun sonuçlarını bildirdik. Literatürde, tek-merkezde en fazla sayıda opere edilen hastanın bildirildiği ilk çalışmadır. İkinci büyük seri, Simforoosh ve arkadaşlarının laparoskopik pyelopyelostomi ile tedavi ettikleri altı olguluk seridir (8).

HASTALAR ve METOD

Mayıs 2005 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında kliniğimizde RÜ tanısı ile opere edilen hasta 8 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, preoperatif görüntüleme yöntemleri, operasyon verileri, perioperatif ve postoperatif komplikasyon oranları, postoperatif kontrollerde saptanan verileri hasta dosyalarından kaydedildi ve değerlendirildi. Tüm hastaların bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra opere edildi.

Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri

Hastalar preoperatif ve postoperatif dönemde üriner sistem ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi-ürografi (BTÜ) ve ^{99m}Tc-DMSA kortikal sintigrafi ve ^{99m}Tc-DTPA ile diüretikli dinamik renal sintigrafi ile değerlendirilmişti. Preoperatif dönemde USG'de ve/veya BTÜ'de obstrüktif hidronefroza şüphelenilen hastaların kesin tanısı için dinamik sintigrafi kullanıldı ve böbrek içindeki aktivitenin maksimum değerinin %50'sine düşmesi için geçen süreyi ifade eden T_{1/2} değerinin 20 dakika ve üzerinde olması obstrüksiyon lehine yorumlandı. Şekil 1, sağ RÜ tanılı bir hastanın BTÜ'sini göstermektedir ve sağ böbrek

fonsiyonunun sola göre belirgin şekilde geciktiği ve sağ hidronefroz, sağ proksimal üreterde dilatasyon, sonrasında üreterin vena kava posteriorundan mediale doğru kıvrılarak normal kalibrede seyri görülmektedir.

Cerrahi teknik

Genel endotrakeal anestezi indüksiyonundan sonra bir Foley kateter yerleştirildi. Hastaya 90 derece lumbotomi pozisyonu verildi. Düşük lumbotomi kesi yapıldı. Periton medialize edildikten sonra, dilate proksimal üreter görüldü ve askıya alındı (Şekil 2). Üreter diseke edildi ve vena kavanın anteriorundan medialine kıvrıldığı görüldü ve distal kısım da askıya alındı (Şekil 3). Ardından proksimal üreter vena kavanın anterioruna döndüğü yerden tam kat kesildi. Üreter içerisine 6 Fr double-j kateter yerleştirildi. Üreter spatüle edilerek 4-0 vicryl suture ile gerilimsiz üreteroüreteral anastomoz yapıldı (Şekil 4). Anastomoz bölgesine yakın bir bölgeye 1 adet Jackson-Pratt® dren yerleştirildi. Double-J stent 4 hafta sonra çıkarıldı. Operasyondan 3 ay sonra ^{99m}Tc-DTPA diüretik renogram ve boşaltımsal ürogram yapıldı. Operasyonlar, bir üniversite hastanesinde uygulanmış olup, bu konuda ehil farklı cerrahların yer aldığı ekipler tarafından gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak kaydedilirken, sürekli ölçümler ortalama ve minimum-maksimum olarak kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sekiz hastanın 5'i erkekti ve ortalama yaşları 36.2 yıldır (25-48). Ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) 23.4 kg/m²'ydi. Ortalama operasyon süresi 64 dakikaydı (58-92). Hastaların %75'inde başvuru yakınması yan ağrısıydı. Preoperatif ortalama kreatinin değeri 1.16 mg/dL'ydı. Ortalama hospitalizasyon süresi 2.32 gün ve Foley sonda süresi 1.08 gündü. İki hastada postoperatif dönemde yüksek ateş nedeniyle hospitalizasyon gerekliliği oldu ve bu hastalar uygun antibiyoterapi ile tedavi edildiler. Hastaların demografik verileri ve perioperatif verileri, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm hastaların preoperatif USG'si mevcuttu ve 5 hastanın BTÜ'si mevcuttu. Postoperatif dönemde tüm hastaların kontrol görüntülemesi BTÜ ve nükleer tıp çalışması ile yapıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif statik sintigrafileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ancak, dinamik renal sintigrafi farklılığı anlamlıydı (sırasıyla, p=0.741 ve p=0.016). Hastaların preoperatif ortalama T_{1/2} değeri 25.7 dk, postoperatif ortalama T_{1/2} değeri ise 14.4 dk'ydı. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki görüntüleme yöntemleri ve bulguların karşılaştırılması, Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İlk RÜ vakası, 1893'de Hochstetter tarafından tanımlanmıştır (9). Anomali, çoğunlukla sağ üreteri ilgilendirir, eğer sol üreteri kapsarsa sıklıkla parsiyel veya komplet situs inversus veya inferior vena kava duplikasyonu ile birliktedir (10). RÜ insidansı 1/1000 canlı doğumdur (11,12). Hastalar genellikle yaşamın üçüncü-dördüncü dekadında tanı alır. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülür. Hastalar genellikle sağ yan ağrısı ile başvururlar, ancak idrar yolu enfeksiyonları,

hematüri veya ürolitiazis ile de başvurular görülebilir (13). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak RÜ saptanan olguların çoğu erkekti. En sık başvuru yakınması yan ağrısıydı ve vakaların tamamında RÜ sağ taraftaydı.

RÜ anomalisinde üreter, tipik olarak inferior vena kavanın posteromedialine deviye olur, etrafını sarar ve önüne geçerek normal bir seyir kazanmak için medialden lateral doğru yer değiştirir ve distalde mesaneye doğru yol alır. Renal pelvis ve vena kavayı geçene kadar olan üreter kısmı tipik olarak elonge ve dilatedir. Hastalara genellikle üreter obstrüksiyonunun neden olduğu hidronefroza bağlı aralıklı veya devamlı flank veya abdominal ağrı ile başvurur. Bazı hastalarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri görülebilir. Tabloya renal kalkülü ve piyonefroz eşlik etmesi, durumu komplike hale getirebilir. Bazı vakalar, diğer patolojilere yönelik yapılan radyolojik incelemelerde insidental olarak tanı alabilir.

RÜ, iki klinik tipte kategorize edilmektedir. Tip 1, en sık görülen tiptir ve vakaların yaklaşık %50'sinde orta-ciddi hidronefroza neden olur. Üreteral segmentin medial deviasyonu ileri düzeydedir ve üreterde S veya "balık-oltası" şeklinde deformite görülür. Tip 2'de üreterin medial deviasyonu daha az düzeydedir, hidronefroz yoktur veya ılımlıdır ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür (14). Spiral BT ve manyetik rezonans görüntüleme en iyi tanı araçlarıdır. Obstrüktif dilatasyonu konfirm etmek için önerilen tetkik, diüretikli dinamik renal sintigrafidir. Semptomlar geliştiğinde veya fonksiyonel olarak anlamlı obstrüksiyon mevcut olduğunda, cerrahi onarım endikedir. Cerrahi tedavi, sıklıkla semptomatik olarak prezente olan tip 1 vakalar için tercih edilmektedir. Pre-ve postoperatif dönemde tüm hastalarda statik ve dinamik sintigrafiyi uyguladık ve dinamik sintigrafideki anlamlı değişiklik, obstrüksiyonun giderildiğini doğruladı. Ayrıca,

postoperatif tüm hastalarda BTÜ ile, tedavi başarısını anatomik olarak da konfirme ettik.

Abdominal ultrasonografi ile hidronefroz tanısı konabilir. Ancak üreter bütünlüğünü ve komşu organları da değerlendirmek ve hidronefrozun etyolojisini ortaya koyabilmek için opaklı görüntüleme yöntemine başvurmak, bu anomalinin tanısını koyabilmek için ideal yaklaşımdır. Geçmişte sıklıkla kullanılan retrograd üreteropiyelogram, invaziv bir yöntem olması ve hastalar tarafından toleransının az olması nedeniyle günümüzde neredeyse tamamen bırakılmıştır. Bunun yerine daha hızlı ve doğru tanı koymaya yardımcı bir görüntüleme yöntemi olan BTÜ, sıklıkla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans ürografi (MRÜ) de radyasyon içermeme avantajı ile uygun hastalarda BTÜ'ye bir alternatif olarak kullanılabilir. Önemli ayırıcı tanıları retroperitoneal fibrozis ve üreterlerin lokalizasyonlarını değiştiren retroperitoneal kitlelerdir. Abdominopelvik BT ve MR, ayırıcı tanı ve doğru tanıya gidebilmek için oldukça yardımcıdır.

RÜ tedavisi, anomalinin cerrahi olarak düzeltilmesidir. Amaç, üreterin kesilerek vena kavanın önünde, normal anatomisine uygun biçimde tekrar konumlandırılmasıdır. Bunun için bir double j kılavuzluğunda renal pelvis ve üreter arasında veya üretero-üreteral anastomoz uygulanabilir. İnferior vena kavanın arkasında kalan ve aperistaltik olabilen üreter segmenti eksize edilebilir veya bırakılabilir. Bizim vakalarımızda segmentler bırakıldı. Semptomatik vakalarda cerrahi tedavi uygundur. Minimal hidronefrozu olan ve belirgin semptomu olmayan hastalar takip edilebilir. RÜ onarımı açık, laparoskopik veya robotik yöntemle uygulanabilir. Laparoskopik ve robotik yöntemlerin, kısa hospitalizasyon süresi, erken iyileşme, daha az postoperatif ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar gibi avantajları vardır (15,16). Ancak, önemli olan cerrahın en tecrübeli olduğu teknikle işlemi gerçekleştirmesidir. Bazı gruplar, bu konjenital anomaliyi düzeltmek için laparoskopik

üreteroüreterostomi veya pyeloureterostomi tanımlamıştır. Bu anomalinin laparoskopik onarımında transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlar bildirilmiştir. Transperitoneal üreteroüreterostominin önemli bir dezavantajının daha uzun operasyon süresi olduğu farklı serilerde vurgulanmıştır (17,18), ancak retroperitoneal yöntemle göre intrakorporeal sütürasyonun daha kolay ve daha az zaman aldığı da belirtilmiştir (19). Laparoskopik serilerde bildirilen en kısa operasyon süresi 3.5 saattir (20). Diğer serilerde 3.75 saat ile 9.3 saat arasında değişen süreler bildirilmiştir. Transekte edilen üreterin devamlı sütürasyon ile re-anastomozunun ve double-j stentin intraoperatif yerleştirilmesinin operasyon süresini kısaltacağı vurgulanmıştır (8). Biz vakalarımızda açık cerrahi uyguladık. Ortalama operasyon süremizin literatürde bildirilen sürelerden çok daha kısa olmasının en önemli nedenleri açık cerrahi yöntem ve stentin intraoperatif yerleştirilmesiydi. Preoperatif dönemde stent olan hastalarda da enfektif komplikasyonları önlemek için mutlaka operasyon sırasında yeni stent ile değiştirdik.

Retrokaval segmentin rezeksiyonu tartışmalı bir konudur. Birçok çalışmada bu segment eksize edilmiştir. Ancak segmentin anormal görünüşte, dar ve displastik olmaması

durumunda eksizyonuna gerek duymayan otörler de mevcuttur (8). Biz, farklı olarak bu segmentin proksimal ve distalinden tam kat kesi ile üreteri vena kavanın anterioruna alarak, re-anastomoz uyguladık. Retrokaval segmentin diseksiyonu sırasında vena kavanın lasere olma riski ve üreteroüreteral anastomoz için yeterli uzunlukta üreter segmentinin olması, bu kararda belirleyici olmuştur.

Çalışmamızın retrospektif yapısı ve karşılaştırmalı bir grubun (laparoskopi, robotik, vs.) olmaması kısıtlı yönleridir. Ancak literatürde, nadir görülen bu konjenital anomalinin tedavi sonuçlarının sunulduğu en çok vaka sayılı çalışmalardan birisi olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

RÜ, genellikle üçüncü veya dördüncü dekada neden olduğu semptomlarla tanı konan oldukça nadir görülen ancak önemli bir konjenital anomalidir. Tedavisi, anomalinin cerrahi olarak düzeltilerek semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Tedavi yöntemi olarak cerrahın tecrübesi ve hastanın tercihi belirleyici faktörlerdir.

Çıkar Çatışması: Yok

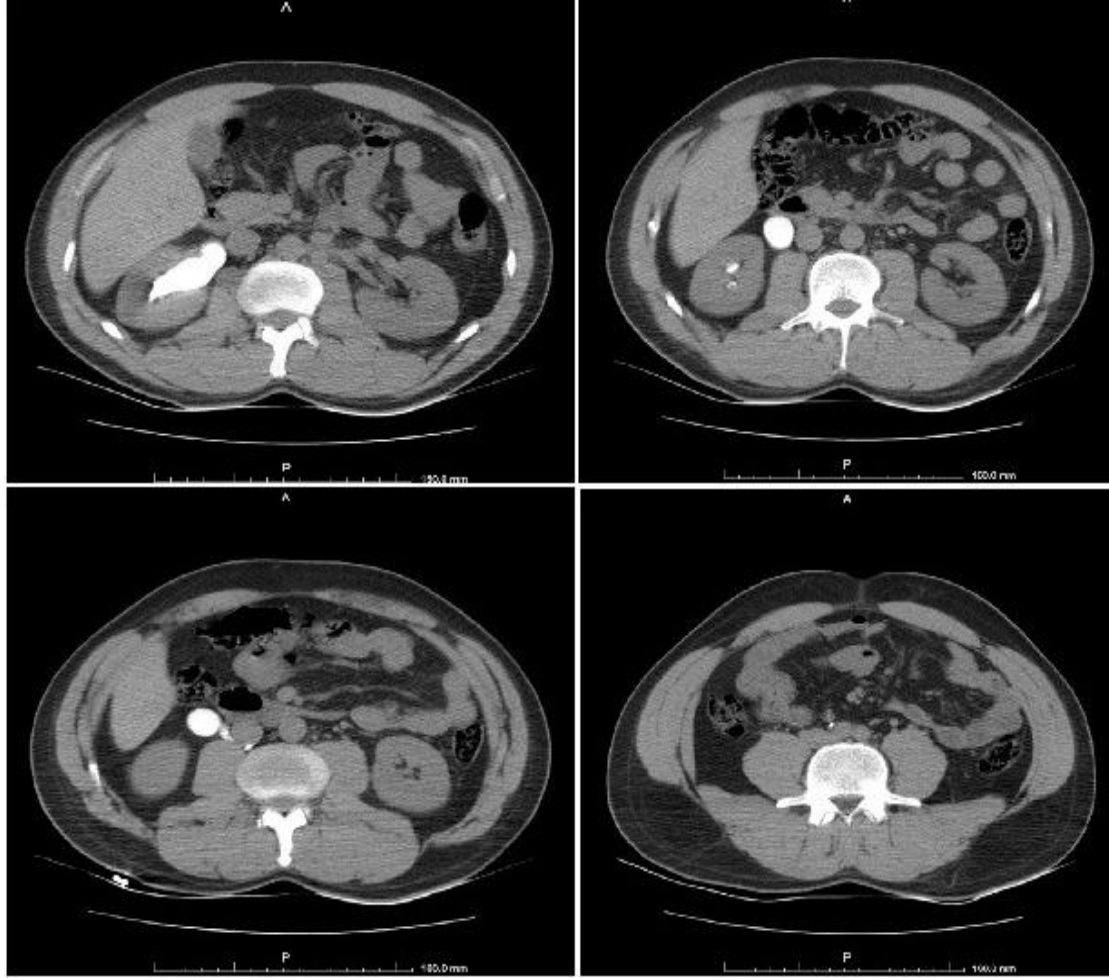
Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve perioperatif veriler

Değişkenler	Değer ¹
Cinsiyet	
Kadın	3 (38)
Erkek	5 (62)
Yaş (Yıl)	36.2 (25-48)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	23.4 (18.2-33.9)
Retrokaval üreter tarafı	
Sağ	8 (100)
Sol	-
Başvuru yakınması	
Yan ağrısı	6 (75)
Piyelonefrit	2 (25)
Preoperatif kreatinin değeri (mg/dL)	1.16 (0.89-1.21)
Preoperatif double-j stent varlığı	
Var	2 (25)
Yok	6 (75)
Operasyon süresi (dk)	64 (58-92)
Hospitalizasyon süresi	2.32 (1-4)
Foley sonda süresi	1.08 (1-3)
Double-j stent süresi (gün)	29.8 (28-34.6)
Perioperatif komplikasyonlar	
Hemoraji (>200 ml kan kaybı)	-
İleus	-
Enfeksiyon	2 (25)
Uzamış idrar drenajı	-

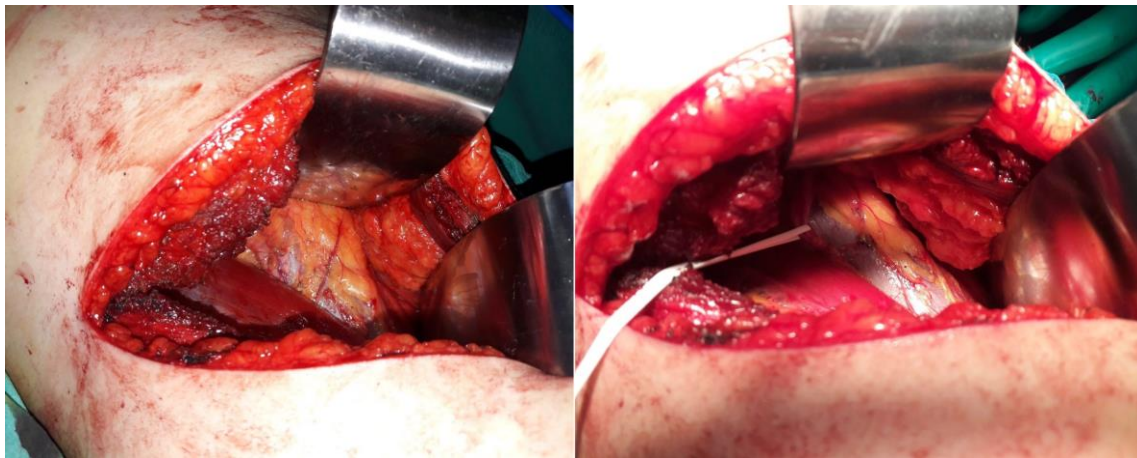
¹ Değerler sayı (yüzde) veya ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir**Tablo 2.** Hastalara preoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan görüntüleme yöntemleri ve karşılaştırılması

Görüntüleme yöntemi	Preoperatif uygulama		Postoperatif uygulama		P değeri ¹
	Uygulama sayısı	Değer ²	Uygulama sayısı	Değer ²	
Üriner sistem USG ³	8	-	-	-	-
BTÜ ⁴	5	-	8	-	-
^{99m} Tc-DMSA ⁵ kortikal sintigrafi	8	41 (32-49)	8	48 (34-54)	0.741
^{99m} Tc-DTPA ⁶ diüretikli dinamik sintigrafi	8	25.7 (22.1-30.9)	8	14.4 (10.2-17.3)	0.016

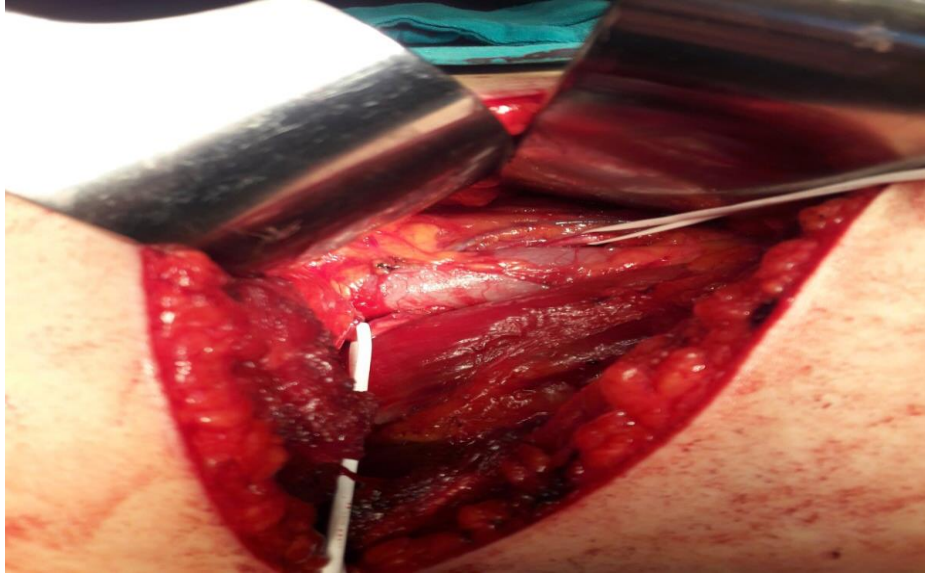
¹ İstatistiksel anlamlı p değerleri bold ve italik verilmiştir² ^{99m}Tc-DMSA kortikal sintigrafi için diferansiyel fonksiyonlar, ^{99m}Tc-DTPA diüretikli dinamik renal sintigrafi için T_{1/2} değeri (dk) baz alınmıştır³ Ultrasonografi⁴ Bilgisayarlı tomografi-ürografi⁵ Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit⁶ Teknesyum-99m dietilentriaminepentaasetik asit



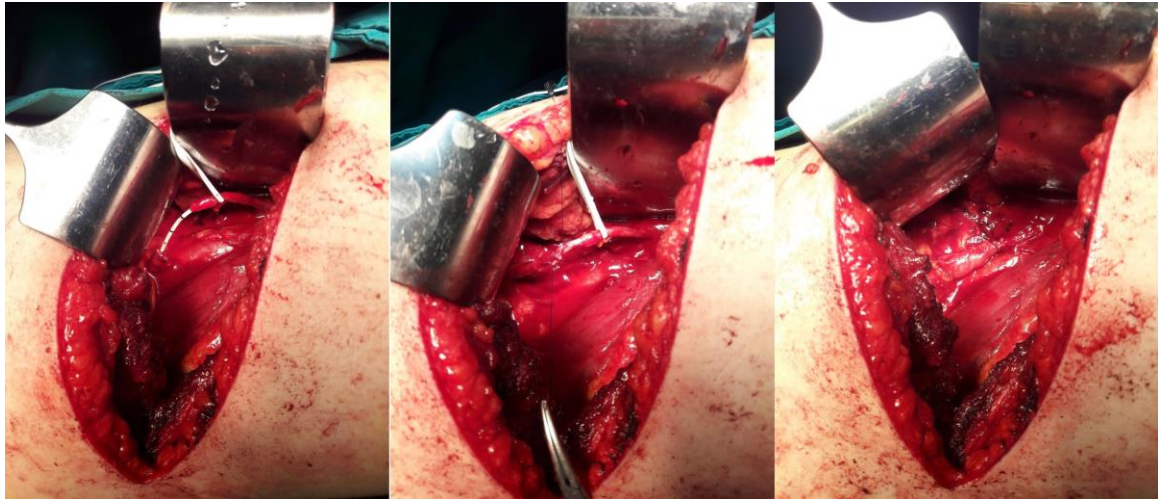
Şekil 1. Sağ retrokaval üreter anomalisinin bilgisayarlı tomografi-ürografi görüntüleri



Şekil 2. Sağ düşük lombotomi kesi sonrasında dilate proksimal üreterin askıya alınması



Şekil 3. Üreterin inferior vena kavanın proksimal ve distalinden askıya alınması



Şekil 4. Üreterin içerisinde double j görüntüsü ve 4-0 vicryl suture ile çepeçevre, gerilimsiz üreteroüreteral anastomoz

REFERANSLAR

1. Harrill HC. Retrocaval Ureter: Report or a Case with Operative Correction of the Defect. *The Journal of Urology* 1940;44:450-457.
2. Heslin JE, Mamonas C. Retrocaval ureter: report of four cases and review of literature. *J Urol* 1951;65:212-222.
3. Peters C, Schluskel R, Mendelson C. Preureteral Vena Cava. *Campbell-Walsh Urology*, El-Sevier Saunders, Philadelphia 2012:3263-3265.
4. Schluskel R, Retik A. Preureteral Vena Cava. *Campbell-Walsh Urology* 9th ed Elsevier Saunders 2007:3418-3420.
5. Lesma A, Bocciardi A, Rigatti P. Circumcaval ureter: embryology. *European urology supplements* 2006;5:444-448.
6. Chuang VP, Mena CE, Hoskins PA. Congenital anomalies of the inferior vena cava. Review of embryogenesis and presentation of a simplified classification. *The British journal of radiology* 1974;47:206-213.
7. Anderson JK. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenal, kidneys, and ureters. *Campbell-Walsh Urology* ninth edition 2007:25-28.
8. Simforoosh N, Nouri-Mahdavi K, Tabibi A. Laparoscopic pyelopyelostomy for retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment: first report of 6 cases. *J Urol* 2006;175:2166-2169; discussion 2169.
9. Olson RO, Austen Jr G. Postcaval Ureter: Report and Discussion of a Case with Successful Surgical Repair. *N Engl J Med* 1950;242:963-968.
10. Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, Freitas MA, Accioly PM. Left retrocaval ureter associated with inferior vena caval duplication. *The Journal of urology* 1999;162:1373-1374.
11. Sener RN. Nonobstructive right circumcaval ureter associated with double inferior vena cava. *Urology* 1993;41:356-360.
12. Chou CT, Yang AD, Hong YC, Wu HK. Bilateral retrocaval ureters with IVC duplication. *Abdom Imaging* 2006;31:596-597.
13. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan E. Pathophysiology of urinary tract obstruction. *Smith's textbook of endourology*, Wiley-Blackwell, West Sussex (United Kingdom), 2012, pp. 95-119.
14. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;20:173-177.
15. Bhandarkar D, Lalmalani J, Shivde S. Laparoscopic ureterolysis and reconstruction of a retrocaval ureter. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2003;17:1851-1852.
16. Tobias-Machado M, Lasmar MT, Wroclawski ER. Retroperitoneoscopic surgery with extracorporeal uretero-ureteral anastomosis for treating retrocaval ureter. *International braz j urol* 2005;31:147-150.
17. Polascik TJ, Chen RN. Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter. *J Urol* 1998;160:121-122.
18. Salomon L, Hoznek A, Balian C, Gasman D, Chopin DK, Abbou CC. Retroperitoneal laparoscopy of a retrocaval ureter. *Bju Int* 1999;84:181-182.
19. Ramalingam M, Selvarajan K. Laparoscopic transperitoneal repair of retrocaval ureter: report of two cases. *J Endourol* 2003;17:85-87.
20. Gupta NP, Hemal AK, Singh I, Khaitan A. Retroperitoneoscopic ureterolysis and reconstruction of retrocaval ureter. *J Endourol* 2001;15:291-293.

Management of suspected cases of soft tissue sarcoma, bone invasion: 16 Case Study

Kemik invazyon şüphesi olan yumuşak doku sarkomu olgularına yaklaşım: 16 vaka analizi

Güray Toğral¹, Bedii Şafak Gürgör¹

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 25.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.09226

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada amaç operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile kemik invazyonu şüphesi olan yumuşak doku sarkomu (YDS) olgularının cerrahi tedavilerinin nasıl planlanması gerektiği ve klinik sonuçlara etkinliğinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemizde 2005-2015 yılları arasında ameliyat ettiğimiz 96 YDS olgusu retrospektif olarak incelendi. Radyolojik görüntülemeler sonrası kemik invazyonu şüphesiyle, 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 56(18-81) idi. Bu olgulardan; 8 tanesi proksimal femur, 5 tanesi distal femur, 2 tanesi proksimal humerus ve 1 tanesi proksimal tibia yerleşimli idi. Ortalama takip süresi 22 ay(7-90) dı.

BULGULAR: Histoloji 7 hastada pleomorfik sarkom, 4 hastada liposarkom, 3 hastada sinovyal sarkom, 1 er hastada alveolar soft sarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü idi. Proksimal femur yerleşimli 8 olgudan 6'sına, 5 distal femur yerleşimli olgudan 4'üne, proksimal humerus ve tibia yerleşimli 3 hastaya kemik doku ile birlikte geniş tümör rezeksiyonu ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapıldı. Bu hastalardan ameliyat sonrası patoloji kayıtlarında 3 hastada tümörün kemik doku ile devamlılığının olduğu görüldü. Ortalama yaşam süresi 25(7-82) ay dı. Hastaların MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorları proksimal femurda 90% (88%-94%), distal femurda 82% (70%-94%), proksimal humerusta 72 % (65%-76%) ve proksimal tibia için % 45 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ameliyat öncesi görüntüleme tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan YDS olgularının cerrahi tedavisinde tümör kemik doku üzerinde serbest ve periosttan sıyrılabiliriyorsa, bitişik kemik doku korunarak tümör geniş olarak eksize edilmelidir. Fakat belirgin kemik dokuda destrüksiyon yapan, medullar tutulumu olan, sert-fikse ve kemiğin yarından fazlasını çevrelemiş olgularda ise tümör kemik doku ile birlikte çıkarılmalı ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yumuşak doku sarkomu, kemik invazyon, endoprotez

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to analyze the clinical observation and surgical results of the patients having bone invasion suspected with imaging methods invasion with preoperatively having soft tissue sarcomas.

METHODS: We evaluated the retrospective results of 96 STS (soft tissue sarcoma) patients surgically treated between 2005-2015. 16 of these cases were suspected to have bone invasion radiologically. The mean age was 56(18-81). 8 cases were located in proximal femur, 5 were in distal femur, 2 in proximal humerus and one in proximal tibia. These patients were surgically treated with wide resection and reconstruction with endoprosthesis. Mean follow up was 22 months(7-90).

RESULTS: The histological types were: pleomorphic sarcoma in 7, liposarcoma(LS) in 4, synovial sarcoma(SS) in 3 and alveolar soft part sarcoma(ASPS) and malign peripheric nerve tumor(MPNT)in 1 patients. We recorded bone invasion in 6 of 8 proximal femur, 4 in 5 distal femur and 3 proximal humerus and 3 tibia located cases. Wound problems and infection were recorded in 3 and hip dislocation was recorded in one patient. MSTS scores were 90%(88%-94%) for proximal femur, 82%(70%-94%) for distal femur, 72%(65%-76%) for proximal humerus and 45% for proximal tibia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a conclusion; periost invasion should be examined in patients with the diagnosis of softtissue sarcoma shaving bone medullar invasion with direct roentgenograms and MRI and if no periost invasion is detected, the tumor should be wriggled from the periost and the extremity should be salvaged.

Keywords: soft tissue sarcomas, bone invasion, endoprosthesis

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) vücutta kas, kemik, yağ doku gibi çeşitli bölgelerden köken alan, daha sıklıkla ekstremiteler, baş, boyun ve retroperitonyumda yerleşim gösteren nadir tümörlerdir (1). En sık ağrısız yumuşak doku şişliği şeklinde semptom gösterirler. Derin yerleşim göstermeleri nedeni ile de, çoğunlukla geç klinik belirti verirler. Kitle fark edildikten sonra görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmeye çalışılır. Direkt grafi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu yöntemlerden bazılarıdır. Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavinin planlanmasında MRG kesitlerinde tümörün lokal uzanımlarının özellikle damar sinir yapıları ve kemik dokulara yakınlığının dikkatli incelenmesi önemlidir (1,2). Tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır.

Yumuşak doku sarkomlarının temel tedavisi adjuvan radyoterapi (RT) ile birlikte öncelikle tümörün geniş bir şekilde çıkarıldığı ekstremitte koruyucu cerrahidir. Uygulanacak bu tedavi yöntemi tümör nüksünü de engellemektedir (3-5). Tümörün cerrahi sınırları negatifleştirecek bir şekilde çıkarmak için cerrah, iyi bir ameliyat öncesi planlama yapmalıdır. Çünkü tümörün nüks etmesi, yetersiz cerrahi girişim ile çok yakından ilişkilidir (6). Çoğunlukla tümörün yumuşak doku cerrahi sınırı fasya, kas ya da yağ doku ile sınırlıdır. Bu durumda geniş marjinli bir cerrahi tedavi yapmak olasılığı azalmaktadır. Bazı vakalarda tümör direkt kemik yüzeye temas edebilmekte ve hatta invazyon gösterebilmektedir (7).

Damar sinir yapıları korunarak, yumuşak doku sarkomu ile birlikte tutulan kemik segment çıkartılarak, cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Oluşan boşluklar ise genellikle endoprotezler ile doldurulmaktadır (8). Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavinin başarılamadığı durumlarda amputasyon alternatif bir tedavi olmakla birlikte, bu da kişide oldukça yüksek bir morbidite yaratmaktadır.

Bu çalışmada amaç görüntüleme yöntemleri ile operasyon öncesi kemik invazyonu şüphesi olan YDS olgularının değerlendirilerek cerrahi planlamada nelere dikkat edilmesi, nasıl bir operasyon hazırlığı

yapılması gerektiğinin belirtilerek, klinik gözlem ve olgu örneklerimizle bunun tedavi sonuçlarına etkilerinin tartışılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Hastanemizde 2005-2015 yılları arasında ameliyat ettiğimiz 96 yumuşak doku sarkomu olgusu retrospektif olarak hastane kayıtlarından incelendi. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle 16 vakada kemik invazyonu şüphesi tespit edildi. Olgular kalça, diz ve omuz çevresi yerleşimli idi. 10 hasta erkek (% 63) 6 hasta kadındı (% 37). Ortalama yaş 56(18-81) idi. Hastaların hepsinde direkt grafi ve MRG tetkikleri yardımı ile yumuşak doku sarkomunun boyutu, kemiği çevreleme miktarı, ekleme uzanım, kemiğe invazyon ve medullada kontrast tutulum durumu değerlendirildi. YDS' nın longitudinal uzunluğu ortalama 14.5 cm (10.5-23) idi. American Joint Committee on Cancer (AJCC) (9) evreleme sistemine göre 4 hasta da tümör stage IIa, 9 hasta da stage III, 3 hasta da ise stage IV yani uzak metastaz mevcuttu. Sinovyal sarkomlu üç ve malign periferik sinir kılıfı tümörlü bir hasta ameliyat öncesi kemoterapi (KT) alırken liposarkom hastaları hariç 11 hasta ameliyat sonrası KT aldı. Klinik uygulamamız gereği hastaların tamamı ameliyat sonrası RT almaktadır. Multidisipliner bir yaklaşımla medikal onkoloji ve RT kliniklerinin de görüşü alınarak ameliyata karar verilmiştir.

Cerrahi Teknik

Operasyon sırasında kemik invazyonu şüphesi olması ve tümörün kemiği yarıdan fazla çevrelemesi nedeniyle, proksimal femur yerleşimli 8 hastamızdan 6 tanesine, distal femur yerleşimli 5 hastamızdan 4'üne, proksimal humerus ve tibia yerleşimli 3 hastamıza tümör rezeksiyonu ve çimentolu tümör rezeksiyon protezi ile rekonstrüksiyon uyguladık. Proksimal femur yerleşimli 2, distal femur yerleşimli 1 hastada ise operasyon sırasında tümörün kemik periostundan rahatça sıyrılabilirdiği ve invazyon şüphesinin olmadığı görülerek geniş rezeksiyon uygulandı.

Pleomorfik sarkomlu bir hastamızda operasyon sırasında femoral arterin tümörün içinde olması nedeniyle damar eksize edilerek, prostetik vasküler greft ile rekonstrüksiyon yapıldı. Bir liposarkomlu hastamızda ise operasyon sırasında femoral sinirin tümörün içinde olması nedeniyle sinir eksizyonu yapılmak zorunda kalındı. Diğer vakalarda ise tümör damar sinir paketinden kolaylıkla sıyrıldı. Gluteus medius trokanter majöre yeniden tespit edildi. Proksimal tibia rezeksiyon protezi uygulanan hastaya medial gastroknemius kas flebi çevrildi.

Postoperatif takip

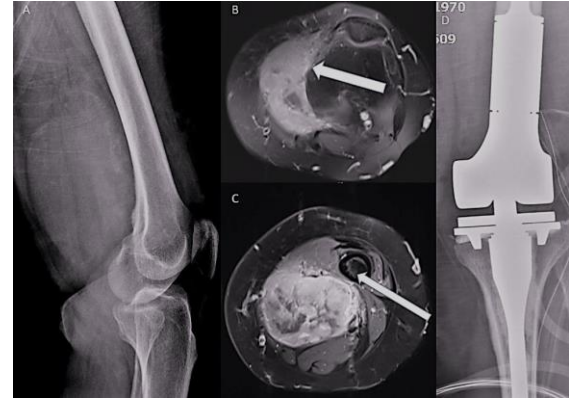
Proksimal femur rezeksiyon protezi yapılan hastalara 3 hafta yatak istirahati uygulandı. Kalçaların adduksiyona almaları engellendi. Yatakta kuadriseps kas güçlendirme egzersizlerine hemen başlandı. 3. hafta sonunda hastalar öncelikle yürüteç ile destekli olarak mobilize edildi. Hastalara 3 hafta süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxaparin 4000 iü/gün) tedavisi başlandı. Sonrasında aspirin ile tedaviye devam edildi. Distal femur tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalara yine ameliyat sonrası 1. gün yatakta kuadriseps egzersizlerine başlanırken 1 hafta sonra hastalar mobilize edildi. Proksimal tibia tümör rezeksiyon protezi yapılan hasta ameliyat sonrası 1. hafta mobilize edildi. Hastaya menteşeli dizlik takılarak ilk etapta 30 derece fleksiyona izin verildi. Haftalık diz fleksiyon dereceleri tedricen artırıldı. Proksimal humerus rezeksiyon protezi yaptığımız hastalara ameliyat sonrası 3. gün pasif omuz egzersizlerine başlanırken omuz tam hareketlerine 4. hafta sonunda izin verildi. Periyodik takipler direkt grafi ve bilgisayarlı akciğer tomografisi ile en az 2 yıl 3 ayda bir aralıklar ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

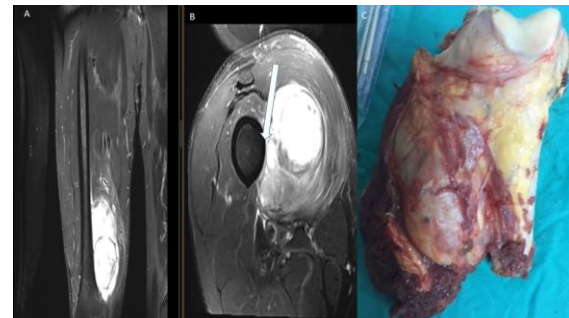
Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik ortalama $\pm$ standart sapma, sıklık, yüzde ve Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) fonksiyonel oranlama sistemi (10) ekstremitte fonksiyonlarının geri dönüşümünün değerlendirilmesin de kullanıldı.

