

Retrospective evaluation of brain metastases in lung cancer patients treated with stereotactic radiosurgery alone

Akciğer kanserine sekonder beyin metastazlarında sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan olguların retrospektif değerlendirilmesi

Serkan Değirmencioğlu¹, Olcun Umit Unal², Esin Oktay³, Atike Gökçen Demıray¹, Muhammet Arslan⁴, Halil Serdar Aslan⁴, Ergin Sağtaş⁴, Burcu Taşköylü¹, İlker Kiraz⁵, Gamze Gokoz Dogu¹, Arzu Yaren¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

²İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

⁴Pamukkale Üniversitesi Radyoloji

⁵Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahisi

Dergiye Ulaşma Tarihi:15.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi:13.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.30932

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanserinde gelişen sistemik tedavi seçenekleri nedeniyle yaşam süresi uzamakta ve bu nedenle beyin metastazı insidansı da giderek artış göstermektedir. Stereotaktik radyocerrahinin tek ve oligo (iki-dört adet) beyin metastazı tedavisinde kullanılmaya başlanması bu konuda hızlı bir tedavi alternatifi olmasını sağlamıştır. Takip ettiğimiz akciğer kanserine bağlı beyin metastazlı olgularda retrospektif olarak stereotaktik radyocerrahi tedavisi etkinliğini, stereotaktik radyocerrahi tedavisine yanıtın difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirmenin konvansiyonel MRG'ye ek yararını ve klinik parametreler arası ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı ile takip edilen, Batı Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans statüleri 0-1 ve 1-4 arası beyin metastazı olan, Ocak 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında stereotaktik radyocerrahi gören 79 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların medyan tanı yaşı 59 yıl (43-78) bulundu. Difüzyon MRG'nin tedavi yanıtını değerlendirmede ek yararı saptanmadı. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt gruplarında istatistiksel anlamlı mortalite farkı görülmemiştir. Beyin dışı diğer organlara metastaz varlığı tüm sağ kalım süresini azaltmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akciğer kanserine bağlı gelişen beyin metastazlı olgular genetik ve histopatolojik olarak heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Çalışmamızda, sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan olgularda, çok değişkenli analiz sonucu beyin metastazı dışı metastaz varlığının tüm sağ kalım süresini olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, beyin metastazı, radyocerrahi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Due to new systemic treatment modalities, overall survival in lung cancer is increasing. Incidence of brain metastases in lung cancer are more common for this reason. The utilisation of stereotactic radiosurgery for one and oligo (two-four) brain metastases, has provided this treatment strategy as a prompt treatment alternative. In this study we aimed to investigate the efficiency of stereotactic radiosurgery in lung cancer patients with brain metastasis, the effectiveness of adding diffusion magnetic resonance imaging (MRI) to conventional MRI for treatment evaluation and the relationship between clinical parameters retrospectively.

METHODS: Seventy-nine lung cancer patients treated between January 2016 and December 2017 in our clinic with stereotactic radiosurgery whose eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status were 0-1 and had less than 5 brain metastases, has retrospectively analysed.

RESULTS: The median age of patients was 59 years (43-78). Diffusion MRI has provided no more benefit for evaluation of treatment. There was no statistically significant mortality difference between subgroups of small cell and non small cell lung carcinoma. The presence of extracranial metastases has shortened the overall survival time significantly (p=0,042).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The lung cancer patients with brain metastases have histopathological and genetic heterogeneity. Multivariate analysis showed the presence of extracranial metastases had only unfavorable impact on overall survival in our study.

Address for correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Serkan Değirmencioğlu, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi Üniversite sokak no: 7 Bağbaşı 20160 Denizli - Türkiye

e-mail: sdegirmencioğlu@pau.edu.tr

Available at www.actaoncologiaturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Keywords: Lung cancer, brain metastasis, radiosurgery

GİRİŞ

Akciğer kanserinde gelişen sistemik tedavi seçenekleri nedeniyle yaşam süresi uzamakta ve bu nedenle beyin metastazı insidansı da giderek artış göstermektedir. Akciğer kanserli hastalarda %30-35 oranında beyin metastazı gelişmektedir. Beyin metastazları hastanın yaşam kalitesini düşürmelerinin yanı sıra sağ kalım süresini de azaltmaktadır (1). Son 20 yılda tüm beyin radyoterapisi (TBR) ve beyin cerrahi teknikleri beyin metastazlarına yönelik tedavinin temelini oluşturmuştur. TBR'ye bağlı uzun dönem nörotoksisite riski, hastalarda sağ kalımın da uzaması nedeniyle daha sık gözlenmeye başlamıştır (2). Stereotaktik radyocerrahinin (SRC) tek ve oligo (iki-dört adet) beyin metastazı tedavisinde kullanılmaya başlanması bu konuda hızlı bir tedavi alternatifi olmasını sağlamıştır (3). Beyin metastazı gelişen olgularda sağ kalım süresi kısaldığı için temel amaç; yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak ve toksisite riskini azaltmak olmaktadır. Birçok yayın SRC'nin tedavide etkin olduğunu, düşük yan etki profiline sahip olduğu ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir (4). Daha düşük radyasyon dozu, hedefe yönelik seçici etki, non-invazif oluşu, birkaç kez tekrarlanabilir olması ve sağlıklı beyin parankiminin korunması SRC'nin sağladığı avantajlar arasında yer almaktadır (5).

Çalışmamızda akciğer kanserine sekonder beyin metastazı gelişen hastalarda SRC tedavisinin etkinliği, SRC tedavisine yanıtın difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirmenin konvansiyonel MRG'ye ek olarak klinisyene yararı ve SRC tedavisinde klinik parametreler arasındaki ilişkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı ile takip edilen, ECOG performans statüleri 0-1 ve 1-4 arası beyin metastazı olan, Ocak 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında SRC gören 79 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın dışlama kriterleri: akciğer kanseri dışı kanser tanısına sahip hastalar, ECOG

performans statüleri 2-3 olan hastalar, beş ve üzerinde beyin metastazı olması, cerrahi metastazektomi uygulanması, tek başına ya da SRC tedavisine ek olarak TBR uygulanmasıdır. Hastaların dosya taramalarında beyin metastazı saptanma tarihleri, beyin metastazı sayıları, akciğer kanserinin patolojik tipleri, diğer organlara metastaz varlığı, hastaların son durumu, son kontrol tarihleri ve eksitus oldularsa da eksitus tarihleri kaydedildi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulunun 23/11/2018 tarihli ve 21 numaralı yazısı ile onay alındı. Akciğer kanseri nedeniyle beyin metastazı olan hastalara yapılan SRC sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kontrastlı konvansiyonel beyin MRG'ye sistemde daha önceden var olan difüzyon MRG'nin katkısı inceleneceği çalışmada tüm hastaların difüzyon MRG'li ve difüzyon MRG'siz sonuçları nöroradyologlar tarafından körlemesine karşılaştırıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik analiz paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile birlikte kategorik değişkenler; frekans tabloları ve yüzdeleri ile verildi. Kategorik değişkenler 2x2 çapraz tablolarla Pearson ki-kare veya Fischer exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier metodu ile değerlendirildi. Nümerik değerleri kıyaslamak için ise paired sample t test kullanılıp istatistiksel anlamlılık için $p \leq 0,05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların medyan tanı yaşı 59 yıl (43-78) bulundu. Yetmişdört erkek ve beş kadın hastadan oluşan hasta grubu, 70 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve 9 küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastası içermektedir. Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm sağ kalım üzerine etkili değişkenlerden; patoloji, KHDAK subtipi, ekstrakraniyal metastaz varlığı, beyin metastazı sayısı ve difüzyon MRG'nin tedavi yanıtını değerlendirmeye katkısı tablo 2'de incelenmiştir. Beyin dışı diğer organlara metastaz varlığı tüm sağ kalım

süresini azaltmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$).

Tablo-1: Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	74	93,7
Kadın	5	6,3
Patoloji		
Küçük hücre dışı	70	88,6
Küçük hücreli	9	11,4
Küçük hücre dışı subtip		
Adeno	35	50,0
Skuamöz	21	30,0
Diğer	14	20,0
Diğer organ metastaz		
Yok	31	39,2
Var	48	60,8
Beyin metastazı sayı		
Tek	34	43,0
İki ve fazlası	45	57,0
Son durum		
Sağ	22	27,8
Exitus	57	72,2
Difüzyon MR ile		
Yanıt		
Yok	73	92,4
Var	6	7,6
	Mean $\pm$ S.D	Med (min - max)
SRC sonrası tüm sağkalım süresi	155,99 $\pm$ 107,22	139 (7 - 415)

(SRC: Stereotaktik radyocerrahi)

Tablo-2: Tüm sağkalım üzerine etkili değişkenlerin değerlendirilmesi. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Özellik	Eksitüs (n)	%95 güven aralığı	p	
Cinsiyet	Erkek	54 (%73)	151,23 - 217,34	0,991
	Kadın	3 (%60)	99,17 - 190,63	
Patoloji	KHDAK	49 (%70)	151,93 - 216,64	0,779
	KHAK	8 (%88,9)	73,63 - 270,29	
KHDAK subtip	Diğer	10 (%71,4)	105,23 - 246,62	0,935
	Adeno	23 (%65,7)	146,41 - 225,84	
	Skuamöz	16 (%76,2)	113,87 - 235,33	
Beyin dışı metastaz	Yok	19 (%61,3)	184,39 - 271,16	0,042
	Var	38 (%79,1)	98,33 - 186,74	
Beyin met sayı	Tek	21 (%61,8)	134,72 - 207,45	0,1
	Çok	36 (%80)	100,94 - 226,78	
Difüzyon MR ek yararı	Yok	53 (%72,6)	142,72 - 200,14	0,095
	Var	4 (%66,7)	123,7 - 424,86	

KHDAK (küçük hücre dışı akciğer kanseri), KHAK (Küçük hücreli akciğer kanseri)

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Tanı anında akciğer kanserli hastaların %10'unda beyin metastazı saptanırken takip sırasında bu oran %25-40'a yükselir. Beyin metastazı gelişmesi prognozu kötü etkilerken tedavi edilmeyen hastalarda medyan sağ kalım 1 ay civarındadır. Cerrahi tedavi komplikasyonları ve cerrahi sonrası akciğer kanserine yönelik sistemik tedavinin gecikmesi araştırmacıları cerrahi dışı tedavi yöntemlerine yönlendirmiştir. TBR ile medyan tüm sağ kalım 5 aya çıkarken, olguların %5'i bir yıldan fazla sağ kalım gösterir (6). Chang ve ark. 1-3 beyin metastazı bulunan 58 olguda, tek başına SRC ile SRC ve TBR kombinasyonunu değerlendirmiştir. Kombine tedavi ile lokal tümör kontrol oranı artmış ve başka beyin metastazı gelişme oranı azalmıştır. Ancak tek başına SRC ile tedavi edilen grubun sağ kalım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (7). Kombine tedavi alan olguların sayısı yetersiz olduğundan, tek başına SRC ile kombine tedavi gruplarının istatistiksel karşılaştırılması yapılamayacağı için, bu olgular çalışmamızın dışlama kriterleri arasında değerlendirilmiştir. Ayrıca TBR sonucu gelişebilecek akut ve kronik morbiditeler nedeniyle SRC sonrası hemen TBR uygulanması yerine, beyin metastazı relapsı gelişmesi durumunda kurtarma tedavisi olarak saklı tutulması görüşü de tartışılmaktadır.

Akciğer kanserli olguların tanı anında evrelemesinde ve izleminde, beyin MRG ile rutin metastaz takibi sayesinde küçük, nörolojik semptom vermeyen metastazların saptanma şansı artmaktadır. Yine tedavi sonrası takipte, difüzyon MRG'de ADC değerlerinde artış tedaviye yanıtı göstermektedir (8). Çalışmamızda kontrastlı konvansiyonel MRG'ye ek olarak yapılan difüzyon MRG, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamamıştır ($p=0,095$). Ancak aynı seansta kısa sürede alınabilen difüzyon MRG, inceleme yapan radyologların tedaviye yanıt kararını verirken işlerini kolaylaştırabilir.

Akciğer kanseri histolojik alt tiplerine bağlı beyin metastazı gelişimi farklılık

göstermektedir. KHAK'ne bağlı gelişen beyin metastazları daha düşük lokal kontrol oranı ve daha yüksek mortalite hızına sahiptir. Mekanizması net olmamakla birlikte, radyorezistan hücrelerin çok olması ve beyin parankimine invazyon potansiyellerinin yüksek olması sorumlu tutulmaktadır (9). KHAK sonucu beyin metastazı gelişme oranı KHDAK'den yüksek olup, bu olgularda konvansiyonel profilaktik beyin ışınlaması standart tedavi yaklaşımıdır (10). Çalışmamızda beyin metastazı bulunan KHAK ile KHDAK arasında istatistiksel anlamlı mortalite farkı görülmemiştir. Kuremsky ve ark. KHDAK alt tipleri arasında; adenokanserde, skuamöz hücreli kansere göre daha yüksek 1 yıllık sağ kalım farkı gösterirken (11), Zairi ve ark. 89 hastayı içeren serilerinde alt tipler arasında anlamlı fark saptamamıştır (12). Çalışmamızda da KHDAK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı mortalite farkı görülmemiştir.

Çok değişkenli analizde beyin metastazı sayısının tüm sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmaması literatür ile uyumludur. Shin ve ark. beyin metastazlarına sadece SRC uygulanan 112 KHDAK hastasını değerlendirmiş, metastaz sayısı ile tüm sağ kalım arasında anlamlı ilişki tanımlanmamıştır (13). Bu durum tüm sağ kalımın primer tümör ve beyin dışı metastazların aktivitesinden daha fazla etkilendiği sonucunu çıkarmaktadır.

Literatürde beyin metastazı sayısı, beyin dışı organ metastazı varlığı, tanı yaşı gibi faktörler sağ kalımı etkileyen baskın faktörler olarak ön plana çıkmaktadır (14). Çalışmamızda ise, sadece beyin dışı organ metastazı varlığı mortaliteyi anlamlı oranda etkilemiştir. Hasta yaş grubu dağılımının bir noktada yığılım göstermesi, beş ve üzeri beyin metastazı sayısının çalışmamızdan dışlanma kriteri oluşu, bu parametrelerin istatistiksel anlama ulaşmasına engel olduğu görüşüne varılmıştır.

Gao ve ark. sadece SRC uygulanan 103 KHDAK hastasında medyan sağ kalım süresini 8 ay bulmuşlardır (15). Baykara ve ark. 138 KHDAK hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında cerrahi sonrası TBR eklenen olgularda 29,6 aya ulaşan tüm sağ kalım süresi elde etmişlerdir (16). Çalışmamızda SRC sonrası medyan sağ kalım 139 gün bulundu (7-450 günler). Çalışmamızda düşük medyan sağ kalım süresi bulunması hasta grubunun

heterojen olmasından, çalışmada hem KHAK hem de KHDAK olgularının bulunmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesidir. Retrospektif dosya taraması sonucu hasta seçimi olması nedeniyle seçim yanlılığı olasılığı da mevcuttur. Bu nedenle çok merkezli, prospektif ve daha çok sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akciğer kanserine bağlı gelişen beyin metastazlı olgular genetik ve histopatolojik olarak heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Hastalara uygulanan farklı tedavi modaliteleri de heterojeniteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda sadece SRC uygulanan olgular değerlendirilmiş ve çok değişkenli analizde beyin metastazı dışı metastaz varlığının tüm sağ kalım süresini olumsuz etkilediği bildirilerek literatüre katkıda bulunulmuştur.

REFERANSLAR

1. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
2. Kazda T, Jancalok R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:139.
3. atchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
4. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Niranjan A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e21-7.
5. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:710-717.
6. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90:37-45.
7. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044.
8. Chen, Zengai & Zu, Jinyan & li, Lei & Lu, Xiaojie & Ni, Jianming & Xu, Jianrong. Assessment of stereotactic radiosurgery treatment response for brain metastases using MRI based diffusion index. *European Journal of Radiology Open* 2017;4:84-88.

9. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathologybased substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:187-194.
10. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
11. Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, et al. Tumor histology predicts patterns of failure and survival in patients with brain metastases from lung cancer treated with Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery* 2013;73:641-647.
12. Zairi F, Ouammou Y, Le Rhun E, et al. Relevance of gamma knife radiosurgery alone for the treatment of non-small cell lung cancer brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:87-93.
13. Shin SM, Cooper BT, Chachoua A, et al. Survival but not brain metastasis response relates to lung cancer mutation status after radiosurgery. *J Neurooncol* 2016;126:483-491.
14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419-425.
15. Gao HX, Huang SG, Du JF, et al. Comparison of Prognostic Indices in NSCLC Patients with Brain Metastases after Radiosurgery. *Int J Biol Sci.* 2018;14(14):2065-2072.
16. Baykara M, Kurt G, Buyukberber S, Demirci U, Ceviker N, Algin E, Coskun U, Aykol S, Emmez H, Ozet A, Benekli M. Management of brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2014 Oct-Dec;10(4):915-21.