BULGULAR

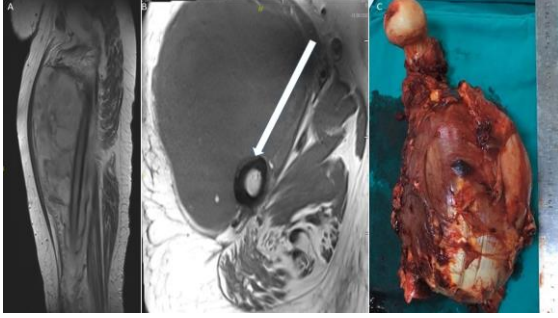
Histolojik tanımlar sırasıyla 7 hastada Pleomorfik sarkom (% 43) (PS) (Resim 1), 4 hastada liposarkom (%25) (LS), 3 hastada sinovyal sarkom (% 18) (SS) (Resim 2), 1'er hastada alveolar soft sarkom (%7) (ASS) ve malign periferik sinir kılıfı tümörü (%7) (MPSKT) idi. Kemik tutulumu şüphesi olan hastalarımızdan; 8 tanesi proksimal femur (Resim 3), 5 tanesi distal femur, 2 tanesi proksimal humerus ve 1 tanesi proksimal tibia yerleşimli idi. Tüm hastaların ameliyat sonrası patoloji raporları incelendiğinde 3 hastada (2 hasta pleomorfik sarkom, 1 hasta sinovyal sarkom) kemik doku ile devamlılık olduğu görüldü.



Resim 1. Femur distal pleomorfik sarkom olgusu (A) Lateral direkt grafi. (B) Aksiyel MRG. Beyaz ok kitlenin kemik korteks ile olan ilişkisini göstermektedir. (C) Aksiyel MRG. Beyaz ok meduller dansite değişikliğini göstermektedir. (D) Ameliyat sonrası AP direkt grafi



Resim 2. Femur distal liposarkom olgusu (A) Koronal MRG'sü (B) Aksiyel MRG'sü Beyaz ok tümörün kemik dokuya bitişik olduğunu göstermektedir (C) Kitlenin kemik doku ile birlikte çıkarılmış ameliyat sırasındaki görüntüsü



Resim 3. Femur proksimal pleomorfik sarkom olgusu (A) Olgunun koronal MRG'sü. (B) Aksiyel MRG'sü. Beyaz ok kitlenin kemik korteks invazyonunu göstermektedir (C) Ameliyat sırasında kitlenin kemik doku ile çıkartılmış görünümü.

Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlar

2 hasta da 8 ve 12. ayda lokal nüks görüldü. Bunlar yüksek dereceli Pleomorfik sarkom (distal femur ve proksimal tibia) hastaları idi. Her iki hastaya yapılan incelemelerde damar sinir tutulumu olması nedeniyle amputasyon önerildi. Hastalar kabul etmedi. Takiplerde hastalar akciğer metastazına bağlı komplikasyonlardan dolayı kaybedildi. Ortalama takip süresi 22 ay (7-90) dı. Hastaların ortalama yaşam süresi 25 (7-82) ay olarak hesaplandı. Hastaların MSTS skorları proksimal femur için 90% (88%-94%), distal femur için 82% (70%-94%), proksimal humerus için 72 % (65%-76%) ve proksimal tibia için % 45 idi.

Komplikasyonlar

3 hastaya yara yeri problemi ve enfeksiyon şüphesi nedeniyle debritleme uygulandı. Ameliyat sonrası antibiyotik tedavisine devam edildi. Hastalar sorunsuz iyileşti. Yine endoprotez yapılan 1 hastada ameliyat sonrası 1. ayda kalça protezi çıkığı gelişti. Çıkık kapalı olarak redükte edilerek hasta 3 hafta ilgili ekstremiteye AFO (Ayak Foot Ortez) takılarak istirahat alındı.

TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomları belirli bir boyuta geldikten sonra sıklıkla ekstrakompartmantal bir hal alırlar. Tümör etrafında bulunan derin fascia, kıkırdak ve kemik periosteum sıklıkla tümörün yayılmasına engelleyici bir bariyer oluşturan yapılardır. YDS' ları yakın planda olan kemik doku, damar ve sinir yapılarına

invazyon gösterebilirler (11). MRG yumuşak doku tümörlerinin ekstremitte koruyucu cerrahi tedavisinin planlanmasında, özellikle tümörün çevre kemik doku, damar ve sinir yapıları ile ilişkisini göstermesi bakımından son derece önemli bir tetkiktir. Yumuşak doku sarkomlarının kemik doku ile ilişkisi birkaç şekilde olabilmektedir. İlki tümör kemik dokuya bitişiktir ve genellikle bunun anlamı tümör ile kemik arasında doku kalmamıştır. Kemik dokuya invazyon durumuna MRG ile karar verilir. İkincisinde tümör genellikle kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmıştır. Üçüncüsün de ise tümör kemik korteks te destrüksiyon yapmıştır. Bunun anlamı medüller kavitede sinyal değişiklikleri mevcut ya da medüller kaviteye tümör penetre olmuştur. Klinik çalışmalara bakıldığında yumuşak doku sarkomlarının kemik invazyon sıklığı % 5-10 dur ve sağkalım için kötü bir prognostik faktördür (11,12).

Genellikle ilk durumda tümörün kemikten subperiostal sıyrılmasının, yeterli negatif cerrahi sınır sağladığına ve periostun tümör büyümesi için engelleyici bir bariyer olduğuna inanılır. Fakat 2. ve 3. durumlarda tedavi şekli cerrahlar için bir problem oluşturabilmektedir. Özellikle eklem çevresi yerleşimli olgularda tümör kas, tendon ve damar sinir yapılarına çok yakın veya fiks durumda olabilmektedir. Bu nedenle ekleme yakın yerleşimli tümörlerde anatomik yapılardan dolayı geniş bir cerrahi rezeksiyon yapmak güç olabilmektedir. Bu tümörlerde ekstremitte koruyucu cerrahi yapmak için ön koşul, cerrahi sınır negatifliğini sağlamak ve bu şekilde lokal nüks olasılığını azaltmaktır. YDS'da ameliyat öncesi RT ve KT verilmesinin tedavide etkinliğini tam olarak gösteren net çalışmalar yoktur (13,14). Cerrahi prosedürün ve uygulanacak cerrahi rekonstrüksiyon tipi, damar sinir oluşumlarının korunabilmesi son derece önemlidir.

Çalışmamızda diz, kalça ve humerus çevresi yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan 16 hastanın çevre dokular ve kemik yapı ile olan ilişkisi ameliyat öncesi çekilen direkt grafi ve MRG ile değerlendirildi. Tümörlerin tamamı 10 cm' nin üzerinde kemik kortekse dayanmış veya invazyon şüphesi mevcut ve damar sinir yapılarına çok yakındı. Kemik doku invazyonu şüphesi olan ve kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmış hastalar da

yumuşak doku tümörü kemik doku ile birlikte çıkartılıp, endoprotez ile rekonstrüksiyon yapıldı. Hastalardan ameliyat sonrası patolojilerinde 3'ünde kemik doku ile devamlılığın olduğu görüldü.

Kalça protezi yapılan ameliyatlar da eklem kapsülü mümkün olduğu kadar korunarak protez sonrası kapsül yeniden dikilmelidir. Donatı ve arkadaşları (15) 27 proksimal femur yerleşimli kemik tümörü olgusunda prostetik allogreft kullanmış fakat bu vakalardan 17 tanesinde trokanter majörde kırık meydana geldiğini bildirmişlerdir. Biz de allogreft kullanılan vakalarda karşılaşılan bu sorunlardan dolayı gluteus mediusu az bir kemik doku ile birlikte bırakarak endoproteze yeniden tespit ettik. Bu şekilde abdüktr mekanizmayı koruyarak, maksimum abduksiyon elde etmeye ve kalça çıkığı riskini en aza indirmeye çalıştık.

Malign karakterli de olsa, iyi diferansiye LP vakaların da tümörün kemikten sıyrılması yeterli olmakla birlikte SS, PS, MPSKT gibi daha agresif tümörlerde tümör kemik çevresini sarması durumunda, tümör bitişindeki komşu kemik doku ile birlikte eksize edilmelidir. Çünkü bu tümörler, yüksek dereceli ve biyolojik olarak diğer tümörlerden daha agresif seyirli oldukları için büyük olasılıkla, kortikal kemik veya medüller invazyon yapma olasılıkları yüksektir (14,16).

Ferguson ve arkadaşları ise 874 vakalık YDS serilerinde 48 vakada kemik invazyonu saptamışlar ve bu tümörlerin genellikle büyük çaplı, derin yerleşimli ve sıklıkla uzak metastaz ile birlikte olduklarını belirtmişlerdir (11). Panicek ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada MRG de kemik invazyonu işaret eden bulguların, lokal veya sistemik nüks ile ilişkisinin olmadığını fakat bu hastalarda yaşam beklentisinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (1). Gerrand ve arkadaşları bu hastalarda pozitif cerrahi sınırın nüks için bir risk faktörü olduğunu ifade etmekle birlikte, negatif cerrahi sınırla tedavi edilen hastalarda ki lokal nüks olasılığının, damar sinir veya kemik yakınlığı nedeniyle sıyrılarak çıkarılan ve planlı pozitif denilen olgulardaki nüks olasılığına yakın olduğunu belirtmiştir (17). Biz tümör kemik üzerinde hareketli ve kemiğin etrafını yarıdan fazla sarmamış ise subperiostal olarak diseke etmekteyiz. Klinik olarak ta bu vakalarda

periosteal tabakanın intakt olduğunu ve kemikten kolaylıkla sıyrıldığını gördük.

Yumuşak doku sarkomlarında tümörün büyüklüğü, derinliği ve histopatolojik greydi metastatik durumu ve sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerdir. Kemikte invazyon varlığı, toplam yaşam süresini azaltan bağımsız bir faktör olduğu Cox çalışmalarında gösterilmiştir. Fakat kemik invazyonu olan hastalarda prognoz daha kötü olacağı da bir gerçektir (11).

Sonuç olarak ameliyat öncesi direkt grafi ve MRG tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan, YDS'lu hastaların tedavisinin planlanmasında operasyon sırasında tümör rezeksiyon protezi hazır bulundurulmalıdır. Tümöral doku, çevre dokular ve damar sinir yapılarından geniş bir şekilde diseke edilerek kemik periosta kadar sıyrılmalıdır. YDS'u kemik üzerinde mobil rahat hareket ettirilebiliyor ise, tümör periosttan sıyrılarak ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmaya çalışılmalıdır. MRG tetkiklerinde kemik invazyon şüphesi olan ve tümörün kemik etrafını yarıdan fazla sardığı sert-fikse olgularda ise tümör kemik doku ile birlikte rezeke edilmeli ve endoprotez ile rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Kemik invazyonu sağkalım açısından kötü bir prognostik faktördür.

REFERANSLAR

1. Panicek DM, Go SD, Healey JH, Leung DH, Brennan MF, Lewis JJ. Soft-tissue sarcoma involving bone or neuro vascular structures: MR imaging prognostic factors. Radiology. 1997;205:871-75
2. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1997;202: 237-46.
3. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27: 1091-1099.
4. Williard WC, Collin C, Casper ES, Hajdu SI, Brennan MF. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. Surg Gynecol Obstet. 1992;175:389-96.
5. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg. 1992;215:269-75.
6. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. J Bone Joint Surg Am. 1989;71: 370-75.

7. Davidson T, Cooke J, Parsons C, Westbury G. Pre-operative assessment of soft tissue sarcomas by computed tomography. *Br J Surg*. 1987;74: 474-78.
8. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20: 4344-52
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, editors. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002: 221-6.
10. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedure safter surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241-6
11. Ferguson PC, Griffin AM, O'Sullivan B, et al. Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma: impact on disease out comes. *Cancer* 2006;106:2692-700
12. Sawamura C, Springfield DS, Marcus KJ, Perez-Atayde AR, Gebhardt MC. Factors predicting local recurrence, metastasis, and survival in pediatric soft tissue sarcoma in extremities. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468: 3019-27
13. Blay J-Y, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *The Oncologist* 2009; 14: 1013-20
14. Reynoso D, Subbiah V, Trent JC, et al. Neoadjuvant treatment of soft-tissue sarcoma: a multimodality approach. *J Surg Oncol* 2010;101:327-33
15. Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Mercuri M. Proximal femur reconstruction by an allograft prosthesis composite. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 394:192-200
16. Stucky C-CH, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nevre sheath tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19: 878-85
17. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive magrin safter resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83: 1149-55.

How does total laryngectomy affect taste and smell senses

Total Larenjektominin Tat ve Koku Duyuları Üzerine Etkisi

Tuncay Tunçcan, Elif Akyol Sen, Sema Zer Toros, Ayça Ant, Arzubetül Duran

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Kliniği Ankara, Türkiye

²Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Kliniği İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.04880

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Total Larenjektominin tat ve koku duyuları üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi
YÖNTEM ve GEREÇLER: Tat ve Koku duyularının değerlendirilmesi amaçlı kullandığımız testler, kolay uygulanabilir ve noninvaziv testlerdir. Koku duyusunun değerlendirilmesi CCCRC koku identifikasyon ve n-butanol eşik testi ile üç farklı konsantrasyonda (düşük, orta, yüksek) uygulanarak değerlendirildi. Tat testi 4 ana solüsyon (tatlı, acı, ekşi, tuzlu) ile değerlendirildi. Tat ve koku değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: Total larenjektomili hastalarda koku testleri ile anosmi ve şiddetli hiposmi tespit edildi. Bu 10 bulgular bize total larenjektomide koku duyusu bozukluğu meydana geldiğini gösterdi. Tat testlerinde solüsyon yoğunluğu ve tada göre farklı sonuçlar görüldü, hastalar ekşi tadı tatlı, acı ve tuzludan daha iyi algıladı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Total larenjektomi tat ve koku duyularında azalmaya neden olabildiği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Total larenjektomi, tat duyusu, koku duyusu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Evaluation of taste and smell senses alteration in total laryngectomy

MATERIAL and METHODS: The materials which were used for evaluation of taste and smell senses were easily provided and the tests were non-invasive. The smell sense was evaluated by using CCCRC smell identification test and n-butanol threshold test where taste sense was evaluated by using 3 different concentrations (low-medium-high) of four main taste (sweet, bitter, sour and salty) solutions. Results of taste and smell evaluation tests were statistically analyzed.

RESULTS: Anosmia and severe hyposmia were evaluated in smell sense tests of total laryngectomy received patients. This finding shows the disfunction of smell sense in total laryngectomy. Different results of taste sense tests were found according to the kind and concentration of solutions; patients sensed sour solutions better than sweet, bitter and salty solutions.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Total laryngectomy can causes decrease in olfactory functions and taste functions

Keywords: Total laryngectomy, taste sense, smell sense

INTRODUCTION

Total laryngectomy was the preferred procedure for advanced stage larynx cancers for years. However, the indications of this procedure is limited in present and less preferred. The upper respiratory tract is out of order after laryngectomy. Nasal mucosa is disassociated to breathed air because of

tracheostomy and there is failure in mucosiliar activity on mucosal surface of the nose. Taste, smell and swallow disfunctions occur after total laryngectomy (1,2,3).

Smelling is sensed by trigeminal, glossopharyngeal and vagal nerves however nervus olfactorius is the leading one. Nervus olfactorius is stimulated when molecules related to smelling reaches to olfactorial

region. Although molecules reaches to the olfactorial region by diffusion as well, special air flow called orthonasal air flow has the main role. Half of physiological air flow passes by medial meatus where 35% of it passes by inferior meatus and 15% by olfactorial region (4,5). Nasal mucosal status affects the function of nervus olfactorius as well. Optimum smelling is possible in presence of medium congested, moistured and red nasal mucosa. Nevertheless, it is known that physiological congestion-decongestion cycle (nasal cycle) of the mucosa does not affect efficiency of smelling (6).

As it is difficult to differentiate mix tastes, different concentrations of 4 main tastes are used in evaluation. The typical elements used in different concentrations are *NaCl* (*Sodium Chloride*), sucrose, citric acid and *quinine hydrochloride* or *quinine sulphate*. Solutions are prepared by using these elements in different concentrations in order to test the taste sense on patients. It seems to be a good technique to measure sensation threshold as the clinician needs to distinguish the minimum concentration of only one element (7)

Although it is known that physiology of the nasal mucosa changes when the nose loses its air way function after laryngectomy, there are not enough studies in literature about the changes in taste sense after this surgical procedure (8, 9). The purpose of the present study is to evaluate taste and smell sensations of total laryngectomy received patients.

MATERIAL and METHODS

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. Twenty patients who were operated because of larynx cancer between the years 2002-2012 in Department of Ear-Nose-Throat and Head-Neck Surgery of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital are evaluated. All the patients received total laryngectomy and bilateral lateral level 2,3,4 neck dissection. In order to evaluate smell and taste functions clearly, patients who have spent more than 1 year over total laryngectomy have been included in the study. Patients who had primary or metastatic tumours of oral base and

oral cavity, anatomic disorders which caused nasal obstruction, allergic symptoms, central nervous system deficit and the ones who received surgery related to taste and smell before were excluded.

All the patients were male and none received adjuvant chemotherapy, or radiotherapy however there were There were no nasopharyngeal disorder at the endoscopic examination of the patients. All the patients gave up smoking before surgery.

History, physical and endoscopic examination as well as radiological imagings were used in recognizing the disorders which might affect taste and smell functions adversely and 20 patients were reached suitable for study.

Evaluation of smell sensation: First of all, smell sensation threshold is ascertained by using n-butanol, then CCCRC test was used to determine smell sensation.

N-Butanol was prepared in 7 different concentrations. 4% n-butanol was the most concentrated solution and next concentrations were prepared by adding distilled water by 1/3 ratio into the one more concentrated solution. Patients began to smell the most diluted n-butanol solution at first and then the others respectively. The threshold concentration was the one that the patient distinguished it from water.

Seven different concentrations of n-butanol and vicks were used to perform CCCRC test. The ability to sense Vicks indicates intact trigeminal nerve function. Possible scores ranged from 0 to 7 items correctly identified. Scores for both nostrils were averaged to arrive at the final score. Scores for the butanol threshold test and identification tests were subsequently averaged to arrive at a composite score for orthonasal olfactory ability. According to CCCRC test, scores were grouped by category as 0-1.75 score revealed anosmia; 2.00-3.75 score revealed severe hyposmia; 4.00-4.75 score revealed moderate hyposmia and 5.00-5.75 score revealed mild hyposmia. The score 6.00-7.00 showed normosmia.

Evaluation of taste sensation: Four different solutions were used in 3 different concentrations in order to determine taste

sensation. For evaluation of taste sensation; Citric acid was used for determining sour taste and diluted by distilled water in 0.01, 0.05 ve 0.25 g/ml concentrations; quinine hydrochloride was used to determine bitter taste and diluted by distilled water in 0.0001, 0.0005 ve 0.0025 g/ml concentrations; sucrose was used to determine sweet taste and diluted by distilled water in 0.01, 0.05, 0.25 g/ml concentrations and sodium chloride was diluted by distilled water in 0.005, 0.025 ve 0.125 g/ml concentrations to determine salty taste. Patients did not drink or eat anything except water at least one hour and cotton sticks imbued with every concentrated solution applied 3 seconds over the tongue.

All analyses were performed by using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA). Descriptive statistics were used to calculate frequencies and percentages for all variables involved. Categorical values were determined using the Fisher's exact test and Yates Continuity Correction test. A p value less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Patients' age ranged between 48-80 years and the mean age was 61.25 years. All the patients were male. The threshold values ascertained by butanol ranged between 0-7 and the mean value was $3,95 \pm 2,63$.

According to CCCRC test results there were 10 severe hyposmic patients and 10 anosmic patients. About matter and detection status on table I.

All the patients which CCCRC results revealed anosmia and severe hiposmia were unable to sense 0,0001 g/ml concentrate of quinine hydrochloride solution. There was no statistically difference between severe hyposmic and anosmic patients in sensation of 0,0005 g/ml and 0,0025 g/ml concentrations of quinine hydrochloride solution ($p > 0,05$).

All the patients which CCCRC results revealed anosmia and severe hiposmia were able to sense 0,25 g/ml concentration of sucrose solution. The patients with severe hiposmia sensed 0,01 g/ml concentration of sucrose solution better than the patients with anosmia, but this was not statistically significant

($p > 0,05$). There was no statistically significance between severe hyposmic and anosmic patients in sensation of 0,05 g/ml concentration of sucrose solution. Both anosmic and severe hyposmic patients could not sense 0,005 g/ml concentration of NaCl solution. There was no statistically difference between anosmic and hyposmic patients in sensation of both 0,025 g/ml and 0,125 g/ml concentration of NaCl solutions ($p > 0,05$). All of the severe hyposmic patients sensed all the concentrations of citric acid solutions. All of the anosmic patients sensed 0,05 g/ml and 0,25 g/ml concentrations of citric acid solutions, however only 60% of them were able to sense 0,01 g/ml concentration of citric acid solution and this finding was not statistically significant as well ($p > 0,05$).

Table 1: Detection status of different matters.

Matter	Detection Status	N	%
Citric Acid			
0.01 g/ml	+	16	80
	-	4	20
0.05 g/ml	+	20	100
0.25 g/ml	-	20	100
Quinine Hydrochloride			
0.0001 g/ml	-	20	100
0.0005 g/ml	+	7	35
	-	13	65
0.0025 g/ml	+	17	85
	-	3	15
Sucrose			
0.01 g/ml	+	3	15
	-	17	85
0.05 g/ml	+	10	50
	-	10	50
0.25 g/ml	+	20	100
NaCl			
0.005 g/ml	-	20	100
0.025 g/ml	+	17	85
	-	3	15
0.125 g/ml	+	19	95
	-	1	5

When we evaluate at the taste functions, we can see that the four main taste sensations evaluated as bitter, sweet, sour and salty vary according to three different concentrations (low, medium, high), the sense of sweet and sour taste is 100% at high concentration, It has been seen that it has gradually decreased. While all low-concentration cases can not perceive taste sensation (n = 20) for medium and high concentrations of bitter and salty taste, the level of perception is gradually increasing but not reaching 100%.

DISCUSSION

Postoperative nasal physiological changes is a well known feature in total laryngectomy received patients. Nasal mucosal atrophy generally occurs in such patients. Upper respiratory tract is disconnected with air after tracheostomy and this leads to some nasal mucosal changes. In some studies, hyposmia-anosmia appeared after total laryngectomy and it is thought that this is related to neural disturbance between nose and larynx (11,12). There are some recent studies which concluded total laryngectomy causes hyposmic and anosmic patients as well (10,16-18) Our study revealed the similar result as half of the patients (n=10) were anosmic and the other half (n=10) were hyposmic patients. The mean threshold value in our study is $3,95 \pm 2,63$ and compatible with literature. In our study, like other studies we used CCCRC test which includes a butanol threshold test as well as an odor identification test using common odors (13,14). This is a cost effective, practical and simple test (15).

In an other similar study which investigated life quality on total laryngectomy receiving patients, taste sense disfunction is reported as one of the major factors affecting life quality (16). In our study, sensation of sucrose, NaCl and quinine hydrochloride in all the concentrations did not make any difference between anosmic and severe hyposmic patients. All the severe hyposmic patients sensed 0,01 g/ml citric acid concentration, but only 60% of anosmic patients sensed it. It seems there is a trend to anosmic patients have poorer sensation of sour taste, but this result was not statistically different. In our opinion, the possible reason is either small sample size

or the concentration of the solution. If more diluted concentration of citric acid were used, we could be able to catch the statistically difference.

As taste sensation is a subjective factor, it's evaluation is not easy. If a control group was designed, more accurate results could be achieved. In our study, the primary target was to distinguish the minimum concentration of the solution from water. Foulkes reported that as taste and smell functions may differ according to etiology, age and cultural factors, objective criterias are needed in evaluation of these functions (19). For this reason, best sensation among 4 main tastes may be different among patients.

Lennie et al. showed the decrease in taste and smell functions after laryngectomy that caused difficulty in alimentation (10). Although statistically significance was not established, our study revealed the change in taste function on total laryngectomy received patients. Small sample size and absence of control group are the weakness of the present study, nevertheless there are few studies investigating taste function after total laryngectomy in literature.

CONCLUSION

Total laryngectomy can causes decrease in olfactory functions and taste functions tend to decrease as well. However, prospective controlled studies with large sample size are needed to make the final decision.

REFERENCES

1. Maurizi M, Paludetti G, Almadori G, Ottaviani F, Todisco T. Mucociliary clearance and mucosal surface characteristics before and after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1986;102:136-45.
2. Gillion VM. The nose after laryngectomy. *J R Soc Med* 1985;78:435-9.
3. Castellanos, P.F., Spector, J.G., Kaiser, T.N. Tumors of the larynx and laryngopharynx. in: J.J. Ballenger, J.B. Snow Jr (Eds.) *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. ed 15. Williams & Wilkins, Baltimore, MD 2000. p-585-652.
4. Cummings *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 5th Edition, Volume 2 Chapter 3; 865-897.
5. Scherer PW, Hahn II, Mozell MM. The biophysics of nasal airflow. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Apr;22(2):265-78.
6. Doty RL, Frye R: Influence of nasal obstruction on smell function, *Otolaryngol Clin North Am* 22, 1989: 397.

7. Bailey BJ.&Jonas T.Johnson Baş & Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji, 2011,p-568-570
8. Metreau A, Louvel G, Godey B, Clech GL, Jegoux F. Long term functional and quality of life evaluation after treatment of advanced pharyngolaryngeal carcinoma. Head Neck. 2013 Sep 30. doi: 10.1002/hed.23503
9. Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C. Screening and rehabilitation of olfaction after total laryngectomy in Swedish patients: results from an intervention study using the Nasal Airflow-Inducing Maneuver.. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Mar;132(3):301-6.
10. Lennie TA, Christman SK, Jadack RA. Educational needs and altered eating habits following a total laryngectomy. College of Nursing at Ohio State University, Columbus, USA.Oncol Nurs Forum. 2001 May;28(4):667-74.
11. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jul;130(7):875-9.
12. Fisher EW, Liu M, Lund VJ. The nasal cycle after deprivation of airflow: A study of laryngectomy patients using acoustic rhinometry. Acta Otolaryngol 1994;114(4):443-6.
13. Hoyer RC, Ketcham AS, Henkin RI. Hyposmia following paranasal sinus exenteration or laryngectomy Am J Surg. 1970;120:485-91.
14. Henkin RI, Larson AL. On mechanisms of hyposmia following laryngectomy in man. Laryngoscope 1972;82:836-43.
15. Leon EA, Catalanotto FA, Werning JW. Retronasal and Orthonasal Olfactory Ability After Laryngectomy,Arch otolaryngol head neck surgery 133,Jan 2007.
16. Cain WS,Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.Laryngoscope.1988;98:83-88.
17. Cain WS,Testing olfaction in a clinical setting.Ear Nose Throat J.1989;68:316,322-328
18. Veyseller B, Ozucer B,Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, Ozturan O. Connecticut (CCCRC) olfactory test: Normative data set in 426 healthy Turkish volunteers. Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem Vakıf University, Fatih, İstanbul, Turkey. Otorhinolaryngology Clinic, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey.
19. Design issues in chemosensory trials.Foulkes MA.Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Jan;116(1):65-8

Evaluation Of Iron Deficiency Anemia Awareness In a Rural Area: Results From a Survey In a Mediterranean Region Rural Area Of Turkey

Kırsal Bir Alandaki Demir Eksikliği Anemisi Farkındalığını Değerlendirme: Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi Kırsal Bir Alanındaki Anketten Sonuçlar

Alparslan Merdin¹

Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit, University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 13.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.30306

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Aneminin bir çok etken ajanı vardır. Burada Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi kırsal bir alanındaki insanların demir eksikliği farkındalığının ölçülmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankete 132 insan katıldı. Katılımcıların hiçbirisi sağlık çalışanı değildi. Anket çalışması Aksu'nun kırsal bir alanında yapıldı. Aksu, Antalya İli'nin bir ilçesidir. Antalya İli ise Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi'nde bulunmaktadır. Anket çalışmasında 7 soru soruldu.

BULGULAR: 81 (≈61 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok sebzelerden alınabileceğini düşünüyordu. 42 (≈32 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok meyvelerden alınabileceğini düşünüyordu. Ve 9 (≈7 %) katılımcı vücudun demir ihtiyacının en çok meyvelerden alınabileceğini düşünüyordu. Bunun yanında, 94 (≈71 %) katılımcı demir eksikliğine bağlı kansızlık olabileceğini biliyordu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Demir eksikliği anemisi (DEA) bir halk sağlığı sorunudur. DEA hakkındaki sosyal farkındalığı bilmek, DEA'yı azaltmak için sosyal programlar yapmada yararlı olabilir. Kırsal alanlardaki insanların demirden zengin besinler tüketilmesi konusundaki farkındalığının artırılması için sağlık organizasyonları düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, farkındalık, Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi, kırsal alan

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are many causative agents of anemia. Hereby, it is aimed to evaluate the iron deficiency anemia awareness of the people in a rural area of Turkey's Mediterranean Region.

MATERIAL and METHODS: 132 people participated in the survey. None of the participants were health workers. The survey was conducted in a rural area of Aksu. Aksu is a district of Antalya Province. And, Antalya Province is in the Turkey's Mediterranean Region. 7 questions were asked in the survey.

RESULTS: 81 (≈61 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat. 42 (≈32 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables. And 9 (≈7 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the fruits. Besides, 94 (≈71 %) participants knew that iron deficiency could cause anemia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Iron deficiency anemia (IDA) is a public health problem. Knowing the social awareness about IDA may help to make social programs for reducing the iron deficiency anemia. Health organisations must be conducted to increase the awareness of people in rural areas about consuming iron rich foods.

Keywords: Iron deficiency anemia, awareness, Mediterranean Region of Turkey, rural area

INTRODUCTION

Anemia is one of the common findings of outpatient units. There are many causative agents of anemia. Iron deficiency, vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency, gastrointestinal bleeding, malignancy, urinary bleeding, impaired gastrointestinal absorption, thalassemia, erythrocyte enzyme defects are some known reasons of anemia. Worldwide prevalence of anaemia was estimated as 24.8 % . A WHO(World Health Organization) scientific group reported a hemoglobine threshold for anemia as 12 mg/dL in adult non-pregnant females in 1968 (2). It was also reported a hemoglobine threshold for anemia as 13 mg/dL in adult males (2) . Lastly, the same aforementioned WHO scientific group reported a hemoglobine threshold for anemia as 11 mg/dL in pregnant adult females (2). Hereby, it is aimed to evaluate the iron deficiency awareness of the people in a rural area of Turkey's Mediterranean Region.

MATERIAL and METHODS

132 people participated in the survey. All of the participants were 18 or over 18 years old. None of the participants were health workers. The survey was conducted in a rural area of Aksu. Aksu is a district of Antalya Province. And Antalya Province is a province in southern Turkey. In addition to this, Antalya Province is in the Turkey's Mediterranean Region. 7 questions were asked in the survey. The survey questions and their answer choices are listed below. All of the participants have chosen only one answer choice for each survey question.

Question 1. Do you know that iron deficiency could cause anemia?

- a) Yes b) No

Question 2. From which foods below could the iron requirement of the body be obtained mostly?

- a) Vegetables b) Red meat c) Fruits

Question 3. In which of the below could iron deficiency be more frequently found?

- a) Women b) Men

Question 4. Which of the following could be caused by anemia ? (Choose only one choice)

- a) Pallor b) Weakness c) Fatigue d) Forgetfulness e) All of them

Question 5. Were you or any of the people around you diagnosed with iron deficiency by a medical doctor previously?

- a) Yes b) No

Question 6. Do you know there are drugs containing iron?

- a) Yes b) No

Question 7. Which of the following do you think could result in a lack of iron in the body? (Choose only one choice)

- a) Nutritional deficiency b) Gastrointestinal bleeding c) Menstrual bleeding d) All of them

RESULTS

94(≈71 %) participants knew that iron deficiency could cause anemia (Figure 1). 42 (≈32 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables (Figure 2). 81(≈61 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat (Figure 2). And 9(≈7 %) participants thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the fruits (Figure 2). 126 (≈95%) participants thought that iron deficiency could be more frequently found in women (Figure 3). On the other side, 6(≈5%) participants thought that iron deficiency could be more frequently found in men (Figure 3).

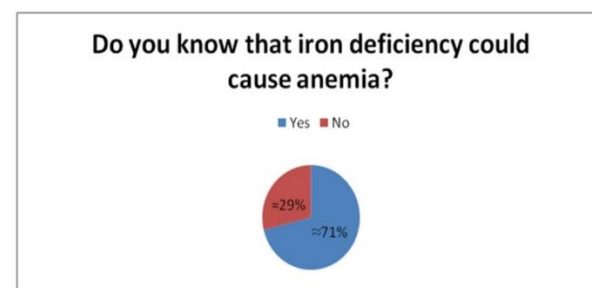


Figure 1. Distribution of the participants' answers to question 1.

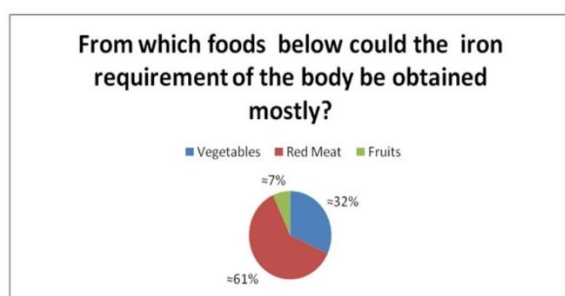


Figure 2. Distribution of the participants' answers to question 2.

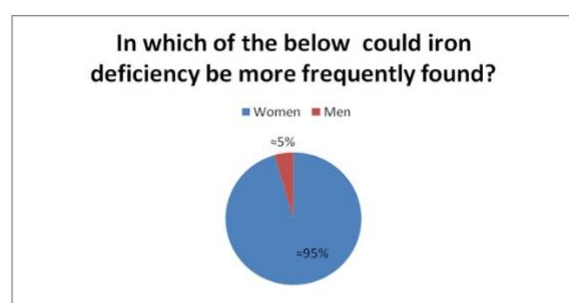


Figure 3. Distribution of the participants' answers to question 3.

85(≈65%) of the all participants thought that all of the choices in the fourth question could be caused by anemia (Figure 4). And distribution of the participants' answers to question 4 was shown in figure 4. 68(≈52 %) of the all participants answered "Yes" to the fifth question (Figure 5). And 64(≈48 %) of the all participants answered "No" to the fifth question (Figure 5). 52(≈39%) of the all participants did not know about the drugs containing iron (Figure 6). 45(≈34%) participants thought that all of the choices in the seventh question could result in a lack of iron in the body (Figure 7). Lastly, distribution of the participants' answers to question 7 was shown in figure 7.

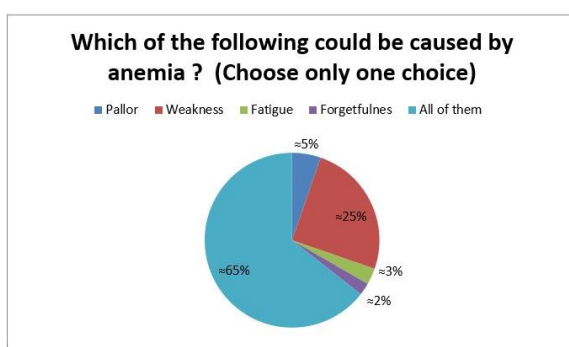


Figure 4. Distribution of the participants' answers to question 4.

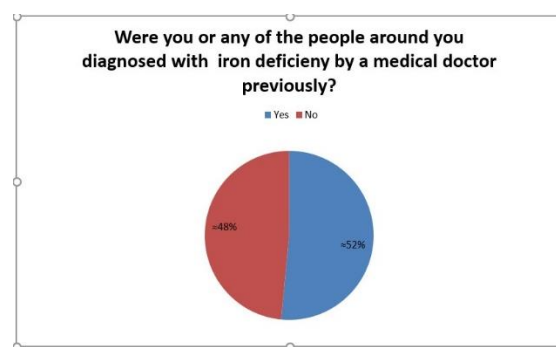


Figure 5. Distribution of the participants' answers to question 5.

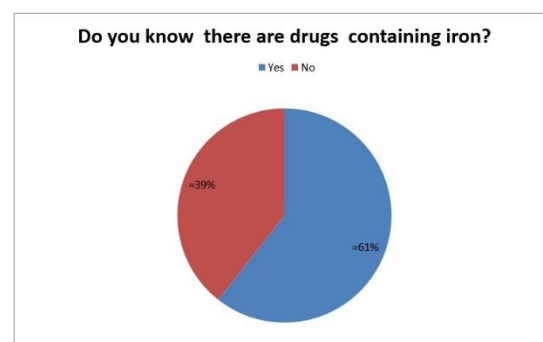


Figure 6. Distribution of the participants' answers to question 6.

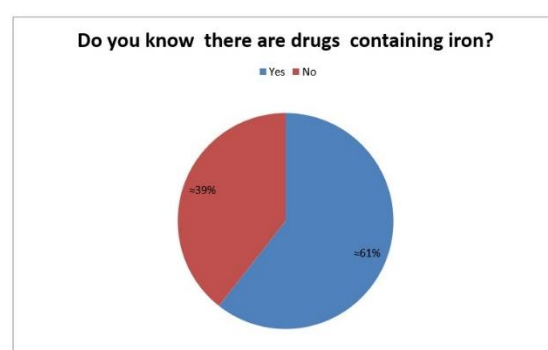


Figure 6. Distribution of the participants' answers to question 6.

DISCUSSION

Iron is an element and it is involved in hemoglobine synthesis. Hemoglobine carries oxygen from lungs to tissues. Gastrointestinal bleeding, menstrual bleeding and nutritional deficiency may cause iron deficiency. Malabsorption associated diseases such as coeliac disease and Chron's disease could also result in iron deficiency. On the other side, low iron stores and iron deficiency anemia are not the same things. Low iron stores could result in anemia. But, low iron stores could also be seen when hemoglobine levels are in normal ranges.

In addition to this, pica could also be seen as an eating disorder in patients with IDA (3,4,5). Hussain T et al. reported that 77.9% of the women participants in their study were aware of the term iron deficiency anemia (6). On the other hand, 94(≈71 %) participants in this study knew that iron deficiency could cause anemia (Figure 1). However, the participants in the study of Hussain T et al. were all women (6). In a study conducted to determine the nutritional knowledge among adolescent girls, it was found that 30% girls knew about the sources of iron (7). On the other hand, 81(≈61 %) participants in this study thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the red meat (Figure 2). And ≈39 % of the all participants in this study thought that iron requirement of the body could be obtained mostly from the vegetables or fruits (Figure 2). Most of the participants in this study were farmers. And these farmers mostly grow vegetables in the greenhouses. They also eat vegetables more than meat. So that their work and eating habit might have an effect on their answers.

CONCLUSION

Iron deficiency anemia is a public health problem. Knowing the social awareness about IDA may help to make social programs for reducing the iron deficiency anemia. Health organisations must be conducted to increase the awareness of people in rural areas about consuming iron rich foods.

List of Abbreviations

IDA: Iron deficiency anemia

WHO: World Health Organization

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate:

The study was approved by the local ethics committee (Decision number: 2017-11/01). The name of the local ethics committee is ‘‘T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’’. Consent was taken from the participants.

Consent for publication: I give my full permission for the publication of this study.

Competing interests: No conflict of interest was declared by the author.

REFERENCES

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009 Apr;12(4):444-54.
2. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series, No. 405. Geneva: WHO, 1968.
3. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf
4. Mensah FO, Twumasi P, Amenawonyo XK, Larbie C, Jnr AK. Pica practice among pregnant women in the Kumasi metropolis of Ghana. Int Health. 2010 Dec;2(4):282-6.
5. Nafil H, Tazi I, Mahmal L. [Prevalence of pica in iron deficiency anemia in Marrakech (Morocco)]. Med Sante Trop. 2015 Jul-Sep;25(3):273-5.
6. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. BMC Blood Disord. 2010 Dec 22;10:9.
7. Hussain T, Shu LY. Awareness of Iron Deficiency Anemia among Women of Reproductive Age in Hubei Province, China. Asian Journal Of Medical Sciences. 2010; 1(1): 12-13.
8. Priyanka Pareek, Asfia Hafiz. A Study on Anemia Related Knowledge Among Adolescent Girls. International Journal of Nutrition and Food Sciences. Vol. 4, No. 3, 2015, pp. 273-276. doi: 10.11648/j.ijnfs.20150403.14

Are platelet and eosinophil parameters indicators of predicting the development of erectile dysfunction after radical prostatectomy?

Trombosit ve eozinofil parametreleri, radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye belirleyici midir?

İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.75436

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi (RP) olgularında, %14-90 oranında erektil disfonksiyon (ED) gelişebilmektedir. Bu olgularda ED gelişimi, cerrahi esnasında gerçekleşen nörovasküler hasara bağlıdır. Çalışmamızda RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, cerrahi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye prognostik bir önemi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında RP yapılan 181 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalarda preoperatif dönemde bakılan trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW) ve eozinofil değerleri kaydedildi. Preoperatif dönemde ve postoperatif kontrollerinde uyguladığımız Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi ile, hastalar ED açısından değerlendirildi. Postoperatif 12. ayda ED değerlendirilmesi yapılmış olan 150 hastadan 128'inde RP öncesinde ED'nin olmadığı belirlendi. Postoperatif dönemde ED gelişen 82 hasta Grup I'e, postoperatif ED gelişmeyen 46 hasta ise Grup II'ye dahil edildi.

BULGULAR: Yaş ($p=0.281$) ve vücut kitle indeksi ($p=0.851$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Grup I'de preoperatif dönemde bakılan ortalama trombosit sayısı (292.18 ± 51.62 vs. 240.15 ± 46.25 , $p<0.001$), ortalama MPV değeri (8.77 ± 1.24 vs. 6.17 ± 0.87 , $p<0.001$) ve ortalama eozinofil sayısı (0.57 ± 0.16 vs. 0.47 ± 0.10 , $p<0.001$) daha yüksek bulunurken; ortalama PDW değeri (16.21 ± 1.84 vs. 16.75 ± 1.77 , $p=0.110$) açısından farklılık izlenmedi. ROC analizine göre, trombosit, MPV ve eozinofil için kestirim değerleri sırasıyla 242 (AUC: 0.783, $p<0.001$), 7.24 (AUC: 0.951, $p<0.001$) ve 0.5 (AUC: 0.675, $p=0.001$) olarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde, RP sonrası ED'yi öngörmeye MPV ve eozinofil daha önemli bağımsız prediktif faktörler olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: RP öncesi bakılan trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye bağımsız prediktif faktörler olduğu görülmektedir. Bu parametreleri kullanarak, postoperatif daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gereken hastaların belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, eozinofil, ortalama trombosit hacmi, radikal prostatektomi, trombosit

ABSTRACT

INTRODUCTION: Erectile dysfunction(ED) may develop in 14-90% following radical prostatectomy(RP). Development of ED is due to neurovascular damage during surgery. In our study, we aimed to evaluate whether the platelet and eosinophil parameters are prognostic factors in predicting ED after prostatectomy.

METHODS: Data of 181 patients who underwent RP between January 2010 and December 2016 were analyzed retrospectively. In the preoperative period, platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and eosinophil count were recorded. The patients were evaluated for ED according to the International Erectile Function Index in preoperatively and postoperatively. In the postoperative 12th month, ED was observed in 128 patients following RP. Among them, 82 patients with postoperative ED were included in Group I, and 46 patients without postoperative ED were included in Group II.

RESULTS: Age ($p=0.281$) and body mass index ($p=0.851$) had no significant difference between groups. In preoperative period, mean platelet count (292.18 ± 51.62 vs. 240.15 ± 46.25 , $p<0.001$), mean MPV value (8.77 ± 1.24 vs. 6.17 ± 0.87 , $p<0.001$) and mean eosinophil count (0.57 ± 0.16 vs. 0.47 ± 0.10 , $p<0.001$) were higher

in Group I. Mean PDW value (16.21 ± 1.84 vs. 16.75 ± 1.77 , $p=0.110$) had no significantly difference. According to ROC analysis, the cut-off values for platelet, MPV and eosinophil were 242 (AUC: 0.783, $p<0.001$), 7.24 (AUC: 0.951, $p<0.001$) and 0.5 (AUC: 0.675, $p=0.001$), respectively. In multivariate analysis, MPV and eosinophil were found to be more important independent factors in predicting ED after RP.

DISCUSSION and CONCLUSION: It is shown that platelet, MPV and eosinophil are independent predictive factors in predicting ED following prostatectomy.

Keywords: Erectile dysfunction, eosinophil count, mean platelet volume, platelet count, radical prostatectomy

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen taramasının yaygınlaşması sonucunda, prostat kanseri batı ülkelerinde en sık teşhis edilen kanserlerden biri haline gelmiş olup, tanı alan hastaların % 90'ından fazlası lokal evrede teşhis edilmektedir (1). Lokalize prostat kanserinde, özellikle de komorbiditesi olmayan hastalarda en sık tercih edilen tedavi yaklaşımı radikal prostatektomidir (RP). Onkolojik uzun dönem sonuçları yüz güldürücü olmasına rağmen, postoperatif erektil disfonksiyon (ED) oranının, cerrahi tekniğe ve tecrübeye bağlı olarak % 14-90 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,3).

Uluslararası Cinsel Tıp Derneğinin tanımına göre; ED tatmin edici bir cinsel temas için yeterli bir ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesidir (1). PSA taramasının yaygınlaşması neticesinde, daha erken yaşlarda ve daha düşük evrelerde prostat kanseri saptanmaktadır. Tanı yaşı azaldığı için, RP uygulanan hastalarda artık daha uzun yaşam beklentisi bulunmaktadır. Bu durumun doğal bir sonucu olarak da erektil fonksiyonlardaki postoperatif düzelmenin, hasta ve partnerlerinin yaşam kalitesi açısından önemi artmıştır.

Preoperatif erektil fonksiyonu daha iyi olan hastalarda, radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonda daha erken dönemde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (4). Postoperatif erken dönemde başlatılan penil rehabilitasyon, kavernöz dokuda oksijenasyonu artırarak, fibrozis ve irreversibl yapısal değişikliklerin oluşumunu azaltarak, kalıcı hedef-organ hasarından kaçınmayı sağlayabilmektedir (2).

Trombositler ateroskleroz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit üretim hızının, trombosit stimülasyonunu yansıtan trombosit aktivitesinin ve fonksiyonunun önemli bir belirleyicisidir. MPV değerlerindeki artışın, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü ve tromboz gibi aterosklerotik süreçleri tetiklediğini ve arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (5,6). Yüksek MPV'nin ayrıca ateroskleroz süreci ile bağlantılı olarak penil arteriyel yetersizlik gelişiminde de rol aldığı bildirilmiştir (7,8). Ayrıca çeşitli yayınlarda eozinofilin de trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu uyardığı, trombomodulin oluşumunu önleyerek tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı, bu nedenle endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, inflamasyon ve trombozda önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (7,9,10).

Son yıllarda vaskülojenik ED ile eozinofil, trombosit sayısı ve MPV arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların popüler hale geldiği görülmektedir (7,8,11,12). Literatürü incelediğimizde, RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye prognostik bir önemi olup olmadığını değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle, bu ilişkinin varlığını araştırarak literatüre katkı yapmayı amaçladık. Anlamlı bir sonuç bulabilirsek, preoperatif dönemde bakılan trombosit ve eozinofil parametreleri açısından daha riskli olan hastaların belirlenmesi, belki de hangi hastalara daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gerekeceğini öngörmemizi sağlayabilir.

MATERYAL ve METOT

Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında lokalize evre prostat kanseri nedeniyle kliniğimizde RP yapılan 181 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Preoperatif dönemde antikoagülan kullanımı, nörolojik, endokrinolojik hastalık, pelvik cerrahi veya pelvik travma öyküsü, diyabet, sigara, hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri, koroner arter hastalığı, hematolojik bozukluk, malignite, immünolojik hastalık, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, psikolojik hastalıklar açısından tüm hastaların anamnez bilgileri incelendi. ED'ye yol açabilecek bu faktörleri taşıyan 27 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalarda preoperatif dönemde bakılan trombosit, MPV, trombosit dağılım aralığı (PDW), eozinofil değerleri kaydedildi. Preoperatif dönemde ve postoperatif kontrollerinde uyguladığımız IIEF-5 (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi) formundaki skorlar kaydedilerek, hastalar ED açısından değerlendirildi. Bu forma göre 26-30 arası değerler ED yok, 22-25 arası değerler hafif ED, 17-21 arası değerler hafif-orta ED, 11-16 arası değerler orta ED, 0-10 arası değerler ciddi ED olarak sınıflandırılmaktadır. IIEF-5 formu eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Postoperatif 12. ayda ED değerlendirilmesi yapılmış olan 150 hastadan 128'inde RP öncesinde ED'nin olmadığı belirlendi ve bu 128 hasta çalışmaya dahil edildi.

Postoperatif dönemde ED gelişen 82 hasta Grup I, postoperatif ED gelişmeyen 46 hasta ise Grup II olarak isimlendirilerek, hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Aynı cerrahi teknikle RP yapılmış olan ve prostatektomi öncesinde ED bulunmayan iki gruptaki hastalar, preoperatif dönemde bakılmış olan trombosit ve eozinofil parametreleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, sürekli değişkenler için Independent sample t test kullanıldı. Prostatektomi sonrası ED gelişimini belirleyici faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Trombosit ve eozinofil parametrelerinin her biri için cut-off değerlerini belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi yapıldı. 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 128 erkek hastanın ortalama yaşı 64.59 ± 3.11 olup, gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.281$). Her iki grupta vücut kitle indeksi açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0.851$). Bu durum bize ED'yi etkileyebilen faktörler arasında olan yaş ve vücut kitle indeksi açısından hastaların homojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 1).

Grup I'de preoperatif dönemde bakılan ortalama trombosit sayısı 292.18 ± 51.62 , ortalama MPV değeri 8.77 ± 1.24 , ortalama PDW değeri 16.21 ± 1.84 , ortalama eozinofil sayısı ise 0.57 ± 0.16 olarak hesaplandı. Grup II'de ise bu değerler sırasıyla 240.15 ± 46.25 , 6.17 ± 0.87 , 16.75 ± 1.77 ve 0.47 ± 0.10 olarak bulundu. Buna göre trombosit, MPV ve eozinofil değerleri, Grup I'de belirgin olarak daha yüksek saptanırken ($p < 0.001$); PDW değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.110$) (Tablo 1).

Tablo 2, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren trombosit, MPV ve eozinofil değerlerine ait kestirim değerlerini göstermektedir. Bunlar arasında, MPV (AUC: 0.951, $p < 0.001$) en güvenilir parametre olarak bulundu. ROC eğrileri Şekil 1'de görülmektedir.

Tek değişkenli analizde, trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin RP sonrası ED gelişimini öngören bağımsız prediktif faktörler olduğu gözlenirken; çok değişkenli analizde, RP sonrası ED'yi öngörmede MPV ve eozinofil daha önemli faktörler olarak gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılanlarda, postoperatif ED riski, nöropraksi nedeniyle yüksektir (3). Operasyon alanının daha iyi görüntülenebilmesi için pelvik yapıların kesilmesi, koagülasyonu, traksiyonu, kompresyonu nedeniyle lokal inflamasyon ve iskemi ortaya çıkabilir. Kavernöz sinirlerin etkilenmesi, azalmış lokal oksijenasyon, corpora cavernosum'daki pro-apoptotik ve pro-fibrotik değişiklikler nedeniyle RP sonrası ED geliştiği bildirilmiştir (2,13).

Rektum ile mesane arasında yerleşim gösteren pelvik pleksustan kaynaklanan kavernöz sinir uçları, cinsel uyarılma sırasında erektile kavernöz dokuya gereken kan akışının sağlanması ve kavernöz dokudaki düz kan liflerinin gevşemesi için gerekli olan nitrik oksit salgılanmasına yardım eder (14). Nitrik oksit, ayrıca endotel üzerindeki vasküler sinüzoidal yapı ve endotel kavernöz hücreler tarafından da üretilmektedir (2). Postoperatif lokal hipoksi, nitrik oksit üretiminde bir azalmaya neden olur. Bunun sonucunda pro-fibrotik işlemin inhibe edilmesinde önemli görevi olan, kavernozal düz kas liflerinde tip I ve tip III kollajenin birikmesini önleyen molekül olan prostaglandin salınımında inhibisyon oluşur. Artan fibrozis neticesinde, zamanla kavernöz düz kas liflerinin yerini

fibrotik doku almaktadır. Kavernöz dokuda prostatektomi sonrası oluşan lokal travma ve iskemik etkinin yol açtığı bu nörovasküler hasar, ED patofizyolojini açıklamaktadır (2).

Büyük trombositler, küçük trombositlere göre metabolik ve biyolojik olarak daha aktif olduğundan, yüksek trombosit hacmini yansıtan MPV değerlerinde, adenosin difosfata cevaben daha fazla tromboksan A2 üretme kabiliyeti mevcuttur (15). Bunun bir sonucu olarak MPV, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun önemli bir göstericisi durumundadır. Tromboembolik olay insidansının trombosit aktivasyonu ile arttığı bilinmektedir. Bu patogenezi kullanarak vaskülojenik ED gelişimi ile MPV ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar giderek artmaktadır (16).

Eozinofiller, koagülasyon sistemlerini ve trombositleri aktive ederek arteriyel vazospazmalara neden olabilir. Eozinofil granül proteinlerinin vasküler yaralanma ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olarak kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. Yine eozinofillerin koroner damarlara yerleştirilmiş olan stentlerde tromboz, restenoz ve akut koroner sendrom gelişimi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. Eozinofillerin bu güçlü vazokonstriktör ve prokoagülan etkileri nedeniyle vaskülojenik ED gelişiminde rol alabileceği bazı yayınlarda öne sürülmüştür (7,9). Bu çalışmaların hiçbirinde, RP öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametrelerinin, prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmede prognostik bir önemi olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda bu ilişkiyi değerlendirerek, literatüre farklı bir katkı yapmayı amaçladık.

Çiftçi ve ark. (8), 50 vaskülojenik ED hastası ile 40 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığında, vaskülojenik ED grubunda MPV değerlerinin ve trombosit sayılarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Otunctemur ve ark. (7), vaskülojenik ED hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile

karşılaştırdığında, MPV ve trombosit değerleri vaskülojenik ED grubunda daha yüksek olarak bildirilmişse de, eozinofil sayısı iki grup arasında anlamlı fark oluşturmamıştır.

Vaskülojenik ED, radikal prostatektomi sonrası gelişen ED ve sağlıklı gönüllüleri değerlendiren başka bir çalışmada ise, MPV ve trombosit değerleri vaskülojenik ED grubunda anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (12). Ancak bu çalışmada prostatektomi sonrası gelişen ED'nin patogenezi vaskülojenik olmayan neden olarak ele alınmıştır. Biz ise, literatürdeki bilgiler ışığında patogenezi hem vasküler hem de nörolojik komponentin olduğunu düşünmekteyiz (2,3,13). Çalışmamızda RP sonrası ED gelişimini öngörmeye, tek değişkenli analizde trombosit, MPV ve eozinofil önemli birer belirteç olarak bulunurken; çok değişkenli analiz MPV ve eozinofil düzeylerinin önemini ortaya koymuştur. Aldemir ve ark. (11) ise, MPV ve PDW'nin ED olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, trombosit sayısının iki grup arasında belirleyici bir parametre olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada ED hastalarının vaskülojenik veya non-vaskülojenik şeklinde etyolojik olarak alt gruplara ayrılmadan değerlendirilmesinin çalışmanın güvenilirliğini azalttığından bahsedilmiştir. Biz de çalışmamızdaki iki grup arasında PDW açısından anlamlı bir farklılık gözlemezken, MPV'yi RP sonrası ED gelişimini öngören en önemli belirteç olarak saptadık.

Wang ve ark. (15) arteriyojenik ED'yi vaskülojenik ED'den ayırmada MPV değerini belirleyici olarak saptadı. MPV için ROC eğrisinin altındaki alan 0,707 iken, trombosit değeri için istatistiksel olarak tanınabilir bir kestirim değeri saptanamadı. MPV, PDW ile karşılaştırıldığında, trombosit aktivitesi açısından daha önemli bir belirleyici olarak bulundu. MPV için cut-off değeri 9,65 fL olarak belirlendiğinde, bu değerin arteriyojenik ED'yi saptamada duyarlılığı % 47,5 özgüllüğü

% 91,7 olarak gözlemlendi. Biz ise, RP sonrası ED gelişimini öngörmeye preoperatif bakılan MPV için cut-off değerini 7.24 fL (AUC:0.951, $p<0.001$) olarak hesapladık. Bu değer için duyarlılık % 91,5 özgüllük % 91,3 olarak bulundu. Trombosit için saptadığımız cut-off değeri olan $242.10^3/\mu\text{L}$ (AUC:0.783, $p<0.001$) ise, %86,6 duyarlılığa ve % 60,9 özgüllüğe sahip bulundu.

Sönmez ve ark. (16), penil arteriyojenik ED hastalarında non-vaskülojenik kaynaklı ED hastalarına göre, MPV, trombosit ve eozinofil değerlerini anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Literatürdeki tüm bu çalışmaların ortak sonucu, MPV ve trombosit değerlerinin hem spesifik olarak penil arteriyojenik ED hem de tüm vaskülojenik kaynaklı ED (arteriyojenik + venojenik + karışık) patogeneziinde güçlü bir öngörücü faktör olduğudur. Eozinofil değeri ise, spesifik olarak penil arteriyojenik ED patogeneziinde daha aktif bir rol oynamaktadır. Bize göre de eozinofil için 0.5 (AUC:0.675, $p=0.001$) kestirim değeri, % 65,9 duyarlılık ve % 58,7 özgüllük ile RP sonrası ED gelişimini öngörmeye önemli belirteçlerden birisidir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, düşük hasta sayısı içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, sonuçların tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir. Özellikle çalışmamızdaki nispeten küçük örneklem sayısı, sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini azaltmaktadır.

Sonuç olarak RP öncesi bakılan trombosit, MPV ve eozinofil değerlerinin prostatektomi sonrası gelişebilecek ED'yi öngörmeye bağımsız prediktif faktörler olduğu, bunlar arasında MPV ve eozinofil düzeylerinin çok değişkenli analize göre daha değerli olduğunu görmekteyiz. Buradan yola çıkarak, preoperatif dönemde bakılan bu parametreler için belirlediğimiz kestirim değerlerinin üzerinde olan hastaların belirlenmesi, belki de hangi hastaların postoperatif dönemde daha fazla ED gelişme riskini taşıyacağını öngörmemize yardımcı

olacaktır. Böylece daha erken dönemde penil rehabilitasyon uygulanması gerekecek hastaları öngörebileceğimizi düşünmekteyiz. Yine de çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun izlem sonuçlarının

olduğu başka çalışmalarla, sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ile radikal prostatektomi öncesi bakılan trombosit ve eozinofil parametreleri

Parametreler	Grup I n: 82 (%64.1)	Grup II n: 46 (%35.9)	Toplam n: 128 (%100)	p değeri
Hasta yaşı	64.82 ± 3.20	64.20 ± 2.94	64.59 ± 3.11	0.281
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.62 ± 3.12	25.52 ± 2.74	25.58 ± 2.98	0.851
Trombosit sayısı (10 ³ /μL)	292.18 ± 51.62	240.15 ± 46.25	273.48 ± 55.55	<0.001*
MPV (fL)	8.77 ± 1.24	6.17 ± 0.87	7.84 ± 1.68	<0.001*
PDW (%)	16.21 ± 1.84	16.75 ± 1.77	16.41 ± 1.83	0.110
Eozinofil sayısı (10 ³ /μL)	0.57 ± 0.16	0.47 ± 0.10	0.54 ± 0.15	<0.001*

Gruplar parametrik dağıldığından Independent sample t test kullanılmış olup, veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Tablo 2: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye kullanılan trombosit ve eozinofil parametrelerine ait kestirim değerleri

	Trombosit sayısı (10 ³ /μL)	MPV (fL)	Eozinofil sayısı (10 ³ /μL)
Kestirim değeri	242	7.24	0.5
Sensitivite (Duyarlılık) (%)	86.6	91.5	65.9
Spesifite (Özgüllük) (%)	60.9	91.3	58.7
PPV (%)	68.8	91.3	61.4
NPV (%)	81.9	91.4	63.2
AUC	0.783	0.951	0.675
p	<0.001*	<0.001*	0.001*

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altı alan

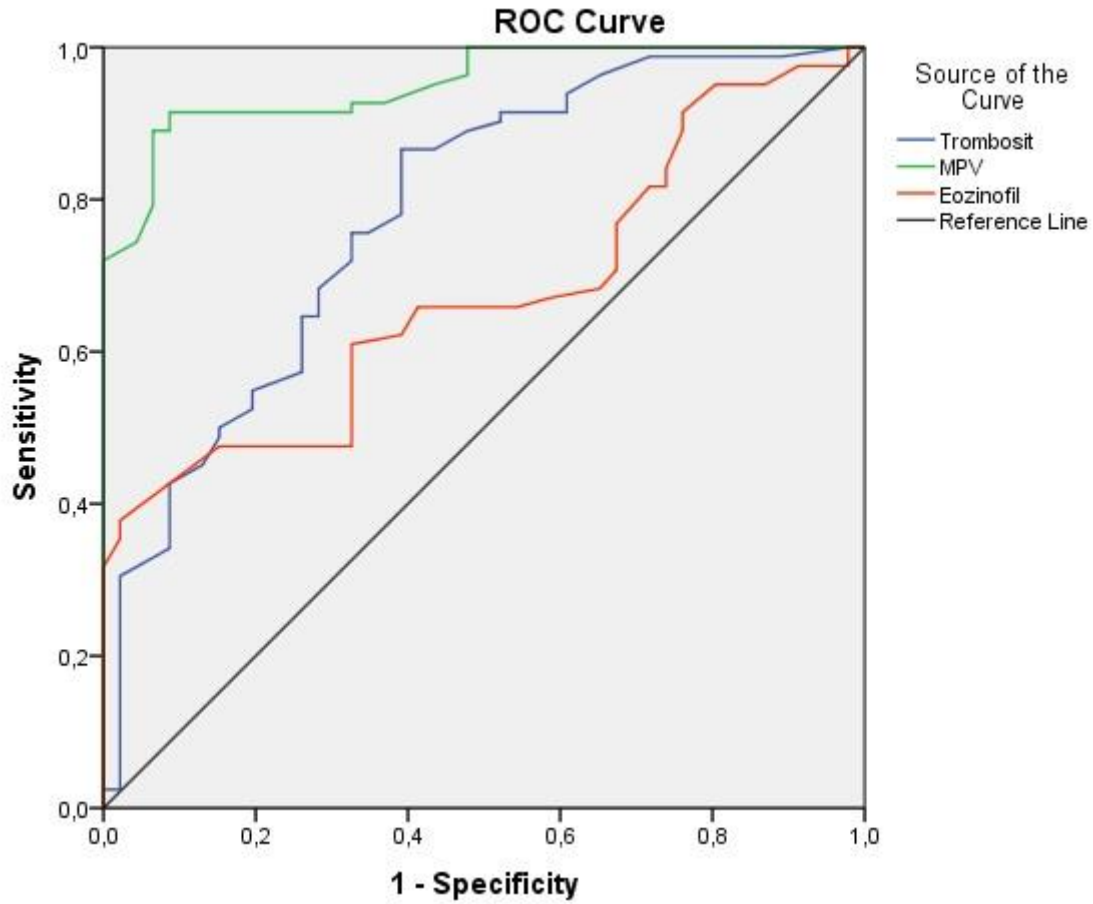
* p <0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Tablo 3: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngören faktörler

	Tek değişkenli model					Çok değişkenli model			
	OR	%95 GA		p		OR	%95 GA		p
		Alt	Üst				Alt	Üst	
Trombosit sayısı	0,977	0,968	0,987	<0.001*					
MPV	0,149	0,079	0,279	<0.001*		0,155	0,082	0,293	<0.001*
PDW	1,178	0,963	1,440	0,111					
Eozinofil sayısı	0,006	0,000	0,116	0.001*		0,006	0,000	0,751	0.038*

* p < 0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Lojistik regresyon



Şekil 1: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişimini öngörmeye kullanılan trombosit ve eozinofil parametrelerine ait ROC eğrileri

REFERANSLAR

1. Bratu O, Oprea I, Marcu D, Spinu D, Niculae A, Geavlete B, Mischianu D. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life*. 2017; 10(1): 13–18.
2. Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad MB, Mayer EK, Vale JA. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2015;7:19-33.
3. Moskovic DJ, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. *Int J Impot Res*. 2011;23(5):181–192.
4. Gandaglia G, Suardi N, Cucchiniara V, Bianchi M, Shariat SF, Roupert M, et al. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: does it work? *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):110–123.
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1378-1385.
6. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: Assessment and quantification. *European Heart Journal* 2001; 22:1561-1571.
7. Otunctemur A, Bozkurt M, Besiroglu H, Polat EC, Ozcan L, Ozbek E. Erectile dysfunction is positively correlated with mean platelet volume and platelet count, but not with eosinophil count in peripheral blood. *Urology Journal* 2015;12:2347-2352.
8. Ciftci H, Yeni E, Demir M, Yagmur I, Gümüş K, Celik H, et al. Can the mean platelet volume be a risk factor for vasculogenic erectile dysfunction? *World Journal of Men's Health* 2013; 31:215-219.
9. Umamoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2000; 85:715-719.
10. Wang J, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: A potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states? *Blood Journal* 2006; 107: 558-565.
11. Aldemir M, Akdemir F, Okulu E, Ener K, Ozayar A, Gudeloglu A. Evaluation of blood platelet count and function in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2016; 48:189-192.
12. Ciftci H, Gumus K, Yagmur I, Sahabettin S, Çelik H, Yeni E, et al. Assessment of mean platelet volume in men with vasculogenic and nonvasculogenic erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 2015; 27:38-40.
13. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*. 2012;62(2):261–272.
14. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2007;177:1632–1635.
15. Wang XS, Guo LQ, Xiao ZY, Guan Y, Zhang JY, Li M, et al. Mean platelet volume might be an effective indicator of arterial erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2018 Sep 7. doi: 10.4103/aja.aja_74_18. [Epub ahead of print]
16. Sönmez MG, Göğür YE, Sönmez LÖ, Aydın A, Balasar M, Kara C. Can Eosinophil Count, Platelet Count, and Mean Platelet Volume Be a Positive Predictive Factor in Penile Arteriogenic Erectile Dysfunction Etiopathogenesis? *Am J Mens Health*. 2017;11(3):678-683.

Is endovascular therapy effective in acute femoropopliteal bypass graft failure?

Akut femoropopliteal bypass greft obstrüksiyonlarında endovasküler tedavi etkin bir yöntem mi?

Sehnaz Tezcan¹, Umut Ozyer², Funda Ulu Öztürk², Hakkı Tankut Akay³, Fatih Boyvat²

¹Koru Hospital, Department Of Radiology, Ankara, Turkey

²Baskent University, Department Of Radiology, Ankara, Turkey

³Baskent University, Department Of Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 31.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.03064

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda FPBG obstrüksiyonlarında endovasküler tedavinin (EVT) etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 39'u tromboze, 18'i stenoz olmak üzere toplam 57 femoropopliteal bypass greft obstrüksiyonu dahil edilmiştir. Uygulanan EVT işlemleri intra-arteriyel trombolitik tedavi, perkütan translüminal anjiyoplasti ve stentlemeden oluşmaktadır. İşlem sonrası greft açık kalım oranları Kaplan Meier analizi ile tespit edilmiş ve gruplar arasındaki farklılıklar Log-Rank metodu ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Tromboze greftlerin %74.3'ünde, stenozlu greftlerin % 100'ünde EVT sonrası patensi sağlanmıştır. EVT sonrası teknik başarı PTFE greftlerde %78, SV greftlerde %90 olarak hesaplanmıştır. Tromboze PTFE greftlerde primer patensi (p = 0.01) ve asiste primer patensi (p = 0.03) oranları SV greftlerden daha anlamlı olarak daha yüksektir. Stenozlu PTFE ve SV greftlerin patensi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tromboze greftlerde trombolitik ajanların greft patensi oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Total komplikasyon oranı tromboze greftlerde %23, stenozlu greftlerde %11.1'dir. Sonuç: EVT, uygun maliyete sahip olması, kolay uygulanabilir olması ve işlem sonrası inatçı obstrüksiyonlara kolaylıkla tekrar müdahale edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle tromboze veya stenozlu greftlerin tedavisinde önemli bir role sahiptir. EVT, tromboze PTFE greftlerde SV greftlere göre daha uzun patensi sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalarda gelişen PTFE greft trombozlarında EVT'nin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

TARTIŞMA ve SONUÇ: EVT, uygun maliyete sahip olması, kolay uygulanabilir olması ve işlem sonrası inatçı obstrüksiyonlara kolaylıkla tekrar müdahale edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle tromboze veya stenozlu greftlerin tedavisinde önemli bir role sahiptir. EVT, tromboze PTFE greftlerde SV greftlere göre daha uzun patensi sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalarda gelişen PTFE greft trombozlarında EVT'nin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Femoropopliteal bypass grefti, intra-arteriyel trombolitik tedavi, perkütan translüminal anjiyoplasti, stent

ABSTRACT

INTRODUCTION: The purpose of this study was to evaluate the role of endovascular therapy in femoropopliteal bypass graft failure.

MATERIAL and METHODS: Fifty seven (39 thrombosed grafts, 18 stenosed grafts) endovascular interventions were performed to 40 grafts. Endovascular treatment (EVT) options were catheter directed intra-arterial thrombolytic therapy, percutaneous transluminal angioplasty and stent placement. After EVT, the duration of patency was analyzed with Kaplan-Meier analysis and statistical significance of differences between groups was evaluated with Log-Rank method.

RESULTS: The initial successes of EVT in the thrombosed and stenosed grafts were 74.3 % and 100%, respectively. The initial success rates of EVT in the SV grafts and PTFE grafts were 90% and 78.5%, respectively. The primary patency ($p = 0.01$), assisted primary patency rates ($p = 0.03$) were significantly higher in thrombosed polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts than saphenous vein (SV) grafts. There was no significant difference between patency rates of stenosed PTFE and SV grafts. We found no significant difference between patency rates among thrombolytic agents. The total complication rates were 23% in thrombosed grafts and 11.1% in stenosed grafts.

DISCUSSION AND CONCLUSION: EVT plays an important role in the treatment of thrombosed and stenosed grafts due to advantages of being cost-effective, having an easy application and being available for serial interventions for refractory lesions. Furthermore, EVT is more effective in thrombosed PTFE grafts than SV grafts, thus we consider that EVT is the best alternative for thrombosed PTFE grafts, especially in the high surgical risk patients.

Keywords: Femoropopliteal bypass grafts, intra-arterial thrombolytic therapy, percutaneous transluminal angioplasty, stent.

INTRODUCTION

Chronic peripheral arterial disease of the lower limbs may present either as intermittent claudication or as critical limb ischemia which may lead to significant morbidity and mortality. Besides the conservative therapy and endovascular interventions, the implantation of femoropopliteal bypass graft (FPBG) is an effective procedure for infrainguinal artery occlusive disease. By placing a graft in the threatened area, the blocked arterial segment is bypassed and the patency is established in the distal arterial system. The greater saphenous vein (SV) is the most preferred graft material for infrainguinal artery occlusions. The prosthetic grafts including polytetrafluoroethylene (PTFE) and Dacron, are the widely accepted conduits if saphenous vein is not proper. Following femoropopliteal bypass grafting, 5-year patency rates for autologous SV grafts and PTFE grafts were 70% and 50%, respectively (1). Although most studies indicated the better patency rates for SV grafts as compared to prosthetic grafts, few studies revealed that PTFE grafts has been more durable than SV grafts (1-3). The treatment approaches for FPBG failure including thrombosis and symptomatic stenosis are conservative management, surgical thrombectomy, graft replacement and endovascular treatment (EVT), including intra-arterial thrombolytic therapy (IATL), percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and stent placement. In recent years, despite the long patency rates of surgery, EVT has become an initial therapeutic option for thrombosed or stenosed FPBG (2) to maintain the patency. Previous studies reported that initial success rate of EVT was high while long term patency

was not as durable as surgery in both thrombosed and stenosed grafts (1-6). A definitive consensus about treatment approach regarding the efficacy and duration of the treatment options for FPBG failure remains unclear. This study evaluated the efficacy and duration of EVT of the threatened FPBG, by using post-procedural initial success rates, primary and assisted primary patency rates and complication rates in our experience.