Clinical Feature and Survival Outcomes of Lung Cancer with ALK Mutation Positive and Treated with Crizotinib, Single Centre Experience

ALK Mutasyonu Pozitif ve Crizotinib ile Tedavi Edilmiş Akciğer Kanseri Olguların Klinik Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları; Tek Merkez Deneyimi

Burak Bilgin, Şebnem Yücel

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:12.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.52523

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: ALK pozitif akciğer kanseri tüm akciğer kanserli olguları küçük bir bölümünü oluşturur. Özellikle son yıllarda ALK mutasyonu pozitif olgularda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile sağkalım sonuçlarında belirgin iyileşmeler görülmektedir. Bu çalışmada da ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib uygulanmış akciğer kanserli olgularda klinik özelliklerin ve sağkalım sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

BULGULAR: Toplam 48 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların büyük çoğunluğu metastatik (%86,7) ve sigara içmemiş (%68,8) hastalardan oluşmaktaydı. Birinci basamakta crizotinib kullanan hastalarda crizotinib ile elde edilen progresyonsuz sağkalım medyan 13,04 ay olarak saptandı. Daha önce bir basamak kemoterapi alan hastalarda ise crizotinib ile PS 16,88 ay olarak bulundu. Tüm grup ele alındığında metastatik olma zamanından itibaren genel sağkalım 37,74 ay olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: ALK mutasyonu pozitif akciğer kanseri olgularında sağkalım süresi kemoterapi ile karşılaştırıldığında hedefe yönelik tedaviler ile belirgin olarak artmıştır. Bizim çalışmamızda da crizotinib ile tek merkez gerçek yaşam verileri ikinci basamak hariç literatürle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Crizotinib, ALK mutasyonu, Akciğer kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Non- small cell lung cancer (NSCLC) with ALK-mutation is a small group of lung cancer. Especially last years, treatment outcomes of NSCLC with ALK-mutation are increased due to developing many new targeted therapies against ALK mutation. In this study, we aim to detect clinical feature and survival outcomes of patients who had ALK mutation positive and treated with crizotinib in any treatment line.

METHODS: The patients who followed in Ankara Atatürk Chest Disease and Chest Surgery Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology between 2014-2018 were enrolled. The data of patients were obtained retrospectively.

RESULTS: Totally, 48 patients were enrolled to study and most of these patients were metastatic (86.7%) and non-smoker (68.8%). Median progression-free survival (PFS) of the patients who treated with crizotinib as first-line and second-line (after one-line chemotherapy) were 13.04 months and 16.88 months, respectively. Overall survival of patients who treated with crizotinib in any treatment-line was 37.74 months.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In NSCLC with ALK-mutation, superior outcomes are obtained with crizotinib and the other tyrosine kinase inhibitors that targeted to ALK. In our study, real-life data of crizotinib was found as compatible with the previous trial except for second-line treatment

Keywords: Crizotinib, ALK mutation, Lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve en sık kanser ilişkili ölümlere neden olan kanser türlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 2019 yılında akciğer kanseri her erkeklerde hem de

kadınlarda en sık görülecek 2. kanser olarak tahmin edilmektedir. Aynı zamanda akciğer kanserleri hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık kanser ilişkili ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir.(1) Türkiye 2015 kanser istatistiklerine göre ise akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken kadınlarda ise en sık görülen 4. Kanser olarak

saptanmıştır. Akciğer kanserleri başlıca iki histopatolojik alt gruba ayrılabilir; küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). En sık KHDAK alt tipi görülmekle birlikte KHDAK'nin de alt tipleri mevcuttur. Bunlar başlıca adenokarsinom, skuamoz hücreli kanser (SCC), büyük hücreli akciğer kanseri ve sınıflandırılmayan (NOS) olarak gruplanabilir. Bu alt tiplerden ise en sık görülen adenokarsinom görülmekle birlikte tüm KHDAK'li olguların yaklaşık %40 – 50'sini oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri gelişiminde birçok etken suçlanmaktadır. Sigara en sık akciğer kanseri ile ilişkili neden olarak görülmekle birlikte çeşitli çevresel maruziyetlerde (biomass maruziyeti, radon, asbest vb.) akciğer kanseri oluşumunda suçlanmaktadır. Akciğer kanseri oluşum sürecinde çok önemli bir basamakta sürücü (driver) mutasyon olarak belirtilen genetik değişikliklerdir. Bu mutasyonlar genelde hücrenin proliferasyonun ve yaşamı için kritik önemi olan sinyal ileti proteinlerinin genlerinde görülür. En sık görülen sürücü mutasyonlar KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, HER-2ve BRAF mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların bir diğer önemi ise bu mutasyonlara yönelik hedefe yönelik ajanların geliştirilmiş olması ve bu tedavilerin klasik kemoterapiye göre hem etkinlik hem de yan etkiler olarak anlamlı derecede daha üstün olmasıdır. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonu tüm adenokanserli olgularının yaklaşık olarak %5'inde pozitif olarak saptanmaktadır.(2) Özellikle genç, kadın, sigara içmeyen ve Asya kökenli hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Bununla birlikte çok nadir de olsa sigara içmeyen SCC olgularında da saptanabilmektedir. Günümüzde tanı ve tedavi kılavuzlarında tüm adenokanserli hastalar ve sigara içmemiş SCC hastalarında ALK ve diğer sürücü mutasyon analizi yapılması önerilmektedir.

Günümüzde ALK pozitif KHDAK'de birçok hedefe yönelik tedavi seçeneği mevcuttur. Daha önce hiç tedavi almamış hastalarda crizotinib, alectinib, brigatinib ve seritinib; crizotinib tedavisi altında hastalık progresyonu görülen olgularda alectinib, seritinib, brigatinib şu anda kullanımı onay almış tedavi seçenekleridir. Bunların dışında yeni geliştirilen birçok hedefe yönelik tedavi

ajanı bulunmaktadır. Crizotinib hem tedavi almamış hem de kemoterapi sonrasında progresyon gösteren hastalarda kemoterapiye karşı üstünlüğü gösterilmiş olan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür.(3, 4) Son bir yılda kullanıma giren yeni ve daha etkili ajanlar olmakla birlikte tedavi kılavuzlarında halen önerilen bir ajandır.

Biz bu çalışmada KHDAK'nin nadir görülen ALK mutasyonu pozitif alt grubunun klinik özelliklerini belirlemek ve birinci veya daha sonra ki basamaklarda crizotinib tedavinin etkinlik ve yan etkilerinin saptanmasını amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş, ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib tedavisi almış olan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara ait klinik özellikle dosya ve hastanenin elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak toplanmıştır. Hastaların klinik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hastalık evresi, metastaz olan hastalarda metastaz yerleri saptandı.

Hastalar crizotinib tedavisi alma basamağına göre birinci basamak, ikinci basamak ve 3 ve üzeri basamak olarak 3 gruba sınıflandırıldı. Crizotinib tedavisi başladıktan sonra Yanıt değerlendirmesi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine (5) ve yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 (6) göre yapıldı. Genel sağkalım (GS), tanıdan hastanın ölümüne veya hastanın klinikte son değerlendirme gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı ve hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım süresi (PS) ise hastalığı olanlarda tedavinin başlangıcından hastalık ilerlemesi ya da ölüme kadar geçen süre (ay) olarak esas alındı.

İstatistik Analiz

Veriler, SPSS 23.0 yazılım paket program kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler ve sayısal veriler için Fisher ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Sağkalım oranları için Kaplan–

Meier yöntemi kullanıldı ve karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H tıbbi onkoloji polikliniğine 2014- 2018 yılları arasında başvuran toplam 48 ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 52 (26-82) olarak saptandı. Hastaların %56,3'ü erkek, %43,7'si ise kadındı. Tüm hastalar adenokarsinom alt tipindeydi. Tanı anında hastaların %86,7'si metastatik iken %13,3'ü ise lokal tedavilere uygun olmayan lokal ileri hastalıktı. Hastaların %68,8'ini hiç sigara içmemiş hastalar oluşturmaktayken, %28,1'i daha önce sigara içmiş fakat bırakmış, %3,1'i ise halen sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların detaylı demografik verileri tablo 1'de verilmiştir.

Tüm hastaları incelendiğinde 21 hastanın (%43,75) crizotinib tedavisini birinci basamak tedavi olarak kullandığı, 21 hastanın (%43,75) ikinci basamak tedavi olarak kullandığı, 6 hastanın (%12,5) 3 ve sonra ki tedavi basamaklarında crizotinib tedavisi kullandığı saptanmıştır.

Birinci basamakta crizotinib alan hastalar incelendiğinde; medyan progresyonsuz sağkalım (mPS) 13,04 ay olarak saptandı (Şekil 1). Crizotinib ile yanıt oranı %80 (tam yanıt oranı %2,9; parsiyel yanıt oranı: %77,1), klinik fayda oranı ise (regresyon ve stabil yanıt sağlanan hasta oranı) ise %91,4 olarak saptandı. Hastaların %8,6'sında ise en iyi yanıt olarak progresyon olduğu veya ilk yanıt değerlendirmesine kadar hastaların exitus olduğu saptandı. Birinci basamak tedavide crizotinib alan hastaların yan etkileri değerlendirildiğinde hastaların %61,5'sinde herhangi bir derecede yan etki gelişmişti. Grad 3-4 yan etki ise hastaların %16,7'sinde görüldü. Bununla birlikte yan etki nedeniyle sadece 2 hastada tedavi kesildi. En sık görülen yan etkiler sırasıyla karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluğu (%27,1), ödem (%6,8), myalji (%6,8), halsizlik (%5,1), görme bozukluğu (%3,4), iştahsızlık (%1,7) ve bulantıydı (%1,7). En sık görülen grad 3-4 yan etki ise KCFT yüksekliği idi (%10,2)

Daha önce bir basamak kemoterapi alan ve ikinci basamak tedavi olarak crizotinib kullanan 21 hasta incelendiğinde ise mPS 16,8 ay olarak saptandı (Şekil 2). Objektif yanıt oranı ise %78,76 olarak bulundu. Hastaların %92,9'unda klinik fayda mevcuttu (objektif yanıt + stabil yanıt). Hastaların %7,1'inde ise en iyi yanıt olarak progresyon olduğu veya ilk yanıt değerlendirmesine kadar hastaların exitus olduğu saptandı. İkinci basamak crizotinib kullanan hastaların birinci basamak tedaviler incelendiğinde hastaların %84,2'sine pemetrexed ve platin kombinasyonu uygulandığı, %15,8'inin ise taksan ve platin kombinasyonunun uygulandığı saptandı. Hastalar birinci basamak tedavi olarak medyan 4 kür tedavi almıştı (min-maks; 2-6 kür). Bu hastalar incelendiğinde ikinci basamak crizotinib alan hastaların %36,8'inin birinci basamak kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon görülmeden crizotinib tedavisi başlanan hastalar olduğu saptandı. Üç ve daha sonraki basamaklarda crizotinib kullanan ise 6 hasta vardı. Bu hastalar incelendiğinde ise medyan PS 6,62 ay (%95 GA: 0,34- 12,4) olarak saptandı.

Sağkalım açısından tüm grup incelendiğinde 48 hastanın 22'sinin exitus olduğu izlendi. Tanı anından itibaren ortalama sağkalım 37,75 ay (%95 GA: 19,3 – 56,1) olarak bulundu (Şekil 3). Ek olarak; 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları sırasıyla %85, %69 ve %47,7 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmaya toplam 48 ALK mutasyonu pozitif hasta dâhil edilmiş olup bu hastaları %43,75'i birinci basamak, %43,75'i ikinci basamak ve %12,5'u ise 3 veya sonraki basamaklarda crizotinib tedavisi almıştı. Metastatik hastalarda en sık görüle metastaz bölgesi beyindi. Daha sonra sırasıyla kemik ve plevra metastazları görülmekteydi. Hastaların çoğunluğu sigara içmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Crizotinib ile sağlanan medyan PS ise birinci basamak hastalarda 13,04 ay, ikinci basamak hastalarda 16,88 ay, 3 veya daha fazla basamak sonrası crizotinib kullanan hastalarda ise 6,62 ay olarak saptandı. Tüm grup ele alındığında genel sağkalım ise medyan 37,74 ay olarak bulundu.

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri

Parametre	N
Yaş (Ortanca, min-maks)	52 (26-82)
Cinsiyet	
Erkek	27 (%56,3)
Kadın	21 (%43,7)
Sigara	
Hiç içmemiş	32 (%68,8)
Bırakmış	14 (%28,1)
İçiyor	2 (%3,1)
Sigara (ortanca, paket/yıl)	26,5 paket/yıl
Hastalık Evresi	
Metastatik	41 (%86,7)
Lokal İleri	7 (%13,3)
Beyin metastazı	
Var	%37,5
Yok	%62,5
Karaciğer metastazı	
Var	%12,8
Yok	%87,2
Sürrenal Metastaz	
Var	%18,8
Yok	%81,2
Kemik Metastazı	
Var	%31,3
Yok	%68,2
Plevra Metastazı	
Var	%27,7
Yok	%72,3

ALK mutasyonu pozitif hastalarda crizotinib ile standart kemoterapinin karşılaştırıldığı faz 3 PROFILE 1014 çalışmasında daha önce tedavi almamış hastalara birinci basamak olarak crizotinib ve pemetrexed ile birlikte sisplatin/karboplatin uygulanmıştır.(4) Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PS crizotinib kolunda 10,90 ay olarak saptanırken kemoterapi kolunda ise 7 ay olarak saptanmıştır. Objektif yanıt oranı ise crizotinib kolunda %75 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonrası crizotinib tedavisinin kemoterapiye birinci basamakta üstünlüğü gösterilmiş olup standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte crizotinib ile elde edilen gerçek yaşam verilerine bakıldığında daha önce tedavi almamış ALK pozitif hastalarda crizotinib ile benzer şekilde 10,40 ay PS sağlanmıştır.(7) Bizim hasta grubumuza baktığımızda ise birinci basamak tedavide crizotinib ile yaklaşık 13,04 ay progresyonsuz sağkalım ve %80 objektif yanıt oranı elde edildiği görülmektedir. PROFILE 1014 çalışmasının sonuçları ile karşılaştırıldığında bizim hasta grubumuzda PS'da yaklaşık 3 ay ve yanıt oranında ise %5 oranında daha iyi sonuçlar olduğu görülmektedir. Fakat hem hasta sayısının az olması hem de tek merkez

deneyimi nedeniyle arada ki farkın klinik olarak anlamlı olmadığı ve bulguların literatür verileri ile benzer olduğu düşünülebilir.

ALK mutasyonu pozitif hastalarda daha önce bir basamak kemoterapi almış hastalarda crizotinibin etkinliğinin araştırıldığı faz 3 PROFILE 1007 çalışmasında tek ajan dosetaksel veya pemetrexede karşın crizotinibin PS üstünlüğü gösterilmiştir.(3) Crizotinib kolunda PS 7,70 ay olarak saptanırken kemoterapi kolunda ise 3 ay olarak bulunmuştur (Hazard oranı: 0,49; $p < 0,001$). Yanıt oranı ise crizotinib kolunda %65 olarak saptanmıştır. ABD ve Kanada'dan bildirilen crizotinibin ikinci basamak kullanımı ile ilgili gerçek yaşam verilerinde PS 9 ay, yanıt oranı ile %56 olarak saptanmıştır.(8) Bizim çalışmamızda ise daha önce bir basamak kemoterapi alan hastalarda crizotinib ile progresyonsuz sağkalım 16,80 ay ve yanıt oranı ise % 78,70 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda literatür verileri ile karşılaştırıldığında daha uzun PS ve daha yüksek yanıt oranı saptanması birkaç faktöre bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Birinci olarak nispeten az hasta sayısı ve tek merkez takipli olması, ikincisi muhtemelen hastaların bir kısmının kemoterapi alırken crizotinib erişimi sağlanması nedeniyle kemoterapi altında veya sonrasında progresyon gelişmeksizin crizotinibe geçilmesi; son olarak ise bizim çalışmamızda ki hasta özelliklerinin daha iyi olmasıyla ilişkili olabilir. 3 veya daha fazla basamak tedavi alan hastalarda saptanan 6,60 aylık PS ise beklenen bir bulgudur ve ALK pozitif olan hastalarda crizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye erken başlamanın önemini göstermektedir.

Günümüzde ALK pozitif akciğer kanserinde crizotinib dışında birinci basamak ve crizotinib sonrası etkinliği gösterilen birçok ajan vardır. Birinci basamakta alektinib, brigatinib ve ceritinib, crizotinib veya kemoterapiye göre üstünlüğü gösterilmiş diğer ajanlardır.(9-11). Crizotinib altında progresyon gösteren hastalarda ise benzer şekilde alektinib, ceritinib, brigatinib ve lorlatinib kemoterapiye karşı etkinlikleri gösterilmiş ajanlardır.(12-15)

Birinci basamakta crizotinibin araştırıldığı PROFILE 1014 çalışmasının güncellenmiş genel sağkalım verilerinde crizotinib ile medyan sağkalıma ulaşamamışken kemoterapi ile 47,50 ay

olarak saptanmıştır.(16) Crizotinib sonrası yeni nesil tirozin kinaz inhibitörleri ile sıralı tedavinin genel sağkalım üzerine etkilerinin araştırıldığı IFCT-1302 CLINALK çalışmasında ise metastatik hastalık gelişiminden itibaren genel sağkalım 89,60 ay olarak saptanmıştır. Tek crizotinib alan hastalarda ise genel sağkalım 16,60 ay olarak bulunmuştur.(17) Bizim çalışmamızda ise crizotinib ile kullanılan basamaktan bağımsız olarak metastatik hastalık gelişiminden itibaren 37,7 aylık genel sağkalım saptanmıştır. Hastaların çoğunun crizotinib sonrası yeni nesil tirozin kinaz inhibitörlerine ulaşamaması genel sağkalım süresinin literatürde belirtilen sürelerden kısa olmasının en önemli sebebidir.

Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması, tek merkez deneyimi olması ve nispeten az hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bununla birlikte akciğer kanserinin nadir görülen bu alt grubunda Türkiye gerçek yaşam verilerini sağlamış olması nedeniyle önem göstermektedir.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer.* 2013;82(2):179-89.
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-94.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
5. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
7. Reynolds C, Masters ET, Black-Shinn J et al. Real-World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med.* 2018;7(6).
8. Davis KL, Kaye JA, Masters ET, Iyer S. Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e40-e9.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027-39.
11. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-29.
12. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-16.
13. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874-86.
14. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8.
15. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-67.
16. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251-8.
17. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8(13):21903-17.

Retrospective analysis of patients diagnosed with multiple myeloma: A single center experience

Multipl myelom tanılı hastaların retrospektif analizi: Tek merkez deneyimi

Melih Simsek¹, Pinar Tarkun², Abdullah Hacıhanefioğlu²

¹Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 218.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi:28.12.2018 Doi 10.5505/aot.2019.24582:

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Multipl myelom, plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile seyreden hematolojik bir malignitedir. Multipl myelom tedavisindeki çeşitli seçenekler, hastaların daha iyi tanımlanması ve tedavilerin standardize edilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada multipl myelom hastalarının tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2000-2011 yıllarında izlenmiş olan 151 multipl myelom tanılı hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile sağkalım ve tedavi yanıtı verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: En çok seçilen tedavi melfalan-prednizolon (%45), vinkristin-adriamisin-deksametazon (%21,3) ve vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib (%10) olmuştur. En az 1 kez remisyon saptanan hastaların %22,35'inde ölüm görülmüştür. Bu oran remisyon sağlanamayan hastalarda %77,35 olarak bulunmuştur (p=0.000). Evre III hastalıkta daha düşük evrelere göre remisyon oranı anlamlı olarak azalmış (p=0.008) ve ölüm riski anlamlı olarak artmıştır (p=0.000). Ototolog kemik iliği transplantasyonu, nüks riskini (p=0.009) ve ölüm riskini anlamlı olarak azaltmıştır (p=0.001). Tedavi şemaları değerlendirildiğinde sırasıyla remisyon oranları vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib tedavisiyle %57,9, melfalan-prednizolon ile %33,3, bortezomib ile %29,2, talidomid ile %9,4, lenalidomid ile %23,8 ve vinkristin-adriamisin-deksametazon tedavisiyle %25,7 olarak bulunmuştur. Remisyon sağlanan 101 hastanın 23'üne düşük dozlu lenalidomid tedavisi verilmiş ve 21 hasta otolog kemik iliği transplantasyonuna gönderilmiştir. Nüks oranı düşük dozlu lenalidomid tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.002, OR: 12,52).

TARTIŞMA ve SONUÇ: En yüksek remisyon oranları vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib tedavisi ile sağlanmıştır. Ototolog kemik iliği transplantasyonu ile daha düşük nüks ve ölüm oranları saptanmıştır. Düşük dozlu lenalidomid tedavisi uygulanan hastalarda ölüm ve nüks oranı daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, lenalidomid, multipl myelom, otolog kök hücre nakli

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple myeloma is a hematological malignancy which is proceeding with the uncontrolled proliferation of plasma cells. Patients should be determined more definitely and treatments should be standardized to modify various treatment options in multiple myeloma. The aim of this study is to analyse the responses to treatments and the association between clinical features and treatments of multiple myeloma patients.

METHODS: The clinical and laboratory findings with survival and treatment response data of 151 multiple myeloma patients who have been followed between 2000-2011 were analysed retrospectively.

RESULTS: The most preferred treatments were melphalan-prednisolone (45%), vincristin-adriamycin-dexamethasone (21,3%) and vincristin-adriamycin-dexamethasone followed by bortezomib (10%). Death was observed in 22,35% of the patients that remission was established at least for once. This rate was 77,35% in the patients that remission could not be established (p=0,000). Remission rate was significantly decreased (p=0.008) and death rate was significantly increased (p=0.000) in stage III disease compared with lower stages. Autologous stem cell transplantation, significantly decreased the relapse rate (p=0.009) and death risk (p=0.001). When the treatment protocols were analyzed, remission rate was 57,9% with vincristin-adriamycin-dexamethasone followed by bortezomib, 33,3% with melphalan-prednisolone, 29,2% with bortezomib, 9,4% with thalidomide, 23,8% with lenalidomide and 25,7% with vincristin-adriamycin-dexamethasone, respectively. Maintenance therapy with low dose lenalidomide was administered to 23 of 101 patients that remission was maintained.

Autologous stem cell transplantation was administered to 21 patients that remission was obtained. Recurrence rate was significantly lower in patients who were received low dose lenalidomide maintenance therapy ($p=0.002$) (OR: 12,52).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The highest remission rates were obtained with vincristin-adriamycin-dexamethasone followed by bortezomib. Lower recurrence and death rates were established with autologous stem cell transplantation. Recurrence and death rates were found lower in patients that received low dose lenalidomide maintenance therapy.

Keywords: Autologous stem cell transplantation, epidemiology, lenalidomide, multiple myeloma

GİRİŞ

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin birikimiyle karakterize bir plazma hücre malignitesidir. Tanı sırasında ortalama yaş yaklaşık 70 olup hastaların %37'si 65 yaşın altında, %26'sı 65-74 yaş arası ve %37'si 75 yaşın üzerindedir (1, 2). Hastalık tesadüfen saptanabilirse de genellikle enfeksiyonların, kemik yakınmalarının veya böbrek yetersizliği nedenlerinin araştırılması sırasında tespit edilir.

MM tanısı, uç organ hasarına kanıt oluşturacak kemik anormalliklerinin, serum kalsiyum artışının (11,5 g/dL ve üzerinde), böbrek yetersizliğinin (2 mg/dL ve üzerinde serum kreatinin değeri) ya da aneminin (10 g/dL ve altında ya da normalin 2 g/dL altında hemoglobin değeri) gösterilmesi ve de monoklonal protein (M-proteini) varlığı ve/veya kemik iliği içinde (hücrel kemik iliğinin %10 ve fazlasında) belirgin plazma hücresi artışının tespit edilmesi ile konulur. Bunlar içerisinde ise en önemli bulgu serumda ve idrarda monoklonal M proteininin gösterilmesidir. MM tanısı kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Plazma hücrelerinin ürettiği monoklonal immünglobulinlerin immünperoksidaz boyama ile gösterilmesi otoimmün hastalıkların, metastatik karsinomun, AIDS'in, karaciğer hastalıklarının ya da enfeksiyonların yol açtığı reaktif plazmositozdan ayırım yapabilmek için önemlidir (3).

MM, Durie-Salmon ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) kriterleri kullanılarak sınıflandırılır. Durie-Salmon evrelemesi hemoglobin konsantrasyonu, kalsiyum düzeyi, kemik lezyonlarının yaygınlığı ve serum/idrar M-proteini konsantrasyonunu kapsar (4). ISS ise yapılan çalışmalar sonucu sağkalım için öngördürücü olduğu saptanan serum β_2 -mikroglobulin ve albumin konsantrasyonunu kapsamaktadır (5).

MM tanısı konulan hastalarda tedavi kararını belirleyen en önemli faktör hastanın kemoterapi almaya uygun olup olmadığının belirlenmesidir (6). Tedavi kararı verilirken yaş, performans durumu, eşlik eden tıbbi durumlar ve kronik hastalıklar göz önünde bulundurulur. Burada hasta yaşının en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (7). 65 yaş altındaki kronik hastalığı olmayan MM hastalarında tedaviye talidomid, lenalidomid ya da bortezomible başlanması ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu (OKİT) yapılması önerilmektedir (8). Daha yaşlı ya da ek sağlık sorunları olan hastalarda düşük yoğunlukta iyileştirme rejimi ile OKİT göz önünde bulundurulmalıdır (9, 10). 65 yaş ve üzerindeki hastalarda geleneksel tedavi olan vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD) talidomid, lenalidomid ya da bortezomible kombine edilmelidir (10).

Özgün rehberler olmasa da, hastaların takibinde pekiştirme ve idame tedavisi yaygın kabul görmektedir. İdame tedavisinde talidomid, lenalidomid, bortezomib kullanılabilen ve klinik yanıt durumuna, yan etki gelişimine göre birbirleri arasında değişikliğe gidilebilmektedir (11-13).

Tedavi yanıtı değerlendirmesi; Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Topluluğu (EBMT) ve Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) klinik uygulamada yanıt değerlendirmede kullanılan kriterlere göre yapılmalıdır (14, 15).

Ortalama sağkalım Durie-Salmon evre IA'da 60 ayken evre IIIB'de 6 aya kadar düşer. Son yıllarda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuş ve OKİT'in yanı sıra tedavide kullanılan talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi kemoterapi ajanlarıyla sağkalım uzamıştır. Sonuçta 65 yaşının altındaki hastalarda ortalama sağkalım beklentisi 2 katına çıkmış ve 5 yıla ulaşmıştır. Hastaların %20'sinde ise yaşam süresi 10 yılı

aşmış ve %50 tam morfolojik ve biyokimyasal remisyon elde edilmiştir.

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen MM hastalarının demografik özelliklerinin, tedavi seçeneklerine yanıtlarının, tedaviye bağlı sık görülen yan etkilerin ve sağkalım durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2000-2011 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilmiş olan 151 MM tanılı hasta (73 erkek, 78 kadın) alınmıştır. Hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm MM hastalar IMWG sınıflandırma kriterlerini doldurmaktadır (3). MM tanı kriterlerini doldurmayan plazma hücre diskrazili hastalar, ilk başvuru sonrasında takibe gelmemiş hastalar çalışmaya alınmamıştır. Verilerine hastane dosya kayıt sistemi ve hastane bilgi sisteminden ulaşılamayan hastaların son sağkalım durumları muhtarlık kayıt sisteminden tespit edilmiştir. Tedavi yanıtı IMWG tedavi yanıt kriterlerine göre değerlendirilmiştir (15). Remisyon sağlanan ve klinik izleme başlanan hastalarda rekürrens gelişiminin değerlendirilmesinde IMWG kriterleri kullanılmıştır (3). Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Anlamlılık düzeyi p değeri için $< 0,005$ olarak belirlenmiştir. Parametreler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılarak sağkalım üzerine etkili faktörler değerlendirilmiştir. Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 istatistik programında analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 151 MM tanılı hasta dâhil edilmiş ve hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, başvuru laboratuvar değerleri, başlangıç evreleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalara destek tedavisi olarak bisfosfonatlar,

IVIG, G-CSF, hemodiyaliz, radyoterapi ve OKİT uygulanmıştır (Tablo 1). Hastaların takip süreleri ve ölüm oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

2000-2011 yılları arasında MM tanılı hastalara uygulanan ilk seri tedavi verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. MM tedavisinde ilk seride en çok tercih edilen rejim tüm zamanlarda melfalan-prednol (MP) olmuştur (% 45). Ayrıca % 21,3 ile VAD tedavisi ve %10 ile VAD-bortezomib-deksametazon (VAD-B) tedavisi en çok tercih edilen kemoterapi rejimleri olmuştur. İlk seri tedavi yanıtı değerlendirilebilen 103 hastanın 40'ında (% 26,5) tam yanıt (TY) ya da çok iyi klinik yanıt (ÇİKY), 12'sinde (%7,9) kısmi yanıt (KY) elde edilmiştir.

Başlangıç yakınmaları değerlendirildiğinde; halsizliği olan hastaların remisyon oranı anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (sırasıyla; % 50,7, % 69,2, $p=0.017$). Halsizliğin olmaması remisyon şansını iki kattan fazla artırmaktadır. Ölüm riski açısından değerlendirildiğinde ise, halsizlik ölüm riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır (sırasıyla; % 52,5, % 35,5). Başvuru sırasında kilo kaybı olmayanlarda remisyon oranı da anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla; % 65,6, % 41,4, $p=0.015$). Kilo kaybı olmaması remisyon şansını 2,7 kat artırmaktadır. Kilo kaybının ölüm riski üzerine etkisi tespit edilmemiştir ($p=0,230$) Ölüm riski açısından incelendiğinde en az 1 kez remisyon saptanan hastaların % 22,35'inde ölüm görülürken, bu oran remisyon sağlanmayan hastalarda % 77,35 bulunmuştur ($p=0.000$). Remisyon sağlanamaması ölüm riskini yaklaşık 12 kat artırmaktadır. Evre III hastalığa sahip olan hastalarda erken evre hastalara göre remisyon oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla; % 52,6, % 72,9, $p=0.008$),erken evre hastalığa sahip olmak remisyon şansını 2,4 kat artırmaktadır. Evre III hastalıkta ölüm riski anlamlı olarak 3,7 kat oranında artırmaktadır ($p=0.000$).

Fraktür oluşumu açısından tüm bulgular incelendiğinde; serum kalsiyum düzeyinin yüksek olmasının anlamlı risk oluşturduğu görülmüştür ($p=0.007$). Yine başlangıçta iskelet sistemi ağrısı olanların % 38'inde fraktür görülürken, olmayanlarda

fraktür oranı % 9,8 bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$, OR=5.618, %95 GA: 2.207-14.303). Yine evre III hastalığa sahip olmak fraktür riskini anlamlı olarak artırmaktadır ($p=0.026$, OR:2.328, %95 CI:1.094-4.96).

OKİT yapılması ölüm riskini anlamlı olarak azaltmıştır ($p=0.001$). OKİT yapılan hastalarda ölüm % 10 oranında görülürken, OKİT yapılmamış hastalardaki ölüm oranı % 48,3 bulunmuştur. Nüks oranları da OKİT tedavisi uygulanmayan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; % 50,9, % 8,3, $p=0.009$). Klinik verilerin remisyona, nüks ve ölüm açısından karşılaştırması Tablo 2’de sunulmuştur.

Remisyona girme açısından değerlendirildiğinde; remisyona saptanan hastaların ortanca kreatinin değerleri 0,9 iken, remisyona girmeyen grubun ortanca kreatinin değeri 1,2 olarak bulunmuştur ($p=0.030$). Kreatinin yüksekliği dışında remisyona girme açısından diğer bir belirleyici laboratuvar değişkeni saptanmamıştır.

Ölüm riskine bakıldığında, remisyona girme için olumsuz risk faktörü olan kreatinin yüksekliğinin ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmadığı görülmüştür ($p=0.095$). Ölüm riski açısından tek anlamlı değişken hemoglobin düzeyi olarak bulunmuştur. Ölüm gelişen hastalarda hemoglobin için ortanca değer 9,7 iken, yaşayan hastalarımızda başlangıç ortanca hemoglobin değeri 10,4 olarak bulunmuştur. Hemoglobin düşüklüğü ölüm açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Hastaların aldığı tüm tedavi şemaları göz önünde bulundurulduğunda; % 33,8’inde tüm tedavilere yanıtızlık saptanmıştır. Remisyona elde edilen 85 hastaya uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde en yüksek remisyona oranının VAD ardından bortezomib (VAD-B) tedavisi ile elde edildiği (% 57,9); ardından MP (% 33,3) ve VAD (% 25,7) tedavilerinin bulunduğu tespit edilmiştir.

Remisyona sağlanan olgular değerlendirildiğinde; bu hastaların % 61,2’sinde ilk seri tedavi ile, % 20’sinde ikinci seri tedavi ile, % 8,2’sinde üçüncü seri tedavi ile, bir hastada da beşinci seri tedavi ile

remisyona sağlandığı görülmüştür. Evrelere göre ölüm oranları değerlendirildiğinde, evre arttıkça ölüm oranının arttığı ve remisyona oranının azaldığı görülmektedir.

Remisyona sağlanan 85 hastanın 18’inde (% 21,2) düşük doz tedavi verilmiştir. Diğerleri tedavisiz izlenmiş ve 20 hasta KİT’e gönderilmiştir. Düşük doz tedavi verilen 18 hastanın 15’ine talidomid, üçüne lenalidomid uygulanmıştır. Ancak talidomide bağlı yan etki nedeniyle dört hastada talidomid kesilerek lenalidomid ile idame tedavisine devam edilmiştir. Düşük doz tedavi alanlarda nüks oranı almayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir (sırasıyla; % 4,3, % 36,3, $p=0.002$). Yine ölüm riski anlamlı oranda düşmüştür ($p=0.006$). Düşük doz tedavi uygulanan hastalarda çalışma süresi sonunda ölüm yaşanmazken uygulanmayan hastaların % 31’inde ölüm gözlenmiştir.

Remisyona sağlandıktan sonra OKİT 20 hastaya uygulanmıştır. Bu hastaların ikisi kaybedilmiş, biri takipten çıkmış ve 17’si remisyonda ve takiptedir. Hastaların genel sağkalım durumu Grafik 1’de sunulmuştur.

MM hastalarına uygulanan 341 tedavi şeması incelemeye dâhil edilmiştir. Bu tedaviler sırasında tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde yan etkilerin dağılımı; % 13,5 (46) transaminaz yüksekliği, % 18,2 (62) nötropeni, % 12,9 (44) trombositopeni, % 26,1 (89) anemi, % 1,2 (4) enfeksiyon, % 3,2 (11) nöropati, % 2,1 (7) intolerans, % 12,3 (42) pansitopeni olarak saptanmış ve hastaların % 10’unda (34) yan etki nedeniyle tedavi değişikliği gerekmiştir. Hastaların % 39,3’ünde (134) tedaviye bağlı yan etki görülmemiştir. % 60,7 hastada yan etki görülmüş ve bunların % 10,9’unda (37) tedavi değişimini gerektirecek düzeyde ağır yan etki saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Yaş, kötü performans durumu veya ek hastalıklar nedeniyle OKİT için aday olmayan hastalarda melfalan-prednizolona eklenen talidomid ya da bortezomib kombinasyon tedavisi dünyada artık standart tedavi haline gelmiştir. Ancak ülkemiz koşullarında birinci basamak tedavide henüz bu üçlü ilaç kombinasyonu rutin kullanıma girmemiştir. Bu

çalışma 2000 yılından başlayıp 2011 yılının sonuna kadar olan yaklaşık 11 yıl gibi uzun bir periyodu içerdiğinden doğal olarak bu dönem içinde MM'de tedavi protokollerinde de ciddi değişiklikler olmuştur. 2000-2011 yılları arasındaki bu periyotta OKİT adayı olmayan hastalarda polikliniğimizde tercih edilen tedavi oral melfalan-prednizolondur olduğu görülmüştür. 65 yaş üstü performansı OKİT için uygun olmayan hastalarda ağırlıklı tedavi melfalan-prednizolon tedavisi olmuştur. Bu yaş grubunda birinci basamak tedavide bortezomib, talidomid ve lenalidomid çok az sayıda hastada tercih edilmiştir. Bu belki de son yıllarda başvuran 65 yaş üstü hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bortezomib, talidomid ve lenalidomid son yıllarda ruhsat alıp kullanılmaya başlandığından başvuran hasta sayısı az olunca doğal olarak kullanım da az olmuş gibi görünmektedir. 65 yaş altı hastalar değerlendirildiğinde ise son yıllarda daha fazla sayıda başvuru olsa da yine de çoğu hastanın 2010 yılından önce başvurduğu görüldü. Buna bağlı olarak da ağırlıklı tercih edilen tedaviler MP ve VAD olmuştur.

Yeni tanı MM'de M proteininde %90'ın üzerinde azalma ve idrar M protein düzeyinin 100 mg/gün'ün altına inmesi, kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'in altında olması remisyona olarak tanımlanmaktadır. Buna göre remisyona oranı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (16, 17). Ortanca remisyona süresi yaklaşık iki yıl ve ortanca sağkalım yaklaşık 3 yıl olarak bildirilmiştir ve hastaların %10'undan azı 10 yıl yaşamıştır. Çalışmamızda sağkalım süreleri incelendiğinde ortalama sağkalım $20,8 \pm 18,8$ ay ve ortanca sağkalım 14 ay olarak saptandı. Evre I'de tanı konan hasta sayısının daha az ve evre II'de tanı konan hasta sayısının daha yüksek olması bu sonucun nedeni olabilir. Evre ilerledikçe sağkalımın düşmesi beklenen bir bulgudur.

Yüksek doz kemoterapi ve OKİT adayı olan hastalarda amaç kök hücre elde edilmesini engellemeden hızlı bir şekilde tümör hücre yükünü azaltmaktır. Daha önce VAD ya da VAMP ya da C-VAMP benzeri infüzyonel rejimler sık kullanılmaktaydı. Bu rejimlerle yanıt oranı yüksek olup tam yanıt oranı %10-25 arasında değişmekteydi (18, 19). Ancak son yıllarda bortezomib, talidomid ve lenalidomid

gibi yeni ajanların tedaviye girmesiyle %40'lara varan yanıt oranları bildirilmiştir (20). Ülkemizin sosyal koşulları göz önünde bulundurulduğunda bortezomib, talidomid ve lenalidomid gibi ajanların birinci basamak tedavide kullanılmaları ancak son yıllarda olmuştur. Bu çalışma son 10 yıllık dönemi içerdiğinden doğal olarak 2000'li yılların başında bu ajanlar kullanılmamaktaydı. Ancak birkaç yıl önce bortezomib ülkemizde ruhsat aldığından vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) rejimine eklenerek ya da tek başına birinci basamakta kullanılmaya başlanmış ve remisyona oranları % 50'yi geçmiştir (9). Genel olarak tedaviler değerlendirildiğinde yeni ajanların devreye girmesiyle bu çalışmada da remisyona oranları % 40'lara ulaşmıştır.

Tedavide sağkalımı en fazla uzatan seçenek olan OKİT tanı anında ya da relaps durumunda yapıldığında genel sağkalım benzer olmaktadır (21). Ancak erken dönemde nakil uygulandığında semptomsuz, tedavisiz ve tedaviye bağlı yan etkiler olmaksızın geçen zaman ve progresyonsuz sağkalım belirgin olarak uzamaktadır (21). Bu çalışmaya alınan hastalarda OKİT, tüm hastalarda tam yanıt elde edildikten sonra uygulanmıştır. Hastaların % 21,2'sine idame tedavisi uygulanırken kalan % 78,8'ine tedavi verilmemiştir. OKİT yapılan hastaların % 10'u kaybedilmiş, % 5'i izlemde çıkmış ve % 85'si remisyonda ve izlemde dir. Bu hastalarda diğer serilerle benzer şekilde sağkalım belirgin olarak uzamıştır. Progresyonsuz sağkalım için ise yeterli izlem süresi olmadığından net değerlendirme yapılamamıştır. Belki izlem süresi uzadığı takdirde bu hastalarda da nüks gelişecektir, ancak bunu söylemek eldeki verilerle mümkün olmamıştır.

Geniş çaplı iki randomize çalışmada melfalan-prednizolon-bortezomib kombinasyon tedavisiyle melfalan-prednizolon tedavisine göre tam yanıt oranında, progresyona kadar geçen sürede ve genel sağkalımda belirgin artış bildirilmiştir (22, 23). Bizim çalışmamızda ise en çok kullanılan tedavi VAD sonrası bortezomib-deksametazon olmuştur ve MP ile karşılaştırıldığında toplam yanıt oranı MP'de % 33, VAD-bortezomibde % 57,9 olmuştur.

Otolog nakil ya da geleneksel tedaviler sonrasında talidomid (11-13) ve lenalidomidle idame tedavisi hem genç hem de yaşlı hastalarda progresyonsuz sağkalımda iyileşme sağlamıştır (24-26). Ancak uzun dönem talidomid maruziyeti sonrası periferik nöropati riski rutin kullanımını sınırlamaktadır (11-13). Otolog nakil uygulanan hastalarla yapılan iki bağımsız randomize çalışmada lenalidomid idame tedavisi, idame tedavisi verilmeyen olgulara göre progresyon riskini %54 ve %58 oranında düşürmüştür (25, 26). Çalışmamızda düşük doz idame tedavisi olarak talidomid verilen bazı hastalarda yan etki nedeniyle kesilerek lenalidomid tedavisine geçilmiştir. Düşük doz idame tedavisi uygulanmayan hastalarda nüks riski ve ölüm riski anlamlı olarak artmıştır.

MM tedavisinde yan etki olarak sıklıkla görülen talidomide bağlı nöropati bizim çalışma grubumuzda daha az sıklıkta (%5,7) görülmüştür. Literatürde sıklıkla ağrılı

olan periferik nöropati bortezomib tedavisi ile %35 olguda bildirilmiş ve daha önce nörotoksik tedavi almış ya da daha önce nöropatisi olan hastalarda daha sık ve daha şiddetli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda ise bortezomib tedavisi ile nöropati oranı % 9,2 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda halsizliği ve kilo kaybı olmayan, en az bir kez remisyona sağlanan hastalarda, OKİT yapılan hastalarda, ölüm riskinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Tüm tedaviler içinde en yüksek remisyona oranı VAD-B tedavisi ile elde edilmiştir. Pek çok hastalıkta olduğu gibi, son dönemde, MM’de de kişiye özel tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler ışığında, ilerleyen yıllarda MM tanılı hastalarda klinik sonuçların daha iyi olması beklenmektedir.

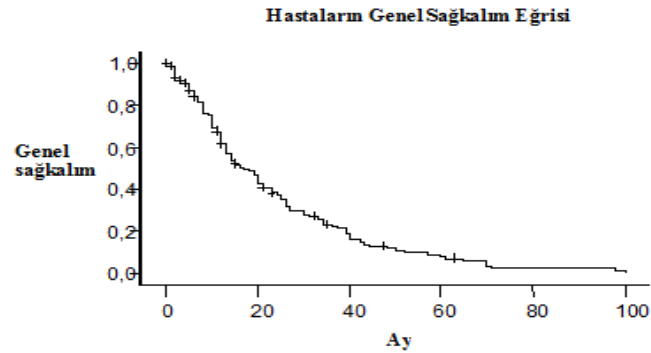
Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: MM tanılı hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Ortalama	62,97±10,6
Yaş	Ortalama	64
Cinsiyet n (%)	Erkek	73 (48,3)
	Kadın	78 (51,7)
	İskelet sistemi bulguları	88 (60,3)
	Halsizlik	67 (45,9)
Başvuru Yakınmaları n (%)	Kilo kaybı	28 (19,2)
	Enfeksiyon	20 (13,7)
	Kanama	12 (8,2)
	Bulantı/kusma	10 (6,6)
	Hemoglobin	10,05±1,9
	Lökosit	6594±4377
	Nötrofil	3555±2206
Başlangıç Laboratuvar değerleri	Trombosit	218000±96870
	ESH	68,13±40,7
	Kalsiyum	9,5±1,65
	Albumin	3,48±0,74
	B2mikroglobulin	7,58±5,6
	Kreatinin	1,57±1,55
	Başlangıç Evre	ISS n (%)
Evre 1	19 (19,6)	11 (7,5)
Evre 2	30 (30,9)	52 (35,1)
Evre 3	48 (49,5)	85 (57,4)
	Bifosfonatlar	91 (60,7)
	IVIG	8 (5,3)
	G-CSF	17 (11,3)
Destek tedavileri n (%)	Hemodiyaliz	3 (2)
	Radyoterapi	37 (24,5)
	KİT	20 (13,2)
	Ortalama	20,8±18,8
Takip süresi (ay)	Ortalama	14
Ölüm n (%)		54 (42,5)
Ölüm yaşı	Ortalama	64,61±10,7
	Ortalama	65

Tablo 2: Klinik verilerin remisyon, nüks ve ölüm açısından karşılaştırması

Değişkenler	Remisyon			Nüks			Ölüm		
	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA
Hastalık tipi	0.410	1.83	0.56-6	0.16	3.043	0.69-13.4	0.801	1.16	0.37-3.64
Cinsiyet	0.894	1.044	0.56-1.95	0.57	1.32	0.5-3.49	0.242	1.49	0.76-2.93
Halsizlik	0.017	2.186	1.14-4.18	0.345	1.65	0.58-4.69	0.048	2.01	1-4
Kilo kaybı	0.015	2.707	1.19-6.16	0.392	2.8	0.48-16.49	0.230	1.75	0.7-4.38
Kanama	0.767	1.289	0.37-4.48	1.0	0.84	0.13-5.39	0.024	0.118	0.02-0.95
Kemik ağrısı	0.261	1.45	0.76-2.79	0.045	0.34	0.12-0.99	0.365	0.722	0.36-1.46
İnfeksiyon	0.947	1.03	0.4-2.66	0.139	2.96	0.67-13.03	0.56	0.743	0.27-2.02
Bulantı	0.742	1.5	0.38-6.08	0.645	2.08	0.32-13.33	0.724	1.357	0.32-5.66
Fraktür	0.57	1.24	0.6-2.56	0.5	1.45	0.49-4.29	0.387	1.397	0.65-2.99
Ölüm	0.000	11.87	5.22-26.98	-	-	-	-	-	-
Bisfosfonat	0.395	0.754	0.393-1.447	0.014	3.83	1.28-11.5	0.07	1.91	0.95-3.84
IVIG	0.712	0.619	0.15-2.57	0.308	4.27	0.42-43.36	1.0	0.79	0.18-3.44
RT	0.736	0.886	0.44-1.79	0.288	1.73	0.63-4.8	0.3	1.49	0.7-3.15
G-CSF	0.831	0.895	0.32-2.48	0.645	2.08	0.324-13.33	0.270	0.45	0.14-1.48
KIT	0.000	1.26	1.14-1.4	0.009	0.089	0.011-0.726	0.001	0.119	0.026-0.534
HD	0.283	1.03	0.99-1.07	0.502	0.55	0.44-0.69	0.129	0.562	0.49-0.65
Evre 3 hastalık	0.008	2.416	1.25-4.69	0.483	1.42	0.53-3.76	0.000	3.667	1.76-7.62


Grafik 1: OKİT yapılan hastaların genel sağkalım durumu

REFERANSLAR

- Kosary CL, Altekruse SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. Cancer. 2014;120 Suppl 23:3807-14.
- Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J Clin Oncol. 2007;25(15):1993-9.
- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842-54.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.
- Diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol. 2001;115(3):522-40.
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(9):908-42.

8. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009;114(27):5436-43.
9. Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):800-7.
10. Palumbo A, Sezer O, Kyle R et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009;23(10):1716-30.
11. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
12. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-93.
13. Ludwig H, Adam Z, Tothova E et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica*. 2010;95(9):1548-54.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
16. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama*. 1969;208(9):1680-5.
17. McLaughlin P, Alexanian R. Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood*. 1982;60(4):851-5.
18. Gore ME, Selby PJ, Viner C et al. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8668):879-82.
19. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1990;33(2):86-9.
20. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
21. Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-33.
22. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
23. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259-66.
24. Falco P, Cavallo F, Larocca A et al. Lenalidomide-prednisone induction followed by lenalidomide-melphalan-prednisone consolidation and lenalidomide-prednisone maintenance in newly diagnosed elderly unfit myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(3):695-701.
25. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-91.
26. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-81.

Retrospective Analysis of the Treatment and Follow-up of 251 Patients with Non-melanoma Skin Cancer in the Mediterranean Region

Akdeniz Bölgesinde Melanom Dışı Deri Kanseri 251 Olgunun Takip ve Tedavisinin Retrospektif Analizi

Asım Uslu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 22.02.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.05924

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Melanom dışı deri kanseri (MDDK) dünya çapında en yaygın kanser tipidir. Bazal hücreli karsinom (BCC; basal cell carcinoma) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC; squamous cell carcinoma) MDDK'lerinin % 99'unu oluşturur ve BCC, SCC'dan 3-5 kat sık görülür. Burada, MDDK nedeniyle takip edilen hastaların demografik verileri ve tedavileri, takip sonuçları araştırıldı ve bunlar fark ve benzerlik açısından daha önceki veriler ile karşılaştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif olarak, 2014 Ocak- 2018 Ocak tarihleri arasında, tek cerrah tarafından MDDK nedeniyle takip ve tedavisi yapılan hastalar incelendi.

BULGULAR: Toplam 251 hasta MDDK nedeniyle tedavi ve takip edildi. Hastaların ortalama yaşı 69.9'du. BCC insidansı SCC'nin iki katı bulundu. En fazla tümör lokalizasyonu baş boyun ve baş boyun bölgesinde de en sık lokalizasyon burundu. BCC için 0,5 cm, SCC için 1 cm sağlam cerrahi sınırla eksizyon yapıldı. Rekonstrüksiyon seçeneği olarak çoğunlukla lokal flepler kullanıldı (%61.18). 11 hasta opere edilemedi ve opere edilemeyen tümörlerin 4 tanesi göze invazyeydi. Vakaların %4.43'ünde cerrahi sınır pozitif olarak rapor edilirken, 25,82 aylık takipte sadece 4 hastada nüks gözlemlendi. 17 hastada başka bir bölgede yeni bir MDDK gözlemlendi. Nüks olan hastaların 3'ü MDDK nedeniyle öldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MDDK tanısı fizik muayene ile çok rahat konulabilmektedir. Biyopsi her vakada gerekli değildir. Burada, SCC oranı önceki çalışmalardan farklı olarak beklenenden daha fazla bulundu. Tedavide rekonstrüksiyon seçeneği olarak daha çok lokal flepler tercih edildi. Cerrahi sınır pozitif hasta sayısı (%4.27) ve nüks oranı (%1.31) oldukça az bulundu. Bu da, tedavide flep seçeneğinin tercih edilmesine bağlı tabandan yeterli derinlikte eksizyon yapılmasına ve takip süresinin 5 yıldan kısa olmasına bağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, melanom dışı deri kanseri, deri kanseri.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common type of cancer worldwide. Basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC) constitute 99% of NMSCs, with BCC being 3–5 times more common than SCC. This study analyzed the demographic data, treatment and follow-up of patients with NMSC and compared the results with those of previous studies.