MATERIAL and METHODS

A total of 51 grafts of 46 patients with acute limb ischemia who were diagnosed by Doppler ultrasound or multislice imaging modalities, between April 1997 and March 2012, were evaluated. Seven cases with irreversible acute limb ischemia which was classified by the Rutherford scale (7) and manifesting as ischemia with major tissue loss or permanent nerve damage and 4 cases who had absolute and relative contraindications for IATL, including stroke or gastrointestinal hemorrhage in the previous 3 months and poorly controlled hypertension, were excluded from this study. Patients with acute limb ischemia (< 14 days) were included in this study. Thirty five patients (28 males, 7 females) with 40 acute thrombosed or symptomatic stenosed above-knee FPBGs, treated with EVT options such as IATL, PTA and stent placement at our department, were enrolled in this study. Patient ages ranged from 31 to 86 years. 57 endovascular interventions were performed to 40 grafts. The common comorbidities of the subjects were hyperlipidemia (12.5%), diabetes mellitus (47.5%), chronic renal failure (20%),

hypertension (30%) and coronary artery disease (55%).

Failure of FPBG was verified with color Doppler ultrasound (US) (Siemens Acuson Antares PE, Hitachi EUB-6500, Germany), computerized tomography angiography (CTA) (Siemens Somatom Sensation, 16, Germany), magnetic resonance angiography (MRA) (Siemens Magnetom Avanto, 1.5T, Germany) or digital subtraction angiography (DSA) (Siemens Artis Zee Ceiling, Siemens Multistar TOP, Germany). All of the patients, included to this study, had patent run off vessels which had been evaluated before the procedure by DSA, CTA or MRA. All patients had angiographic evidence of the popliteal artery with one to three runoff vessels.

The FPBG was usually cannulated by means of either the contralateral or ipsilateral femoral artery approach. The other access sites were femoro-femoral cross over graft in two cases and the axillary artery in two cases. Arterial access was maintained under sonography guidance with single-wall puncture technique. After 4-French or 5-French vascular sheath placement, vascular access was secured. A guide wire (Amplatz super stiff™, Boston Scientific, Costa Rica) was passed through the occluded graft. Then 4 or 5-French vascular sheath was removed and 6-French Balkin (Terumo, Terumo Corporation, Belgium) or 6-French Terumo (Terumo, Terumo Medical Corporation, USA) vascular sheaths were placed in place of these sheaths. After these procedures, 4 or 5-French Mc Namara infusion catheters (Cragg Mc Namara™, Micro Therapeutics, Inc. USA) were positioned within the thrombus for thrombolytic therapy and lytic agents including tissue plasminogen activator (tPA), streptokinase (STK) and urokinase (UK) were delivered via the catheter. Lytic therapy dosages were 0.05 mg/kg/hr for up to 12 hours for tPA, a bolus loading dose of 2000U/kg over 30 minutes followed by a maintenance dose of 100,000 units/hour for 72 hours for STK and 250,000 units bolus followed by 4000 units/min for 4 hours, followed by 2000 units/min for up to 36 hours for UK. During the procedure, unfractionated heparin treatment (250-500 IU/h) was delivered through infusion catheter, vascular sheath or peripheral veins. After the procedure, hemoglobin values were analyzed twice a day. For PTA treatment, in proximal lesions, contralateral retrograde access was

used, but for more distal lesions, ipsilateral antegrad puncture was preferred. PTA treatment was performed after replacement of guide wire with a stiff wire and the sheath with an appropriate-sized sheath. Stent placement was performed in 17 cases. The deployed stents were non-drug eluting and self-expandable nitinol stents (Bard Life Stent, Ev3 Protege Everflex, and Terumo Misago Rx). Stent placement was accomplished in lesions after refractory to PTA and stenting was also preferred for complications that were occurred after PTA such as dissection and pseudoaneurism. Because of the deployed stents were self-expanding, the diameter of stent was chosen as equal or 1 mm larger than that of the balloon to ensure stent conformation to the graft wall efficiently.

After the EVT, the patients were followed by cardiovascular surgeon. Physical examination, Doppler ultrasound and ABI evaluations were performed at 30 days, 3 months, 6 months, and 12 months after the procedure. One year after EVT, the follow-ups were performed once per 6 months. This follow-up programme was also assessed after femoropopliteal bypass graft surgery in our hospital. If graft failure was suspected with physical examination, Doppler ultrasound and ABI measurements, computerized tomography angiography, magnetic resonance angiography or DSA were performed.

The technical success of lytic therapy was defined as the restoration of antegrad blood flow with complete or near complete (95%) lysis of the thrombus and patency should continue least one month. The treatment with PTA and stent placement was defined as technically successful if there was less than 30% residual stenosis. The clinical success of EVT was denoted as relief of acute ischemic symptoms. Primary patency was defined as the time interval from the initial procedure to the first reintervention. Assisted primary patency was defined as the interval from the first intervention to permanent occlusion. The data including endovascular procedures, technical and clinical success, primary and assisted primary patency rates, complication rates and type of graft material, was obtained through the database of the department of interventional radiology at Baskent Hospital. We analyzed the duration of patency rates by using Kaplan-Meier analysis. We tested statistical

significance of differences between groups with Log-Rank method. All analyses were performed by using SPSS 20.0 software.

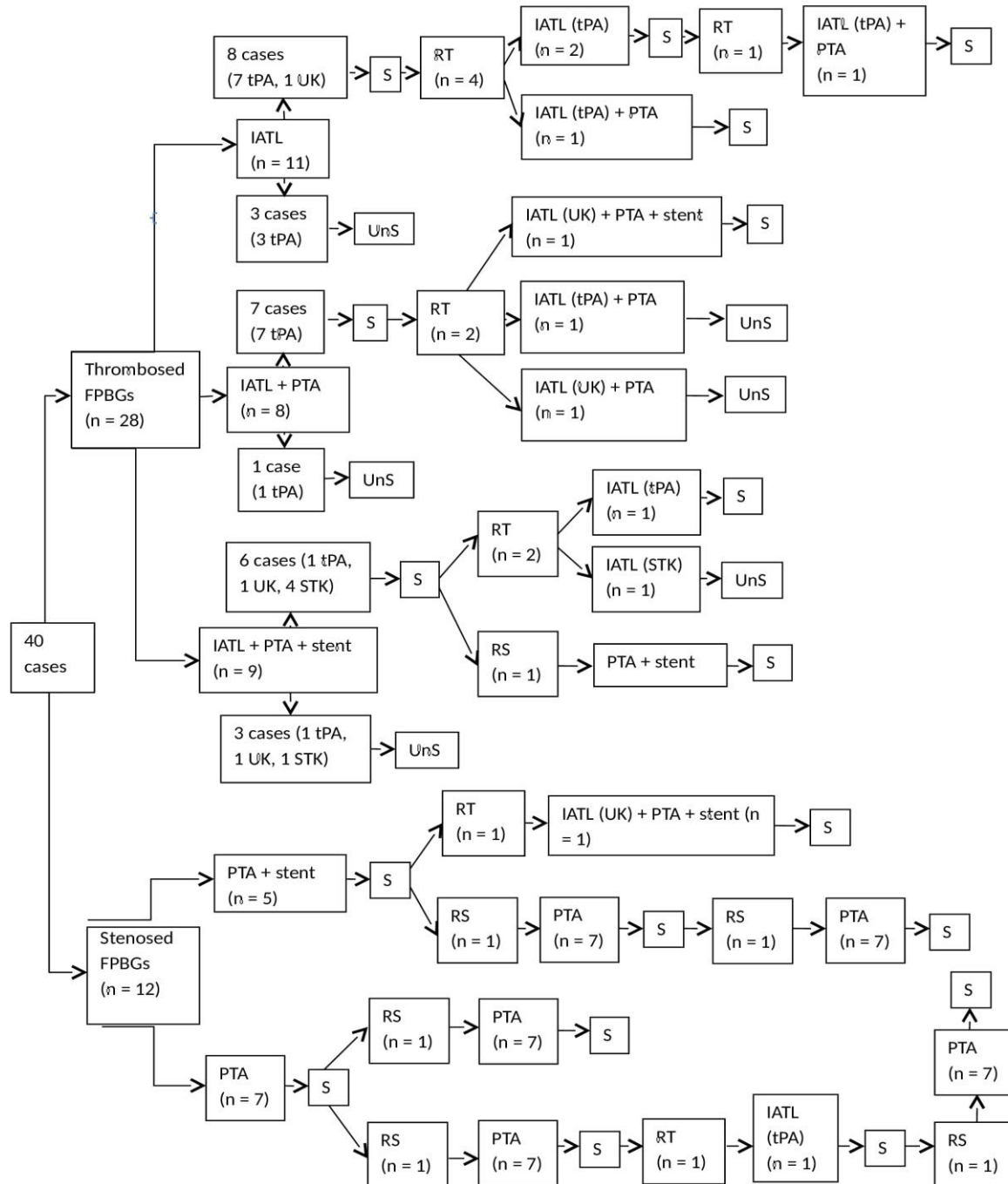


Fig 1. Flowchart of participants and interventions performed to the subjects in this study (FPBGs, femoropopliteal bypass grafts; tPA, tissue plasminogen activator; UK, urokinase; STK, streptokinase; IATL, intra-arterial thrombolytic therapy; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; RT, rethrombosis; RS, restenosis; S, successful procedure; UnS; unsuccessful procedure).

RESULTS

Both technical and clinical successes were achieved in forty seven procedures. The initial successes of EVT in the thrombosed and stenosed grafts were 74.3 % (29/39) and 100% (18/18), respectively. In the stenosed grafts, the stenosis were found at the distal anastomosis in 7 grafts, proximal anastomosis in 5 grafts and both proximal and distal anastomosis in 6 grafts. Stenosis were also observed in 23 thrombosed grafts which were placed at the distal anastomosis in 14 grafts, proximal anastomosis in 1 graft and both proximal and distal anastomosis in 8 grafts. In thrombosed grafts, the initial success was achieved in 12 grafts with IATL (11 tPA and 1 UK), 9 grafts with IATL (9 tPA) and PTA, and 8 grafts with IATL (1 tPA, 5 STK and 2 UK), PTA and stenting. In 10 thrombosed grafts, the patency could not been maintained by EVT. These unsuccessful procedures were 4 grafts with IATL (3 tPA, 1 STK), 3 grafts with IATL (2 tPA and 1 UK) and PTA, and 3 grafts with IATL (1 tPA, 1 STK and 1 UK), PTA and stenting. The EVT procedures, performed to the thrombosed and stenosed grafts, were demonstrated in flowchart (Fig 1). The initial success rates of EVT in the SV grafts and PTFE grafts were 90% and 78.5%, respectively. Fig 2 and Fig 3 show representative images of interventions.



Fig 2. Digital subtraction angiography images. A. Image showed prominent stenosis in the origin of the femoropopliteal bypass graft (arrow). B. Percutaneous transluminal angioplasty treatment was performed to the stenosis (arrow). C. The patency of bypass graft was established without any residual stenosis (arrow).

The primary and assisted primary patency of all grafts were 24.2 ± 3.8 (95% CI: 16.8-31.6) months and 29.4 ± 4.2 (95% CI: 21.2-37.5) months, respectively. The primary and assisted primary patency of the thrombosed and stenosed grafts were featured in Table 1. The thrombolytic therapy with tPA was performed

in 27 grafts while 12 grafts were treated with the other thrombolytic agents, such as STK and UK. The initial success of IATL with tPA (80.8%) was higher than STK and UK (66.7%). The lytic therapy with STK and UK was more effective in the short period, however tPA treatment was more durable in the long period (Table 2). Nevertheless, no statistically significant difference was found between the primary and assisted primary patency rates of those thrombolytic agents (Table 2).

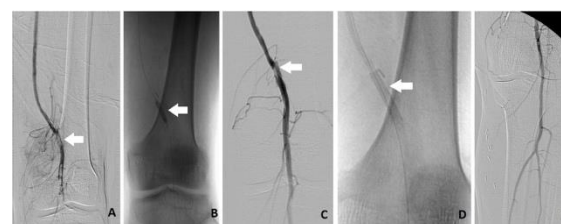


Fig 3. Digital subtraction angiography images. A. Image showed residual thrombus (arrow) in the distal segment of the femoropopliteal bypass graft following thrombolytic therapy. B. Percutaneous transluminal angioplasty treatment (arrow) was performed to the residual thrombosis in the bypass graft. C. Dissection (arrow) was developed after percutaneous transluminal angioplasty. D. Stent placement was accomplished at the dissected segment (arrow). E. The patency was maintained following stent placement.

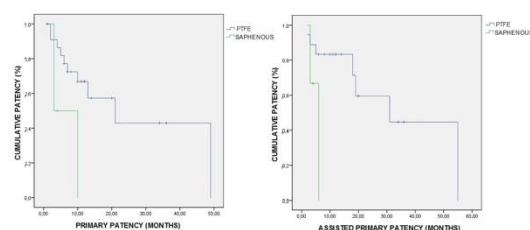


Fig 4. Primary and Assisted Primary Patency of Thrombosed PTFE Grafts and SV grafts.

The thrombosis (79.3%) has been observed more than stenosis (20.6%) significantly in the PTFE grafts ($p = 0.002$). Although, the stenosis rate (66.6%) was higher than thrombosis (33.3%) in the SV grafts, we found no significant correlation between those rates ($p = 0.157$). The primary and assisted primary patency rates were significantly higher in the thrombosed PTFE grafts as compared to SV grafts ($p < 0.05$) (Fig 4). The primary and assisted primary patency rates of the thrombosed grafts were featured in Table 3. The initial success was 78.5% in the PTFE grafts, 90% in the SV grafts. There was no statistically significant difference between the primary and

assisted primary patency of the stenosed PTFE and SV grafts (Table 4). After the graft placement surgery, the mean occlusion time of

the PTFE and SV grafts were 18.9 ± 6.7 and 23.4 ± 7 months, respectively.

Table 1. The Primary and Assisted Primary Patency of Thrombosed and Stenosed Grafts

	Thrombosed Grafts	Stenosed Grafts
Estimated primary patency (month)	23 ± 4.9 (95% CI: 13.3-32.5)	25.1 ± 6 (95% CI: 13.2-37)
1. year primary patency rate (%)	53.7 ± 10	51.9 ± 12.4
2. year primary patency rate (%)	34.5 ± 13	38.9 ± 14.6
4. year primary patency rate (%)	0	19.4 ± 15.6
Estimated assisted primary patency (month)	31.4 ± 6.3 (95% CI: 19-43.7)	30.5 ± 5.7 (95% CI: 19.3-41.6)
1. year assisted primary patency rate (%)	75.6 ± 9.5	91.7 ± 8
2. year assisted primary patency rate (%)	54 ± 14.6	60 ± 15.9
4. year assisted primary patency rate (%)	40.5 ± 16	18 ± 15.1

At 6-month follow up, the major amputation rates were 2.5% and 5.5% in the thrombosed and stenosed grafts, respectively. The complications, occurred after EVT, were featured in Table 5. Both major hemorrhage and one-month mortality rates were 10.2% in the thrombosed grafts and all of those were treated with tPA. On day 2 post-procedure, three patients died from major hemorrhage including 2 cases with retroperitoneal hemorrhage and 1 patient with intraabdominal hemorrhage. On day 5 post-procedure, 1 patient died from massive gastrointestinal hemorrhage. Minor hemorrhage such as groin hematoma was observed in 3 patients following İATL (1 tPa, 1 UK and 1 STK). No death or major hemorrhage was detected in the stenosed grafts. During the

procedure, dissection was observed in three patients and pseudoaneurism has developed in one patient. The total complication rates, including major and minor complications were 23% and 11.1% in thrombosed and stenosed grafts, respectively.

DISCUSSION

The FPBG surgery is a treatment option for patients who are at risk of losing limb by placing graft in the affected area to improve blood flow in the lower limb. The great SV and PTFE grafts are considered as the most acceptable conduits for arterial bypass. The patency of graft differs due to the type of graft material and comorbidities such as chronic

diseases. The surgery and EVT are the main treatment options for the failed FPBG. However, there is no consensus about the treatment approach of the FPBG failure (2, 4, 8-17).

Previous studies indicated that initial success rates of EVT ranged from 70% to 90% and 85% to 95% in the thrombosed and stenosed grafts, respectively, which is consistent with our study (1, 6, 14, 18, 19). Some studies showed

that the long term patency rate of EVT, was below the expectations in the thrombosed and stenosed grafts in spite of the high initial success rates (1, 11, 12, 20-22). In our study the primary and assisted primary patency rates were higher in the thrombosed grafts when compared with previous studies (1, 12, 20). The patency rates of the stenosed grafts were also similar to the previous reports (4, 21, 22).

Table 2. The Primary and Assisted Primary Patency of the Thrombolytic Therapy with tPA and STK or UK.

	tPA	STK or UK	p value
Estimated primary patency (month)	20.7 ± 3.7 (95% CI: 13.5-28)	19.5 ± 7.4 (95% CI: 5.1-34)	0.794
1. year primary patency rate (%)	49.7 ± 12.3	62.5 ± 17.1	
2. year primary patency rate (%)	49.7 ± 12.3	20.8 ± 17.9	
Estimated assisted primary patency (month)	23.9 ± 4.3 (95% CI: 15.5-32.3)	29.5 ± 10.1 (95% CI: 9.6-49.3)	0.649
1. year assisted primary patency rate (%)	72.2 ± 11.9	83.3 ± 15.2	
2. year assisted primary patency rate (%)	54.2 ± 18	55.6 ± 24.8	

Table 3. The Primary and Assisted Primary Patency of the Thrombosed PTFE and SV Grafts.

	Thrombosed PTFE Grafts	Thrombosed SV Grafts	p value
Estimated primary patency (month)	27.1 ± 5.8 (95% CI: 16-38.3)	6.5 ± 1.6 ay (95% CI: 3.3-9.6)	0.013
1. year primary patency rate (%)	66.9 ± 10.3	19 ± 16.8	
2. year primary patency rate (%)	43 ± 15.6	0	
Estimated assisted primary patency (month)	34.1 ± 6.7 (95% CI: 21-47.3)	5 ± 1.1 ay (95% CI: 2.7-7.2)	0.038
1. year assisted primary patency rate (%)	83.3 ± 8.8	0	
2. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	0	

Table 4. The Primary and Assisted Primary Patency of the Stenosed PTFE and SV grafts.

	Stenosed PTFE Grafts	Stenosed SV Grafts	p value
Estimated primary patency (month)	17.6 ± 4.6 (95% CI: 8.5-26.8)	24.3 ± 7.4 (95% CI: 10 ± 39)	0,850
1. year primary patency rate (%)	50 ± 20.4	53.6 ± 15.6	
2. year primary patency rate (%)	50 ± 20.4	35.7 ± 17.9	
Estimated assisted primary patency (month)	22.7 ± 7.6 (95% CI: 7.7-37.7)	31 ± 6.7 (95% CI: 17.7-44.1)	0.988
1. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	87.5 ± 11.7	
2. year assisted primary patency rate (%)	75 ± 21.7	54.7 ± 20.1	

Previous studies revealed that initial success of EVT ranged from 76% to 98% in the thrombosed PTFE grafts, similar to our study (1, 14, 19). However, our initial success rates of EVT were higher in the thrombosed SV grafts, as compared to the previous studies which have reported the initial success rates were ranging from 66% to 78% (1, 12, 14, 19).

Table 5. Complications Following Endovascular Therapy in Femoropopliteal Bypass Graft Failure

Complications	Thrombosed Grafts	Stenosed Grafts
<u>Major Complications</u>		-
• Major Hemorrhage	4	-
➤ Retroperitoneal hemorrhage	2	-
➤ Gastrointestinal hemorrhage	1	-
➤ Intraabdominal hemorrhage	1	-
<u>Minor Complications</u>		
• Minor Hemorrhage	3	-
• Dissection	1	2
• Pseudoaneurysm	1	-

The majority of the previous studies indicated that the patency of thrombosed SV grafts was more durable than prosthetic grafts after successful lysis (14, 23). Conrad et al. (14) reported that the functioning endothelium could protect against the prothrombotic potential in thrombosed SV grafts after successful lysis, as compared to prosthetic grafts which have not this endothelium protection. And also, Jackson et al. (24) revealed that the incidence of limb-threatening ischemia was found to be higher after the occlusion of PTFE grafts than SV grafts which have a potential for forming the collateral circulatory to maintain limb viability in case of graft failure. However, few studies demonstrated that thrombosed prosthetic grafts

had better patency rates after lytic therapy than SV grafts which is consistent with our study (1, 3, 25). Although, the endothelium shows a protective potential against the thrombosis in the SV grafts, the intimal injury which can develop due to the arterial pressure, leads to the platelet adherence and intimal hyperplasia which may result in graft thrombosis in the SV grafts. And also, PTFE grafts are more durable to the blood pressure and have a lower risk of complications such as aneurysm or dissection. As a result of these advantages of PTFE grafts, we consider that following successful lytic therapy, thrombosed PTFE grafts also presents better patency rates in contrast to several previous studies (14, 23).

In the SV grafts, symptomatic stenosis may develop owing to the intimal hyperplasia, technical errors as well as dysplastic post-phlebotic veins. Several studies stated that 1 year patency rates of the stenosed SV grafts following EVT, has ranged from 54% to 62%, which is similar to our study (4, 21). Although, SV graft is considered as the most acceptable conduit, we found no statistical difference between the patency rates of the stenosed SV grafts and PTFE grafts after EVT (23, 24).

In both thrombosed and stenosed grafts, self-expandable nitinol stents were accomplished in the stenosis after refractory to the PTA in this study. We believe that self-expandable nitinol stents conforms to the graft wall efficiently. The size discrepancy between graft and native vessel in the anastomotic site might lead to dissection or extravasation while stent placement. As a result of this, we chose self-expandable stents to provide safer stent conformation to the graft. Also self-expandable stents are more resistive to the stent fractures which may generally occur at the anastomotic sites.

The catheter-directed intra-arterial thrombolysis has become the most preferable treatment option and reduces the need of surgery for bypass graft thrombosis. Direct delivery of the lytic agent inside the thrombosed segment of the graft produces increased plasmin activity locally, protects this plasmin from the circulating antiplasmin. Therefore, the effective therapy can be achieved with low dose lytic therapy. IATL may also lyse the thrombus in the collateral vessels and distal small arteries which is beneficial if a new bypass graft must be

replaced. In addition, after successful lysis, underlying causative lesions can be identified and treated with PTA or stent placement. However, the risks of complications including minor and major hemorrhage, distal embolization as well as the mortality risk have limited the usage of thrombolytic agents (2, 3, 11, 14, 26, 29). Several studies reported that the lower risk of major hemorrhage and mortality and the higher rates of the technical and clinical success have been observed in IATL with UK as compared to tPA (27, 28). In contrast, some studies found no statistical significant difference in the efficacy and safety between tPA and UK treatments in the thrombosed grafts (15, 29). In our study, the initial success rate was higher in the tPA group when compared with UK and STK. We also detected that STK and UK treatment was more effective in the short period, but in the long period the efficacy of tPA treatment was better. However, there was no statistically significant difference between the primary and assisted primary patency of thrombosed grafts, treated with tPA and STK or UK. Additionally, in this study, complications such as major hemorrhage, mortality and amputation were observed in the patients who have treated with tPA and these complication rates were similar to the previous studies, except amputation rate which was lower as compared to the previous reports (27, 28, 30).

The treatment approach of FPBG failure is still controversial (3-6, 11-15, 19-21, 25-30). In a study performed by Abu Rahma et al., where lysis/PTA therapy and thrombectomy/open patch angioplasty were compared, the higher 2 years patency rates were detected in the surgery as compared to lysis/PTA therapy and these rates were reported as 87% for surgery, 26% for EVT (13). However, they found no statistically significant difference of mortality and morbidity rates between surgery and EVT (13). In another study by Berridge et al., in which thrombolytic therapy and surgery were compared, no statistically difference was found limb salvage and death rates at 1, 6 and 12 months between surgery and thrombolysis, but they showed major hemorrhage and distal embolization had been more likely in thrombolysis when compared with surgery (16). STILE Investigators reported that thrombolysis in

patients with acute ischemia and surgery in patients with chronic ischemia was more likely to provide better patency rates and limb salvage (29). In the present study, we have not compared our results with surgery however we consider that thrombolytic therapy can be the first choice for FPBG thrombosis due to the advantages of having easy application, being less invasive and inexpensive, ability to lyse collateral vessels near graft and being available for high surgical risk patients.

Previous studies revealed that surgery has been superior to the EVT in stenosed grafts by comparison the patency rates and limb salvage (4, 5, 17, 22). Nehler et al. showed that 1, 2 years patency rates and mortality rate were 99%, 97% and 0.9% following surgery in the stenosed bypass grafts, respectively (17). In this study, the initial success rate of PTA and stent placement was high in the stenosed grafts, however the long term patency rates were not as good as surgery (17, 22). Although surgery has better patency rates, EVT is a good alternative for high surgical risk patients and also can be used in patients who have deeply placed grafts, resulting in difficulties for surgical revision. This study has some limitations which have to be pointed out. First, it was designed as a retrospective study. Second, we did not compare our results with surgery to determine the best treatment approach for FPBG failure. Finally, the sample size was relatively small to generalize the results.

In conclusion, we consider that EVT including IATL, PTA and stent placement for FPBG failure is effective procedure. Although EVT is not as durable as surgery, it may offer advantages superior to surgery such as being less invasive and available for serial interventions for refractory lesions following EVT or surgery and it is also a good alternative for high surgical risk patients to maintain limb salvage. In contrast to the majority of previous studies, we found that the patency rates of thrombosed PTFE grafts following EVT, were significantly higher than thrombosed SV grafts owing to the inflammatory changes that may develop in the vein graft wall during the thrombosis.

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Zuckerman DA, Alderman MG, Idso MC, et al. Follow-up of infrainguinal graft thrombolysis: analysis of predictors of clinical success. *Arch Surg.* 2003 Feb;138 (2):198-202.
2. Van Damme H, Trotteur G, Dongelinger RF, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal bypass grafts. *Acta Chir Belg.* 1997 Aug;97 (4):177-83.
3. Hye RJ, Turner C, Valji K, et al. Is thrombolysis of occluded popliteal and tibial bypass grafts worthwhile? *J Vasc Surg.* 1994 Oct;20 (4):588-96; discussion 596-7
4. Carlson GA, Hoballah JJ, Sharp WJ, et al. Balloon angioplasty as a treatment of failing infrainguinal autologous vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2004 Feb;39 (2):421-6.
5. Alexander JQ, Katz SG. The efficacy of percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of infrainguinal vein bypass graft stenosis. *Arch Surg.* 2003 May;138 (5):510-3; discussion 513.
6. Bonhomme S, Trotteur G, Van Damme H, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal bypass grafts: is it worthwhile? *Acta Chir Belg.* 2010 Jul-Aug;110 (4):445-50.
7. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep;26(3):517-38).
8. Smeets L, Ho GH, Tangelder MJ, et al.; Dutch BOA Study Group. Outcome after occlusion of infrainguinal bypasses in the Dutch BOA Study: comparison of amputation rate in venous and prosthetic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 Dec;30(6):604-9. Epub 2005 Aug 10.
9. Enzo Ballotta, MD, Laura Renon, MD, Michele Toffano, MD, et al. Prospective randomized study on bilateral above knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2003 Nov;38(5):1051-5.
10. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Apr;27 (4):357-62.
11. Berkowitz HD, Kee JC. Occluded infrainguinal grafts: when to choose lytic therapy versus a new bypass graft. *Am J Surg.* 1995 Aug;170 (2):136-9.
12. Nackman GB, Walsh DB, Fillinger MF, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal vein grafts: predictors of outcome. *J Vasc Surg.* 1997 Jun;25 (6):1023-31; discussion 1031-2
13. Aburahma AF, Hopkins ES, Wulu JT Jr, et al. Lysis/balloon angioplasty versus thrombectomy/open patch angioplasty of failed femoropopliteal polytetrafluoroethylene bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2002 Feb;35 (2):307-15.
14. Conrad MF, Shepard AD, Rubinfeld IS, et al. Long-term results of catheter-directed thrombolysis to treat infrainguinal bypass graft occlusion: the urokinase era. *J Vasc Surg.* 2003 May;37 (5):1009-16
15. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, et al. Results of a prospective randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg.* 1996 Aug; 172 (2): 105-12.
16. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002784.
17. Nehler MR, Moneta GL, Yeager RA, et al. Surgical treatment of threatened reversed infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg.* 1994 Oct;20 (4):558-63; discussion 563-5.
18. Khosla S, Jain P, Manda R, et al. Acute and long-term results after intra-arterial thrombolysis of occluded lower extremity bypass grafts using recombinant tissue plasminogen activator for acute limb-threatening ischemia. *Am J Ther.* 2003 Jan-Feb;10 (1):3-6.
19. Sandbaek G, Staxrud LE, Rosén L, et al. Outcome after catheter-directed thrombolysis of occluded prosthetic femoropopliteal bypasses. A prospective study. *Acta Radiol.* 2000 May;41 (3):249-54.
20. Galland RB, Magee TR, Whitman B, et al. Patency following successful thrombolysis of occluded vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Aug;22 (2):157-60.

21. Tong Y, Matthews PG, Royle JP. Outcome of endovascular intervention for intervention for infrainguinal vein graft stenosis. *Cardiovasc Surg.* 2002 Dec;10 (6):545-50.
22. Whittemore AD, Donaldson MC, Polak JF, et al. Limitations of balloon angioplasty for vein graft stenosis. *J Vasc Surg.* 1991 Sep;14 (3):340-5.
23. Lumsden AB, Morrissey NJ; Comparison of Safety and Primary Patency Between the FUSION BIOLINE Heparin-Coated Vascular Graft and EXXCEL Soft ePTFE (FINEST) Trial Co-investigators. Randomized controlled trial comparing the safety and efficacy between the FUSION BIOLINE heparin-coated vascular graft and the standard expanded polytetrafluoroethylene graft for femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg.* 2015 Mar;61(3):703-12.
24. Jackson MR, Belott TP, Dickason T, et al. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J Vasc Surg.* 2000 Sep;32(3):498-504; 504-5.
25. Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, et al. Observations on the use of thrombolytic agents for thrombotic occlusion of infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg.* 1990 Feb;11 (2):289-94; discussion 295-6.
26. Mahler F, Schneider E, Hess H; Steering Committee, Study on Local Thrombolysis. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: a prospective, randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther.* 2001 Dec; 8 (6): 638-47.
27. Ouriel K, Kandarpa K. Safety of thrombolytic therapy with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator for peripheral arterial occlusion: a comprehensive compilation of published work. *J Endovasc Ther.* 2004 Aug; 11 (4): 436-46.
28. Costantini V, Lenti M: Treatment of acute occlusion of peripheral arteries. *Thromb Res.* 2002 Jun 1;106 (6):V285-94.
29. The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg.* 1994 Sep;220 (3):251-66; discussion 266-8.
30. Disini L, Wilson P, Cockburn JF. Successful intra-arterial alteplase infusion is a predictor of 12-month limb survival in patients with lower limb arterial occlusion. *Clin Radiol.* 2008 Jun;63 (6):636-41. Epub 2008 Jan 28.

Outcomes of Adjuvant Intravesical Mitomycin-C Treatment in Non-Muscle Invaziv High-Grade Bladder Cancer: Singe center experience

Kas Invazyonu Yapmamış Yüksek Dereceli Mesane Kanseriinde Adjuvan Intravezikal Mitomisin-C Uygulaması: Tek Merkez Deneyimi

Özer Ural Çakıcı¹, Nurullah Hamidi²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.50479

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanserlerinin tedavisinde adjuvan intravesikal mitomisin-c tedavisinin sonuçlarını bildirmek

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle endoskopik tedavi uygulanmış hastaların patolojileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Kas invazyonu yapmamış ve yüksek dereceli ürotelyal tümörü olan hastaların hastane başvuru kayıtları incelenerek adjuvan intravezikal mitomisin-c tedavisi almış olan hastaların bilgileri çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sistoskopi bulguları, patolojik bulgular ve poliklinik başvuru kayıtları incelenerek analize dahil edildi.

BULGULAR: Toplam 54 hasta istatistiksel analize dahil edildi. Bu hastalar içinde 50 hastada patolojik evre T1 saptanırken 4 hastada patolojik evre Ta saptandı. Hiçbir hastada karsinoma in situ varlığı tespit edilmedi. Ortalama tümör boyutu 1.4 cm olarak bulundu. Adjuvan tedavi başlanması için endoskopik tedavi sonrasındaki bekleme süresi ortalama 2 (1-4) haftaydı. Ortalama takip süresi 21 ay olarak saptandı. Takiplerde evre ilerlemesi hastaların 14'ünde (%26) görülürken yüksek dereceli nüks 22 hastada (%41), düşük dereceli nüks 4 hastada (%7) görüldü. Nüks görülen 22 hastanın 6'sında aynı zamanda ilerleme de görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanseri daha ileri evreye ilerleme ve nüks ihtimali yüksek bir kanser türüdür. Kılavuzlarda ilk önerilen adjuvan tedavi seçeneği intravezikal Bacillus-Calmette-Guérin suşu uygulamasıdır. Bizim sonuçlarımıza göre mitomycin-c tedavisi de adjuvan intravezikal tedavi için başarılı bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: İntravezikal uygulama, Kemoterapi, Mesane kanseri, Mitomycin-c

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study is to evaluate and report the clinical efficiency of adjuvant intravesical mitomycin-c in the treatment of non-muscle invaziv high-grade bladder cancer patients of a tertiary single health-care center.

MATERIAL and METHODS: Electronic records of the patients who had undergone endoscopic treatment of bladder tumors between Jan 2012 and Dec 2018 are retrospectively reviewed. Data of the patients who were diagnosed with non-invasive high-grade urothelial carcinoma are further evaluated if adjuvant intravesical mitomycin-c therapy had been initiated and included in the study. Patient demographics, cystoscopy findings, pathological findings, and outpatients record are included in the analysis.

RESULTS: Total of 54 patients included in this study. Among them 50 patients had pT1 disease while 4 patients had pTa disease. None of the patients in this cohort had carcinoma-in-situ. Mean tumor diameter was 1.4 cm. Mean time from initial transurethral resection to the application of the adjuvant therapy was 2 weeks (1-4 weeks). Mean follow-up time was 21 months. During the follow-up, tumor progression was observed in 14 (26%) patients, high-grade tumor recurrence was observed in 22 (41%) patients, and low-grade tumor recurrence was observed in 4 (7%) patients. Among the 22 patients who had high-grade recurrence, 6 patients had also tumor progression during the follow-up

DISCUSSION AND CONCLUSION: Non-invasive high-grade bladder cancer holds significant risk of stage progression and recurrence. The contemporary clinical guidelines endorse adjuvant intravesical BCG treatment in the management of non-muscle invasive bladder cancer. Due to our results, adjuvant intravesical mitomycin-c therapy can be considered as a accomplished alternative.

Keywords: Bladder cancer, Chemoterapi, Intravesical instillation, Mitomycin-c

GİRİŞ

Mesane kanseri güncel epidemiyolojik bulgulara göre tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında dokuzuncu sıradır (1). Mesane kanseri gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı, içme suyundan yüksek arsenik maruziyeti, aromatik aminlere maruziyet, erkek cinsiyet ve omurilik hasarı sonrası nörojenik mesane oluşumu da suçlanmıştır (2,3).

En sık görülen mesane kanseri tipi ürotelyal karsinomlar olup mesane kanserinin prognozunun öngörülmesinde en önemli faktörler patolojik tümör evresi ve derecesidir (4). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar nüks ve ilerleme yönünden önemli bir risk taşırlar. Kas invazyonu yapmış olan mesane ürotelyal karsinomlarına önerilen tedavi radikal sistektomi iken kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomları çoğunlukla tekrarlayan mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-MT) ve adjuvan intravezikal tedaviler ile tedavi edilebilmektedir (5). Güncel kılavuzlarda yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomu için adjuvan intravezikal tedavide ilk seçenek hem rekürens hemde evre ilerlemesini engellediği için Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) suşu uygulamalarıdır. İntravezikal Mitomycin-C (MMC) kemoterapi uygulaması BCG'ye alternatif olarak bildirilmektedir (6).

Bu çalışmada biz kas invazyonu yapmamış olan yüksek dereceli mesane ürotelyal karsinomu hastalarında birinci basamak adjuvan tedavide intravezikal MMC kullanımı sonuçlarımızı bildirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Yerel etik kurul onayını (onay numarası: 2018/56) takiben Ankara Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Üroloji Kliniğinde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında TUR-MT yapılan hastaların verileri geriye

yönelik tarandı. TUR-MT sonucu edinilen spesmenlerinde yüksek dereceli ürotelyal karsinom saptanan hastaların takip ve poliklinik kayıtları incelenerek adjuvan tedavide intravezikal indüksiyon ve idame MMC uygulanan hastaların verileri analize alındı. Hastaların yaşları, sigara içme öyküleri, cinsiyetleri, başvuru şikayetleri, eş zamanlı hastalıkları ve ailevi kanser öyküleri gibi demografik veriler kaydedildi. Hastaların ilk tanı aldıkları patoloji sonuçları, takiplerindeki nüks ve ilerleme bilgileri klinik veriler olarak toplandı.

İndüksiyon dozu olarak 6 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg dozunda intravezikal olarak verildi. MMC verilirken ilacın mesane içinde etkin konsantrasyona ulaşabilmesi için hastanın sıvı alımı ve mesane irrigasyonu 2 saat süreyle kapatıldı. İdame doz olarak her 3 ayda bir 3 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg dozunda MMC verildi. MMC verilirken hastanın mesane perforasyonu ve aktif hematüri olmamasına dikkat edildi.