METHODS: Patients who had been followed-up and treated for NMSC by a single surgeon between January 2014 and January 2018 were evaluated retrospectively.

RESULTS: The average age of the 251 patients treated and followed for NMSC was 69.9 years. The incidence of BCC was found to be two times of the SCC. The most frequent tumor localization was the head and neck. Among the head and neck tumors, the incidence of nasal tumors was the highest. Intact surgical margin excisions of 0.5 cm for BCC and 1 cm for SCC were performed. Local flaps were the most common reconstruction option (61.18%). Eleven patients could not be operated on and four of the unoperable tumors were invaded to the eye. Positive surgical margins were determined in 4.43% of the patients, but only four patients had disease recurrence during the 25.82 months of follow-up. A new NMSC developed in a different anatomic region in 17 patients. Three of the patients with recurrence died due to NMSC.

DISCUSSION AND CONCLUSION: NMSC is easily diagnosed by physical examination and biopsy is not necessary in every case. The incidence of SCC in our series was higher than reported in previous studies. Local flaps were the preferred reconstruction option. The rates of positive surgical margins (4.27%) and relapse (1.31%) were low. This result can be attributed to adequate depth of the excision from the base through the reconstruction of the defect with flap, and the relatively short (< 5 years) follow-up period.

Keywords: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, non-melanoma skin cancer, skin cancer.

GİRİŞ

Melanom dışı deri kanserleri (MDDK);dünya çapında en yaygın kanser tipidir ve aynı zamanda keratinosit kanser olarak da bilinmektedir (1,2). MDDK başlıca 65 yaş üstü insanları etkilemektedir. Bazal hücreli karsinom (BCC; Basal cell carcinoma) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC; squamous cell carcinoma) MDDK'lerinin % 99'unu oluşturur ve BCC, SCC'dan 3-5 kat daha sık görülür (1,3-6). BCC ve SCC'ye bağlı mortalite oldukça azdır ve bu oran SCC için yıllık 1/100,000 ve ya daha azdır (7). Fakat MDDK'lerinin sıklığı, bunlara bağlı morbidite ve tedavi giderleri zamanla artmaktadır (8).

BCC MDDK'lerinin en az agresif formudur (8). BCC için bireysel risk faktörleri; yaş, cinsiyet, immünsüpresyon, genetik hastalıklar (Örn; Gorlin-Goltzsendromu) ve Fitzpatrick tip 1 ve 2 cilt tipidir (8). Fakat ultraviyole (UV) radyasyon BCC etiyogenezinde en önemli rolü oynar (2). BCC daha çok güneş gören bölgelerde gelişir. Hiçbir zaman mukozada görülmez ve palmaplantar bölgede çok nadir görülür (8).

Fitzpatrick tip 1 ve 2 deri tipi, güneşte çalışmak, humanpapillomavirus (HPV) tip 16, 18, 31, albinizm, xeroderma pigmentosum ve epidermodisplazi verrusiformis gibi genetik cilt hastalıkları SCC etiyolojisinde yer alır (8,9). Fakat SCC için de en büyük risk faktörü UV radyasyon ve güneş ışığıdır (10). Melanomdan farklı olarak, SCC'nin gelişiminde UV'nin kümülatif dozu etkilidir (11).

MDDK'nin tanısı genellikle fizik muayene ile konulabilirken, kesin tanı için biyopsi gerekebilir (12). BCC çok nadiren metastaz yapsa da SCC'nin yıllık metastaz insidansı %4'tür (3,13). Bu nedenle SCC için ilaveten lenf nodu araştırılması da gereklidir.

MDDK için tedavi seçenekleri; cerrahi eksizyon, elektrokoter, küretaj, krioterapi ve radyoterapidir (8,14). Fakat cerrahi, gerek tedavi başarısı ve gerekse nüksünönlenmesi açısından en etkili tedavidir.

Bu çalışmada MDDKnedeniyle takip ve tedavi edilen hastalara ait demografik veriler, tedavi seçenekleri ve takip sonuçları literatür ile karşılaştırılarak incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2014 ve Ocak 2018 tarihleri arasında MDDKnedeniyle takip ve tedavisi yapılan hastalarınyatışına ait epikriz, poliklinik ve patoloji verileri geriye dönükolarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, cerrahi öncesi tanı, yapılan cerrahi işlem ve patolojik tanı açısından incelendi.

BULGULAR

MDDK nedeniyle 4 yıllık sürede toplam 251 hastatedavi ve takip edildi. Hastaların ortalama takip süresi 25.82 aydı. Hastaların %57.37'si erkek ve %42.63'ükadı. Hastaların ortalama yaşı 69,9 olarak bulundu. BCC sıklığı SCC sıklığından yaklaşık 2 katı bulundu (Tablo 1). MDDKen fazla baş boyun bölgesinde görüldü. BCC'nin en sık yerleşim yeri burun iken, dudakta ve kulakta SCC insidansı BCC den daha yüksek bulundu (Tablo2). 17 hastada toplam 81 tümör olacak şekilde birden fazla tümörü olan hastalarvardı ve en sık çoklu görülen tümör BCC'ydi. En sık çoklu MDDK yerleşim yeri burun ve yanaktı (Tablo 3). Tedavi olarak hastaların çoğunda,tümör yeterli cerrahi sınırla eksize edildikten sonra oluşan defekt,lokalflepler ile onarıldı (%61.18). Küçük tümörlerin eksizyonu sonucu oluşan defekt primer onarıldı (%27.30). Tedavi seçeneği olarak greft çok fazla tercih edilmedi (%6,61) (Tablo 4). MDDK olan 11 hasta ameliyat edilemedi ve ameliyat edilemeyen hastalarda, en fazla tümör yerleşim yeri göz kapağıydı. Hastaların ameliyat edilememesinin en sık sebebi, hasta ve hasta yakınlarının böyle bir ameliyatı kabul etmemesiydi (Tablo 5). Opere edilen 293 tümörden 13 (% 4.43) tanesinde cerrahi sınır pozitif olarak rapor edildi ve bunların 12 tanesi tekrar opere edildi. Cerr hücrelerine rastlanmadı (Tablo 6). MDDK nedeniyle opere edilen hastaların takibinde, 4 (%1.59) hastada nüks görülürken, 17 (%6.77) hastanın başka bir anatomik bölgesinde yeni bir tümör gözlemlendi (Tablo 7). Takip süresinde,opere edilen 3 hasta MDDK nedeniyle öldü.

TARTIŞMA

MDDK'nin sıklığı artmaktadır ve bunun başlıca sebebi; yaşam süresinin uzaması, dış ortamda yapılan aktivitelerin artması, ozon tabakasının hasarlı olması ve giyim tarzında değişiklikler sayılabilir (8,15). MDDK genellikle ileri yaşta görülür ve SCC olan hastaların %80'ninin 60 yaş üstü olduğu gösterilmiştir (16,17). Bizim hastalarımızda MDDK'lerinin görüldüğü yaş ortalaması 69,9 olarak bulundu (Tablo 1). MDDK daha çok ileri yaş grubunu etkilerken xeroderma pigmentosum ve Gorlin Goldtz sendromu olan 2 hastada çok erken yaşta MDDK geliştiği gözlemlendi. Sendrom olmayan ve BCC tanısı konulan en genç hasta 35 yaşında iken, yine sendrom olmayan ve SCC tanısı konulan en genç hasta 42 yaşındaydı.

Kanser tiplerine bakılınca hastaların % 64,14'ünde BCC, % 30,67'sinde SCC, % 3,18'inde BCC+SCC ve % 1,99'unda bazoskuamozkarsinom vardı. SCC MDDK'nin yaklaşık %20'sini oluşturur ve genellikle BCC'nin sıklığı SCC'nin 3-5 katıdır (1,3-6,8). Fakat bu hasta grubunda MDDK'nin %30,67'sini SCC'nin oluşturduğu ve BCC'nin SCC'nin 2 katı sıklıkla görüldüğü bulundu.

MDDK için ana çevresel risk faktörü, güneşe bağlı UV ışığına maruz kalmaktır (18-20). UV ışığına maruz kalma; coğrafik lokalizasyon, meslek, dış aktiviteler, kişinin cilt rengi, maruz kalma şekline göre değişiklik göstermektedir (21). MDDK sıklıkla güneşe en fazla maruz kalan yüz, boyun ve el bölgesinde görülür. SCC'nin anatomik lokalizasyonu güneşe maruz kalan bölge ile yakın ilişkili iken, BCC de bu ilişki o kadar fazla değildir. Ayrıca güneşe maruz kalma şekli de MDDK ile ilişkilidir. BCC de sadece çocukluk çağı güneşe maruziyet ile artmış risk varken ileri yaştaki aktiviteler ve mesleğe bağlı güneşe maruz kalma arasında ilişki gösterilememiştir (22). SCC ise güneşe kronik maruziyet ve ya hayat boyu güneşe maruziyetin toplamı ile ilişkilidir (19,23,24). Ayrıca SCC tanısı olan hastalarda son 10 yıl içinde artmış kronik güneş maruziyeti rapor edilmiştir ve SCC olan hastaların tanı anında BCC olan hastalara göre daha fazla güneşe maruz kaldığı görülmüştür (25,26).

Akdeniz bölgede mevsimler daha sıcaktır ve insanların dış aktiviteleri diğer bölgelerden daha fazladır. Ayrıca sıcaklık nedeniyle giyim

tarzı daha açıktır. Bu nedenle insanlar daha fazla güneşe maruz kalmaktadır. Güneşe maruz kalma arttıkça SCC insidansında beklenenden fazla artış olduğu bulunmuştur ve bu da kronik güneşe maruz kalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı bölge çok göç aldığı için hastalardaki sonradan kronik güneşe maruz kalma bu oranı doğurmuş olabilir.

Yer olarak MDDK en fazla baş boyun bölgesindeydi (%80). Baş boyun bölgesinde de, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, burun bölgesi tümörün en fazla görüldüğü bölgeydi. Çünkü bu bölge kronik olarak güneşe en fazla maruz kalmaktadır (14). Baş boyun bölgesinde ikinci sıklıkla tümör görülen bölge dudaktı. Fakat dudak ve kulaktaki MDDK'nde, diğer anatomik bölgelerden farklı olarak, SCC'nin BCC'den daha fazla gözlemlendiği bulundu (Tablo2).

SCC elin en sık görülen cilt kanseridir ve SCC elde özellikle işi gereği güneşe maruz kalan erkeklerde görülür (27,18). Bu çalışmada toplam 16 hastada üst ekstremitelerde MDDK mevcuttu. Eldeki tümörlerin çoğu SCC (4 SCC, 2 BCC) iken, ön kol ve koldaki tümörlerin çoğu BCC'ydı (8 BCC, 2 SCC). Elde SCC'nin daha sık görülmesinin sebebi ise, özellikle mesleğe bağlı güneşe maruz kalma ile SCC için artmış risk gösterilmiş iken, bu risk BCC için kesin olarak kanıtlanmamıştır ve SCC genellikle güneş gören bölgelerde görülür (29). El güneşe kol ve ön koldan fazla maruz kaldığı için elde SCC elde daha sık görülebilir.

Klinik olarak BCC ve SCC tanısı rahatlıkla konulabilir ve vakaların çok azında klinik olarak tümörler birbiri ile karıştırılır (30). MDDK tanısı için fizik muayene genelde yeterlidir. BCC tanısı için sadece 5 hastadan tanı amaçlı biyopsi alındı. Omuz ve boyun bölgesinde, tümörün uzun süredir var olduğu 2 hastadan BCC ön tanısı ile biyopsi alındı. Biyopsi alınan diğer 3 hastada, tümör çok büyüktü ve bu hastalar opere edilemedi. Biyopsi kesin tanı için alındı. 9 hasta ise benign karakterde deri lezyonu ön tanısı ile opere edildi ve patoloji sonucu BCC olarak rapor edildi. SCC ön tanısı olan hastalarda, tümör eksizyonel biyopsi şeklinde yeterli sağlam sınırla çıkarılabilecekse biyopsi alınmadı. Fakat tümörün daha büyük, tümör yerleşiminin kulak ve dudak olduğu vakalarda rutin biyopsi alındı. Klinik olarak SCC ön tanısını koymada en büyük sıkıntı, kronik yara

zemininden tümör gelişen vakalarda yaşandı. Alt ekstremitelerde kronik yara zemininde SCC gelişen 2 hastada biyopsi sonucu spesifik olmayan bulgular olarak yorumlanırken, kitlenin eksizyonu sonrası SCC olarak rapor edildi. SCC tanısında zorluk çekilen diğer anatomik bölge alt dudak vermilion hattıdır. Biyopsi sonrası aktinikcheilitis olarak rapor edilen 5 hastanın 2 tanesinde, cerrahi sonrası patoloji SCC olarak rapor edildi. Sonuç olarak geniş olmayan BCC'ler de biyopsi gerekli değildir. Yine büyük olmayan SCC tanısı için biyopsi gerekli olmayabilir ve eksizyonel biyopsi şeklinde tanı ve tedavi aynı anda yapılabilir. Fakat büyük tümörlerde yapılacak kompleks cerrahi ve lenf noduna yönelik görüntülemeler için biyopsi gereklidir. Biyopsiye rağmen alt dudak ve kronik yara zemininden gelişen SCC'lerde, biyopsinin yanlış negatif sonuç verebileceği akıldan tutulmalıdır.

MDDK'nin tedavisinde cerrahi dışı tedavi yöntemleri olsa da asıl tedavi cerrahidir. Sağlam cerrahi sınır düşük riskli BCC için 4 mm, düşük risk SCC için 4-6 mm'dir. Fakat daha riskli tümörler için cerrahi sınırın tam olarak değerlendirilmesi önerilir (31). Düşük riskli ve 2 cm den küçük SCC'de 4 mm sağlam sınır, %95 vakada tümörü tamamen çıkarırken, daha büyük tümörler için 6 mm'den daha fazla sağlam sınır gereklidir (32-33). BCC vakalarında eksizyonu en az 5 mm sağlam cerrahi sınır olacak şekilde yaptık. SCC için bu sınır en az 1 cm'yd. Fakat daha büyük MDDK'nde bu cerrahi sınır daha geniş tutuldu. Ayrıca rekonstrüksiyon seçeneği olarak genellikle lokal flepleri tercih ettiğimiz için, tabandan, greft planlanan hastalara göre daha derin eksizyon yaptık.

Deri kanserlerinde tedavi; tümörün eksizyonu sonrası primer kapama, deri grefti, lokal ve uzak fleplerdir (14). Rekonstrüksiyon seçiminde defektin-yerleşim yeri, boyutu, tümör tipi, tekrarlama ihtimali, hastanın yaşı ve sağlık durumu, alanın fonksiyonu ve kozmetik sonuçlar göz önünde tutulur (34). Baş boyun bölgesindeki yapılacak ameliyata ait en önemli endişeler ise; bu bölgede kalacak skar dokusu ve bu bölge önemli organları içerdiği için oluşacak fonksiyon bozukluğudur. Tümörün eksizyonu sonrası oluşan defekt küçükse, bu defekt primer kapatıldı. Daha geniş defektlerde ise, çoğunda lokal flepler tercih edildi (Resim 1,

2). Çünkü lokal fleplerde komşu bölge dokular kullanıldığı için renk, içerik ve kalınlık uyumu iyidir (34). Ayrıca yine yüzbölgesinde, tümör ameliyatı sonrası lokal flep ve deri grefti ile yapılan rekonstrüksiyon karşılaştırıldığında, fonksiyonel ve kozmetik olarak lokal flepler üstün bulunmuştur (34). Defektin lokal fleple kapatılamayacağı ve diğer flep seçenekleri için hastanın genel durumunun uygun olmadığı vakalarda ise deri grefti tercih edildi. Deri greftinin en büyük avantajı tümörün nüksünün daha iyi takip edilebilmesidir. Fakat deri greftinde renk, doku ve içerik uyumu kötüdür (35) (Resim 3,4). İyi planlanan flebin iyileşmesi de greftten daha hızlıdır. Ayrıca lokal flep ve deri grefti yapılan hastalar karşılaştırıldığında, memnuniyet oranı, lokal flep yapılan hastalarda daha fazla bulunmuştur (34). Deri grefti için, tabanda grefti besleyecek vaskülerize doku bırakılmalıdır. Bu nedenle deri greftinde tümör nüksünün takibi daha kolay olsa da, tümör eksize edilirken, greftleme için iyi kanlanan greft yatağı bırakma endişesiyle tabandan yapılan eksizyon yetersiz kalabilir. Rekonstrüksiyonda flep planlandığında, özellikle tabandan yeterli eksizyon yapılabilir. Fakat baş boyun bölgesinde BCC ve SCC için lokal flep, primer kapama ve deri grefti ile yapılan rekonstrüksiyonlarda yetersiz eksizyon oranı arasında fark bulunmamıştır (14).

Geniş serilerde tüm vücut bölgesinde BCC için yetersiz eksizyon oranı % 10,8-50 arasında değişmektedir (36-39). 5 yıllık takibi olan retrospektif bir çalışmada ortalama yetersiz eksizyon oranı %14 iken, burun yetersiz eksizyon yapılan bölgeler içinde birinci sırada bulunmuştur (36). Eksize edilen MDDK'lerinin sadece 13 (%4,27) tanesinde cerrahi sonrası cerrahi sınırdan tümör pozitif rapor edildi. Yetersiz eksizyon yapılan tümörlerin 10 tanesi baş boyun bölgesi yerleşimli idi ve bu vakaların 3 tanesinde tümör burundaydı. Cerrahi sınır pozitif gelen hastaların 5 tanesi, iyi huylu dermal lezyon ön tanısı ile opere edilmişti ve bu nedenle minimal cerrahi sınır ile eksizyon yapılmıştı. Cerrahi sınır pozitif gelen 2 dudak ve 1 kulak vakasında operasyonda frozen negatif olmasına rağmen asıl spesimende cerrahi sınır pozitif rapor edildi.

İleri evre MDDK'nde en sık cerrahi yapılamayan anatomik bölge göz kapağıydı. Tümörün göze invaze olduğu ve evissereasyon

gereken 4 hasta, işlemi kabul etmedi. Hastaların ameliyate gire edilememesinin diğer nedenleri ise; hastanın genel anestezi açısından yüksek riskli olması; bu nedenle kompleksrekonstrüktif cerrahi için uygun olmaması ve tümörün eksizyonunun mümkün olmamasıdır. (Tablo 7, Resim 5).

National Comprehensive Cancer Network tarafından önerilen sağlam cerrahi sınır, BCC için 4 mm iken SCC için 4-6 mm'dir (40). Bu şekilde eksizyon ile 5 yıllık hastalıksız kalım oranı BCC için %95-98 iken SCC için %92'dir (2,41). Tümörün lokal tekrarlama oranı BCC için %3,4-4,3 iken SCC için % 2-3,6 arasındadır (42,43). Bu seride 25.82 aylık takip süresinde sadece 4 (%1.31) tümörde nüks gözlemlendi ve nüks en fazla dudak bölgesinde gözlemlendi (Tablo 7). Deri kanseri olan hastaların %30-50'sinde takip eden 5 yıl içinde başka MDDK geliştiği gözlemlenmiştir (44,45). Bizde 17 (%6,77) hastada tedavi sonrası başka anatomik bölgede yeni tümör geliştiği ve sadece 4 hastada tümörün aynı yerde tekrarladığı gözlemlendi. Tümörün nüks oranının oldukça düşük olmasının nedenleri; takip süresinin 25,82 ay olması ve rekonstrüksiyonda daha çok fleplerin tercih edilmesine bağlı tabandan tümörün derin çıkarılması olarak gösterilebilir. BCC ve SCC lokal invazif kanserlerdir ve nadiren metastaz yaparlar. Fakat SCC daha agresif seyreder ve metastazı başlıca SCC yapar (46). SCC için metastaz oranı %2 olsa da bu kulak ve dudak bölgesinde %10-15 arasındadır (8,47-49). İlave

olarak SCC MDDK içinde ölüme en çok sebep olan kanser türüdür (8). Bu hastalardan tümörü tekrarlayan 4 hastadan 3'ü tümör nedeniyle öldü. Özellikle dudak ve kulaktaki tümörler daha fazla tekrarlar (50). SCC için sağ kalım genel popülasyona göre azalmış iken BCC de genel popülasyon ile aynıdır (51,52). Bu çalışmada, ölen hastalardan 2 tanesinde dudak ve alın bölgesinde SCC, 1 tanesinde kulak bölgesinde bazoskuamöz karsinom nüks etti.

Bu çalışmanın en önemli eksikliği hastaların takip süresinin yetersiz olmasıdır. Hastaların takip süresi 5 yıla tamamlanınca daha fazla tümör nüksü ve başka bölgede yeni tümör gelişebilir. Diğer eksikliği ise hasta gurubunu sadece bir kliniğe başvuran hastaların oluşturmasıdır. SCC insidansı beklenenden daha fazla bulundu fakat bu konuda bu bölgede daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışma yapılmalıdır. Aynı zamanda bu veriler, ülkemizde iklim zenginliği olduğu için, diğer bölgeler ile karşılaştırılmalıdır. Ayrıca fleple ve greftlere konstrüksiyon yapılan hastaların estetik sonuçlarının karşılaştırılmamış olması bir diğer eksikliğidir. Fakat objektif bir ölçüm yapılmamış olsa da cerrah ve hasta açısından fleple yapılan rekonstrüksiyonların sonucu, greftle yapılan rekonstrüksiyonlara kıyasla estetik açıdan daha tatmin ediciydi.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Melanom dışı deri kanseri olan hastaların demografik özellikleri

Karakter	Sayı
Cinsiyet	
Erkek	144
Kadın	107
Toplam	251
Yaş (ortalama)	69,9
Takip Süresi(ay)	25,82
Kanser tipi	
BCC	161
SCC	77
BCC+SCC	8
Bazoskuamoz	5
Tümör sayısı	
1	223
2-3	24
3 ten fazla	7
Lokalizasyon	
Baş-boyun	201
Gövde	24
Üst Ekstremité	18
Alt Ekstremité	6
Genital	2
Tedavi	
Cerrahi	218
İnoperabl	11
Cerrahi+RT	22

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; Squamous cell carcinoma, RT;Radyoterapi

Tablo 2: Melanom dışı deri kanserlerinin anatomik lokalizasyonu

Lokalizasyon	BCC	SCC	BCC+SCC	Bazo-skuamoz	Total
Burun	58	16	0	2	76
Dudak	4	18	0	0	22
Kulak	6	8	0	2	16
Yanak	12	3	0	1	16
Alın	7	6	0	0	13
Saçlı Deri	7	2	0	0	9
Göz Kapağı	17	4	0	0	21
Boyun	5	0	0	0	5
Üst ekstremité	10	6	0	0	16
Toraks ön yüz	5	2	0	0	7
Alt ekstremité	3	2	0	0	5
Sırt	7	4	0	0	11
Karın	3	1	0	0	4
Genital	0	2	0	0	2
Çoklu	17	3	8	0	28
Toplam	161	77	8	5	251

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma

Tablo 3: Çoklu melanom dışı deri kanserlerinin anatomik lokalizasyonu

Lokalizasyon	BCC	SCC	Total
Burun	19	3	22
Dudak	2	0	2
Kulak	4	3	7
Yanak	19	4	23
Alın	10	2	12
Saçlı Deri	2	0	2
Göz Kapağı	3	1	4
Boyun	5	0	5
Üst ekstremit	2	1	3
Toraks ön yüz	1	0	1
<i>Toplam</i>	<i>67</i>	<i>14</i>	<i>81</i>

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma

Tablo 4: Melanom dışı deri kanserinde tedavi seçenekleri

Lokalizasyon	Primer Greft Kapama	Lokal Flep	Uzak Flep	İn-op	Total
Burun	17	5	73	1	98
Dudak	5	0	17	0	24
Kulak	9	0	14	0	23
Yanak	12	2	24	1	39
Alın	14	3	7	0	25
Saçlı Deri	2	2	5	0	11
Göz Kapağı	2	2	17	0	25
Boyun	6	0	4	0	10
Üst ekstremit	6	5	8	0	19
Toraks ön yüz	3	0	5	0	8
Alt ekstremit	3	0	2	0	5
Sırt	2	2	7	0	11
Karın	2	0	2	0	4
Genital	0	0	1	1	2
<i>Toplam</i>	<i>83</i>	<i>21</i>	<i>186</i>	<i>3</i>	<i>304</i>

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma

Tablo 5: Opere edilemeyen melanom dışı deri kanserlerinin anatomik lokalizasyonu, tipi ve opere edilememe sebebi

Lokalizasyon Tümör	Tümörün Tipi		Hastanın Opere Edilememesinin Sebebi			
	BCC Anestezik Risk	SCC İstemedi	Çok Büyük	Yüksek	Hasta	Toplam
Burun	1	1	-	1	1	2
Dudak	0	2	-	2	-	2
Alın	0	1	-	1	-	1
Saçlı Deri	0	2	2	-	-	2
Göz Kapağı	2	2	1	-	3	4
<i>Toplam</i>	<i>3</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>11</i>

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma

Tablo 6: Cerrahi sınır pozitif gelen melanom dışı deri kanserleri ve tedavisi

Lokalizasyon	Tümör Tipi		Tedavi		
	BCC	SCC	Reeksizyon	Radyoterapi	Reeksizyon+RT
Burun	2	1	2	-	1
Dudak	-	2	-	1	1
Kulak	-	2	0	-	2
Yanak	2	-	2	-	-
Göz Kapağı	1	-	1	-	-
Sırt	2	1	3	-	-
Toplam	7	6	8	1	4

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma, RT; Radyoterapi

Tablo 7: Melanom dışı deri kanserlerinin nüks ve yeni tümör sayıları

Lokalizasyon	BCC	SCC	Bazo-skuamoz	Total
Burun	4 ^y	-	0	4
Dudak	0	2 ⁿ	0	2
Kulak	1 ^y	0	1 ⁿ	2
Yanak	4 ^y	2 ^y	0	6
Alın	0	1 ⁿ	0	1
Saçlı deri	2 ^y	2 ^y	0	4
Üst ekstremité	-	2 ^y	0	2
Toplam	11	9	1	21

BCC; Basal cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma, ^y; yeni tümör, ⁿ;nüks



Resim 1: A.B. 62 yaşında kadinhasta. Sol alt göz kapağı ve yanaktaki 2,8x1,5 cm lezyon BCC ön tanısı ile yaklaşık 1 cm sağlam cerrahi sınırla eksize edildi. **C.** Oluşan defekt yanaktan planlanan Y ilerletme flebi ile kapatıldı. **D.** Postoperatif 16. Ayda fonksiyonel bozukluk yok ve estetik sonuçlar iyi.

Resim 2:A. 73 yaşında erkek hasta. Sağ frontal bölgede bulunan BCC ile uyumlu lezyon eksize edilerek oluşan defektrotasyon flebi ile onarıldı. **B.** Postoperatif 8. ay. Estetik sonuçlar oldukça iyi.



Resim 3:A. 85 yaşında bayan hasta. Sağ alt göz kapağı ve yanaktan BCC ön tanısı ile eksizyon yapıldı. **B.** Posoperatif 4. ayda grefte bağlı sağ alt göz kapağında ektropiyon mevcut.

Resim 4:A. 74 yaşında erkek hasta. Sağ frontal bölgede SCC eksizyonu sonrası oluşan defekt, deri grefti ile onarıldı. **B.** Postoperatif 4. ay. Estetik sonuçlar iyi değil.



Resim 5:A. Göze invaze opere edilemeyen SCC. **B.** Burun radikline yerleşmiş opere edilemeyen BCC.

REFERANSLAR

1. Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenigk RK. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol.* 1997; 133:735–40.
2. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rate in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976–90.
3. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:491–508.
4. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:957–66.
5. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:541–7.
6. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713–20.
7. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, et al., Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318-28.
8. Apalla Z, Nashan D, Weller R.B, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol. Ther (Heidelb).* 2017;7:5–19.
9. Marzuka A.G, Book S.E. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J. Biol. Med.* 2015;88:167–79.
10. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Venturini M. Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2015;150:369–78.
11. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma. A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420–7.
12. Malvey J, Pellacani G. Dermoscopy, Confocal Microscopy and other Non-invasive Tools for the

- Diagnosis of Non-Melanoma Skin Cancers and Other Skin Conditions. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97:22-30.
13. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2005;9:10-15.
 14. Dalal AJ, Ingham J, Collard B, Merrick G. Review of outcomes of 500 consecutive cases of non-melanoma skin cancer of the head and neck managed in an oral and maxillofacial surgical unit in a District General Hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Sep 12. pii: S0266-4356(18)30286-9.
 15. Armstrong BK, Kricger A. Skin cancer. *Dermatol Clin* 1995;13:583-94.
 16. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069-80.
 17. Diffey BL, Langtry JA. Skin cancer incidence and the ageing population. *Br J Dermatol.* 2005;153:679-80.
 18. Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer part II: Review and update on epidemiologic correlations. *Skinmed.* 2004;3:132-9.
 19. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8-18.
 20. Saraiya M, Glanz K, Briss PA, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. *Am J Prev Med* 2004;27:422-66.
 21. WHO. Ultraviolet radiation as a hazard in the workplace. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
 22. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131:157-63.
 23. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
 24. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:119-31.
 25. Weistenhöfer W, Hiller J, Drexler H, Kiesel JJ. Retrospective evaluation of exposure to natural UV radiation: experiences with the online UV history tool in a field study. *Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:610-619.
 26. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131:164-9.
 27. Chakrabarti I, Watson JD, Dorrance H. Skin tumors of the hand. A 10-year review. *J Hand Surg [Br]* 1993;18:484-6.
 28. Schiavon M, Mazzoleni F, Chiarelli A, Matano P. Squamous cell carcinoma of the hand: fifty-five case reports. *J Hand Surg [Am]* 1988;13:401-4.
 29. Surdu S. Non-melanoma skin cancer: occupational risk from UV light and arsenic exposure. *Rev Environ Health.* 2014;29:255-64.
 30. Ryu TH, Kye H, Choi JE, Ahn HH, Kye YC, Seo SH. Features Causing Confusion between Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Clinical Diagnosis. *Ann Dermatol.* 2018;30:64-70.
 31. Fahradyan A, Howell AC, Wolfswinkel EM, Tsuha M, Sheth P, Wong AK. Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC). *Healthcare (Basel).* 2017;Nov 1;5(4).
 32. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:241-8.
 33. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, et al. Brief S2k guidelines—cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11, Suppl 3:37;45, 39-47.
 34. Lee KS, Kim JO, Kim NG, Lee YJ, Park YJ, Kim JS. A Comparison of the local flap and skin graft by location of face in reconstruction after resection of facial skin cancer. *Arch Craniofac Surg.* 2017;18:255-60.
 35. Summers BK, Siegle RJ. Facial cutaneous reconstructive surgery: general aesthetic principles. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:669-81.
 36. Malik V, Goh KS, Leong S, Tan A, Downey D, O'Donovan D. Risk and outcome analysis of 1832 consecutively excised basal cell carcinomas in a tertiary referral plastic surgery unit. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2010;63:2057-63.
 37. Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cutis the deepest. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:467-71.
 38. Emmett AJ, Broadbent GG. Basal cell carcinoma in Queensland. *Aust N Z J Surg.* 1981;51:576-90.
 39. Rakofsky SI. The adequacy of the surgical excision of basal cell carcinoma. *Ann Ophthalmol.* 1973;5:596-600.
 40. National Comprehensive Cancer Network. National clinical practice guidelines in oncology: Squamous cell skin cancer (version 1.2017). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf. Accessed August 14, 2017.
 41. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006;47:1-12.
 42. Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2011;147:540-6.
 43. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Squamous cell carcinoma in Kauai, Hawaii. *Int J Dermatol.* 1995;34:393-7.
 44. Robinson JK. Follow-up and prevention (basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Malden, Mass.: Blackwell Science; 1998:695-698.

45. Shin DM, Maloney ME, Lippman SM. Follow-up and prevention. In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Mass.: Blackwell Science; 1998:565–561.
46. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-983.
47. Barnhill, R.; Crowson, N.A.; Magro, M.C.; Piepkor, M.W. *Dermatopathology*, 3rd ed.; McGraw-Hill Education/Medical: New York, NY, USA, 2010.
48. Kempf, W.; Hantschke, M.; Kutzner, H.; Burgdorf, W. *Dermatopathology*; Steinkopff Darmstadt: Darmstadt, Germany, 2008.
49. Artis AH, Van Marion AM, Lohman BG, Thissen MR, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Differentiation between basal cell carcinoma and tricoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: An overview. *Eur. J. Dermatol.* 2011;21:870–3.
50. Nissinen L, Farshchian M, Riihila P, Kahari VM. New perspectives on role of tumor microenvironment in progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cell Tissue Res.* 2016;365:691–702.
51. Karjalainen S, Salo H, Teppo L. Basal cell and squamous cell carcinoma of the skin in Finland: Site distribution and patient survival. *Int J Dermatol.* 1989;28:445-50.
52. Jensen AØ, Bautz A, Oleson AB, Karagas MR, Sorenson HT, Friis S. Mortality in Danish patients with nonmelanoma skin cancer, 1978-2001. *Br J Dermatol.* 2008;159:419-25.

Right predilection of lung cancer, does it affect oncologic outcome?

Akciğer kanserinin sağ yerleşimli olma eğilimi onkolojik sonuçları etkiler mi?