BULGULAR

Hasta grubumuzun ortalama yaş ve ortalama tümör boyutu sırasıyla 71 (58-76) ve 1.4 (0.5-4.2) cm olarak saptandı. Çalışmamızdaki 50 hastaya yüksek dereceli, lamina propria invazyonu yapmış (T1Ghigh) fakat derin kas dokusu invazyonu yapmamış yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı ile 4 hastaya ise lamina propria invazyonu yapmamış (TaGhigh) yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı ile adjuvan intravezikal MMC tedavisi verilmişti. TUR-MT ile adjuvan intravezikal tedavi arasında geçen süre ortalama 2 (1-4 hafta) hafta olarak saptandı. Ortalama takip süremiz 21 (12-48 ay) ay olarak bulundu. Takiplerde evre ilerlemesi (progresyon) hastaların 14'ünde (%26) görülürken yüksek dereceli rekürens 22 hastada (%41), düşük dereceli rekürens 4 hastada (%7) görüldü. Nüks görülen 22 hastanın 12'sinde aynı zamanda ilerleme de görüldü. Çalışmamızdaki

hasta grubunun demografik ve klinik verileri sırası ile Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Mesane kanseri günümüzde önemli bir toplum tabanlı sağlık sorunu konumundadır [7]. Mesane kanseri tedavisinde temel belirleyici unsur tümörün patolojik derecesi ve evresi olup yüksek dereceli tipler ile düşük dereceli patolojik tiplerin klinik seyirleri birbirleriyle büyük farklar göstermektedir. Kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanserleri ciddi bir nüks ve ilerleme riski taşımaktadır ve bu nedenle adjuvan tedaviler hastalığın izleminde vedaha ileri evrelere progresyonu engellemede önem kazanmıştır [8]. Bu evre ve derecedeki mesane ürotelyal karsinomlarında adjuvan tedavinin temelini mesane içine uygulanan BCG suşları veya kemoterapotik ajanlar oluşturmaktadır. Özellikle son dönemde görülen BCG suşları üretimindeki kesintiler sırasında ve sonrasında intravezikal kemoterapotik uygulamaları önemli bir tedavi alternatifi veya esas tedavi protokolü olarak değerlendirilmiştir [9, 10].

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Parametreler	n=54
Yaş, Ortalama±SD (Min-maks)	71±4 (58-76)
Cinsiyet(Kadın), n (%)	14 (26)
Tümör boyutu, Ortalama±SD (Min-maks)	1.4±0.7 (0.5-4.2)
İlk rezeksiyon sırasında patolojik T evresi, n (%)	4 (7.4)
Ta	50 (92.6)
T1	
Takip süresi (Ay), Ortalama±SD (Min-maks)	21±8 (12-48)

Takiplerde progresyon, n (%)	14 (26)
Takiplerde rekürens, n (%)	26 (48)

Literatürdeki yayınlar incelendiğinde, bizim hasta grubumuzdan farklı olarak, bir çok çalışmada intravezikal MMC uygulamasının radyoterapi ile birlikte, BCG idamesi yerine, sistemik kemoterapi ile birlikte, ilk TUR-MT sonrasında tek dozluk adjuvan intravezikal terapi amacıyla veya nispeten yeni bir tedavi alternatifi olan kemo-hipertermi protokollerinde kullanıldığı görülmektedir [11-14]. Bizim çalışmamızda ise intravezikal MMC uygulaması yüksek dereceli kas invazyonu yapmamış ürotelyal karsinom olgularında birincil adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Her ne kadar güncel klinik rehberlerde intravezikal MMC tedavisi öneriliyor olsa da birçok merkezde öncelikli klinik kullanımda olmadığı bildirilmiştir [15]. Son dönemde görülen BCG suşları üretimindeki azalma MMC kullanımında gözle görülür bir artışa neden olmuştur [9, 10]. Kliniğimizde ise düşük yan etki profili, hızlı ve düzenli elde edilebilmesi ve uygulama kolaylıkları nedeni ile özellikle tek bir lezyonu olan ve lezyon boyutu 3 cm.'den küçük olan kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda intravezikal adjuvan tedavide MMC öncelikle tercih edilmiştir. Bu yaklaşım ile literatürde sonuçları mevcut birçok kurumdan ayrılmaktayız.

Intravezikal kemoterapi uygulamasının kanser nüksünü önlerken evre ilerlemesi üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir [4, 5]. Toplamda 9 farklı randomize kontrollü çalışmanın ve 2820 hastanın bireysel verilerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında uzun dönem kansere özgün veya genel sağkalım yönünden intravezikal BCG ile MMC uygulamaları arasında fark bulunmamıştır. Fakat kanser rekürensini önlenmesinde BCG başlangıç ve idame protokolünün daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır [16]. Farklı bir meta-analizde yine sağkalım üzerine fark bildirilmemiş olup BCG ile kombine MMC tedavisinin ilerleme ve nüksleri önlemede hem yalnız BCG hem de MMC tedavilerine üstün olduğu bildirilmiştir [17]. Genel ve kansere özgün sağ kalım üzerine etkisinin olmaması, güncel klinik

rehberlerde ve çalışmalarda öncelikle bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiş olması nedeniyle klinik uygulamamız olan öncelikli intravezikal MMC uygulamasının klinik ve etik yönlerden uygun olduğu düşüncesindeyiz.

Järvinen ve arkadaşları 68 mesane carcinoma-in-situ hastasını içeren hasta gruplarında MMC ile BCG + MMC kollarını karşılaştırmışlar[18]. Bu çalışmanın sonucuna göre MMC kolunda nüks oranı %54 ve ilerleme oranı %40 olarak bildirilmiştir [18]. Bizim çalışmamızda carcinoma-in-situ olan hasta bulunmamaktaydı. Järvinen ve arkadaşlarının bildirdiği nispeten yüksek nüks oranları carcinoma-in-situ vakalarında görülen yüksek nüks ve ilerleme yatkınlığına bağlanabilir. Addeo ve arkadaşları ise bir faz 3 çalışmasında gemsitabin ile MMC'i karşılaştırarak MMC kolunda %36.6 nüks oranı ve %16.6 ilerleme oranı bildirmişlerdir [19]. Addeo ve arkadaşlarının sonuçları ile bizim sonuçlarımız birbiri ile benzerdir. Ojea ve arkadaşları tarafından yapılan ve farklı BCG dozları ile tam doz MMC tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran randomize bir çalışmanın sonuçlarında da MMC kolu için nüks oranı %40 olarak bildirilmiştir [20]. Lamm ve arkadaşlarının çalışmasında ise MMC ve BCG kolları karşılaştırılmış, sonuç olarak sağ kalım yönünden her iki kol eşit bulunmuştur. Bu çalışmada ise MMC kolu için nüks oranı %54, ilerleme oranı ise %13 olarak bildirilmiştir [21]. Öncesinde bildirilen vaka serileri ile karşılaştırıldığında nüks oranlarımızın kabul edilebilir seviyelerde ve önceki bildirilen oranlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Bizim hasta grubumuzda nüks oranı %36 (25 hastadan 9'u), evre ilerleme oranı ise %16 (25 hastadan 4'ü) olarak saptanmıştır. Bizim sonuçlarımızın tümör boyutu küçük hastaların çalışma grubunda olması ve carcinoma-in-situ tanılı hasta bulunmaması nedeniyle önceki çalışmalardan nispeten daha iyi olduğu da düşünülebilir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, takip süresinin kısa oluşu ve düşük hasta sayısına sahip olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların mesane tümörüne eşlik eden carcinoma-in-situ olmaması çalışmamızın önceki çalışmalar ile karşılaştırılmasını güç hale getirmiştir.

SONUÇ

Mevcut kanıtlar ışığında iyi seçilmiş vakalarda kas invazyonu yapmamış yüksek dereceli mesane kanseri vakalarında intravezikal MMC tedavisi kabul edilebilir sonuçları ve düşük yan etki profili olan bir tedavi yöntemi olarak ilk basamak tedavide veya BCG tedavisi başlanmış hastalarda idame tedavide seçilebilecek bir alternatiftir. Ancak sonuçlarımızın daha iyi desteklenebilmesi için daha yüksek hasta sayılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):96-108.
2. Letašiová S, Medve'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, Bartonová A. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health*. 2012 Jun 28;11 Suppl 1:S11.
3. Böthig R, Kurze I, Fiebag K, Kaufmann A, Schöps W, Kadhum T, Zellner M, Golka K. Clinical characteristics of bladder cancer in patients with spinal cord injury: the experience from a single centre. *Int Urol Nephrol*. 2017 Jun;49(6):983-994.
4. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: © NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int*. 2017 Dec;120(6):755-765.
5. Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):462-475.
6. Zargar H, Aning J, Ischia J, So A, Black P. Optimizing intravesical mitomycin C therapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 Apr;11(4):220-30.
7. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):438-47.
8. Reisz PA, Laviana AA, Chang SS. Management of High-grade T1 Urothelial Carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 26;19(12):103.
9. Messing EM. The BCG Shortage. *Bladder Cancer*. 2017 Jul 27;3(3):227-228.
10. Brausi M, Morselli S. The treatment of Ta-T1 bladder cancer in the era of worldwide BCG shortage. *Minerva Urol Nefrol*. 2016 Apr;68(2):192-3.
11. Deng T, Liu B, Duan X, Zhang T, Cai C, Zeng G. Systematic Review and Cumulative Analysis of the Combination of Mitomycin C plus Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Sci Rep*. 2017 Jun 9;7(1):3172.
12. Xylinas E, Kent M, Dabi Y, Rieken M, Kluth LA,

- Al Hussein Al Awamlh B, Ouzaid I, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, Lotan Y, Karakiewicz PI, Holmang S, Shariat SF. Impact of age on outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with immediate postoperative instillation of mitomycin C. *Urol Oncol.* 2018 Mar;36(3):89.e1-89.e5.
13. León-Mata J, Domínguez JL, Redorta JP, Sousa González D, Alvarez Casal M, Sousa Escandón A, Piñero Vázquez E. Analysis of tolerance and security of chemo hyperthermia with Mitomycin C for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp Urol.* 2018 May;71(4):426-437.
14. Bosschiet J, Nieuwenhuijzen JA, Vis AN, van Ginkel T, Lissenberg-Witte BI, Beckers GMA, van Moorselaar RJA. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol.* 2018 Sep;36(9):400.e7-400.e14.
15. Reis LO, Moro JC, Ribeiro LF, Voris BR, Sadi MV. Are we following the guidelines on non-muscle invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol.* 2016 Jan-Feb;42(1):22-8.
16. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Kroke S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):247-56.
17. Lan Y, Liu D, Lin M. Comparison of the combination therapy of bacillus Calmette-Guérin and mitomycin C with the monotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *Neoplasma.* 2016;63(6):967-976.
18. Järvinen R, Kaasinen E, Rintala E. Long-term results of maintenance treatment of mitomycin C or alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin instillation therapy of patients with carcinoma in situ of the bladder: A subgroup analysis of the prospective FinnBladder 2 study with a 17-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 2012; 46:411-417.
19. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarrasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):543-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8199.
20. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñero LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñero JA, Madero R; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1398-406.
21. Lamm DL, Blumenstein BA, David Crawford E, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA Jr, Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sagalowsky AI, Messing EM, Loehrer P, Barton Grossman H. Randomized intergroup comparison of bacillus calmette-guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder a southwest oncology group study. *Urol Oncol.* 1995 May-Jun;1(3):119-26.

Anticancer, Antiproliferative, Lysosomal and Lactate Dehydrogenase Inhibitory Effects of Fruit Extracts from Sumac (*Rhus coriaria* L.) on Human Lung Cancer Cells

Sumak (*Rhus coriaria* L.) Meyve Özütlerinin İnsan Akciğer Kanseri Hücre Hatları Üzerinde Antikanser, Antiproliferatif, Lizozomal ve Laktat Dehidrojenaz İnhibitör Etkileri

Sevgi Gezici¹

¹Department of Molecular Biology and Genetics, University of Kilis 7 Aralık, Kilis, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.07.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.09.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.09326

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sumak (*Rhus coriaria* L., Anacardiaceae), Anadolu'da geleneksel olarak yenilebilir bitkidir. Sumak, pek çok biyoaktif fitokimyasal ihtiva etmesinden dolayı, alternatif tedavi yaklaşımlarında tercih edilmesine rağmen; literatür araştırmaları sumak özütlerinin antikanser ve antiproliferatif aktivitelerini analiz etmek amacıyla sınırlı sayıda çalışmalar yapıldığını göstermiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu nedenle, sumak bitkisinin tıbbi ve geleneksel kullanımlarına katkıda bulunmak amacıyla, *R. coriaria* L. meyvelerinden elde edilen özütlerin kanseri önleyici potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, A549, H1299 ve H460 insan akciğer kanseri hücre hatlarına karşı antikanser ve antiproliferatif potansiyeller, lizozomal ve laktat dehidrojenaz inhibitör etkileri belirlenmiştir.

BULGULAR: Sonuçlar, sumak ekstraktlarının zamana ve doza bağımlı olarak güçlü antikanser ve sitotoksik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Sumak özütleri arasında, sulu ve metanolik ekstrelerin, test edilen tüm insan akciğer kanseri hücrelerine karşı 5,08 - 6,49 µg / mL IC50 değer aralığıyla yüksek derecede sitotoksik olduğu bulunmuştur. Kanser hücre hatlarında, hücre büyümesinin ve hücre canlılığının sumak özütleri tarafından engellendiği gözlenmiştir. Ayrıca, hücre hatlarının uzun süre ve artan dozlarda özütlerle maruz kalması, hücrelerde lizozomal fonksiyonları ve membran geçirgenliğini artırmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, çalışma bulguları sumak bitkisinin gıda ve baharat olarak kullanımının yanı sıra; alternatif bitkisel terapötik ajan olarak kanser tedavisinde kullanılma potansiyelini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Antiproliferatif, laktat dehidrojenaz, lizozomal, akciğer kanseri, *Rhus coriaria* L

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sumac (*Rhus coriaria* L., Anacardiaceae) is traditionally used edible-plant in the Anatolia. Although, it has been preferred in alternative therapeutic approaches due to the presence of many bioactive phytochemicals, the literature survey demonstrated limited works have been undertaken for analyzing the anticancer and antiproliferative activities of the extracts.

METHODS: Therefore, the current research was aimed to evaluate totally anticancer potentials of extracts from *R. coriaria* L. fruits for contribution to medicinal and traditional uses of sumac. In this respect, anticancer and antiproliferative potentials, lysosomal and lactate dehydrogenase inhibitory effects were determined against A549, H1299 and H460 human lung cancer cell lines.

RESULTS: The results revealed almost all the extracts of sumac exhibited powerful anticancer and cytotoxic activities in a time and dose dependent manner. Among the extracts, aqueous and methanolic extracts were found to be highly cytotoxic with IC50 values in range of 5,08 – 6,49 µg/mL against all tested human lung cancer cells. It was observed that cell growth and cell viability in cancer cell lines were inhibited by the extracts. Additionally, increasing extracts exposure time and dose resulted in increasing the lysosomal functions and membrane permeability in the cell lines.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Consequently, these findings suggest that sumac has potential uses in cancer therapy as an alternative herbal therapeutic agent as well as their uses as food and spice.

Keywords: Antiproliferative, lactate dehydrogenase, lysosomal, lung cancer, *Rhus coriaria* L.

INTRODUCTION

From ancient times to present, there has been considerable interest to use medicinal and aromatic plants almost in all industries such as food, cosmetic, textile, leather, pharmaceutical, medicine etc. It is known that they have been not only used for nutrition, but also preferred for traditional medicine and cure for various diseases and/or disorders including cancer, diabetes, ulcer, urinary system disorders, viral eye infections, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, liver and heart diseases etc. (1,2). The active ingredients of many drugs currently in use have been isolated from medicinal plants. Therefore, they have a wide range of uses for prevention and treatment of many diseases around the world, due to presence of many natural bioactive products and secondary metabolites (3-5).

Within the traditional medicinal plants *Rhus coriaria* L., also known as sumac, is a wild-edible plant that belonging to the family of *Anacardiaceae*. Sumac is one of the most commonly used spice almost all over the world, it grows in temperate and subtropical areas, and widespread especially all Mediterranean and Middle East regions, including Turkey, in where it grows natively in the Mediterranean and Southeastern Anatolia (5). In the Anatolian traditional herbal medicine, sumac is also believed as being useful for prevention of diarrhea, diabetes, hemorrhoids, obesity, colitis, fever, dermatitis and hyperglycemia (1,6). Besides these, it has been used traditionally in the treatment of sore throat, reduction of stomach pains and cholesterol as an herbal remedy (7).

Previously both *in vivo* and *in vitro* several researches demonstrated that sumac possesses wide range of pharmacological properties e.g. anti-fibrogenic, anti-inflammatory, antimutagenic, hypoglycaemic, anti-ischemic, antimalarial, antiviral, antimicrobial, antifungal, antioxidant, antiulcer, hypouricaemic, hepatoprotective, and atheroprotective, owing to its rich bioactive substances and phytochemicals, particularly rich in terms of tannins, phenolic acids, flavones and flavonoids, gallic acids, anthocyanins, terpenoids quercetin, isoquercetin, myricitrin, kaempferol etc (8-11). Besides its rich bioactive phytochemical compositions, *R. coriaria* L. has

rich mineral contents such as Aluminum, Barium, Bromine, Calcium, Chlorine, Chrome, Copper, Iron, Magnesium, Manganese, Potassium, Lithium, Nitrogen, Phosphorus, Zinc, Silisium, Strontium, Lead, Titanium and Vanadium, of which, Calcium, Magnesium, Phosphorous and Potassium are predominant elements found in sumac fruits (12,13).

In view of the comprehensive pharmacological and phytochemical properties of sumac, sumac consumption has a great importance in sectors of nutrition and medicine. Although, the literature survey demonstrated valuable biological activities of the extracts of *R. coriaria* L., limited works have been undertaken for analyzing the anticancer and antiproliferative activities of the extracts using different assays, additionally, limited information have been available on research that has been analyzed biological activities of the different extracts of sumac on cancer proliferation. Therefore, in the current research, the fruits of *R. coriaria* L. were extracted using four different solvents as water, methanol, hexane, dichloromethane, and aimed to investigate the anticancer and cytotoxic activities using different assays; MTT assay for measurement of the cell proliferation, trypan blue exclusion assay for determine the antiproliferative properties, neutral red uptake assay for evaluation lysosomal activities of the cells, and lactate dehydrogenase activity assay for detection of necrosis in the cultured cells.

Materials and Methods

Collection of Plant Material

The fruits of *R. coriaria* L. were collected during the month of July 2016 from Kilis and Gaziantep, located in South-eastern part of Turkey. A specimen identified by N. Sekeroglu, and a voucher specimen was deposited in the Biology Department at University of Kilis 7 Aralik, Turkey. The fruits samples were dried at laboratory conditions at room temperature (25°C) with no direct light.

Preparation of Crude Extracts

Air-dried and powdered fruits of *R. coriaria* L. (50 g) were extracted with water, methanol, n-hexane and dichloromethane as solvents. Extraction was carried out using Soxhlet apparatus (Sigma Aldrich, USA) during 6 h according to Waksmundzka-Hajnos et al. (14)

with some modifications. Extracts were filtered and concentrated under vacuum at 40°C using a Rotary Evaporator (Sigma Aldrich, USA), and then the extracts were kept at 4°C until analysis and used freshly.

Cell Lines and Culture

Human lung cancer cell lines: A549 (human lung carcinoma), H1299 (non-small cell lung cancer), H460 (human lung adenocarcinoma) and non-tumorous HUVEC (human umbilical vein endothelial cell), obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, USA) were used for evaluation the potential anticancer and antiproliferative effects of fruit extracts of *R. coriaria* L. The cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM, ThermoFisher Scientific), supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS), 1% antibiotics (100 U/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin) in the flasks at 37°C in a humidified CO₂ (5%) incubator. All the experiments were performed in triplicates using A549, H1299, H460 and HUVEC cells from passage 24 or less than.

Measurement of Cell Proliferation by MTT Assay

MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay was performed for evaluation cytotoxic properties of the sumac as reported by Mosmann (15) and Gezici et al. (16) with minor modifications. Briefly, densities of 5 x 10³ cells were seeded in 200 µl medium into 96-well plates for 24 h and after seeding, the fruits extracts of *R. coriaria* L. with concentrations from 1 to 100 µg/mL were added all wells, and doxorubicin used as a standard cytotoxic agent with different concentrations 0,01-1 µg/mL, and then all the wells incubated at 37°C for 48 h. After incubation, the medium was discarded and 50 µL/well of MTT solution (5 mg/mL) was added into each well and incubated for 4 h at 37°C. The medium-containing MTT was discarded and 200 µL of DMSO (dimethyl sulphoxide) was added for both lysis the cells and solubilization formazone. Then, the absorbance was measured at 570 nm with a Thermo Lab systems 408 Multiskan multiplate spectrophotometer and the inhibition (%) was calculated as;

$$\frac{[(\text{Mean OD without test agent (negative control)} - \text{mean OD with test agent}) / \text{mean OD without test agent (negative control)}] \times 100}$$

The assay was done using three replicates. The dose response curve was used to generate the IC₅₀ (µg/mL) values for each cell line as the concentration of drug needed to produce 50% inhibition of cell growth.

Trypan Blue Assay

Antiproliferative activities of the extracts were evaluated against the A549, H1299 and H460 cell lines using trypan blue exclusion method described by Strober (17) previously. According to this method, firstly the cell suspensions at densities of 1 x 10⁴ cells/well were plated into a 96 well plates and incubated for 24 h in a humidified 37°C incubator equilibrated with 5% CO₂ for cell attachment. Then, the stock concentration (10 mg/mL) of all the *R. coriaria* L. extracts were prepared in DMSO and used at 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations from each extract, and incubated at 37°C for 24, 48, and 72 h. At the end of the every 24 h incubation period, 100 µL of cells was collected for counting and added 1mL of 0.05% trypsin-EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), and then washed with phosphate buffer saline (PBS, Sigma-Aldrich, USA). Finally, the collected cells were harvested for 10 min at 1000 rpm using a centrifuge (ThermoFisher Scientific). After removing the supernatant, 20 µL of 0.4% trypan blue solution was added to cell pellet (1:1 dilution of the cell suspension). The cell viability was determined microscopically (Nicon, Japan), and the viable cells were counted an automated cell counter Cedex XS Analyzer.

Lysosomal Activity Assay (neutral red uptake assay)

In order to determine lysosomal activity of the cells treated with the extracts of *R. coriaria* L., neutral red uptake assay (NR) was used as previously reported with minor modifications (18). Briefly, the cells were seeded into 96-well culture plates and incubated for 24 h at 37°C in a humidified CO₂ (5%) incubator. When the cells reached at least 50% confluence, they treated with 0, 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations of the extracts, before incubation at 37°C for 24, 48, and 72 h. At the end of the incubation periods, they washed with cold PBS

at three times, they were then re-incubated with the medium containing 200 μ L NR solutions at least 2 h at 25°C. After NR incubation, the cells were subsequently washed with acetic acid and ethanol (1:50) solution, and then fixed with CaCl_2 and formaldehyde (2:1) solution for 2 min to remove the NR dye in each well. Finally, the plates were read at 540 nm using a microplate spectrophotometer system (Thermo Lab systems 408 Multiskan).

Lactate dehydrogenase (LDH) assay

The release of the enzyme lactate dehydrogenase (LDH) activity assay was performed for detection of necrosis in the cultured cells described by Al-Qubaisi et al. (19) previously. The cells (a density of 2×10^4 cells/well) were seeded in 96-well plates with 100 μ L fresh culture medium and incubated at 37°C for 18 h. And then, they were treated with 0, 5, 10, 50 and 100 μ g/mL concentrations of the *R. coriaria* L. extracts as used in the MTT assay and incubated for 24, 48 and 72 hours, respectively. For determination of the potential LDH concentration, 40 μ L of culture supernatant was collected from each well and transferred to a new plate, and then 40 μ L of 6% triton X-100 was added to all well. Before 1.7. measure the absorbance, 100 μ L of buffer I (0.1 M potassium phosphate buffer containing 4.6 mM pyruvic acid, pH 7.5) and 100 μ L of buffer II (0.1 M potassium phosphate buffer containing 0.4 mg/mL reduced β -NADH, pH 7.5) were added to each well containing the culture medium, and mixed by gentle tapping. Additionally, the same protocol was performed for untreated cell lysate as LDH positive control to evaluate total LDH/U well activity. All the

plates were incubated at room temperature about 30 min in the dark, afterwards they were read at wavelength 340 nm using an ELISA microplate spectrophotometer system (Thermo Lab systems 408 Multiskan). The percentage of LDH release in medium was calculated with compare to total LDH in cell lysate in the same well, as followed equation:

$$[(\text{Mean OD from treated LDH activity} - \text{mean OD from untreated LDH activity}) / (\text{mean OD from maximum LDH release activity} - \text{mean OD from untreated LDH activity})] \times 100$$

The assay was done using three replicates. The dose response curve was used to generate the IC_{50} (μ g/mL) values for each cell line as the concentration of drug needed to produce 50% inhibition of cell growth.

Statistics

All the assays were conducted in triplicate, and three different microplate wells were used for the each concentration. A linear regression analysis was performed to calculate IC_{50} values. P value of <0.01 was considered statistically very significant.

RESULTS

MTT Assay Results

MTT assay was conducted to determine the cytotoxic activities of the *R. coriaria* L. fruit extracts to three human lung cancer cell lines (A549, H1299, and H460) by comparing the cytotoxic activity of non-tumorous HUVEC cell lines. Cytotoxic activity results of fruit extracts of *R. coriaria* L. are presented in Table 1 regarding of IC_{50} values after 48 h treatment period.

Table 1. IC_{50} values, determined by MTT assay, of fruit extracts of *R. coriaria* L.

IC_{50} values from MTT (μ g/mL)				
Extracts	A549	H1299	H460	HUVEC
Water	5,81 $\pm$ 0,20**	6,04 $\pm$ 0,18*	5,27 $\pm$ 0,15**	35,07 $\pm$ 1,82
Methanol	5,08 $\pm$ 0,12**	6,49 $\pm$ 0,20**	5,63 $\pm$ 0,31*	38,63 $\pm$ 0,61
n-Hexane	29,04 $\pm$ 1,36*	30,63 $\pm$ 1,40**	36,14 $\pm$ 1,58*	60,41 $\pm$ 1,76
Dichloromethane	42,65 $\pm$ 1,67*	45,70 $\pm$ 1,38*	45,05 $\pm$ 0,90**	48,34 $\pm$ 0,80
Doxorubicin ^a	0,28 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,15	0,72 $\pm$ 0,02
DMSO ^b	0	0	0	0

Data are shown as means $\pm$ SD from three independent experiment (n=3).

**P value of <0.01 and *P value of <0.05 ^aDoxorubicin, positive control. ^bDMSO: negative control

As shown in MTT results among all the extracts from the *R. coriaria* L. fruits, the water and methanol extracts were found to be highly cytotoxic with IC_{50} values in range of 5,08 – 6,49 $\mu\text{g/mL}$, while the dichloromethane extracts found low cytotoxic effect with IC_{50} values in range of 42,65 – 45,70 $\mu\text{g/mL}$, and the n-hexane extracts found moderate cytotoxicity towards all lung cancer cell lines, comparing to HUVEC cell lines as untreated normal cell lines (IC_{50} = 35,07 – 60,41 $\mu\text{g/mL}$), as well as, doxorubicin as positive control (IC_{50} = 0,22 – 0,72 $\mu\text{g/mL}$). The IC_{50} values of the water and methanol extracts of sumac were estimated ranged between 5,08 – 6,49 $\mu\text{g/mL}$ and for cancer cell lines, whereas it was estimated at > 30 $\mu\text{g/mL}$ for normal HUVEC cells after 48 h incubation period (Table 1). Based on the MTT test, these findings demonstrated that the sumac extracts had cytotoxicity against the cancer cells in **a1.8.** dose dependent manner, therefore sumac fruits **1.9.** could have significant potential as anti-lung cancer agent.

Trypan Blue Assay Results

Trypan blue assay was assessed to determine antiproliferative activity of the extracts of sumac by cell counting for 24, 48, 72 h treatment with different doses (5, 10, 50 and 100 $\mu\text{g/mL}$) of the sumac extracts. Non-viable cells were visible as blue colored, while, viable cells were visible unstained under the microscope. Results of viability (%) percentage of A549, H1299, H460 lung cancer cell lines by comparing with non-tumorous HUVEC cells after 48 h treatment with the sumac extracts are shown in the Fig. 1.

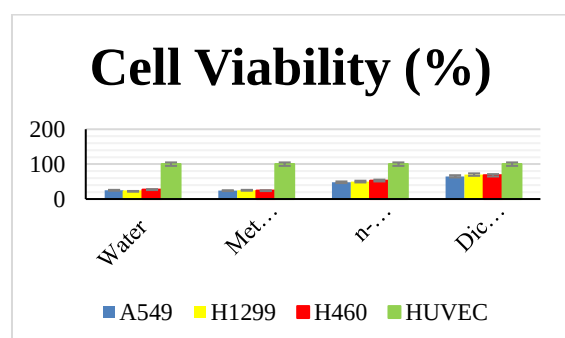


Fig 1. Cell Viability (%) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment with 10 $\mu\text{g/mL}$ concentration of the extracts.

*Values are expressed as mean $\pm$ SD from three independent experiment (n=3). HUVEC cells were used as control and set as 100%.

As supported by MTT, results of trypan blue assay showed that cell growth and viability in cancer cell lines were inhibited by the extracts from *R. coriaria* L. fruits in a time and dose dependent manner, especially the aqueous and methanolic extracts showed significant reduction in cell growth of all the lung cancer cell lines with survival percentage of 22-27% against the cells even at the lowest concentration (5 $\mu\text{g/mL}$). However, dichloromethane extracts showed lower reduction in cell growth with 65-70% viability percentage to the treated cancer cells. This indicated that sumac extracts with water and methanol could have greater inhibitory effects on the cell growth in the treated lung cancer cell lines, and the increasing exposure time and dose resulted in decreasing the cell viability in all the cell lines.

Lysosomal activity assay (neutral red uptake assay) Results

In this assay, lysosomal activities of the extracts from *R. coriaria* L. fruits were observed in a time and dose dependent manner against the A549, H1299 and H460 cancer cells treated with different doses (0, 5, 10, 50 and 100 $\mu\text{g/mL}$) of the extracts for 24, 48, 72 h treatment, and the results for 48 h treatment were shown in the Fig. 2 for each cell line.

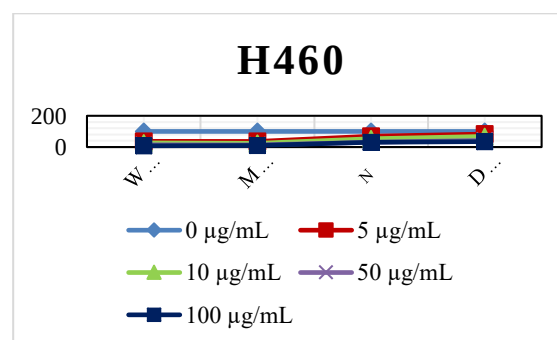


Fig 2. Lysosomal activity (%) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment.

*Values are expressed from three independent experiment (n=3). The dose of 0 $\mu\text{g/mL}$ was used as control and set as 100%.

As consistent with MTT and trypan blue assays, lysosomal activity results showed that all the extracts have significant anticancer activity against the tested cancer cells, of which the water and methanol extracts had stronger effects on lysosomal activity. Additionally, increasing extracts exposure time and dose resulted in increasing the lysosomal functions and membrane permeability in the cell lines.

Lactate dehydrogenase (LDH) activity Results

The release of LDH from the A549, H1299 and H460 human lung cancer cells was measured after treatment with 0, 5, 10, 50 and 100 µg/mL concentrations of sumac extracts, as well as in a time dependent manner for 24, 48 and 72 hours, respectively. LDH activity results of fruit

extracts of *R. coriaria* L. were shown in the Table 4 in regards of IC₅₀ values in a time dependent manner for 24, 48, and 72 h treatment period. Non-tumorous HUVEC cells were used as control and doxorubicin used as standard cytotoxic agent (Table 2).

Table 2. IC₅₀ (µg/mL) values obtained from LDH assay for A549, H1299, H460 lung cancer cell lines.
IC₅₀ value from LDH (µg/mL)

Extracts	Hours	A549	H1299	H460	HUVEC
Water	24 h	7,57 ± 0,43	8,92 ± 0,50	7,64 ± 0,48	42,09 ± 1,96
	48 h	5,92 ± 0,25	6,34 ± 0,21	5,54 ± 0,24	37,01 ± 1,87
	72 h	4,07 ± 0,32	4,12 ± 0,14	4,05 ± 0,28	35,04 ± 1,90
Methanol	24 h	6,96 ± 0,35	7,43 ± 0,51	7,12 ± 0,22	43,62 ± 0,98
	48 h	5,45 ± 0,30	6,45 ± 0,23	5,57 ± 0,31	40,06 ± 1,74
	72 h	5,02 ± 0,20	5,26 ± 0,21	5,19 ± 0,12	38,38 ± 1,52
n-Hexane	24 h	19,86 ± 0,67	21,91 ± 0,88	24,10 ± 1,01	65,54 ± 2,02
	48 h	28,78 ± 1,64	31,25 ± 0,98	35,97 ± 1,29	62,01 ± 1,73
	72 h	35,01 ± 1,02	35,59 ± 0,98	36,26 ± 1,46	59,28 ± 1,60
Dichloromethane	24 h	40,61 ± 1,12	40,75 ± 1,69	39,96 ± 1,78	58,94 ± 1,86
	48 h	40,15 ± 2,03	43,09 ± 0,96	42,88 ± 1,76	55,68 ± 2,00
	72 h	48,14 ± 2,01	51,03 ± 2,05	52,86 ± 1,72	67,06 ± 2,50
Doxorubicin		0,28 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,40 ± 0,15	0,72 ± 0,02

*Data are shown as means ± SD from three independent experiment (n=3).

As shown in the Table 2 the IC₅₀ values for lung cancer cells were calculated as comparing with non-tumor HUVEC cells in a time dependent manner, and a significant increasing was observed in the IC₅₀ value from LDH by depending the time for all the extracts, as supported by IC₅₀ value from MTT assay.

Among the extracts, the water and methanol extracts from the *R. coriaria* L. fruits were found to have high LDH activity with IC₅₀ values in range of 4,05 – 8,92 µg/mL, whereas, dichloromethane extracts found low LDH effect with IC₅₀ values in range of 39,96 – 52,86 µg/mL, and the n-hexane extracts found moderate LDH activity towards all lung cancer cell lines with IC₅₀ values in range of 19,86 – 36,26 µg/mL, comparing to HUVEC cell lines as untreated normal cell lines (IC₅₀= 35,04 –

67,06 µg/mL), as well as, doxorubicin as positive control (IC₅₀= 0,22 – 0,72 µg/mL) (Table 2).

Additionally, LDH release (% of total) results of the extracts were presented for each cancer cell line in a concentration dependent manner (Fig. 3). In the cancer cell lines, an increasing rate was observed in the percentage of LDH release in a dose dependent manner, as supported by MTT and lysosomal activity assays results.

In the Fig. 3, the water and methanol extracts showed greater LDH activity on all the lung cancer cell lines with LDH release percentage from 90% to 95% for treated with the concentration of 100 µg/mL extracts, comparing the other extracts. The dichloromethane extracts showed lower LDH

activity with 40-65% LDH release percentage to the treated cancer cells, and also had more effective on H1299 and H460 cells than A549 cells. LDH assay results indicated that sumac extracts especially with water and methanol could have greater effects on the cell death in the lung cancer cells, as consistent with the results of other anticancer assays.

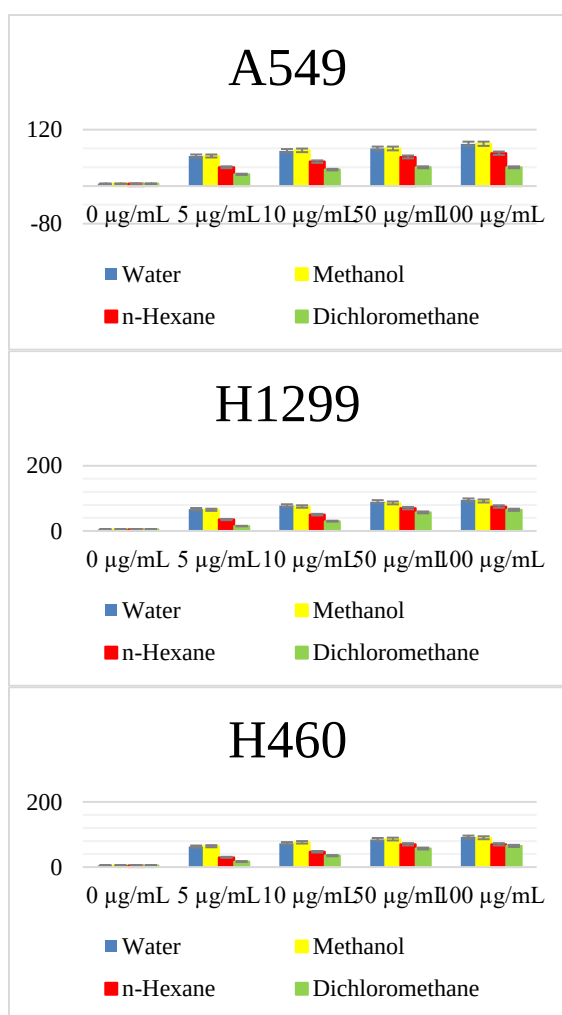


Fig 3. LDH release (% of total) of A549, H1299 and H460 cancer cells after 48 h treatment.