Suheyra Aytac Arslan¹, İpek Pinar Aral², Gonca Altınışık İnan¹, Havva Karabuga¹, Sedef Açıkgöz¹, İlhami Ünal¹, Fatma Altıntaş¹, Selcan Tekin¹, Hüseyin Furkan Öztürk¹, Yılmaz Tezcan¹

¹Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:17.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi:05.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.01488

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanseri (AK) en sık görülen malignitedir ve hala kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, sigara kullanımının ile tümör lokalizasyonu, prognoz ve akut yan etki üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısıyla 24.11.11-14.9.16 tarihleri arasında küratif torasik radyoterapi verilen 72 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Primer sonuçlar, akut yan etki ve genel sağkalımdır (OS).

BULGULAR: Altmış beş hasta (% 90,3) erkek, yedi (% 9,7) kadındı. Tümör lokalizasyonu sağ tarafta% 62,5, solda% 37,5 idi. Hastaların% 62,5'inde eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Ortanca takip süresi 22 aydır. Sağ akciğer kanseri, KHDAK'de sigara içen hastalarda sol akciğere göre daha yüksek iken (p0,05), bu oran KHAK'de anlamlı değildi (p0,5). Ayrıca tüm grupta yaş arttıkça sol akciğer lokalizasyonunda bir artış vardı (p0,2). KHDAK'de akut yan etkiler sağ akciğerde daha şiddetlidir (p <0,043). KHDAK grubunda, ARP, 50'den fazla sigara içen 5 hastanın hepsinde gelişti ve bu oran, 50 yıldan az bir süre sigara içen hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (p0,044). KHDAK hastalarında ARP sağ akciğerde belirgin olarak daha fazladır (p0,05), ancak KHAK'de anlamlı fark yoktu (p = 0,1). OS'de sağ ve sol akciğer kanseri arasında bir anlamı farklılık yoktur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: AK sağ akciğerde daha sık görülür. Benzer şekilde, akut pulmoner yan etkiler de KHDAK'de sağ tarafta daha sık gözlenmektedir. Genel sağkalımda anatomik lokalizasyona göre anlamlı farklılık yoktur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Anatomik Lokalizasyon, Yan etki, Prognoz, Radyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancer (LC) is the most common malignities and still remain the leading cause of cancer deaths. The aims of this study are to assess the effect of cigarette smoking on the localization and effect of the location of tumors on the prognosis and acute adverse effects.

METHODS: 72 patients that given curative thoracic radiotherapy between 24.11.11-14.9.16 in Ankara Atatürk Educational Research Hospital with diagnosed lung cancer were evaluated, retrospectively. Patients diagnosed with LC and underwent curative radiotherapy (RT) were included. Primer endpoints are the acute adverse effect and overall survey (OS).

RESULTS: Sixty-five patients (%90,3), were male and seven (%9,7) were female. Tumor localization was 62,5% on the right side and 37,5% on the left side. 62,5% of the patients had concurrent chemotherapy. Median follow-up is 2 years. While the right lung cancer was significantly higher in patients who smoked in NSCLC than in the left lung (p0,05), this ratio was not significant in SCLC (p0,5). There is also an increase in left lung localization with increasing age in all group (p0,2). Acute side effects in NSCLC are more severe in the right lung (p0,043). In the NSCLC group, ARP developed in all 5 patients who smoked more than 50 pct and this ratio is significantly higher than in patients who smoke less than 50 pct year (p0,044). ARP in NSCLC patients is significantly more common in the right lung (p0,05) but there was no significant difference in SCLC (p 0,1). There are no statistically difference in OS between right and left lung cancer.

DISCUSSION AND CONCLUSION: LC is often seen in the right lung. Similarly, the acute pulmonary side effects are also more frequently observed on the right side in NSLC. There are no statistically difference in OS between right and left lung cancer.

Keywords: Lung cancer, Anatomical localization, Side Effect, Prognosis, Radiotherapy

INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most common malignancy and is still remains the leading cause of cancer deaths in the world. Tobacco is a major risk factor in the development of lung cancer and active and/or passive tobacco exposure is associated with 85% to 90% of cases (1). A dose-response relationship exists between tobacco smoking and the risk of developing lung cancer so that tobacco sensation lead to decrease in cancer related deaths (1). Median age is 70 years and 80%-85% of cases are NSCLC. Post-mortem series revealed that lung cancer frequently occurs in the right upper lobe than left lower lobe (2).

The trachea starts below the cricoid cartilage and reach to the carina and bifurcates into right and left main bronchi where about the level of the fourth thoracic vertebra (3). The angle of right main stem bronchus is usually smaller than the angle of the left main stem bronchus which causes foreign body aspiration into the right lung more than left (4). Like foreign body, carcinogens may also accumulate more on the right side so that right side lung cancer is more common than the left.

Some studies explained this nonuniform distribution with 'Contact hypothesis' (2). This hypothesis advocated that ciliary motion was inhibited by smoking which cause destroying of the mucociliary clearance and leading to accumulation of the carcinogens on the surface of bronchial epithelium. Due to anatomical differences, this harmful effect was more seen on the right side.

There is a limited number of studies evaluating the effect of this difference on the treatment and outcomes. The aim of this study is to evaluate the relationship between tumor localization and oncologic outcome of patients with lung cancer.

MATERIAL METHOD

72 patients diagnosed with lung cancer received curative thoracic radiotherapy (RT) between 24.11.11-14.9.16 in Ankara Atatürk Educational Research Hospital were evaluated retrospectively. Patient files and data from the electronic system were used for the study. Patient demographics, tumour localization, stage, chemotherapy protocols, dose-volume

histograms, acute and chronic side effects, treatment response and final status were noted.

According to AJCC, patients with stage 1-4 small cell and non-small cell non-small cell lung cancer were included. Patients with the missing information and aged under 18 years were excluded. The RTOG / EORTC Radiation Morbidity Scoring Scheme was used for acute side effects.

Statistics

Analyses were performed using SPSS ver 20. Overall survival (OS), and Disease-free survival (DFS) were calculated from the first day of RT. The first event definitions were death from any cause for OS and relapse or death for DFS. Kaplan-Meier methods were used to obtain estimates of anatomical distributions. Log-rank tests were used to evaluate the univariate effect. To test significant associations between tumour side and frequency/survival, the Kruskal-Wallis analysis followed by the U Mann-Whitney test was applied. p -values ≤ 0.05 were considered significant.

RESULTS

72 patients with primary LC were analysed; 65 patients (90,3%) were male and seven (9,7%) were female. Dyspnea and cough were the most common presenting symptoms ($n=29$, 41%; $n=28$ 40%) and only 4% of the patients were asymptomatic. The most common comorbidity was the cardiovascular illness with a rate of 34% and 33% of patients have no co-morbidities at all. Tumor localization was 62,5% on the right side and 37,5% of the patient on the left side. 73% of the patients were T 2-3 and 29,2% of the patients were SCLC. Two of third patients had concurrent chemotherapy. The most common concurrent chemotherapy is weekly 50mg / m² cisplatin. The rate of smoking was 71% and 92% among women and men, respectively. Patients' clinical characteristics are listed in table 1. Median follow-up was 22 (range,) months. Median dose was 60 Gy (range, 10-66 Gy), median PTV volume was 399 cc (range, 100-1081cc), median GTV volume was 399 cc (range, 16-613 cc).

Median survival (MS) was 28.6 (range, 8,4-40) months. Median DFS was 22.5 months.

The median survival was 30.6 (range, 22-39) months vs 28 (range,13-40) months in nonsmokers and smokers respectively ($p: 0,62$) (Figure 1). Similarly, smoking does not significantly effect on DFS ($p: 0,9$).

Smokers had significantly high incidence of right-side NSCLC ($p<0,05$) (figure2), but they don't have a side tendency for SCLC ($p:0,5$). There is also an increase in left lung localization with increasing age in the whole group ($p: 0,2$) (Figure 2). Acute side effects were observed in 72% of the patients. The most common side effect was grade 1 dysphagia. Acute side effects in NSCLC were more severe in the right lung ($p:0,043$) (Figure 3). Patients who developed ARP had a median 49 pack-year cigarette use and who did not develop ARP had 28 pack-year cigarette use ($p:0,003$). On the other hand ARP development did not adversely affect DFS and OS. In the NSCLC group, ARP developed in 5 patients who smoked more than 50 pack-year and this ratio is significantly higher than in patients who smoke less than 50 pack-year ($p:0,044$) (Figure 4). In the NSCLC group, ARP developed in 5 patients and they were all heavy smokers (>50 pack-year) . NSCLC patients who smoke less than 50 pack-year did not develop ARP during RT. ($p:0,044$). (Figure 4) ARP in NSCLC patients is significantly more common in the right lung ($p=0,05$) (Figure 5) but there was no significant difference in SCLC ($p = 0,1$). There was no statistically significant difference in OS between right and left lung cancer.

Table 1. Patients' clinical characteristics

Parameter	Variable	n	%
Gender	Male	65	90.3
	Female	7	9.7
Age	<65	28	40
	>65	44	60
Symptom	dispne	29	41
	Cough	28	40
	Weight loss	5	6
	Nausea	3	4
	Swallowing difficulty	3	4
	Asymptomatic	3	4
	Other	1	1
ECOG	0	10	13
	1	50	68
	2	8	11
	3	4	6

Smoking	Smoker Non smoker	65 7	90.3 9.7
Comorbids	Non	26	33
	Cardiovascular disease	34	43
	Diabetes	3	4
	Hypertension	6	9
Disease site	Right	45	62.5
	Left	27	37.5
T	T1	5	6.9
	T2	27	37.5
	T3	26	36.4
	T4	14	19.4
N	N0	9	12.5
	N1	8	11.1
	N2	43	59.7
	N3	12	16.7
M	M0	63	87.5
	M1	9	12.5
Patoloji	SCLC	21	29.2
	Adenocarcinoma	11	15.3
	SCC	38	52.8
	Others	2	2.8
Chemotherapy	+	45	62.5
	-	27	37.5

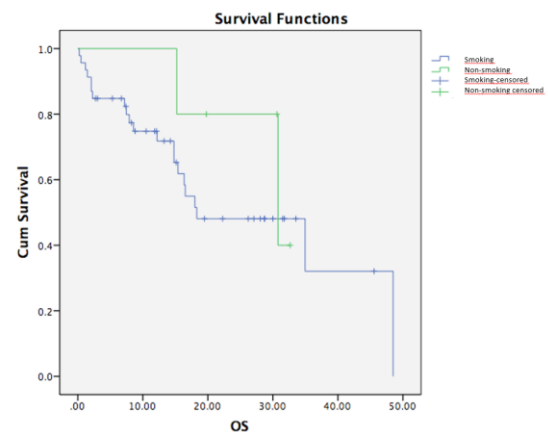


Figure 1.Survival curve of smoker and non-smoker

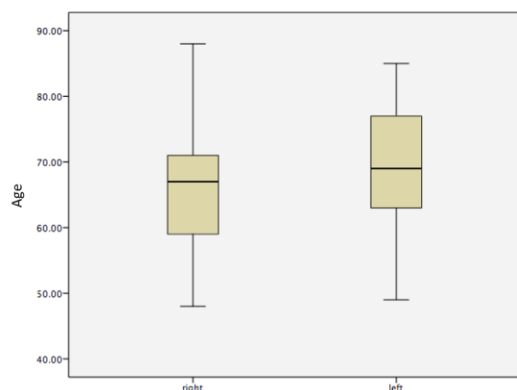


Figure 2. The left lung cancer is developed in older age than right lung.

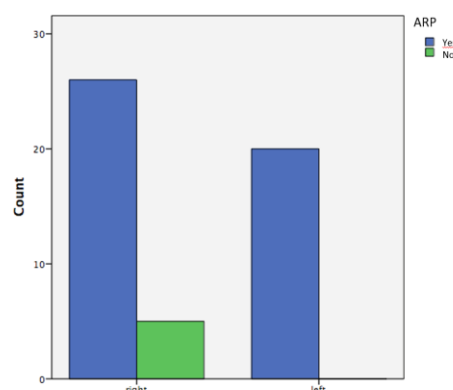


Figure 5. ARP is more common in the right lung.

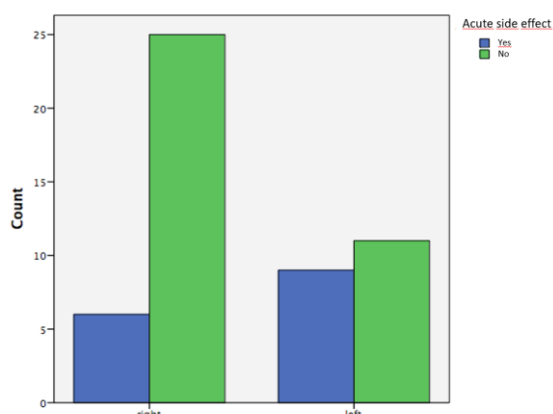


Figure 3. Acute side effects in NSCLC are significantly more common in the right lung.

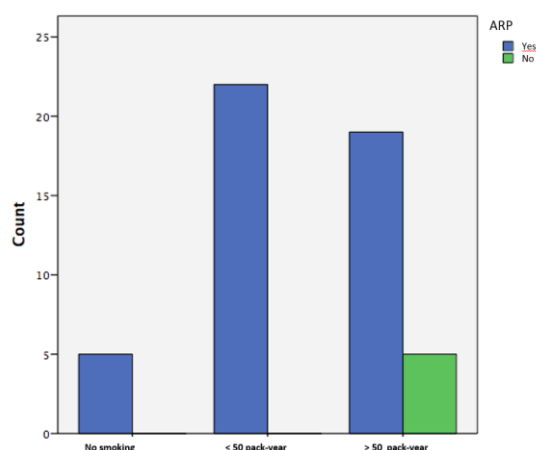


Figure 4. Patients who smoked > 50 pack-year developed ARP in NSCLC group ().

DISCUSSION

Similar to previous studies, lung cancer was more common in the right side. In smokers, right-sided tumors were more common than left-sided tumors. In addition, acute side effects were seen more frequently on the right NSCLC patients during RT. The risk of developing ARP significantly increases in right sided NSCLC patients with >50 pack-year tobacco use. However, these differences do not significantly affect the overall survival of patients in our series.

In the contact hypothesis, it is argued that the right lung is exposed to more carcinogens. Because of these exposures, right side-lung cancer occurs more often than left lung (2).

Sahmoun et. al evaluated the anatomical distribution of SCLC and they found that right upper lob is significantly most common side and they also observed that right localization is associated with worse prognosis (14). The pathophysiology behind the predominance of the right side or upper location of lung cancer is unclear. The lower lobes are wider than upper lobes and have more air circulation. Upper lobes have higher PO₂ levels and numerous infections usually occur in the upper lobes and cause an anatomic physiological defect (14). Additionally, studies stated that infections especially with Mycobacterium tuberculosis is associated with higher risk of lung cancer (8). Right lung predilection of lung cancer is confirmed by other studies (14,15). Similar results were observed in our study. Approximately 2/3 of

the patients were localized on the right side. However, OS did not differ between groups. The bronchial structures can be grouped into 4 section based on diameter: (T) trachea; (MI) mainstem bronchus and intermediate bronchus; (UML) upper-, middle-, and lower- lobe bronchi; and (SB) segmental bronchi. The trachea separates into right and left main-bronchi. The right main bronchus is in reaches more vertical angle, its diameter is approximately 2 cm. The left main bronchi have a more oblique angle and it is 4 to 6 cm diameter (5,6). So, carcinogens may be thought to be localized to the right more easily than left because the right bronchi are steeper and it nearly contiguous with the trachea (2). Additionally, right lung has the larger volume because of heart localization, it may also affect this higher prevalence (10).

Not only anatomic but also histological structure may cause this difference. The tracheobronchial airways are in the gas exchange area. The bronchi consist of mucus and basal cells in the epithelium, mucosal glands in the interstitium, and a significant amount of cartilage in the interstitial spaces. Distal bronchioles have a thinner wall without cartilage. The tracheobronchial airways occupy approximately 1 % in human (6).

The main structure of the differentiated human airway epithelium is pseudostratified and polarized epithelium which have cilia. Clara cells, basal cells, and goblet cells are also been (7). Ciliated epithelial cells are played important role mucociliary clearance and host immune defence against for both of pathogens and carcinogens. Each ciliated cell has approximately 300 motile cilia and they are cleared up mucus and foreign bodies (8). Basal cells are seated on the basement membrane and express some cytokeratins and the transcription factor TP63. Clara cells are secreted anti-inflammatory and immune-modulatory proteins and goblet cells expresses mucus (7). Smoking causes basal and goblet cell differentiation and reduced ciliated cell number (7). Smoking can cause epithelial regeneration which producing to extreme epithelial proliferation, squamous or mucous cell metaplasia, hypersecretion for some chemokines, submucosal thickening and inflammation with neutrophilic and mononuclear inflammatory cells, goblet cell hyperplasia, increasing mucus secretions from

goblets cells (9,10,11). Mucus is the first physical barrier for inhaled organic or inorganics materials (10). Finally, mucociliary transport is deteriorated, and increasing mucus is facilitated for bacterial colonization and accumulation of carcinogens, dust or pathogens (10). Lung cancers occur after a series of sequential abnormal changes (preneoplastic or precursor lesions) in the respirator airway tract (13).