*Values are expressed as mean $\pm$ SD from three independent experiment. The cells (a density of 2×10^4 cells/well) were seeded for each treatment.

DISCUSSION

According to global statistics on the prevalence of cancer, it has become the second most common diseases, behind cardiovascular diseases. Besides high rate of prevalence, it has become one of the top killer diseases almost all around the world, causing high rate of deaths. Therefore, it has been a major and critical public health problem in both developed and

developing countries, and it is estimated that it will probably continue to be more critical health problem in the following years (20). Among the cancer types, lung cancer is responsible for the second widespread cancer-related mortality in both men and women with increasing incidence over time (21,22).

However, there has been a variety of therapeutic approaches to treat cancer in the recent years, it seems necessary to develop more novel approaches with higher efficiency so that the disease intensity might be declined. Meanwhile, it has been reported that an increase in the incidences of drug resistant cancer and side effects has resulted in a need for new anticancer compounds with little to no side effects. In this regard, the researchers encouraged to discover novel and more effective plant-based bioactive compounds that involving in prevention and treatment various cancers, as natural anticancer agents (3,23). Thus, this research has been already examined anticancer and antiproliferative effects of the sumac extracts against the tested human lung cancer cell lines.

According to the results we obtained from this research, the sumac extracts inhibited the growth of lung cancer cells in a dose-dependent manner. It was clear that sumac fruits could have significant potential as anti-lung cancer agent. When the concentration of the sumac extract increased, the number of live cells decreased. Our results were consistent with the previously anticancer studies with sumac (1,9,24), the anticancer and growth inhibitory effects of the extracts may be due to the fact that rich secondary metabolites components of the *R. coriaria* L., as described previously (12, 25,26).

In case of trypan blue dye exclusion assay results, when the cells were exposed to sumac extracts, significantly inhibition were observed in the cell growth in a time and dose dependent manner. Whilst, the data produced from this assay points to the antiproliferation effects of the sumac extracts on exposed compared to cells that were not exposed to the extracts (1,5). This might be a positive factor for these extracts to contribute to their anticancer and antiproliferative activities. On this basis, it is suggested that sumac could offer additional benefit for its use in the management of decreasing the amount of cancer cells.

In addition to these assays, neutral red dye assay was performed which is used to analyze lysosomes activities of the cells that the dye can diffuse cellular membrane and accumulate in the lysosomes. NR penetrates the cell membrane and accumulates intracellularly in the lysosomes that leads to change in sensitivity of lysosomal membrane irreversibly. Therefore, it is possible to evaluate the number of viable cells response to the sumac extracts, which is the basis of NR assay. It can be clearly observed that the sumac extracts significantly accelerate reducing uptake of NR into the cell membrane, owing to its rich bioactive compounds such as tannins, gallic acid, pinene, flavones, anthocyanins etc. (2,9).

Furthermore, the extracts were also tested whether possess lactate dehydrogenase activity or not. LDH is a cytoplasmic enzyme that plays role in the conversion of pyruvate to lactate, this enzyme releases from the necrotic cell membranes when the cell membrane is damaged. Although, apoptosis and necrosis are two major metabolic processes observed in disease pathologies, necrosis is considered as a passive and accidental form of cell death causes the release of intracellular contents into extracellular milieu (27). Therefore, measuring the activity of LDH enzyme gives information about the percentage of dead and necrotic cells, as observed in our study.

To the best of our knowledge, there has been only a few studies so far examining anticancer activity of sumac extracts. On the other hand, this is the first evaluation of *in vitro* anticancer and antiproliferative activities of the fruit extracts from *R. coriaria* L. investigated by combining with lysosomes activities of the cells and LDH enzyme activities that releases from the necrotic cells.

CONCLUSION

In the presented research, potential anticancer and antiproliferative activities of sumac extracts were analyzed in detail. Consequently, the extracts have been found to decrease the cell viability and increase the inhibitory effect on cell growth in a time and concentration dependent manner, even at lower concentration and minimum exposure time. These findings support the consumption of sumac has the potential in the prevention of cancer as natural sources. Although, there are some evidence in

support of anticancer activity of sumac, further researches should be conducted to identify which bioactive phytochemical(s) are responsible for these wide ranges of anticancer effects actually, and should be confirmed *in vivo* with animal models to be certain of the mechanisms underlying the potential effects of this plant part.

Acknowledgments

The author would like to thank Kilis 7 Aralık University, Central Laboratory and Gazi University, Pharmacognosy Department for their technical support. In addition, the author would like to thank Prof. Dr. Nazim Sekeroglu from Kilis 7 Aralık University, Turkey for his kind contribution of identifying and collecting the plant material. The abstract of the manuscript, had been presented as an oral presentation in The Third International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-3) in Girne-T.R.N.C. in 2017.

Conflict of interests

No conflicts of interest.

REFERENCES

1. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus* spp.): a review. *Plant Food Hum Nutr.* 2007; 62(4):165-75.
2. Shabbir A. *Rhus coriaria* Linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: a review. *J Anim Plant Sci.* 2012; 22(2):505-12.
3. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol.* 2005; 100(1):72-9.
4. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2(5):270-8.
5. Moyo B, Mukanganyama S. Antiproliferative activity of *T. welwitschii* extract on Jurkat T cells in vitro. *BioMed Res Int* 2015; 1-10.
6. Giancarlo S, Rosa LM, Nadjafi F, Francesco M. Hypoglycaemic activity of two spices extracts: *Rhus coriaria* L. and *Bunium persicum* Boiss. *Nat Prod Res.* 2006; 20(9):882-6.
7. Lev E, Amar Z. "Fossils" of practical medical knowledge from medieval Cairo. *J Ethnopharmacol.* 2008; 119(1):24-40.
8. Panico A, Cardile V, Santagati NA, Messina R. Antioxidant and protective effects of sumac leaves on chondrocytes. *J Med Plant Res.* 2009; 3(11):855-61.
9. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalinejad M. A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of *Rhus coriaria* L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(3):854-8.

10. Shabana MM, El Sayed AM, Yousif MF, El Sayed AM, Sleem AA. Bioactive constituents from *Harpephyllum caffrum* Bernh. and *Rhus coriaria* L. Pharmacogn Mag. 2011; 7(28):298.
11. Shidfar F, Rahideh ST, Rajab A, Khandozi N, Hosseini S, Shidfar S, et al. The Effect of Sumac (*Rhus coriaria* L.) Powder on Serum Glycemic Status, ApoB, ApoA-I and Total Antioxidant Capacity in Type 2 Diabetic Patients. Iran J Pharm Res. 2014; 13(4):1249.
12. Özcan M, Haciseferogullari H. A condiment [sumac (*Rhus coriaria* L.) fruits]: some physicochemical properties. Bulg J Plant Physiol. 2004; 30(3-4):74-84.
13. Akgunlu S, Sekeroglu N, Koca-Caliskan U, Ozkutlu F, Ozcelik B, Kulak M, Gezici S. Research on selected wild edible vegetables: Mineral content and antimicrobial potentials. Ann Phytomed. 2016; 5(2):50-7.
14. Waksmundzka-Hajnos M, Oniszczyk A, Szewczyk K, Wianowska D. Effect of sample-preparation methods on the HPLC quantitation of some phenolic acids in plant materials. Acta Chromatogr. 2007; 19:227.
15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983; 65(1-2):55-63.
16. Gezici S, Sekeroglu N, Kijjoa A. In vitro Anticancer Activity and Antioxidant Properties of Essential Oils from *Populus alba* L. and *Rosmarinus officinalis* L. from South Eastern Anatolia of Turkey. Indian J Pharm Educ Res. 2017; 51(3):498-503.
17. Strober W. Trypan blue exclusion test of cell viability. Curr Protoc Immunol. 2001; A3. B. 1-A3. B. 3.
18. Repetto G, Del Peso A, Zurita JL. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. Nat Protoc. 2008; 3(7):1125-31.
19. Al-Qubaisi M, Rozita R, Yeap S-K, Omar A-R, Ali A-M, Alitheen NB. Selective cytotoxicity of goniiothalamine against hepatoblastoma HepG2 cells. Molecules. 2011; 16(4):2944-59.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018, CA: A cancer journal for clinicians. 2018; 68(1): 7-30.
21. Gezici S, Ozaslan M, Akpınar G, Kasap M, Sanli M, Elbeyli L. Comparative Proteomics and Bioinformatics Analysis of Tissue from Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Curr Proteomics. 2017; 14(1):58-77.
22. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel R.L, Fedewa SA, Islami F., ... & Thun MJ. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. N Engl J Med. 2018; 378(21):1999-2009.
23. Gezici S, Sekeroglu N. Regulation of MicroRNAs by Natural Products and Bioactive Compounds Obtained From Common Medicinal Plants: Novel Strategy in Cancer Therapy. Indian J Pharm Educ Res. 2017; 51(3):483-88.
24. El Hasasna H, Athamneh K, Al Samri H, Karuvantevida N, Al Dhaheer Y, Hisaindee S, et al. *Rhus coriaria* induces senescence and autophagic cell death in breast cancer cells through a mechanism involving p38 and ERK1/2 activation. Sci Rep. 2015; 5:13013.
25. Kossah R, Nsabimana C, Zhang H, Chen W. Optimization of extraction of polyphenols from Syrian sumac (*Rhus coriaria* L.) and Chinese sumac (*Rhus typhina* L.) fruits. Res J Phytochem. 2010; 4(3):146-53.
26. Abu-Reidah IM, Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Arráz-Román D, Segura-Carretero A. HPLC–DAD–ESI-MS/MS screening of bioactive components from *Rhus coriaria* L.(Sumac) fruits. Food Chem. 2015; 166:179-91.
27. Chan FK-M, Moriwaki K, De Rosa MJ. Detection of necrosis by release of lactate dehydrogenase activity. In Immune Homeostasis Humana Press, Totowa, NJ. 2013; pp. 65-70.

Evaluation of the Response to Radiotherapy With Positron Emission Tomography/Computer Tomography in Head and Neck Carcinoma

Baş Boyun Kanserlerinde Radyoterapi Sonrasında Tedavi Etkinliğinin Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi

Esra Kekilli¹, Candaş Tunalı²

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi:26.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.47568

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi ya da eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabının Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında, kliniğimizde tedavi edilmiş baş boyun kanserli 36 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yapılmıştır ve bu görüntülemelerde elde edilen maksimum standart tutulum değerleri incelenerek tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Hastalık evrelemesi yapılırken primer tümörden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi esas alınmıştır. Tümörlerin evrelemesi American Joint Committee on Cancer 6. baskıya göre yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 36 hastanın 32'si erkek (% 88,9), 4'ü kadın (% 11,1)'dir. Yaş ortalaması ise 57,5 (35-77) olarak saptanmıştır. Olgularımızın ortalama takip süresi 13,5 aydır. Hastaların tedavi öncesi Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile ölçülen maksimum standart tutulum değerlerinin ortalaması 11 (3,5-23)'dir. Maksimum standart tutulum değeri 11'den büyük hastaların tedavi yanıtları küçük olan hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Evrenin artışıyla standart tutulum değerinin arttığı ve standart tutulum değerinin tedavi sonunda erken evre hastalarda ($p=0,002$), ileri evre hastalara kıyasla çok daha fazla gerilediği saptanmıştır ($p<0,001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada tedavi öncesi maksimum standart tutulum değeri yüksek hastaların tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu ayrıca tedavi öncesi standart tutulum değerleri ve standart tutulum fark değerleri ile tedavi yanıtı arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanserleri, Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi, standart tutulum değeri, tedavi cevabı.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to assessment of therapy response to radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in patients with head and neck carcinoma using with Positron Emission Tomography/Computer Tomography.

MATERIAL and METHODS: 36 head and neck cancer patients who were treated in our clinic between April 2009 and April 2011 were prospectively included this study. All patients were scanned with Positron Emission Tomography/Computer Tomography imaging before and after treatment and therapy response was evaluated by using standard uptake value max. Positron Emission Tomography/Computer Tomography results and biopsy that was taken from primary tumor as histopatologic assessing used for patients staging. This staging is based on American Joint Committee on Cancer 6.th edition.

RESULTS: Patients who were accepted this study were 32 male (88,9 %) and 4 female (11,1 %). The mean age of the patients was 57,5 (35-77) years. Mean follow up time was 13,5 months. Pretreatment mean of standard uptake value max was 11. High standard uptake values max (>11) predicted significantly worse treatment response as compared with low standard uptake value max (<11). Standard uptake value max was increased as the stage increased. At the end of the treatment standard uptake value max in early stage patients (0,002) was much more regressed than advanced stage patients ($<0,001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study demonstrated that the patients with pretreatment high standard uptake value max had poorer treatment response. This study showed that pretreatment and the difference standard uptake values max are strong related with therapy response.

Keywords: Head and neck cancer, Positron Emission Tomography/Computer Tomography, standard uptake value, therapy response.

GİRİŞ

Baş ve boyun kanseri dünya çapında sekizinci en sık görülen kanser olup, yaklaşık 500.000 yeni vaka tanı almaktadır (1). Erken teşhis ve doğru evreleme, tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahip olup prognozu ciddi bir şekilde etkilemektedir. Baş boyun kanserli hastaların yaklaşık %60'ı metastatik olmayan lokal ileri hastalık ile başvurmaktadır. Lokal ileri veya unrezektabl hastalıkta radyoterapi veya kemoradyoterapi önemli rol oynar (2). Primer tedaviden sonra lokal ileri baş boyun kanserli hastaların %50'den fazlası lokal bölgesel rekürrens ya da uzak metastaz yaparlar (3,4), tedavi sonrası dikkatli takip önemlidir (5). Tümörün belirlenmesi, evrelemesi, tedavi sonrası yeniden evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki yararlılıkları nedeniyle onkolojik görüntülemeler baş boyun bölgesi kanserlerinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle baş boyun kanserli hastaların takibinde, tedavi sonrası rezidüel ve nüks hastalığın tanısı oldukça zordur. Görüntülemenin önemli bir rol oynadığı doğru evreleme, prognozu saptamada ve uygun bir tedavi stratejisi belirlemede kritiktir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans primer tümörün uzanımını değerlendirmede kullanılmaktadır. Oysa Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tanı anında evrelemede lokal, bölgesel hastalığı, uzak metastazı belirlemede; tedavi cevabını değerlendirmede; takipte klinik semptomlarla şüphelenildiğinde rekürrensi ve metastazı belirlemede merkezi bir rol oynar (6).

Bu çalışmada amacımız baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi ve

kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabının PET/BT ile değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Nisan 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında tedavi edilmiş baş boyun kanserli hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET/BT ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden 2/3 karar numarası ile 01.10.2009 tarihinde etik kurul izni alınmıştır.

Larinks, oral kavite ve tükürük bezi kanserli küratif tedavi amaçlanan 36 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların hiç birinde tanı anında uzak metastaz yoktur. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez PET/BT görüntüleme ile elde edilen maksimum standart tutulum değerleri (SUVmax) incelenerek tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Bunların dışında hastaların yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, başlangıç evresi, kemoterapi alıp almadığı, operasyon geçirip geçirmediği, metastazının olup olmadığı, radyoterapi dozu, performans durumları kaydedilmiştir. Hastalık evrelemesi yapılırken primer tümörden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ve PET/BT esas alınmıştır. Tümörlerin evrelemesi *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 6. baskıya göre yapılmıştır.

Çalışmaya kabul edilen hastaların PET/BT görüntülemeleri hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda "Siemens, Biograph 6" marka tarayıcı ile elde edildi. Tüm hastaların yaklaşık 6 saatlik açlık sonrası kan şekerleri 60-150 ng/dl arasında olanlara, 12-14 mCi

Flor-18 Fluoro deoksi Glukoz (FDG) intravenöz enjeksiyonundan 1-1,5 saat sonra supin pozisyonda kollar yukarda kafadan femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde kesitler elde edildi. Görüntüler tüm vücut projeksiyonu ile koronal, transaxial ve sagittal planlarda kesitler alınarak değerlendirildi.

Tüm hastaların radyoterapisi 3 boyutlu konformal tedavi cihazı olan, Varian DHX lineer hızlandırıcı ile 6 MV foton enerjisi kullanılarak yapılmıştır. Tedaviye başlamadan önce bilgisayarlı planlama için Siemens Somatom Emotion marka simulator ile hasta supin pozisyonda sabitleyici termoplastik maske hazırlığı yapılarak Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri elde edilmiştir. Tedavi planlamasında konvansiyonel fraksiyon ile haftada 5 fraksiyon olacak şekilde: erken evre larinks kanseri tanılı hastalarımıza primer tümör volümüne 63-66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); opere larinks karsinomlu hastalarımıza postoperatif tümör yatağına 60-66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); patolojik lenf nodu pozitifliği olan lenf nodu istasyonlarına 60 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün); elektif nodal istasyonlara 46-54 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi yapıldı. Oral kavite tümör tanılı hastalarımıza primer tümör volümü ve tutulu lenf nodu alanlarına 60-66 Gy(1,8-2 Gy/fx/gün) definitif radyoterapi planı yapıldı. Opere oral kavite tümör tanılı hastalarımıza postoperatif tümör yatağı ve ekstrakapsüler uzanımı olan lenf nodu istasyonlarına 66 Gy, (1,8-2 Gy/fx/gün) postoperatif yatak, preoperatif ipsilateral veya kontralateral lenfadenopati ve yüksek riskli subklinik hastalık bölgesine 60 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) ve tutulu olmayan boyunda ipsilateral ve/veya kontralateral nodal seviyelerle birlikte düşük riskli subklinik alana 46-54 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi yapıldı. Tükruk bezi tümörlü opere hastalarımıza postoperatif tümör yatağına 60 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) ve klink patoloik lenf nodu istasyonlarına ve elektif ipsilateral lenf

nodu istasyonlarına 46-50 Gy (1,8-2 Gy/fx/gün) radyoterapi doz reçetelemesi ile plan yapıldı. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarımıza haftalık sisplatin (40 mg/m²) rejimi uygulandı. Hastalar tedavi sonrası 3'er aylık aralıklarla izlenmişlerdir. Tedaviden sonraki ilk kontrol ortalama 3 ay sonunda yapılmış olup ilk kontrolde PET/BT çekirtilmiştir. Olguların tedavi yanıtı: primer tümör alanında veya başka bir alanda hesaplanmış olup, FDG tutulumunun olmaması tam yanıt; primer tümör alanında FDG tutulumunun % 50 ve daha fazla azalması parsiyel yanıt; FDG tutulumunda artış veya başka bir bölgede tutulum olması ise progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 36 hastanın 32'si erkek (% 88,9), 4'ü kadın (% 11,1)'dir. Hastalar çalışmaya alındıkları sırada yaşları 35 ile 77 (ortalama 57,5) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar 3'er aylık aralıklarla izlenmiş olup; ortalama takip süresi 13,5 aydır. Tüm hastaların özellikleri tablo 1'de sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8 (% 22,2)'i sadece radyoterapi, 13 (% 36,2)'ü eş zamanlı

kemoradyoterapi, 8 (% 22.2)'i cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi, 7 (% 19.4)'si cerrahi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmiştir. Hastalarımızın tedavi yanıtları, radyoterapi bitiminden 3 ay sonra yapılan PET/BT görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirildi. 23 hastada tam cevap, 5 hastada lokal nüks, 6 hastada hem lokal nüks hem uzak metastaz, 2 hastada ise sadece uzak metastaz saptanmıştır.

Uzak metastaz saptanan tüm hastalarımızda metastaz bölgesi akciğerdir. Hastaların primer tümör bölgelerine göre tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Primer larinks olan hastaların 18 (%69,2)'i tam yanıt, 2 (% 7,6)'si parsiyel yanıt, 6 (%23,1)'si progresif hastalık olarak saptanmıştır. Oral kavite yerleşimli tümörlerin 3 (%37,5)'ü tam yanıt, 2 (% 25)'si parsiyel yanıt, 3 (% 37.5)'ü progresif hastalık olarak saptanmıştır. Tükürük bezi tümörlü 2 hasta ise tam yanıt vermiştir. İstatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p=0,387).

Takiplerde 8 hastamız kaybedilmiştir. Hastaların tedavi öncesi PET/BT ile ölçülen SUVmax değerlerinin en düşüğü 3,5. en yükseği 23, ortalaması 11 olarak bulunmuştur. Hastaların tedaviden sonraki 3. Ayda çekilen PET/BT'de ölçülen SUVmax değerlerinin en düşüğü 0 en yükseği 32, ortalaması 6 olarak bulunmuştur. Grafiği şekil 1'de gösterilmektedir.

Hastaların evrelerine göre tedavi cevabı değerlendirildiğinde; erken evre hastaların tamamında tam cevap; ileri evre hastaların ise 12 (% 45,8)'i tam cevap, 4 (% 16,7)'ü parsiyel cevap, 9 (% 37,5)'u progresif hastalık olarak bulunmuştur.

Tedavi sonrası SUVmax ve tedavi öncesi ile sonrası farkı hesaplanarak elde edilen fark SUVmax' a göre tedavi yanıtları incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre tedavi sonrası SUVmax ortalaması tam yanıt veren hastaların 0.85 ± 2 ; parsiyel yanıt verenlerin 5.75 ± 4.27 ; progrese olan hastaların 10.53 ± 9.5 bulunmuştur (p<0.001). Fark SUV max

ortalaması tam yanıt verenlerin -8.84 ± 5.3 ; parsiyel yanıt verenlerin -8.97 ± 5.6 ; progrese olanların -2.2 ± 9 bulunmuştur (p=0.067). Hastaların tedavi öncesi SUVmax ile tedavi sonrası SUVmax değerlerinin farkı alınarak hesaplanan fark SUVmax'ın tedaviye verdikleri yanıtla ilişkisi aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (şekil 2).

Hastaların tedavi öncesi PET/BT ile elde edilen SUVmax değerleri ortalama değerden yüksek ve düşük olanlar şeklinde gruplanarak, tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 36 hastanın tedavi öncesi SUVmax değerlerinin ortalaması 11 olarak bulunmuştur. Hastaların %63,9'unda bu değer 11'in altında, %36,1'inde 11'in üstünde saptanmıştır. SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri saptanmıştır (p=0,154).

Hastalarımızın evresi ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki incelenmiş olup evrenin artışı ile SUVmax ortalama değerlerinin de arttığı saptanmıştır. Hastaların evre gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve bu iki değer arasındaki değişikliğin yüzdesi incelendiğinde her iki grupta da tedavinin etkin olduğu görülmüştür. Ortalama SUVmax değeri tedavi sonunda erken evre hastalarda ilk değer $\% 3.3$ 'üne (p=0,002), ileri evre hastalarda ise $\% 47.8$ 'ine (p<0,001) gerilediği görülmüştür. Tedavi sonrasında SUVmax değerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Baş boyun kanserli hastalarda prognostik faktörlerin doğru belirlenmesi hastaların etkin bireysel tedavilerinde yardımcı olacaktır. Bu nedenle araştırmalar yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada PET/BT'de elde edilen standart tutulum değeri (SUV) değerinin prognoz üzerine etkisi hala

belirsizlikler gösterse de iki metaanalizde baş boyun kanserlerinde prognoz üzerine SUV değerinin etkisi gösterilmiştir. Bunlardan ilki; primer bölgede tedavi öncesi ölçülen SUV'un prognostik değeri incelendiğinde yüksek SUVmax değerlerinin kötü genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolle anlamlı ilişkili bulunmuştur (7). İkincisinde araştırmacılar primer tümördeki artmış SUV değerlerinin kötü bir prognostik faktör olduğu ve lokal kontrolü, hastalıksız sağkalımı, genel sağkalımı tahmin etmede potansiyel bir değere sahip olduğu sonucuna varmışlar (8). Bizim çalışmamızda da takip süresi kısa olsa da baş boyun kanserlerinde FDG-PET/BT SUVmax'ın bağımsız, noninvaziv prognostik bir araç olduğu öngörülebilir. Tedavi öncesi SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri görülmüştür. Hastaların %63,9'unda bu değer 11'in altında, %36,1'inde 11'in üstünde saptanmıştır. SUVmax ortalama değeri 11'den düşük olan hastaların tedaviye tam yanıt verdikleri saptanmıştır ($p=0,154$).

Bir başka çalışmada da primer tümöre ait SUV max değeri aynı çalışma için belirlenen medyan değer altındaki hastalarda daha iyi lokal bölgesel kontrol ve progresyonsuz sağkalım elde edildiği görülmüş. SUV temelli ölçümlerin kısıtlamaları ve küçük örnekler olsa da PET/BT'nin evrelemeyi tamamlayıcı bir değerinin olduğu açıktır (9).

Radyoterapi ile tedaviden sonra, PET/BT iyi yanıt verenleri tanımlamak ve boyun diseksiyonundan kaçınmak için kullanılabilir. Tedavi sonrası PET/BT yapılan Baş-boyun kanserli hastaların değerlendirildiği çalışmaların gözden geçirildiği bir derlemede; tedavi sonrası yüksek SUV max değeri olan

hastaların kötü sonuçlarla korele olduğu görülmüş.(10). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tedavi sonrası SUVmax ortalaması progrese olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Tam yanıt veren hastaların 0.85 ± 2 ; parsiyel yanıt verenlerin 5.75 ± 4.27 ; progrese olan hastaların $10,53 \pm 9,5$ bulunmuştur ($p<0.001$).

Tedavi öncesi ve tedaviden 8 hafta sonra PET/BT yapılan 98 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada yazarlar PET/BT'de tedavi sonrası SUV max ≤ 6 ng/ml olan ve tedavi öncesi ve sonrası arasındaki SUV max % değişikliklerinin hastalıksız sağkalım için belirleyici olarak bulmuşlardır (11). Bizim hastalarımızda ise evre gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve bu iki değer arasındaki değişikliğin yüzdesi incelendiğinde; ortalama SUVmax değeri tedavi sonunda erken evre hastalarda ilk değerine % 3,3'üne ($p=0,002$), ileri evre hastalarda ise % 47,8'ine ($p<0,001$) gerilediği görülmüştür.

Çalışmamızın, vaka sayısının az olması, heterojen gruplar içeriyor olması ve kısa süreli takip gibi limitasyonları bulunmaktadır.

SONUÇ

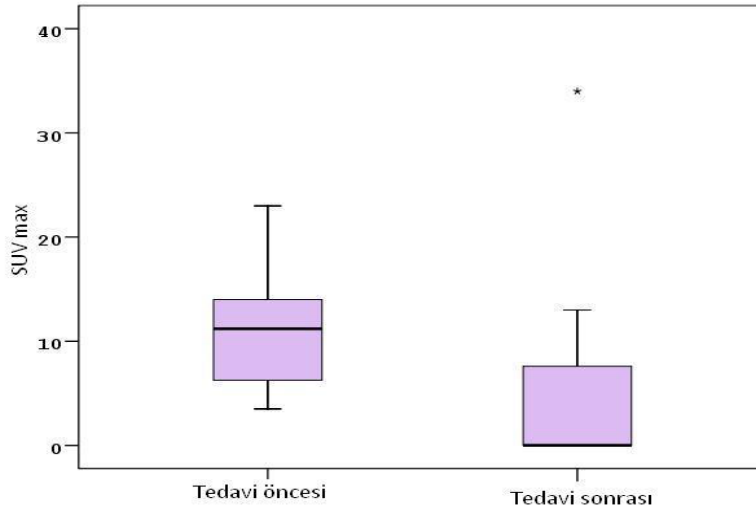
Yayınlanmış pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da tedavi öncesi SUVmax medyan değeri yüksek olan hastaların tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu ve tedavi öncesi ve sonrası saptanan SUVmax değerleri arasındaki yüzde değişimlerin tedavi yanıtı için belirleyici olabileceği gösterilmiştir.

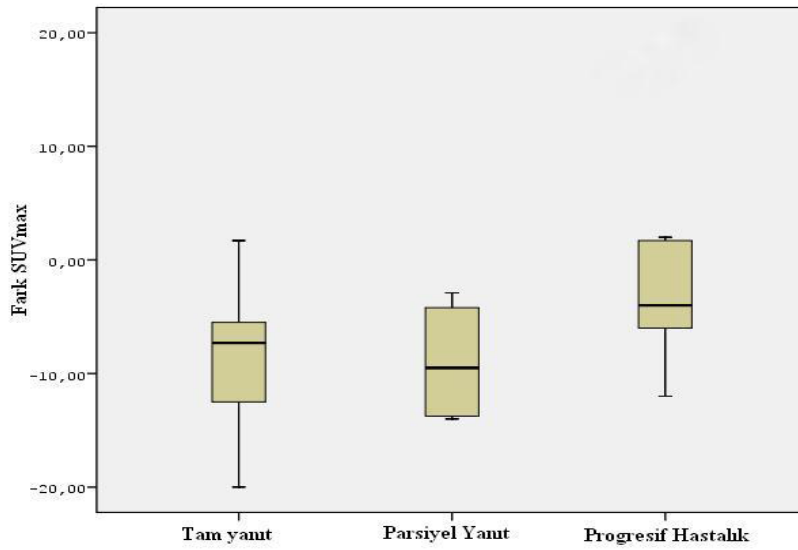
Tablo 1. Hasta Özellikleri

	Sayı (%)
Toplam hasta sayısı	36
Cinsiyet	
Kadın	4(11,1)
Erkek	32(88,9)
Yaş ortalaması	57,5
Tanı	
Larinks	26(72,2)
Ağız boşluğu	8(22,3)
Tükrük bezi	2(5,6)
Histopatoloji	
Epidermoid	31(86,1)
Bazal hücreli	2(5,6)
Mukoepidermoid	2(5,6)
Asinik hücreli	1(2,8)
Evre	
I	6(17)
II	5(14)
III	11(30)
IV	14(39)
Biyopsi yapılan	21(58,3)
Opere edilen	15(41,7)
KT	
Alan	20(55,6)
Almayan	16(44,4)
Performans durumu	
≥80	26(72,2)
<80	10(27,8)

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri ve % değişim değerlerinin evre ile ilişkisi

	Tedavi öncesi SUVmax Ort±sd Med (min-max)	Tedavi sonrası SUVmax Ort±sd Med (min-max)	% değişim Ort±sd Med (min-max)	p
Erken evre	9.1 ± 4,83 7,9 (3,5-20)	0,33 ± 1,15 0(0-4)	3,3 ± 11,6 0(0-40)	0,002
İleri evre	12 ± 4,93 12,25(3,6-23)	5,56 ± 7,38 4,5 (0-34)	47,8 ± 56,6 39,3 (0-212)	<0,001

**Şekil 1.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerleri grafikte gösterilmiştir. * ile belirtilen değer 32'dir.



Şekil 2. SUVmax farkı ile tedavi yanıt ilişkisi

REFERANSLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, and Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: pp. 87-108
2. Kim S, Oh S, Kim JS et al. Prognostic value of FDG PET/CT during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol J*. 2018;36(2):95-102.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
4. Tobias JS, Monson K, Gupta N et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK head and neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):66-74.
5. Kim SA, Roh JL, Kim JS et al. ¹⁸F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. *European Journal of Cancer*. 2017(17):62-70.
6. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical practice in PET/CT for the management of head and neck squamous cell cancer. *AJR*. 2017;209:289-303.
7. Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. F-FDG PET or PET/CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(7):1085-93.
8. Zhang B, Li X, Lu X. Standardized uptake value is of prognostic value for outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2010;130:756-62.
9. Shwartz DL, Harris J, Yao M et al. Metabolic tumor volume as a prognostic imaging-based biomarker for head and neck cancer-pilot results from RTOG 0522. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 March 15;91(4):721-729.
10. Castelli J, Bari BD, Depeursinge A et al. Overview of the predictive value of quantitative 18-FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 201;108:40-51.
11. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA et al. Prospective imaging assessment of mortality risk after head and neck radiotherapy. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010;78(3):667-674.

Is subgroup analysis of intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer important in predicting recurrence?

Orta riskli kas invaze olmayan mesane kanserinde, alt grup analizi rekürrens gelişimini öngörmeye önemli midir?

İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.06078

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Oldukça heterojen bir grup sayılan orta riskli kas invaze olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK), tümör büyüklüğü, sayısı ve önceki rekürrens durumu açısından alt gruplar oluşturularak, hangi etkenin rekürrensi öngörmeye daha önemli olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2009-Aralık 2015 arasında, orta riskli KİOMK tanısıyla tedavi ve takip edilen 99 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Primer, tek sayıda, Ta evre, düşük dereceli, 3 cm'den büyük (>3 cm) olan tümörler Grup I; Primer, Ta evre, düşük dereceli, 3 cm'den küçük (<3 cm), multipl sayıda olan tümörler Grup II; daha önce düşük risk grubunda olan ve takiplerinde tek sayıda, <3 cm, düşük dereceli tümör rekürrensi olanlar Grup III olarak sınıflandırıldı. Üç grup klinik, patolojik bulgular ve takipte rekürrens gelişimi açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 65.73±12.21 olup, ortalama 48 (15-84) aylık takipte toplamda 41 (%41.4) hastada rekürrens görülmüştür. Grup III'te gözlenen rekürrens oranı (%58.8), Grup I (%29.6) ve Grup II'den (%34.2) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.039). Grup III'teki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi (36.1 ay), Grup I (54.8 ay) ve Grup II'deki hastalardan (61.2 ay) anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla p=0.01 ve p=0.003). Tek değişkenli analizde önceki rekürrens varlığı, tümör boyutu, sayısı ve CUETO skoru rekürrensi öngören bağımsız prediktif faktörler olarak belirtilirken; çok değişkenli analizde sadece önceki rekürrens varlığının daha önemli olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Orta riskli KİOMK olgularının alt gruplara ayrılarak daha benzer özellikte olanların sınıflandırılması, tümör tedavisi ve takibini belirlemede yol gösterici olabilmektedir. Önceden rekürrens öyküsü olan orta riskli hastalarda, yeni tümör rekürrenslerinin daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CUETO skoru, EORTC skoru, kas invaze olmayan mesane kanseri, orta risk, rekürrens

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to create subgroups in terms of tumor size, number and previous recurrence status in intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and evaluate the predictive roles of these parameters in determining recurrence.

MATERIAL and METHODS: 99 patients who were treated and followed up between January 2009 and December 2015 with the diagnosis of intermediate-risk NMIBC were retrospectively analyzed. Group I consisted of primary, single, Ta grade, low grade, larger than 3 cm (> 3 cm) tumors; Group II consisted of primary, Ta grade, low grade, smaller than 3 cm (<3 cm), multiple tumors and Group III consisted of recurrence of previous low-risk tumors. Three groups were compared in terms of clinical, pathological findings and recurrence in follow-up.

RESULTS: Mean age of patients was 65.73±12.21. Among them, 41 (41.4%) patients had recurrence in median 48 (15-84) monthly follow-up. Recurrence rate in Group III (58.8%) was significantly higher than Group I (29.6%) and Group II (34.2%) (p = 0.039). The predicted recurrence-free survival (36.1 months) in Group III was significantly lower than Group I (54.8 months) and Group II (61.2 months) (p=0.01 and p=0.003, respectively). In univariate analysis, the presence of previous recurrence, tumor size, number and CUETO score

were reported as independent predictive factors for recurrence. In multivariate analysis, only the presence of previous recurrence was found to be significant.

DISCUSSION and CONCLUSION: The subgroup analysis of intermediate-risk NMIBC may be helpful in determining tumor treatment and follow-up protocols. We state that new tumor recurrences may be higher in intermediate-risk NMIBC with previous recurrence history.

Keywords: CUETO score, EORTC score, intermediate risk, non-muscle invasive bladder cancer, recurrence

GİRİŞ

Mesane tümörleri dünya genelinde erkeklerde yedinci, kadınlarda ondördüncü sıklıkta görülmektedir (1). Mesane tümörlerinin tanı anında yaklaşık %75'i mesane mukozasına (Ta, karsinoma in situ) veya submukozasına (T1) sınırlıdır. Tümör karakteristikleri ve prognoz açısından oldukça heterojen olan bu tümörler, kas invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK) başlığı altında sınıflandırılmıştır (2).

KİOMK' nin düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılması, hastalık prognozunu öngörmek ve uygun adjuvan tedaviyi planlama açısından önemlidir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan sınıflama sistemi, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)' nin belirlediği gruplamadır (3). Buna göre, primer, tek, 3 cm'den küçük (<3 cm), Ta evre, düşük dereceli ve karsinoma in situ'nun eşlik etmediği tümörler düşük riskli grubu oluşturur. Yüksek riskli grupta ise, T1 evre, yüksek dereceli, karsinoma in situ'nun eşlik ettiği tümörler yer alır. Ayrıca çok sayıda, 3 cm' den büyük (>3 cm), tekrarlayan, Ta evre, düşük dereceli tümör özelliklerinin hepsini taşıyan olgular da bu gruba dahil edilmiştir.

Düşük ve yüksek risk gruplarına dahil edilemeyen özellikteki tümörler ise orta riskli grupta yer almaktadır. Bu nedenle orta risk grubunda yer alan tümörler daha heterojendir ve patolojik özelliklerinin, diğer iki grup kadar iyi tanımlanmadığı düşünülmektedir (4). Dahası başlangıçta yüksek riskli tümör saptanan hastalarda, adjuvan tedaviler sonrası izlemde düşük dereceli bir tümör nüksü saptandığında, hangi gruba dahil edilip tedavisinin düzenlenmesi gerektiği de netlik

kazanamamıştır. Bu arada kalınan hastaların da çoğu kez orta riskli kabul edildiği görülmektedir (5,6). Orta risk grubundaki tümörlerde adjuvan tedavi stratejileri de diğer iki risk grubu kadar netlik kazanamamıştır.

Çalışmamızda tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve önceki rekürrens durumuna göre orta riskli tümörleri kendi içerisinde üç alt gruba ayırarak, prognoz açısından bu heterojen grupta daha doğru bir değerlendirme yapabilmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde Ocak 2009 - Aralık 2015 tarihleri arasında, mesane tümörü nedeniyle transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan, patolojik tanısı KİOMK gelen, verilerine tam olarak ulaşılabilen 275 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalar EORTC sınıflamasına göre risk gruplarına ayrıldı. Hastaların 117'sinin düşük, 99'unun orta, 59'unun yüksek risk grubunda olduğu belirlendi. Orta risk grubundaki 99 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız, insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürlerde olduğu gibi, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki beyanına ve daha sonraki değişikliklere, etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi, tümör sayısı, büyüklüğü, önceki rekürrens varlığı, patolojik tümör evresi, derecesi, TUR-MT sonrası uygulanan adjuvan tedavi tipi, takip süresi, takipte nüks gelişme durumu kaydedildi. Çalışmaya alınan 99 hasta üç gruba ayrıldı. Primer, tek sayıda, Ta evre, düşük dereceli, >3 cm olan tümörler **Grup I**; Primer, Ta evre, düşük dereceli, <3 cm,

multipl sayıda olan tümörler **Grup II**; daha önce düşük risk grubunda olan ve takiplerinde tek sayıda, <3 cm, düşük dereceli tümör **rekürrensi** olanlar **Grup III** olarak adlandırıldı.

Tüm hastalar için tümör sayısı, büyüklüğü, önceki rekürrens varlığı, patolojik tümör evresi ve derecesine ait veriler kullanılarak, EORTC tümör modeline göre rekürrens skoru hesaplandı (7). Benzer şekilde, Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) skoru hastaların cinsiyet, yaş, önceki rekürrens varlığı, tümör sayısı ve derecesi ile ilgili verileri kullanılarak hesaplandı (8). Üç grup onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normalite durumu değerlendirildikten sonra, üç grup arasındaki farklılıkları karşılaştırırken, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi; sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar yapılırken Tukey testi uygulandı. Rekürrenssiz sağkalım analizi için Kaplan-Meier, buna etki eden 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 99 hastanın ortalama yaşı 65.73 ± 12.21 olup, hastaların 88 (% 88.9)' i erkek, 11 (% 11.1)' i kadındı. Ortanca 48 (15-84) aylık takip süresi boyunca 41 (% 41.4) hastada rekürrens gerçekleşmiştir. Hastalara ait demografik, klinik veriler ve onkolojik sonuçlar Tablo 1' de gösterilmiştir. Rekürrens olasılığını değerlendirmek için kullanılan iki nomogram olan EORTC ve CUETO skorları

incelendiğinde; EORTC skoru Grup II'de Grup III'e göre anlamlı olarak daha yüksek (3.47 ± 1.10 vs. 2.53 ± 0.89 , $p < 0.001$) saptanırken, Grup I'de diğer iki gruba göre anlamlı farklılık bulunmadı. CUETO skoru açısından, üç grup arasında anlamlı fark gözlenirken ($p < 0.001$), en yüksek değer Grup III'te (5.38 ± 1.30) gözlemlendi. EORTC nomogramından farklı olarak, CUETO nomogramına dahil edilen yaş ($p = 0.965$) ve cinsiyet ($p = 0.753$) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Üç grup karşılaştırıldığında; Grup III'te görülen rekürrens oranı (% 58.8), Grup I (%29.6) ve Grup II'de (%34.2) görülen oranlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.039$). (Tablo 1). Grup III'teki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi (36.1 ay), Grup I (54.8 ay) ve Grup II'deki hastalardan (61.2 ay) anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla $p = 0.01$ ve $p = 0.003$). Grup I ve Grup II' deki hastaların öngörülen rekürrenssiz sağkalım süresi arasında ise, anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p = 0.859$) (Şekil 1).

Tek değişkenli analizde önceki rekürrens varlığı, tümör boyutunun >3 cm olması, multipl sayıda tümör olması ve CUETO skoru rekürrensi öngören bağımsız prediktif faktörler olarak gözlenirken; çok değişkenli analizde sadece önceki rekürrens varlığı anlamlı değişken olarak saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

KİOMK oldukça farklı patolojik ve prognostik özellikteki tümörlerin toplandığı bir gruptur. Bu farklı özellikteki hastalar arasında, kısa ve uzun dönem izlemde oluşabilecek rekürrens ve progresyon riskini ayrı ayrı belirleyebilmek amacıyla, EORTC ve Genito-Urinary Cancer Group (GUCCG) tarafından en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametre belirlenerek bir skorlama sistemi ve risk tablosu oluşturulmuştur (7). Bu sınıflamada tümör

boyutu, sayısı ve önceki rekürrens varlığı, izlemde rekürrensi belirleyecek en önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Ancak bu nomogram oluşturulurken çalışmaya dahil edilen hiçbir hastaya, sekonder TUR-MT veya idame BCG tedavisi uygulanmamıştır. Bu nedenle, yüksek riskli olup da idame BCG tedavisi almış hastalara, bu nomogramlara göre değerlendirme yapıldığında, rekürrens ve progresyon riski olduğundan daha yüksek çıkabileceğinden yanılığa yol açabilir. Bu çelişkili durumu düzeltebilmek amacıyla geliştirilen CUETO nomogramına, BCG ile tedavi edilmiş hastalar dahil edilmiş, ayrıca yaş ve cinsiyet parametreleri de eklenmiştir (8).

EORTC skorlama sistemi, rekürrens ve progresyon riskine göre hastaları başarılı şekilde sınıflandırsa da, daha önce BCG tedavisi almış hastalarda öngörü değeri azaldığından, riskleri olduğundan daha yüksek tahmin etmektedir (9). Bu nedenle, daha önce BCG tedavisi almış hastalarda CUETO nomogramının kullanılması önerilmektedir (10). Bu nomogramlar düşük ve yüksek risk grupları için ayırt edici olsa da, tanımlaması halen çok kesinlik kazanamamış olan orta risk grubu hastalar için tedavi ve takip sürecine yol gösterecek yeni bir alt sınıflandırmaya duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, daha önce BCG uygulanmamış orta risk hastalarda, rekürrens gelişimini öngörmede CUETO skoru EORTC skorundan daha başarılı bulundu.

Orta risk grubuna dahil edilen hastalarda, TUR-MT sonrası sadece izlem seçilebildiği gibi, adjuvan tedavi olarak 1 yıla kadar intravezikal kemoterapi veya BCG da uygulanabilmektedir. Hatta adjuvan intravezikal tedavide yalnız indüksiyon dozunu uygulamanın yeterli olup olmayacağı, idame dozuna geçilmesinin gerekli olup olmadığı konusunda da tartışmalar sürmektedir (5,6). Bu durum bize, orta risk grubundaki hastaların da alt gruplara ayrılıp değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatüre baktığımızda, orta riskli tümörleri inceleyen

çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve önceki rekürrens varlığı açısından orta riskli tümörleri kendi içerisinde üç alt gruba ayırarak, prognoz açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Orta riskli tümörleri inceleyen en güncel çalışmalardan birinde, Matsumoto ve ark. (11) hastaları primer, multipl, düşük dereceli tümörler; düşük dereceli tümör sonrası gelişen düşük dereceli nüksler; yüksek dereceli tümör sonrası gelişen düşük dereceli nüksler şeklinde üçe ayırdılar. Gruplar arasında progresyon açısından farklılık gözlenmezken, yüksek dereceli tümör sonrası nükslerde rekürrenssiz sağkalımın daha az olduğu bildirildi. Adjuvan uygulamada intravezikal kemoterapi veya BCG' nin tümör rekürrensini önleme açısından benzer etkinlikte olduğu gözlemlendi. Biz ise çalışmamızda, Ta evre, düşük dereceli, orta risk grubundaki olguları tümör büyüklüğü (>3 cm), sayısı ve daha önce düşük risk grubunda olup izlemde rekürrens gelişmesi açısından üç alt gruba ayırdık. Nüks oranını daha önceden rekürrens gelişenlerde daha fazla saptarken, nükse kadar geçen süreyi tümör boyutu >3 cm olan alt grupta daha kısa olarak gözledik. İntravezikal kemoterapi veya BCG' nin tümör rekürrensini önleme açısından benzer etkinlikte olduğunu gözlerken, çalışmamıza dahil edilen hastalardan rekürrens öyküsü olan grupta daha fazla oranda BCG tercih edildiğini tespit ettik.

Matsumoto ve ark. (11) orta riskli olgularda nüks ve progresyon gelişim riskini, multipl tümör varlığında ve düşük dereceli tümör rekürrensi geçmişi olanlarda benzer saptadı. Biz ise, düşük dereceli rekürrens öyküsü olan grupta (% 58.8) multipl tümörü olanlara (% 34.2) göre daha fazla yeni nüks geliştiğini gözledik.

Yüksek dereceli tümörlerde izlemde gelişen düşük dereceli nükslerin orta risk grubuna dahil edilmesi konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır (12). Çünkü bu olgularda gözlenen nüks oranı, önceden düşük

dereceli tümör öyküsü olan hastalarda görülen nükslerden daha fazladır. Hatta bu olgularda tümör progresyonunun daha fazla yaşandığı bilindiğinden, adjuvan tedavide BCG uygulanması daha fazla önerilmektedir (13). Bu nedenle tartışmalı olan bu grubu çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamıza dahil edilen her hastaya endikasyon dahilinde reTUR-MT yapılmış olup, adjuvan tedavi uygulamalarının kılavuzlarda önerildiği şekilde ürolog tercihinin göre yapıldığını görmekteyiz (13). Belirtilen durumlar, literatürde bu konuda bildirilmiş en kapsamlı yayın olan Matsumoto ve ark. (11)'nin çalışmasına göre mevcut çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı, düşük hasta sayısı içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, izlem

sonuçlarının tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir.

Sonuç olarak, orta riskli KİOMK olgularının kendi içinde alt gruplara ayrılmasının, hasta takip ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde hasta bazlı bireyselleştirilmiş yaklaşıma imkan vereceği açıkça anlaşılmaktadır. Önceden rekürrens öyküsü olanlarda, yeni nüks gelişimi açısından riskin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu riski öngörmeye CUETO skorunun EORTC skoruna göre prediktif gücü daha fazla bulunmuştur. Çok merkezli, geniş hasta sayılı, prospektif, randomize, daha uzun takip süreli çalışmalarla, bulgularımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları

Parametreler	Grup I (n:27)	Grup II (n:38)	Grup III (n:34)	Toplam (n:99)	p değeri
Yaş (ortalama±standart sapma)	66.26 ± 9.84	65.58 ± 11.26	65.47 ± 14.97	65.73±12.21	† 0.965
Cinsiyet (n,%) erkek kadın	23 (85.2) 4 (14.8)	34 (89.5) 4 (10.5)	31 (91.2) 3 (8.8)	88 (88.9) 11 (11.1)	‡ 0.753
VKI (kg/m ²) (median, 25.-75. persentil)	26.4 (23.6- 27.8) ^a	24.1 (22.6-24.9) ^b	24.3 (23.1-27.5) ^{ab}	24.4 (23.5-27.1)	§ 0.013 *
Adjuvan tedavi (n,%) Yok Mitomisin C BCG	4 (14.8) 17 (63.0) 6 (22.2)	5 (13.2) 31 (81.6) 2 (5.3)	0 (0.0) 5 (14.7) 29 (85.3)	9 (9.1) 53 (53.5) 37 (37.4)	‡ <0.001 *
Takip süreleri (ay) median (min-max)	52 (24-76)	50 (15-84)	42 (24-78)	48 (15-84)	§ 0.878
EORTC skoru (ortalama±standart sapma)	3.00 ± 0.00 ^{ab}	3.47 ± 1.10 ^a	2.53 ± 0.89 ^b	3.02 ± 0.94	† <0.001 *
CUETO skoru (ortalama±standart sapma)	1.37 ± 1.14 ^a	2.61 ± 1.53 ^b	5.38 ± 1.30 ^c	3.22 ± 2.12	† <0.001 *
Rekürrens oranı (n,%)	8 (29.6)	13 (34.2)	20 (58.8)	41 (41.4)	‡ 0.039 *
Rekürrense kadar geçen süre (ay) median (min-max)	13.5 (6-24) ^a	21 (12-30) ^b	7.5 (3-15) ^c	12 (3-30)	§ <0.001 *

VKI: Vücut kitle indeksi, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer,

CUETO: Spanish Urological Club for Oncological Treatment

a, b, c: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar farklı harflerle gösterilmiştir.

Aynı harfle belirtilen gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktur.

ab: Diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı fark taşımayan grup

† Anova ‡ Ki-kare § Kruskal-Wallis

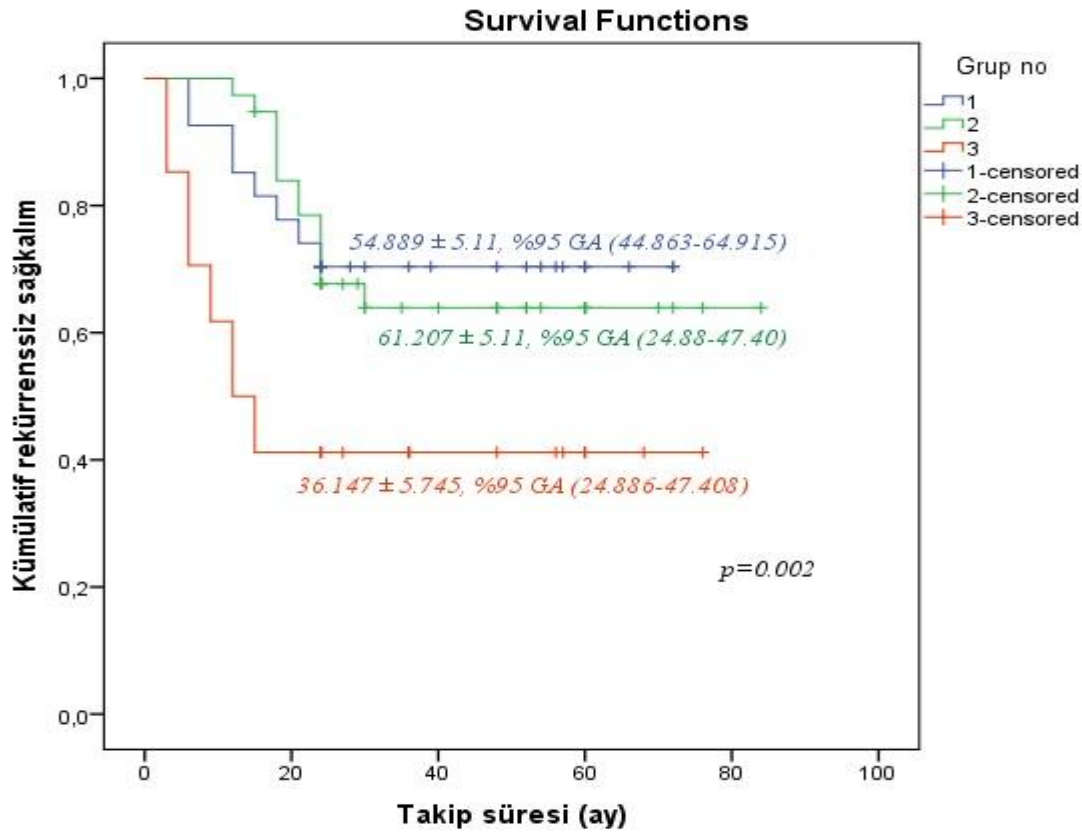
* p <0,05 (Gruplar arasında anlamlı fark var)

Tablo 2. Orta riskli KİOMK hastalarında TUR-MT ve adjuvan tedaviler sonrası takipte rekürrens gelişimini öngören faktörler

	Tek değişkenli model					Çok değişkenli model			
	HR	%95 GA		p		HR	%95 GA		p
		Alt	Üst				Alt	Üst	
Önceki rekürrens varlığı	3.395	2.115	5.449	<0.001*		3.395	2.115	5.449	<0.001*
Tümör büyüklüğü (>3 cm)	1.753	0.809	3.795	0.045*					
Tümör sayısı (multipl)	0.652	0.372	1.141	0.034*					
EORTC skoru	1.116	0.828	1.505	0.470					
CUETO skoru	1.310	1.126	1.524	<0.001*					

* p < 0.05 (Gruplar arasında anlamlı fark vardır.)

Lojistik regresyon



Şekil 1. Üç grup için öngörülen rekürrenssiz sağkalm süreleri

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
3. Kuzgunbay B, Bayazit Y. The Risk Stratifications in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: How Much Accurate are the Methods That We Use? A Multi-Directional View. *Bulletin of Urooncology* 2015;14:18-22.
4. Kamat AM, Witjes JA, Brausi M, Soloway M, Lamm D, Persad R, et al. Defining and treating the spectrum of intermediate risk nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2014;192(2):305-15.
5. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. Linthicum, Maryland: American Urological Association, 2016. Available at: <https://www.auanet.org/education/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer.cfm>.
6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2016; Available at: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables:a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466.
8. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195.
9. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.
10. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on Nonmuscle invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN:978-90-79754-65-66.
11. Matsumoto K, Kikuchi E, Yanai Y, Hayakawa N, Ito Y, Maeda T, et al. Characterizing intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Implications for the definition of intermediate risk and treatment strategy. *Urol Oncol*. 2017;35(5):208-214.
12. Simon M, Bosset PO, Rouanne M, Benhamou S, Radulescu C, Molinié V, et al. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211721.
13. Wolde SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017;119(3):371-380.

Surgical Treatment of Early Breast Cancer Under Local Anesthesia

Erken Evre Meme Kanserinin Lokal Anestezi Altında Cerrahi Tedavisi

Kemal Beksac, Bahadır Cetin

Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.02.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 31.08.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.37232

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme koruyucu cerrahinin lokal anestezi altında yapılabileceğini göstermek. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Ardışık 60 meme kanseri hastasına lokal anestezi altında meme koruyucu cerrahi uygulandı. Bütün hastalara lumpektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandı. Palpe edilemeyen lezyonlar tel ile işaretlendi. Yapılan işlem detaylı bir şekilde açıklandı.

BULGULAR: Eksizyonel biyopsi ve sentinel lenf nodu biyopsisi arası ortalama süre $27,1 \pm 3$ gündü. 24 (%40) hastada telle işaretli biyopsi gerekli oldu. 51 (%85) hastada cerrahi lokal anestezi altında tamamlandı. 9 (%15) hastada sentinel lenf nodu biyopsisi tümör-pozitif. Bu hastalara genel anestezi altında aksilla diseksiyonu yapıldı. Hiçbir hastanın lokal anesteziye intoleransı olmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Lokal anestezi altında bariz bir şekilde hasta konforu sağladı. Bu sayede hastalar gününbirlik cerrahide tedavi oldular ve genel anestezinin yan etkilerinden ve ekstra maliyetten kaçınılmış olundu. Bizim sonuçlarımız tekniğin yapılabilirliğinin güzel bir göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, meme koruyucu cerrahi, lokal anestezi, sentinel lenf nodu

ABSTRACT

INTRODUCTION: To show the viability of breast-conserving surgery under local anesthesia.

MATERIAL and METHODS: 60 consecutive breast cancer patients treated with breast-conserving surgery under local anesthesia are reported in this study. Wide excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy were performed in all patients. Wire-guided biopsy method was used in non-palpable lesions. Techniques used are described in detail.

RESULTS: Average time between excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was 27.1 ± 3 days. Wire-guided excisional biopsy was the method of choice in 24 (40%) patients. In 51 of 60 (85%) patients, surgery was completed under local anesthesia. 9 (15%) patients' sentinel lymph node biopsy result was tumour-positive. These patients required axillary dissection under general anesthesia. None of the patients showed intolerance to surgery under local anesthesia.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Surgery under local anesthesia provides significantly better patient comfort as the patients can be handled in the outpatient clinic. Local anesthesia is free of side effects and extra costs of general anesthesia are avoided. Our report is a good addition to the literature supporting the viability of the technique.

Keywords: Breast cancer, breast conserving surgery, local anesthesia, sentinel lymph node

INTRODUCTION

Surgical treatment of breast cancer has evolved rapidly from radical mastectomies of early 20th century to much more conservative approaches. Today, breast-conserving surgery is widely considered as the preferred treatment for the majority of breast cancer cases (1, 2).

Therefore, technical improvements in the management of this operation are of paramount importance. Breast-conserving surgery is commonly performed under general anesthesia and adverse effects of general anesthetics and higher costs due to unavoidable hospitalization are the major disadvantages of the method. One of the major problems regarding breast cancer surgery is the well-known

immunosuppressive effect of general anesthesia and the adverse effect of immunosuppression on cancer progression (3-5). We are presenting our retrospective series of breast cancer patients treated under local anesthesia in the hope of alleviating some of these issues.

PATIENT CHARACTERISTICS

Sixty consecutive breast cancer patients treated with local anesthesia between May 2012 and December 2017 were enrolled in the study. Patients with mastectomy and axillary dissection plan were excluded. Patients with inflammatory breast cancer (T4d), clinically N2 disease, prior axillary surgery and pregnancy were excluded as there is no indication for sentinel lymph node biopsy in these patients.

Wide excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was performed in all patients. Wire-guided biopsy was performed for non-palpable lesions. Simultaneous diagnosis and treatment was the intention so all lesions were tried to be excised with clear surgical margins. Patients who had excisional biopsy/ wide excision, waited for the pathology result. Patients with malign pathology results and clear surgical margins had sentinel lymph node biopsy on a later date. Patients whose excisional biopsy results have tumor-positive surgical borders were not included in the study. For patient comfort, re-excision and sentinel lymph node biopsy were not performed during the same session.

All excisional biopsies were performed under local anesthesia. 5-10 cc Prilocaine 2% enjectable solution was administered subcutaneously for local anesthesia. At a later date, sentinel lymph node biopsy was performed under local anesthesia with the same agent in patients diagnosed with breast cancer. Combined method of lymphoscintigraphy and 1% methyleneblue dye was used for sentinel lymph node biopsy. Methylene blue was injected to biopsy site and periareolar region intradermally. Injection site was massaged for 5 minutes and sentinel lymph node biopsy was performed under local anesthesia. Gamma probe counter was used to find the appropriate position for sentinel lymph node biopsy incision. Sentinel lymph nodes

were evaluated with frozen section. Patients with tumour-positive sentinel lymph nodes underwent axillary dissection under general anesthesia. Wong-Baker Faces Pain Rating Scale was used to evaluate post-operative pain status after 2 hours (6).

A sample case is shown in Figure 1 and 2. Figure 1 shows preoperative assessment before application of local anesthetic. Figure 2 shows the end result.

Demographic information and pathology results of the patients were also evaluated. The Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics, USA) was used for data analysis. Descriptive statistical analysis was sufficient for this study.

RESULTS

Mean age of the patients was 54.1 ± 2.41 (36-75). Excisional biopsy took 12.1 ± 2.78 (7-19) minutes and sentinel lymph node biopsy took 15.5 ± 3.73 (10-23) minutes after local anesthesia was applied. Average time between excisional biopsy and sentinel lymph node biopsy was 27.1 ± 3 days. 24 (40%) breast lesions were non-palpable and required wire-guided biopsy. Mean tumour size was 1.48 ± 0.15 cm (0.5-3) among all patients (Table 1).

45 (75%) patients were diagnosed as invasive ductal carcinoma and 6 as tubular carcinoma histopathologically. The other 9 (15%) patients had invasive lobular carcinoma, invasive micropapillary carcinoma and mixed invasive ductal carcinoma.

Six (10%) patients had triple negative disease. Patients were given adjuvant chemotherapy and hormonal therapy according to their pathology results. All patients received radiotherapy.

Sentinel lymph node biopsy results were tumour-positive in nine (15%) patients in whom axillary dissection was required and performed under general anesthesia.

After all, 51 of 60 patients' treatments were managed with local anesthesia successfully. None of the patients had intolerance to local anesthesia such as nausea or vomiting, which are commonly seen after general anesthesia. None of the patients required re-exploration due to hemorrhage. Two patients (3.3%) had surgical site infection

after operation. Both cases were successfully treated with antibiotics and did not require percutaneous intervention.

Wong-Baker Faces Pain Rating Scale was set to 0-5. Eighteen patients (30%) scored 0, which means no pain after operation. 39 patients (65%) scored 1, 3 patients (5%) scored 2. None of the patients scored above 3.

DISCUSSION

The core concept of breast cancer treatment has moved from maximum tolerable operation to minimally effective one while once radical mastectomy was the golden standard of treatment. For today breast conservation and sentinel lymph node biopsy are the standard managements and besides this, there are large scale studies which suggest the limitation of axillary dissection even in the pathologically positive axilla (7).

Breast cancer screening is performed routinely all around the globe. Routine screening allows early diagnosis of breast cancer which usually presents itself as radiologically visible masses. Fine needle biopsy and true-cut biopsy are preferred methods for diagnosis despite their costs and time consuming results. In our series we used wide excisional biopsy instead of these methods. This method allows for simultaneous diagnosis and treatment and saves time for the benefit of the patient.

Treatment of breast cancer with local anesthesia has been described before by others (8-10). Although performing surgery under local anesthesia is theoretically better because of the immunosuppressive effect of general anesthesia, there are still some reports that show survival rates and local control to be similar (11, 12).

Opioids and volatile anesthetics have been implicated with negative potential effect on tumour pathophysiology. The role of opioids in tumour promotion is largely based on their stimulating effect on angiogenesis and has been shown both in vivo and in vitro environments (13). Volatile anesthetics have been associated with immunosuppression through different mechanisms such as HIF-1 α activation (14), inhibition of TNF induced apoptosis (15) and inhibition of antiapoptotic Bcl-2 down regulation (16).

On the other hand, local anesthesia is associated with inhibition on tumour progression. This effect is mainly based on blockage of voltage-gated sodium channels in excitable cells, since a variety of malignancies show increased activity of voltage-gated sodium channels (3).

All this information calls for a need to perform oncologic operations under local anesthesia. Besides potential oncologic advantages, local anesthesia is definitely less hazardous and in skilled hands, comfortable for the patient and is associated with better recuperation period. We are reporting our case series of 60 consecutive patients who were treated with local anesthesia. Our report is a good addition to the literature supporting the viability of the technique. We sent the sentinel lymph node biopsy to frozen section. 9 patients' lymph node biopsy was tumor-positive and we performed axillary dissection. Paravertebral block is an established method of anesthesia for breast cancer and we would have preferred to use it for axillary dissection (17, 18). However, we had to perform general anesthesia due to technical problems. Local anesthesia would also provide technical advantages to patients whose sentinel lymph node won't be sent to frozen section whether because of lack of frozen section in the hospital or studies such as ACOSOG Z0011(7).

It is well established that surgery under local anesthesia is just as effective and safe as general anesthesia (9, 19). Groeltelaers et al reported 5 year follow-up results of 356 breast cancer patients treated with local anesthesia. 254 patients' sentinel lymph node biopsy was tumor-negative and only 10 patients showed recurrent disease (19). Kongdan et al reported the comparison of 37 patients treated with local anesthesia and 94 patients treated with general anesthesia, which shows local anesthesia as a reliable alternative treatment method. Aubard et al reported their 78 patient series, who were followed over a period of 20 months, which also supported the use of local anesthesia (10).

While results seem similar, it is certain that local anesthesia provides significantly better patient comfort. It is more cost effective and free of the side effects of general anesthetics. Even though there are no clear

long term benefits, local anesthesia is still preferable in this regard. Despite numerous studies suggesting the use local anesthesia, it is still underused and general anesthesia is still preferred over local anesthesia. We would like

to add our experience and series for the favor of usage of local anesthesia.

Acknowledgments

Authors declare no conflict of interest.

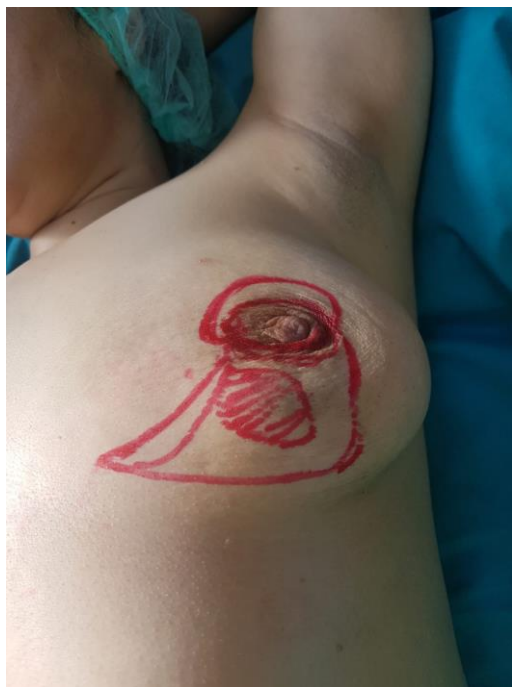


Fig 1. Patient before application of local anesthetic.



Fig 2. Skin closure and the end result.

REFERENCES

1. Margenthaler JA, Ollila DW. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy: Shared Decision-Making Strategies and Overcoming Decisional Conflicts in Your Patients. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(10):3133-7.
2. Papanikolaou JG. Oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer treatment Systematic review of the literature. *Annali italiani di chirurgia*. 2016;87:199-208.
3. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2013;5(1):1-10.
4. Bajwa SJ, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11(3):528-34.
5. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016;125(2):399-411.
6. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*. 1988;14(1):9-17.
7. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Annals of surgery*. 2016;264(3):413-20.
8. Chirappapha P, Lohsiriwat V, Kongdan Y, Lertsithichai P, Sukarayothin T, Supsamutchai C, et al. Sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in patients with breast cancer. *Gland Surg*. 2012;1(3):151-5.
9. Kongdan Y, Chirappapha P, Lertsithichai P. Effectiveness and reliability of sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer. *Breast*. 2008;17(5):528-31.

10. Aubard Y, Mollard J, Ducloux T, Monteil J, Fermeaux V, Desfougeres M, et al. Detection of the sentinel lymph node under local anaesthesia in early-stage breast cancer: feasibility study in a series of 78 unselected patients. *European journal of gynaecological oncology*. 2004;25(2):178-82.
11. Tsigonis AM, Al-Hamadani M, Linebarger JH, Vang CA, Krause FJ, Johnson JM, et al. Are Cure Rates for Breast Cancer Improved by Local and Regional Anesthesia? *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):339-47.
12. van Berlo CL, VieCuri Breast T. Sentinel node biopsy for patients with early breast cancer under local anaesthesia: time to say goodbye? *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(10):1061-2.
13. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62(15):4491-8.
14. Tavaré AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;130(6):1237-50.
15. Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, Murray F, Miyanochara A, Ali SS, et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins. *Anesthesiology*. 2011;115(3):499-508.
16. Wu GJ, Chen WF, Sung CS, Jean YH, Hung CH, Chen FA, et al. Isoflurane attenuates dynorphin-induced cytotoxicity and downregulation of Bcl-2 expression in differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(1):55-60.
17. Aufforth R, Jain J, Morreale J, Baumgarten R, Falk J, Wesen C. Paravertebral blocks in breast cancer surgery: is there a difference in postoperative pain, nausea, and vomiting? *Annals of surgical oncology*. 2012;19(2):548-52.
18. Cata JP, Chavez-MacGregor M, Valero V, Black W, Black DM, Goravanchi F, et al. The Impact of Paravertebral Block Analgesia on Breast Cancer Survival After Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(6):696-703.
19. Groetelaers RP, van Berlo CL, Nijhuis PH, Schapers RF, Gerritsen HA. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(2):159-63.

Three Case Reports with Inoperable Mesenteric Desmoid Tumors

Cerrahi Rezeksiyonun Mümkün Olmadığı Mezenterik Desmoid Tümörlü Üç Olgu

Umut Varol¹, Nagihan Akkaş², Utku Oflazoğlu¹, Tarık Salman¹, Yaşar Yıldız¹, Ahmet Alacacıoğlu¹, Halil Taşkaynatan¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Mustafa Oktay Tarhan³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, İzmir

³İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.08.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 20.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.07078

ÖZET

Desmoid tümörler yavaş büyüyen ve lokal olarak agresif fibroblastik tümörlerdir. Primer tedaviyi oluşturan cerrahi rezeksiyon sonrası bile lokal rekürrens eğilimi gösterirler. Bu tümörlerin komşu hayati organları invazyonu ciddi morbiditeye neden olabilir ve özellikle ailevi adenomatöz polipozisi olan hastalarda intraabdominal desmoidlerin ortaya çıkması ölümcül sonuçlar doğurabilir. Rezeke edilemeyen, kabul edilemez morbidite olmadan rezeksiyonun mümkün olmadığı ve yeterli lokal terapiye rağmen birçok kez lokal yineleme gösteren hastalarda sistemik tedavi endikedir. Sistemik tedavi seçenekleri sitotoksik kemoterapi, hormonal terapi, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve hedefleyici ilaçlardır. Tedavinin seçimi, klinik durumun aciliyetine bağlıdır. Bu makalemizde farklı klinik seyir gösteren mezenterik desmoid tümör tanımlı üç olgumuzu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Desmoid tümör, agresif fibromatozis, olgu sunumu

ABSTRACT

Desmoid tumors are slowly progressing and locally aggressive fibroblastic tumors. Even after primary surgical resection the probability of local recurrence is high. The invasion of these tumors to near vital organs and tissues may produce serious morbidity and especially occurrence of intra-abdominal desmoids tumors in familial adenomatous polyposis may cause mortality. Systemic treatment is necessary if the tumor is inoperable or morbidity is inevitable after radical resection of tumor and there are many local recurrences even after adequate local treatments. Systemic treatment options are cytotoxic chemotherapy, hormonal therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and targeted treatments. The choice of treatment depends on the symptoms of disease. In this case report we aimed to present three mesenteric desmoid tumor patients with different clinical progress.

Keywords: Desmoid tumor, aggressive fibromatosis, case report

GİRİŞ

Desmoid tümörler (agresif fibromatozis) yavaş büyüyen, bölgesel olarak büyüme eğilimi gösteren ve metastaz yapma yeteneğinden yoksun olan tümörlerdir (1). Bu nedenle cerrahi ve radyoterapi kullanılarak

lokal kontrolü sağlamak geleneksel olarak bu tümörlerin tedavisinin ana dayanağı olmuştur (2-4). Çoğu desmoid tümör, sporadik olarak ortaya çıkmaktadır; buna karşın, %5-15 oranında ailesel adenomatöz polipozisde (FAP) görülebilmektedir (5-7). FAP, kromozom 5q21-q22 üzerinde bulunan APC (adenomatous polyposis coli) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve profilaktik

kolektominin giderek artan kullanımı nedeniyle desmoid tümörlerin morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni haline geldiği bir hastalıktır (8-11). FAP'li bir hastada desmoid tümör gelişme riski, genel nüfustan 852 kat daha fazladır (11,14) ve bu hastalarda ekstremitelerde desmoidleri de oluşabilmesine rağmen, çoğunda abdominal tümörler (intraabdominal veya karın duvarı) gelişmektedir (14-17).

Komplet rezeksiyon sonrasında bile nüks oranı yüksek olduğu için rezeke edilemeyen, yeterli lokal tedaviye rağmen nükslerle seyreden ve lokal tedavi seçeneklerinin belirgin morbidite yaratacağı semptomatik hastalıklarda sistemik tedavi endikasyonu vardır (18-19). Sistemik tedavi seçenekleri olarak sitotoksik kemoterapi (Doksorubisin, vinka alkaloidlerin ve metotreksat), hormonal terapi (Tamoksifen, megestrol, progesteron ve goserelin), nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (sulindak), hedefleyici tedaviler (imatinib, sorafenib, pazopanib) ve interferon gösterilebilir (20-29). Ajan seçimi, klinik durumun aciliyetine bağlıdır. Kombine kemoterapi gibi agresif tedavi seçenekleri yaşam veya fonksiyon tehdidi yaklaşan hastalar için saklanmalı, sistemik tedaviye uygun diğer hastalar ise hormonal terapi, antiinflamatuvar ilaçlar veya imatinib gibi daha az toksik yaklaşımlarla yönetilmelidir. Bu makalede tıbbi onkoloji polikliniğimizin mezenterik desmoid tümör tanısı ile takip ve tedavileri yapılan, ve ilk sıra başlanan tamoksifen tedavisine farklı yanıtların alındığı 3 vakayı sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Karında şişlik şikayeti ile başvuran 27 yaşındaki kadın hastanın ilk poliklinik başvurusunda çekilen batin bilgisayarlı tomografisinde (BT) mezenterik bölgede ve anterior karın duvarında yaklaşık 15 cm çapında ölçülen birleşme eğiliminde olan birden çok kitle görülmüş ve bu kitleler desmoid tümör olarak raporlanmıştır. Batin içi mezenkimal tümörden alınan biyopsi materyalinin morfolojik ve immünohistokimyasal (İHK) bulguları desmoid tümör lehine gelmiştir. Hastada yapılan genetik incelemede, APC: p.N1546K

fs19 Heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Genel cerrahi tarafınca operasyona uygun olarak kabul edilmeyen hastaya radyasyon onkolojisi radyoterapiyi olası toksisitelerden dolayı uygun görmemiştir. Hastaya Haziran 2017 tarihinde tamoksifen 40 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Üç ay sonra çekilen kontrol batin BT'sinde lezyon boyutlarında artış (25x19 cm) gözlenmiş ve hasta tamoksifen tedavisi altında progresif kabul edilmiştir. Hastanın klinik ve radyolojik ilerlemesi hızlı seyrettiğinden dolayı hastaya doksorubisin kemoterapisi planlanmış ve toplam 4 kür kemoterapi verilmiştir. Bir ay sonra çekilen kontrol BT'sinde kitle boyutlarında değişiklik gözlenmemiş ve stabil olarak kabul edilmiştir. Hastada tedavi süresince ilaca bağlı hayatı tehdit edici herhangi bir yan etki gelişmemiş ve tedaviyi tolere edebilmiştir. Hasta aylık tıbbi onkoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Olgu 2: Karında ele gelen kitle nedeni ile genel cerrahi polikliniğine başvuran 28 yaşındaki kadın hastadan alınan biyopsi sonucu ile mezenterik desmoid tümör tanısı konmuştur. Hasta cerrahi tarafından irrezekatabl olarak değerlendirilmiş ve hastaya Ekim 2013 tarihinde tamoksifen 40mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın 6 ay sonra çekilen kontrol batin BT'sinde regresyon gözlenmiştir ve hasta tamoksifen tedavisi altında parsiyel yanıtı kabul edilmiştir. Alınan yanıtı rağmen cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan hastanın altı aylık aralıklarla çekilen görüntülemelerinde lezyon boyutlarında büyüme gözlenmemiştir. Hasta halen tamoksifen tedavisi almakta olup tıbbi onkoloji polikliniğinde kontrollerine devam etmektedir.

Olgu 3: FAP tanısı nedeniyle profilaktik total kolektomi ve ileoanal poş cerrahisi öyküsü olan 32 yaşındaki kadın hastanın çekilen kontrol batin BT'sinde mezenterik yağ planlarını hemen tümüyle infiltre eden, sınırları birbirlerinden net olarak ayrılmamayan diffüz infiltratif-nodüler yumuşak doku dansiteleri saptanmıştır. Mezenterik yumuşak doku infiltrasyonunun öncelikle desmoid tümör infiltrasyonu ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Hastaya Temmuz 2017 tarihinde alınan biyopsi sonucu mezenterik desmoid tümör tanısı konmuştur. Belirgin şikayeti olmayan hastaya tamoksifen

40mg/gün tedavisi başlanmıştır. Çekilen Kasım 2017 tarihli batin BT'sinde ilerleme izlemeyen ve tamoksifen tedavisi ile radyolojik

ve klinik olarak stabil olarak kabul edilen hastanın tıbbi onkoloji polikliniğinde mevcut tedavisine devam edilmektedir.



Figür 1 a,b,c. Sırasıyla olgu 1,2 ve 3'te mezenterik desmoid tümörlerin bilgisayarlı tomografi görüntüleri

TARTIŞMA

Çoğu sporadik agresif fibromatoz vakası ya APC ya da beta-katenin genlerinde (CTNNB1 geni) bir somatik mutasyon içerir (30). CTNNB1 gen mutasyonları, sporadik desmoid tümörlerin yaklaşık yüzde 85'ine neden olmaktadır ve sporadik desmoid tümörlerde yüksek rekürrens riski ile ilişkilidir. APC gen mutasyonları ailevi adenomatöz polipoz ile ilişkili desmoid tümörlerin yanı sıra sporadik desmoid tümörlerin %10-15'ine neden olabilmektedir (31). Her iki gen, hücrelerin büyümesini ve proliferasyonunu kontrol eden hücre sinyal yolağına ve hücrelerin farklılaşma fonksiyonlarının gerçekleştirildiği sürece dahil olur. (32, 33). APC geninden üretilen protein, hücredeki β -katenin seviyelerini düzenlemeye yardımcı olur. β -katenine artık gereksinim duyulmadığında, APC proteini parçaya bağlanır ve bu proteinin parçalanmasına işaret eder. CTNNB1 veya APC gen mutasyonları sonucu β -katenin parçalanamaz ve bunun yerine hücrelerde birikir. Fazla miktardaki beta-katenin kontrolsüz büyümeyi ve bölünmeyi teşvik eder ve desmoid tümörlerin oluşumuna neden olur (34). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) agresif fibromatozde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. PAI-1'in tümör büyümesini inhibe edebilen hücresel etkileri olmasına rağmen, agresif fibromatozda tümör büyümesini artırıcı rolü bulunmaktadır. β -kateninin, PAI-1'i düzenleme kabiliyeti

araştırılmış ve PAI-1'in dolaylı bir hedef olduğu bulunmuştur. PAI-1 promotorundaki 4G polimorfizmi ile ailesel adenomatöz polipoz hastalarında agresif fibromatoz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (35).

Desmoid tümörlerin tedavi yaklaşımı multidisiplinerdir. Metastaz nadir görüldüğü için geniş cerrahi rezeksiyon veya radyoterapiye yanıt verebilirler. Bununla birlikte FAP'lı hastalar veya lokal tedaviye yanıtı olmayan hastalarda sistemik tedavi gerekebilir (2,30). Konservatif ve cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PFS sırasıyla %49 ve % 33 olarak bulunmuştur (36). Asemptomatik ve yavaş seyirli hastalıkta başlangıçta sitotoksik olmayan hormonal tedavi, antiinflamatuvar tedaviler veya imatinib, sorafenib, pazopanib gibi sistemik tedaviler tercih edilmelidir (20-29). Kombine kemoterapi gibi agresif tedavi seçenekleri ise yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalar için saklanmalıdır. Antrasiklin monoterapisi ve haftalık düşük doz metotreksat+vinka alkaloid kombinasyonuna kıyasla, antrasiklin-bazlı kemoterapi kombinasyonu (örn. Doksorubisin + dakarbazin) ile yanıt oranları daha yüksek ve PFS daha iyidir ancak toksisitesi daha fazladır (37). Biz üç vakamıza da başlangıçta asemptomatik olması nedeniyle tamoksifen tedavisi verdik ancak bir vakada hastalığın hızlı ilerlemesi nedeni ile doksorubisin kemoterapisine geçtik.

Desmoid tümörler tipik olarak yavaş büyümektedirler. Sitotoksik tedavi süresi ve

yanıt değerlendirme ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastalarda 4 hafta içinde semptomatik iyileşme gözlenebilirken uzun süre takip sonunda da yanıt alınabilmektedir (18,19). Ancak bizim bir vakamızda tamoksifen altında semptomlarının artması ve kliniğinin hızla bozulması sebebiyle erken değerlendirme yapılmıştır ve kitlenin hızla büyümesi nedeniyle sitotoksik tedaviye geçilmiştir. Bu nedenle yanıt değerlendirilmesinde esas alınan hastanın kliniği olmalıdır. Tedavi ve yanıt değerlendirme semptomların ciddiyetine, lezyonların yaygınlığına ve FAP gibi bir sistemik hastalığın varlığına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Yapılan multivaryant çalışmalar ile kadın cinsiyet ve aile hikayesi desmoid tümör için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir. Sonuç olarak, desmoid tümörlü hastalarda; detaylı bir aile öyküsü, üst ve alt gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirilmesi, APC tam gen dizilimi gibi genetik analizler hayati önem taşımaktadır ve desmoid tümörlü hastaların standart değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Çünkü bunlar ailevi adenomatöz polipozisin sentinel bulgusu olabilir. Özellikle genç kadın hastalarda mezenterik kökenli kitlelerde nadir görülse de desmoid tümörün akılda bulundurulması ve tetkik sürecinin buna göre yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. Arch Surg. 1989;124(2):191-6.
2. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. Ann Surg Oncol. 2009;16(9):2587.
3. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol. 1999;17(1):158.
4. Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y, Du CY. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. J Surg Oncol. 2009;100(7):563-9.
5. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LM, Dekkers OM, Hogendoorn PC, Vasen HF. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses, Int J Cancer. 2011;129(1):256-61.
6. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. Fam Cancer. 2006;5(2):191-4.
7. Koskenvuo L, Peltomäki P, Renkonen-Sinisalo L, et al. Desmoid tumor patients carry an elevated risk of familial adenomatous polyposis. J Surg Oncol. 2016;113(2):209-12.
8. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. Dis Colon Rectum. 2011;54(10):1229-34.
9. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. Ann Surg. 2012 Mar;255(3):511-6.
10. Church JM. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: report of four cases. Dis Colon Rectum. 1998;41(5):661.
11. Sagar PM, Möslin G, Dozois RR. Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 1998;41(11):1350.
12. Penna C, Tired E, Parc R, et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Surg Gynecol Obstet. 1993;177(3):263.
13. Kadmon M, Möslin G, Buhr HJ, Herfarth C. [Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Clinical and therapeutic observations from the Heidelberg polyposis register. Chirurg. 1995;66(10):997.
14. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 1990;33(8):639.
15. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. Ann Surg. 2012;255(3):511-6.
16. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut. 1994;35(3):377.
17. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. Am J Gastroenterol. 1996;91(12):2598.
18. Lev D, Kotilingam D, Wei C, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. J Clin Oncol. 2007;25(13):1785.

19. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer*. 2010;116(1):233.
20. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001;92(5):1259.
21. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol*. 2012;23(1):182-9.
22. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004;100(3):612.
23. Lackner H, Urban C, Kerbl R, Schwinger W, Beham A. Noncytotoxic drug therapy in children with unresectable desmoid tumors. *Cancer*. 1997;80(2):334-40.
24. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2800-7.
25. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol*. 2003;14(2):181-90.
26. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al; Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC). Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884-91.
27. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4082-90.
28. Szucs Z, Messiou C, Wong HH, et al. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs*. 2017;28(4):421-426.
29. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol*. 2000;73(1):21-5.
30. Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23(3):562-9.
31. Giarola M, Wells D, Mondini P, et al. Mutations of adenomatous polyposis coli (APC) gene are uncommon in sporadic desmoid tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(5):582.
32. Li C, Bapat B, Alman BA. Adenomatous polyposis coli gene mutation alters proliferation through its beta-catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Am J Pathol*. 1998;153(3):709.
33. Tejpar S, Nollet F, Li C, et al. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*. 1999;18(47):6615.
34. Aitken SJ, Presneau N, Kalimuthu S, et al. Next-generation sequencing is highly sensitive for the detection of beta-catenin mutations in desmoid-type fibromatoses. *Virchows Arch*. 2015;467(2):203-10.
35. Li CF, Wei RY, Baliko F, Bapat B, Alman BA. An association between the 4G polymorphism in the PAI-1 promoter and the development of aggressive fibromatosis (desmoid tumor) in familial adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer*. 2007;6(1):89-95.
36. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2404.
37. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2011;104(1):37.

Nephrogenic adenoma of the bladder: a case report

Mesanenin nefrojenik adenomu: olgu sunumu

Samet Şenel¹, Cevdet Serkan Gökkaya¹, Serra Kayaçetin², Süleyman Bulut¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 23.10.2018 Doi: 10.5505/aot.2019.66487

ÖZET

Nefrojenik adenom, üreteryal mukozanın nadir benign bir lezyonudur. Bizim olgumuz mesanede insidental olarak saptanan, bilateral hidronefrozun eşlik ettiği nefrojenik adenom olgusudur. 59 yaşında kadın hasta. Sistoskopide mesane karşı duvarda 1 cm boyutunda şüpheli papiller lezyon izlendi ve transüretral rezeksiyon uygulandı. Patoloji sonucu nefrojenik adenom (nefrojenik metaplazi) olarak raporlandı. Nefrojenik adenom %68.6 ile en çok mesanede görülürken üretra(%13.3), üreter(%8.2), renal pelvis(%8.2) ve nadiren de prostatta(%2) görülebilmektedir. Nefrojenik adenomlar, kronik iritasyon veya idrar yolunun inflamasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İmmünohistokimyasal olarak diğer malign lezyonlardan ayrımı yapılmalıdır. Eşlik edebileceği malign lezyonlardan ve rekürrens açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: mesane, nefrojenik adenom, nefrojenik metaplazi

ABSTRACT

Nephrogenic adenoma is a rare benign lesion of urothelial mucosa. Our case is an incidentally detected nephrogenic adenoma accompanied by bilateral hydronephrosis. A 59-year-old female. At cystoscopy, suspicious papillary lesion measuring 1 cm was observed on anterior wall of the bladder and transurethral resection was performed. Pathologically, the result was reported as nephrogenic adenoma (nephrogenic metaplasia). The urinary bladder is the most common location of nephrogenic adenoma (68.6 %) and it is followed by the urethra (13.5 %), ureter (8.2%), renal pelvis (8.2%) and prostate (2%). Nephrogenic adenomas are strongly associated with chronic irritation or inflammation of the urinary tract. Other malignant lesions should be distinguished immunohistochemically and histopathologically. It should be followed for concomitant malignant lesions and frequent local recurrences.

Keywords: urinary bladder, nephrogenic adenoma, nephrogenic metaplasia

GİRİŞ

Nefrojenik adenom, üreteryal mukozanın nadir benign bir lezyonudur (1,2). 1950 yılında, Fiedman ve Kuhlenbeck tarafından histolojik yapısının renal tubüllere benzerliğinden dolayı ‘nefrojenik adenom’ olarak adlandırılmıştır (3). Nefrojenik adenom % 68.6 ile en çok mesanede görülürken üretra(% 13.3), üreter(% 8.2), renal pelvis(% 8.2) ve nadiren de prostatta(%2)

görülebilmektedir (4). Nefrojenik adenom için predispozan faktörler genitoüriner travma, geçirilmiş cerrahi, kronik inflamasyon, renal kalkül, tekrarlayan enstrümantasyon, anatomik anomali, pelvik radyasyon maruziyeti ve ibuprofen, fenasetin gibi bazı ilaçların kullanımıdır (5). Nefrojenik adenomlu hastaların klinik bulguları arasında hematüri, alt üriner sistem semptomları, pelvik veya flank ağrısı, hidronefroz ve üriner inkontinans yer alır (6).

Bizim olgumuz mesanede insidental olarak saptanan, bilateral hidronefrozun eşlik ettiği nefrojenik adenom olgusudur.

OLGU SUNUMU

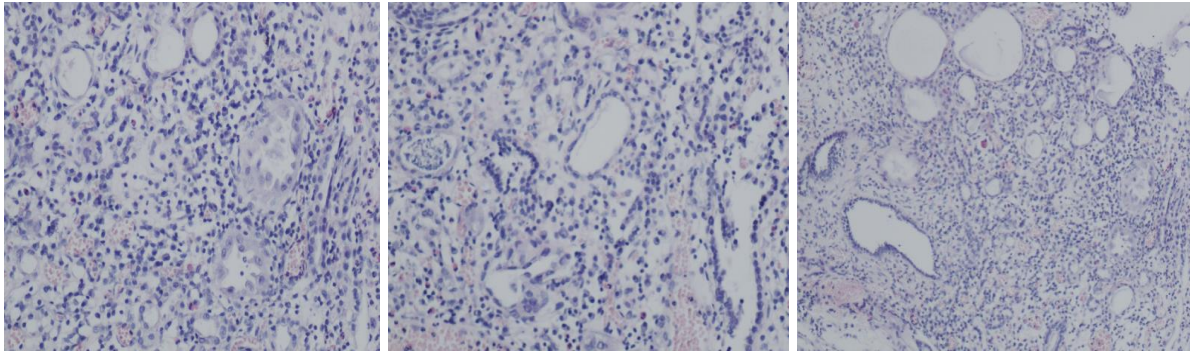
59 yaşında kadın hasta, bilateral yan ağrısı ve sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastaya yapılan tetkiklerde serum kreatin 2.46 mg/dl saptandı. Hastaya çekilen tüm abdomen taş protokol bilgisayarlı tomografide bilateral üreterohidronefroz ve sağ üreterovezikal bileşkede 13x11 mm taş saptandı. Hasta yatırılarak bilateral nefrostomi kateteri takıldı. Ardından hastaya sağ üreterolitotripsi + sol üreterorenoskopi + bilateral DJ kateter takılması uygulandı. Bilateral üreter orifislerinin daralmış olduğu izlendi ve bilateral üreterler dilate saptandı. Aynı işlem

sırasında mesane karşı duvarda 1 cm boyutunda şüpheli papiller lezyon izlendi ve transüretral rezeksiyon uygulandı.

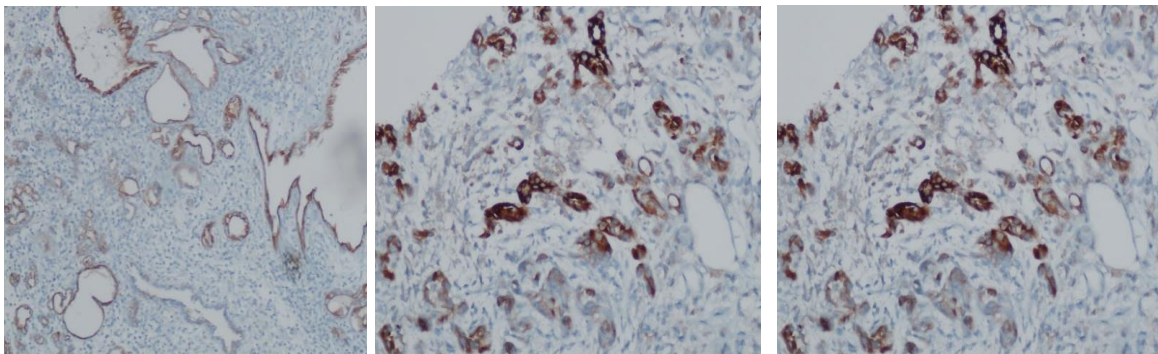
Patolojik makroskopik incelemede 0,6x0,3x0,1 cm ölçülerinde kirli beyaz kahverengi 1 adet doku parçası izlendi.

İmmünohistokimyasal incelemede PanCK, CK7, EMA ve AMACR ile eozinofilik küboidal epitel hücrelerinde boyanma izlendi. CD34 ile damarlarda boyanma izlendi (Şekil 2). PAS boyamasında luminal musin pozitif görüldü. Sonuç nefrojenik adenom (nefrojenik metaplazi) olarak raporlandı.

Hastaya 3. ayda yapılan kontrol sistoskopide alınan punch biyopsi patoloji sonucu, aktif kronik inflamasyon bulguları olarak raporlandı. Eş zamanlı bilateral DJ kateterler çekildi. 2 yıllık kontrol sistoskopilerde mesanede yeni lezyon saptanmadı



Resim 1. Düz epitel hücrelerinin kan damarı benzeri tubuler yapılarıdaki tek sıralı dizilimi görülmektedir. Kümelenmiş tübüller adenomatöz lamina propria da gelişigüzel dağılmıştır.



Resim 2. İmmünohistokimyasal incelemede CK7(A,X100), EMA(B,X200) ve AMACR(C, X200) ile eozinofilik küboidal epitel hücrelerinde pozitif boyanma görülmektedir.

TARTIŞMA

Nefrojenik adenom ilk olarak 1948 yılında Davis tarafından tanımlanmıştır (5). 1950 yılında, Fiedman ve Kuhlenbeck tarafından histolojik yapısının renal tubullere benzerliğinden dolayı ‘nefrojenik adenom’ olarak adlandırılmıştır (3).

Nefrojenik adenom, üriner sistem mukozasında seyrek görülen benign bir metaplazidir (7). Ancak özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda premalign bir hastalığı düşündüren, malign dönüşümler bildirilmiştir (8). Her yaşta görülmekle birlikte 4.-6. dekada daha sık izlenir. Erkeklerde 2:1 oranında daha sık görülür (9).

Nefrojenik adenomun patogeneziyle ilgili embriyolojik ve inflamatuvar teori olmak üzere iki temel teori ileri sürülmüştür. Embriyolojik teori trigon dışında yerleşim gösteren lezyonlar için açıklayıcı değildir. Bununla birlikte kronik inflamasyon veya irritasyona ürotelyumun verdiği metaplastik yanıt olarak tanımlanan inflamatuvar teori geçerliliğini korumaktadır (10). Ayrıca nefrojenik adenomlar, kronik iritasyon veya idrar yolunun inflamasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Diğer nedenler arasında, geçirilmiş sistoskopi, mesane cerrahisi, mesane augmentasyonu öyküsü, kronik kateterizasyon, kronik idrar yolu enfeksiyonu, ürolitiazis, intravezikal tedavi (BCG veya mitomisin) ve üretral divertikül bulunur (1). Bizim olgumuzda da ikinci teoriyi destekler nitelikte hastanın tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Ayrıca kontrol sistoskopiye alınan biyopsi örneği aktif kronik inflamasyonla uyumlu olarak raporlanmıştı.

Sistoskopik muayenede genellikle papiller veya polipoid olan soliter veya multipl lezyonlara rastlanır ancak düz olabilirler veya diğer ürotelyal lezyonlar tarafından gizlenmiş olabilirler (11). Bizim olgumuzda 1 cm boyutunda papiller lezyon mevcuttu. Bu sebeple ürotelyal kanserlerle karışabilmektedir. Nefrojenik adenomun kesin tanısı, biyopsi ve histolojik inceleme sonucu olan patolojik analize dayanmaktadır (2).

Patolojik olarak lezyon yüzeyde papiller projeksiyonları döşeyen ve lamina propriada yer yer ödemli, stromada tubulus benzeri yapılar oluşturan, nukleolü belirgin

olmayan berrak veya eozinofilik sitoplazmalı kübik veya hobnail hücrelerden oluşur. Tubuluslar çevresinde kalın ve hyalinize bazal membran bulunur (12). Nefrojenik adenomun epitelyal hücrelerinin renal tubullerdeki epitelyal hücrelere benzerlik gösterdiği ve immünohistokimyasal olarak PAX2, PAX8, AMACR ve CK7 ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir (2). Bizim olgumuzda da AMACR ve CK7 ekspresyonu saptandı.

Nefrojenik adenomun mesane değişici epitel hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomu ile ilişkisi bildirilmiş, karsinoma eşlik eden inflamasyonun nefrojenik adenom gelişimini tetikleyebileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra, benign olmasına karşın lokal rekürrens eğilimi de olması nedeniyle sistoskopi ile takip önerilmektedir (13). Biz de olgumuzu bu amaçla 2 yıl boyunca sistoskopik olarak takip ettik ve malign transformasyona rastlamadık. Sonuç olarak nefrojenik adenom, mesanenin nadir görülen benign bir lezyonudur. Buna karşın immünohistokimyasal olarak diğer malign lezyonlardan ayrımı yapılmalıdır. Eşlik edebileceği malign lezyonlar ve rekürrens açısından takip edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Amin W, Parwani AV. Nephrogenic adenoma. *Pathol Res Pract*. 2010;206:659–662.
2. Alexiev BA, LeVea CM. Nephrogenic Adenoma of the urinary tract: A review. *Int J Surg Pathol*
3. Friedman NB, Kuhlenbeck H. Adenomatoid tumors of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas) *J Urol*. 1950;64:657–670.
4. López JI, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: Clinical, histological, and immunohistochemical characteristics. *VirchowsArch*. 2013;463:819–825.
5. Davis TA. Hamartoma of the urinary bladder. *Northwest Med* 1949;48: 182–5.
6. Gordetsky J, Gennaro KH, Selph JP, Rais-Bahrami S. Nephrogenic Adenoma: Clinical Features, Management, and Diagnostic Pitfalls *Urology*. 2016 Sep;95:29-33
7. Boscolo-Berto R. Clinical testing and evidence-based medicine: when the absence of evidence doesn't mean evidence of absence [in Italian] *G Ital Nefrol*. 2009;26:417.

8. Hungerhuber E, Bach E, Hartmann A, Frimberger D, Stief C, Zaak D. Adenocarcinoma of the bladder following nephrogenic adenoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2008; 2:164.
9. Oliva E, Young RH. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. *Mod Pathol* 1995;8:722-730
10. Kaswick JA, Waisman J, Goodwin WE. Nephrogenic metaplasia (adenomatoid tumors) of the bladder. *Urology* 1976;8:283-286
11. Peeker R., Aldenborg F., and Fall M.: Nephrogenic adenoma—a study with special reference to clinical presentation. *Br J Urol* 1997; 80: pp. 539-542
12. Reuter VE, Mills SE, Carter D: The urothelial tract: renal pelvis ureter urinary bladder and urethra. *Diagnostic Surgical Pathology* (4th Ed)
13. McIntire TL, Soloway MS, Murphy WM. Nephrogenic adenoma. *Urology* 1987;29: 237-241

Giant Spiradenoma Mimicking Soft Tissue Sarcoma in Upper Extremity

Üst Ekstremitede Sarkom Görünümünü Taklit Eden Dev Spiradenom

Galip Gencay Üstün¹, Melike Oruc¹, Oğuz Atan¹, Muzaffer Çaydere², Koray Gürsoy¹, Uğur Koçer¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 06.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.49469

ÖZET

Ekrin spiradenoma ter bezlerinden köken alan benign bir yumuşak doku tümörüdür. Ekstremitede oldukça nadir görülmektedir. Yayında sol proksimal ön kol bölgesinde dev kitle ile başvuran bir vakanın olgu sunumu yapılmıştır. İnsizyonel biyopsi esnasında ciddi kanaması olan ve biyopsi sonucu tanı konulamayan hastaya, 2 cm sağlam cerrahi sınırla eksizyon ve frozen inceleme planlandı. Hastaya nihai inceleme sonucunda ektrin spiradenom tanısı kondu. Ekrin spiradenom benign kabul edilmesine rağmen, üst ekstremitede kitlelerinde bu olası ve oldukça nadir tanının varlığından haberdar olmak hastaya ve cerraha zaman kazandırmaktadır. Klinik deneyimimize göre, insizyonel biyopsinin yetersiz olması durumunda, eksizyonel biyopsi ve eş zamanlı frozen inceleme tedavi şemasını oluşturmaktadır. İncelemede olası malign transformasyonun akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekrin spiradenom, üst ekstremitede, sarkom, dev, tümör, frozen inceleme

ABSTRACT

Eccrine spiradenoma is a benign soft tissue tumor arising from sweat glands. Their occurrence in extremities is quite rare. Patient presented with a mass lesion in his left proximal forearm. Significant bleeding from the mass occurred in incisional biopsy and results were inconclusive so excision of the mass with 2 cm borders and frozen sampling was planned. Patient was diagnosed with an eccrine spiradenoma. Even though eccrine spiradenoma is a benign condition, awareness of the entity is beneficial and time saving during differentials. According to our experience when incisional biopsy is inconclusive, preparation for total excision and frozen sectioning is the standard of care. Malignant transition must be kept in mind during pathological examination.

Keywords: Eccrine spiradenoma, upper extremity, sarcoma, giant, tumor, frozen sectioning

INTRODUCTION

Eccrine spiradenoma is a soft tissue tumor arising from sweat glands. Most of the cases are benign, however malignant cases have been reported (1). They frequently occur in the trunk and head (2) and occurrence in extremities is quite rare. May mimic benign conditions such as lipoma, ganglion cysts, giant cell tumor of the tendon sheath or malignant conditions such as soft tissue sarcoma when occur in extremities (3). Eccrine spiradenoma is a rare diagnosis but malignant variant of spiradenoma occurs much more infrequent (4).

Patient presented with a giant mass turned out to be a spiradenoma is presented under his informed consent.

CASE PRESENTATION

Fifty-nine-year-old male patient presented with a 10x10 cm mass lesion in his left proximal forearm that has been present for 7 years (Figure 1). Personal history reveals no systemic disease but hypertension under control. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed 103x72x106 mm mass over muscle fascia (Figure 2). Two additional smaller

masses (41x25mm vs. 23x7mm) were also reported on MRI. Significant bleeding from the mass occurred during incisional biopsy and results were inconclusive. Based on MRI findings, excision of the mass with 2 cm borders and frozen sampling was planned. Specimen was examined with frozen sectioning (Figure 3). After exclusion of malignancy in frozen sampling, defect was

reconstructed using full thickness skin graft without additional excision (Figure 4 and 5). Definitive pathological examination revealed basophilic nodules in the dermis unattached to epidermis and trabecular arrangement of cells. Patient was diagnosed with an eccrine spiradenoma and healed successfully without any wound complications (Figure 6).



Figure 1 Preoperative view of tumor.



Figure 2 MRI view, please note cross sectional appearance and size of the tumor relative to the forearm.



Figure 3 Gross anatomy of biopsy specimen.



Figure 4 Defect after excision.



Figure 5 Reconstruction with full thickness skin graft.



Figure 6 Three-months postoperative view

DISCUSSION

For hand surgeon facing an upper extremity tumor, first step is evaluating malignancy potential. Even though eccrine spiradenoma is a benign condition, awareness of the entity is beneficial during differentials. Medical history surely gives an idea to the surgeon about benign/malignant behaviour. As in this case, spiradenoma cases usually have relatively long follow-up periods before consultation.

MRI is helpful during interpreting soft tissue extension. Next step is incisional biopsy, but as in this case, inconclusive biopsy results were presented in the literature (3). When incisional biopsy is inconclusive, preparation for total excision and frozen sectioning are the standard of care.

Eccrine spiradenoma is a benign condition, however, malignant transformation has been reported and should be kept in mind during pathological examination (5). Without findings of malignancy, simple excision with clear margins is enough.

Eccrine spiradenoma is a rare, benign condition that should be kept in mind by hand surgeon facing soft tissue tumors.

Conflict of interest Statement

The authors declare there are no conflicts of interest—financial or otherwise—related to the products, devices, and drugs mentioned in this manuscript. In addition, this study did not receive any form of funding. Informed consent has been taken from the patient prior to publication.

REFERENCES

1. Yaremchuk MJ, Elias LS, Graham RR, Wilgis EF. Sweat gland carcinoma of the hand: two cases of malignant eccrine spiradenoma. *J Hand Surg Am.* 1984;9(6):910-4.
2. Al-Qattan MM. Eccrine spiradenoma of the hand clinically mimicking a lipoma. *J Hand Surg Br.* 1996;21(4):551-2.
3. Siegel HJ, Said-Al-Naief N, Long J, Lopez-Ben RR, Klein M. Giant eccrine spiradenoma of the hand. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2008;37(8):E141-3.
4. Dhua S, Sekhar DR. A rare case of eccrine spiradenoma-treatment and management. *Eur J Plast Surg.* 2016;39:143-6.
5. Dabska M. Malignant transformation of eccrine spiradenoma. *Pol Med J.* 1972;11(2):388-96.

Asymmetric tonsil hypertrophy may be a sign of Burkitt's lymphoma

Asimetrik tonsil hipertrofisi Burkitt lenfomanın bir bulgusu olabilir

Sedat Aydın¹, Eren Boldaz¹

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kbb Kliniği, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.06.2018 Dergiye Kabul Tarihi:04.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.47550

A 4-year-old boy has had cryptic membranous tonsillitis episode 5-6 times since last year and applied to our Ear Nose and Throat (ENT) clinic for the last 3 months of onset of odynophagia. Patient showed asymmetric hypertrophy of the left tonsil (grade 4) and the appearance of ulcerated surface was observed (Figure 1). In computerized tomography; (sections crossing oropharynx levels) it was interpreted as a mass that could be malignant in the soft tissue density of the contour of the left parapharyngeal lesion of approximately 41x31 mm. Tonsillectomy was performed with general anesthesia. Histopathologic and immunohistochemical findings were compatible with Burkitt's lymphoma (BL), CD20 (+) and Ki67 proliferation index were 90% positive (Figure 2). The patient was referred to the oncology clinic for chemotherapy.

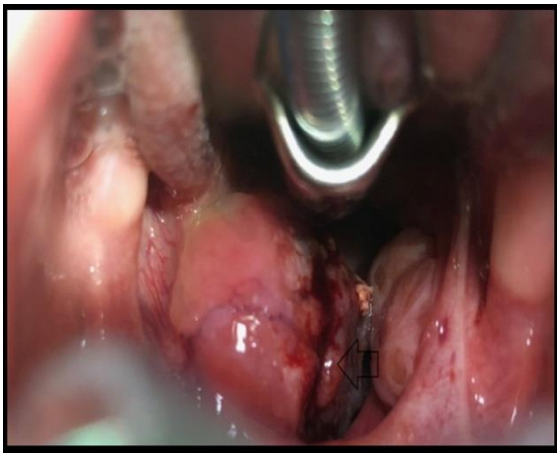


Figure 1. Left palatine tonsil with asymmetric hypertrophy and appearance of ulcer surface.

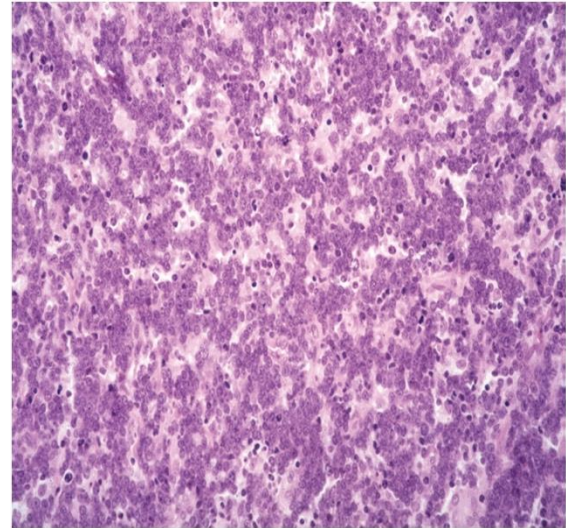


Figure 2: Lymphoid infiltration under the squamous epithelium and a characteristic star-shaped sky pattern of Burkitt's lymphoma.

Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are the second most common after squamous cell carcinoma in head and neck cancer. Three different forms of BL, which are associated with endemic (africa), sporadic (non-africa) and immunodeficiency, have been described as one of the most aggressive and rare species of the NHL group. BL localized in the head and neck region, appears to be only 2-3 cases per million per year in the US and Europe and has more than 50% incidence of abdominal involvement (1). Our case, sporadic BL, showed palatine tonsil involvement as a very rare localization, unlike abdominal involvement.

In a study of 2504 patients with oropharyngeal lymphoma; the mean age was

60.5 years, the most common localization was palatine tonsil, and the most frequent type was diffuse large cell lymphoma with 56.9% (3). Extranodal NHLs have a variable clinical course and prognosis due to the primary involvement region. Early stage palatine tonsil localization has a better prognostic value than other extranodal involvements and is associated with the success of the treatment. Early detection of such tumors with rapid growth and aggressive chemotherapy results in survival rates of up to 90% (1-3).

BL is considered to be one of the aggressive lymphoma types because it has the shortest duplication time of about 24 hours and early diagnosis and effective treatment are very important in terms of prognosis. The BL form involving the palatine tonsils usually manifests with unilateral painless tonsil growth, a feeling of discomfort in the throat, and sometimes with symptoms such as odynophagia. Cervical lymphadenopathy can be found in 60% of patients. Because these symptoms can also be observed in clinical situations such as acute URIs and peritonsillar abscess in the childhood age group, the diagnosis may be delayed (4, 5). The approach of ENT physicians is mostly tonsillectomy in patients with unilateral asymmetric palatine tonsils hypertrophy because of the malignancy doubt. Lymphoma involving the palatine tonsils leads to asymmetric hypertrophy despite clinically more submucosal mass formation (2,4). Bizzell et al. reported that the histopathological examination of the tonsillectomy specimens of 8087 patients revealed a 0.05% incidence of lymphoma and the meta-analysis performed by Randall et al. showed that the histopathologic examination of 54901 patients had 0.087% of the malignancy incidence. 48 of these 54 patients (88%) were asymmetric unilateral tonsil hypertrophy,

cervical lymphadenopathy and abnormal appearance of palatine tonsils (5,6).

Therefore, we can say that routine histopathologic examination of tonsillectomy specimens is not necessary but histopathologic examination is necessary in case of clinical suspicion of malignancy.

As a result, family physicians, pediatricians and otolaryngologists need to consider a rare and aggressive malignancy, such as a BL, in the face of rapidly developing sore throat, fever, swallowing difficulty, asymmetric tonsil hypertrophy, cervical lymphadenopathy and abnormal tonsil appearance, thus leading to early detection of BL by tonsillectomy and subsequent histopathological examination.

REFERENCES

1. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 519-25.
2. Banthia V, Jen A, Kacker A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 59-65.
3. Rayess HM, Nissan M, Gupta A, Carron MA, Raza SN, Fribley AM. Oropharyngeal lymphoma: A US population based analysis. *Oral Oncol*. 2017;73 :147-151. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.018.
4. Wang TF, Bartlett NL. Lymphomas of the Head and Neck. In: Haughey BJ, Robbins KT, editors. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Philadelphia : Saunders; 2015, p 1805-15.
5. Bizzell JG, Richter GT, Bower CM, Woods GL, Nolder AR. Routine pathologic examination of tonsillectomy specimens: A 10-year experience at a tertiary care children's hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 102: 86-89. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.09.012.
6. Randall DA, Martin PJ, Thompson LDR. Routine histologic examination is unnecessary for tonsillectomy or adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2007;117:1600-4.