In our series, smokers had significantly high incidence of right-side NSCLC, but they don't have a side tendency for SCLC. However, the number of patients who do not smoke in SCLC was only 2.

Smoking also increases side effects in cancer therapies (18). Acute side effects, especially ARP, are more prevalent in the right lung tumors. This results also support that, the right side is exposed to carcinogenesis at a higher rate than the left.

Additionally, in our study left side lung cancer was more frequent than right in older ages, it can be considered as a condition supporting the contact hypothesis. If the left lung cancer may occur, it takes longer time due to less exposure.

There are some limitations in this study. First, data are evaluated retrospectively. Second, there are not enough number of patients in SCLC, women and non-smoker subgroups which devalue statistical analysis. Third, the smoking cessation data is lacking. The effect of smoking cessation on outcomes could not be assessed. Last, just right and left evaluation has done. Detailed lob evaluation were not performed. The effect of the localization on the side effect and the outcome, should be considered in wider studies. Depending on the significance of the results, treatment type and follow-up frequency could be changed.

CONCLUSION

LC is often seen in the right lung. Similarly, acute pulmonary side effects are also more frequently observed in the right side. Risk of developing ARP is significantly higher in patients with a history of >50 pack-year cigarette smoking. There is no statistically difference survival difference between right and left lung cancer.

Conflict of Interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

REFERENCES

1. Bogart JA. Thoracic Neoplasms Overview In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology. Philadelphia, USA. 2016; 4th Eds ;788-798.
2. Parkash O. Lung cancer. A statistical study based on autopsy data from 1928 to 1972. *Respiration*. 1977;34(5):295-304.
3. Fréchette E, Deslauriers J. Surgical Anatomy of the Bronchial Tree and Pulmonary Artery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 18:77-84.
4. Tatsanakanjanakorn W, Suetrong S. Do Times until Treatment for Foreign Body Aspiration Relate to Complications?. *International Journal of Otolaryngology*. 2016; 28: 316-314.
5. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, Heijmen B, Nuytens JJ. Dose and Volume of the Irradiated Main Bronchi and Related Side Effects in the Treatment of Central Lung Tumors With Stereotactic Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2016;26(2):140-148.
6. Hyde DM, Hamid Q, Irvin CG. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: Emphasis on the distal airways. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124: 72-77.
7. Schamberger AC, Staab-Weijnitz CA, Mise-Racek N, Eickelberg O. Cigarette smoke alters primary human bronchial epithelial cell differentiation at the air-liquid interface. *Sci Rep*. 2015; 5:8163.
8. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers – A review. *European Journal of Cancer*. 2012;48:1299– 1311.
9. Broekema M, Hacken NHT, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, Postma DS, Wim Timens W. Airway Epithelial Changes in Smokers but Not in Ex-Smokers with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1170–1178.
10. Thorley AJ, Tetley TD. Pulmonary epithelium, cigarette smoke, and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):409-428.
11. Tamashiro E, Cohen NA, Palmer JN, Lima WT. Effects of cigarette smoking on the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(6):903-907.
12. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene*. 2002;21(48):7298-7306.
13. Sahmoun AE, Case LD, Santoro TJ, Schwartz GG. Anatomical distribution of small cell lung cancer: effects of lobe and gender on brain metastasis and survival. *Anticancer Res*. 2005;25(2A):1101-1108.
14. Sahmoun AE, Case LD, Chavours S, Kareem S, Schwartz GG. Hypertension and risk of brain metastasis from small cell lung cancer: a retrospective follow-up study. *Anticancer Res*. 2004;24(5):3115-3120.
15. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 ;54(2):357-364.
16. Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):1047-1057.
17. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, Dozier AM, Ossip DJ, Janelins MC, Sprod LK, McIntosh S. The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. *Oncologist* 2011;16(12):1784-1792.

Is It Good To Know Or Not To Know? Is There Any Effect of Information About Cancer Diagnosis and Treatment on Anxiety Levels of Adolescents with Cancer and Their Parents

Bilgilendirmek mi, Bilgilendirmemek mi İyi? Kansere Tanı ve Tedavisi Hakkında Bilgilendirmenin, Kansere Tanısı Alan Adölesanlar ve Ebeveynlerinin Anksiyete Düzeylerine Etkisi

Meric Kaymak Cihan¹, Neriman Sarı¹, Hayriye Dilek Hamurcu², Nurseven Karaman¹, Nurhan Baş¹, İnci Ergürhan İlhan¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.11.2018 Dergiye Kabul Tarihi:22.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.59672

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada adölesan dönemdeki pediatrik onkoloji hastalarının ve ebeveynlerinin, hastalık tanısı, tedavi süreci ve alacağı kemoterapi hakkında bilgilendirilmelerinin, çocuk ve ebeveynlerin kaygı düzeylerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya, 2015 ile 2016 yılları arasında, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde yeni tanı almış, yaşları 14-18 arasında değişen 55 çocuk kanser hastası ve yaşları 30-50 arasında değişen 58 ebeveyn alındı. Yatırılarak kemoterapi alması planlanan çocuk ve ebeveynlere, hastalık ve tedavi hakkında bilgi verildi. Hastalık öncesi rutin hayatlarındaki genel anksiyete düzeylerini ölçmek için STAI-II (süreklilik anksiyete), hastalık belirtileri başlamasından kanser tanı ve tedavisi konusunda bilgilendirme öncesi ve sonrası durumsal kaygı durumunu ölçmek için de STAI-I (durumlulukanksiyete) ölçekleri kullanıldı. Yapılan bilgilendirmenin anksiyete düzeylerine etkisi araştırıldı.

BULGULAR: Hastalık belirtileri başlamadan önceki rutin hayatlarında STAI-II ölçeğiyle değerlendirilen süreklilik anksiyete düzeylerinin ortancası hastalarda 38 puan (25-67), ebeveynlerinde 45 puan (26-65) olarak saptandı.($p<0,001$). Bilgilendirme öncesi durumsal kaygı ölçen STAI-I ortanca puanları hastalarda 38 (23-73), ebeveynlerde 48 puan (28-65) olarak bulundu ($p: 0,001$). Bilgilendirme görüşmesi yapıldıktan sonra STAI-I puanlarının ortancası hastalarda 38 puan (26-67), ebeveynlerinde 42 puandı (23-68) ($p: 0,067$). Bilgilendirme öncesi ve sonrası çocukların kaygı düzeyleri değişmezken ($p=0,679$), ebeveynlerin kaygı düzeylerinde bilgilendirme sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p=0,01$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamıza katılan ebeveynlerin rutin hayatlarındaki genel kaygı düzeyleri hafif-orta düzeyde olup çocuklarına göre daha kaygılı oldukları tespit edilmiştir. Hastalık belirtilerinin başlamasından bilgilendirme görüşmesine kadar olan zaman dilimindeki durumsal kaygı düzeylerine bakıldığında ebeveynlerin çocuklara göre daha kaygılı oldukları görülmüştür. Bilgilendirme ebeveynlerin kaygı düzeylerini azaltmış, çocukların kaygı düzeylerine ise etkisi olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan kanser, Anksiyete, Bilgilendirme.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to investigate the effect of providing information about the diagnosis, treatment process and chemotherapy to adolescent pediatric oncology patients and their parents on the anxiety levels of them.

METHODS: Between 2015 and 2016; fifty-five children aged between 14 and 18 years and their parents ($n=55$; age: 30-50 years) were included in the study. Children who were planned to receive chemotherapy and their parents were informed about the disease and treatment. STAI-II (continuity anxiety) scale was used to measure the general anxiety levels in pre-disease routine life. STAI-I (state anxiety) was used to measure the state of situational anxiety before and after information about the diagnosis and treatment of cancer. The effect of informing on anxiety levels was investigated.

RESULTS: The median of continuity anxiety levels evaluated with STAI-II scale in the routine life before the onset of the disease symptoms was 38 points (25-67) in patients and 45 points (26-65) in their parents ($p < 0.001$). The mean STAI-I median scores were 38 (23-73) in patients and 48 (28-65) in parents ($p: 0.001$). After the informative interview the median of the STAI-I scores was 38 points (26-67) in the patients and 42 points in

the parents (23-68) (p: 0,067). While the anxiety levels of the children before and after the informations did not change (p = 0.679), a statistically significant decrease was observed in the anxiety levels of the parents (p = 0.01).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The general anxiety levels of the parents who participated in our study were mild to moderate in their routine lives and they were found to be more anxious than their children. When we look at the state-related anxiety levels in the period from the onset of disease symptoms to the informative interview, it was observed that parents were more anxious than children. Informing decreased the anxiety levels of the parents and had no effect on the anxiety levels of the children.

Keywords: Adolescent cancer, Anxiety, Information.

GİRİŞ

Kanser insan yaşamını ciddi bir şekilde etkileyen, ağır ve kronik bir hastalıktır. Türkiye’de her yıl yaklaşık 2500-3000 çocuk kanser tanısı almaktadır. Çocuklarda görülen kanser tipleri, tedaviye yanıt oranları ve uzun süreli sağkalım açısından erişkin kanserlerinden çok farklılıklar göstermektedir. Amerika’da Ulusal Kanser Enstitüsü US-SEER (United States Surveillance Epidemiology and End Results) programı verilerine göre 0-19 yaş için 5 yıllık yaşam oranları 1975’de %60 civarında iken 1996’da %80’lere yükselmiştir (1). Tedavi sürecinde ve sonucundaki belirsizlikler çocukluk çağı kanserlerinde hem çocukları hem de ebeveynleri derinden etkilemektedir. Bu süreç ailelerin sosyal ve psikolojik olarak birçok yeni sorunla karşılaştıkları bir dönem olabilmektedir. Öte yandan hastalık hakkında bilgilendirilmenin, hastalıkla baş edebilme yetisini artırdığı, belirsizlik ve negatif duyguları azalttığı, hastalık tedavisine uyum sürecini ve tedavide karar aşamasına katılımı sağladığı, normal yaşamı devam ettirmeye katkıda bulunduğu (2-7) ve kaygı ile duygu durum değişikliklerini azalttığı (8, 9) yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu çalışmada adolesan dönemdeki pediatrik onkoloji hastalarının ve ebeveynlerinin, hastalık tanısı, tedavi süreci ve alacağı kemoterapi hakkında bilgilendirilmelerinin, kaygı düzeylerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

MATERYAL METOT

Çalışmaya Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü’nde, 2015 ile 2016 yılları arasında ilk kez kanser tanısı almış olan, yaşları 14-18 arasında değişen 55 adolesan kanser hastası ve bu hastaların yaşları 30-50 arasında değişen 58 ebeveyni (anne veya

baba) alındı. Üç hastanın anne ve babası beraber gelmesi nedeni ile ikisi birden değerlendirildi. Anne ve babası olmayayn hasta yoktu. Hastalar patoloji tanıları çıktıktan sonra polikliniğe başvurdıkları gün araştırmacı ile yalnız olarak ayrı bir görüşme odasında hem sözel hem de yazılı olarak hastalık tanısı, tedavi süreci, kemoterapi etki ve yan etkileri hakkında bilgilendirildi. Bütün hastaların bilgilendirmesi aynı klinisyen tarafından yapıldı. Anne ve babaya ayrıca aynı klinisyen tarafından bilgilendirme yapıldı. Hastaların sonraki takip ve tedavileri yine aynı klinisyen tarafından devam edildi. Yarı yapılandırılmış bir görüşme formu ile olguların sosyodemografik verileri elde edildi. Bilgilendirme öncesi ve bilgilendirme sonrası, anket yöntemi ile sosyodemografik veri formu ve Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri (STAI I-II, State-Trait Anxiety Inventory) uygulanarak, anksiyete düzeyleri tespit edildi. Yapılan bilgilendirmenin anksiyete düzeylerine etkisi araştırıldı.

Hastalık öncesi rutin hayatlarındaki genel anksiyete düzeylerini ölçmek için STAI-II (süreklilik anksiyete), kanser tanı ve tedavisi konusunda bilgilendirme öncesi ve sonrası kaygı durumunu ölçmek için de STAI-I (durumluluk anksiyete) ölçekleri kullanıldı. Daha önceden bilinen bir psikiyatrik rahatsızlığı olan ve/veya halen antidepresan veya psikotrop ilaç kullanan hastalar, ikincil kanser teşhisi olanlar, testleri anlama yeterliliğine sahip olmayan (mental retardasyon, psikotik bozukluk vs.) hastalar ve ebeveynler çalışma dışı bırakıldı. Kaygı düzeyi yüksek olan hasta ve ebeveynler psikiyatri bölümüne yönlendirildi. Ancak tedavi süreçlerinin kaygı düzeylerine etkisi ve kaygı tedavisi araştırma konusu olarak alınmadı.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Sosyodemografik Veri Toplama Formu: Çalışma ekibince geliştirilen yarı yapılandırılmış görüşme formunda olguların

yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kardeş sayısı ve tanısı not edildi. Anne ve babalara, yaş, eğitim durumu, çocuk sayısı ve meslekleri sorularak not edildi.

STAI (State-Trait Anxiety Inventory=Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri): Spielberger ve arkadaşları (1970) tarafından geliştirilen bu envanter her biri 20 sorudan oluşan sürekli ve durumluk olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır (10). On dört yaş üstü bireylere uygulanabilmektedir. Durumluk kaygı ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini, sürekli kaygı ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler. Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Envanterinin Türkçe 'ye adaptasyonu, geçerlilik ve güvenirlik çalışması Öner ve Le Compte (1983) tarafından yapılmıştır. STAI ölçeği puanlandırılması 20-80 puan arasında olup, 20 puan 'hiç kaygı yok', 80 puan 'en yüksek kaygı' puanı olarak değerlendirilmektedir.

İstatistik

Çalışma sonucu elde edilen tüm verilerin değerlendirilmesinde "SPSS For Windows 17.0 Standart Version" istatistik programı kullanıldı. Elde edilen sayısal verilerin karşılaştırmasında (ölçek sonuçları) Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bilgilendirme öncesi ve sonrası anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması Wilcoxon signed-rank testi ile yapıldı. Eğitim düzeyi ve tanılara göre kaygı ölçeğinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

SONUÇLAR

Yaşları 14-18 arasında değişen toplam 55 hasta ve 58 ebeveyn çalışmaya dâhil edildi. Hastalara ve ebeveynlere ait sosyodemografik özellikler Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. Süreklilik kaygı veya genel hayatlarındaki kaygı düzeylerine bakıldığında ebeveynlerin çocuklardan daha kaygılı oldukları görüldü (hasta ortanca kaygı ölçeği 38, ebeveyn kaygı ölçeği 45; $p=0,01$). Bilgilendirme öncesi ve sonrası çocukların kaygı düzeyleri değişmezken (Tablo 1, $p=0,679$), ebeveynlerin kaygı düzeylerinde bilgilendirme sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi

(Tablo 2, $p=0,01$). Bilgilendirme öncesi anne ve babaların kaygı düzeyleri farklı bulunmadı (Tablo 3, $p=0,364$). Bilgilendirme sonrası ise annelerin kaygı düzeyleri babalardan daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3, $p=0,06$).

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler ve STAI puanlamaları

Cinsiyet (Kız)	26/55 (%37,7)	
Yaş (median)	15 (14-18)	
Osteosarkom	16 (%23,2)	
Ewing sarkom	12 (%17,4)	
Hodgkin Lenfoma	7 (%10,1)	
Rabdomiyosarkom	5 (%7,2)	
Akut lenfoblastik lösemi	3 (%4,3)	
Non HodgkinLenfoma	3 (%4,3)	
Diğer	9 (%16,4)	
Kardeş sayısı (median)	3 (1-10)	
Eğitim Düzeyi		
İlkokul	13 (%18,8)	
Ortaokul	16 (%23,2)	
Lise	25 (%36,2)	
Üniversite	1 (%1,4)	
STAI-II (median)	38 (25-67)	
Bilgilendirme öncesi STAI-I (median)	38 (23-73)	$p=0,679^*$
Bilgilendirme sonrası STAI-I (median)	38 (26-67)	

STAI: State Trait Anxiety, *Bilgilendirme öncesi ve bilgilendirme sonrası STAI-I sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 2: Ebeveynlere ait demografik veriler ve STAI puanlamaları

Ebeveyn (	Anne (n=38, %62,3)	Baba (n=20, %37,7)
Yaş (median)	37,5 (30-49)	43 (31-50)
Meslek		
Memur	2 (%5,3)	2 (%10,0)
İşçi	2 (%5,3)	4 (%20,0)
Emekli	0 (%0,0)	1 (%5,0)
Serbest	0 (%0,0)	10 (%50,0)
Esnaf	0 (%0,0)	3 (%13,0)
Ev Hanımı	34 (%89,5)	0 (%0,0)
Çocuk sayısı (median)	3 (1-6)	3 (1-9)
Eğitim Düzeyi		
Okur yazar değil	3 (%7,9)	0 (%0,0)
İlkokul	23 (%60,5)	11 (%55,0)
Ortaokul	4 (%10,5)	1 (%5,0)
Lise	6 (%15,8)	7 (%35,0)
Üniversite	2 (%5,3)	1 (%5,0)
STAI-II (median) (Tüm ebeveynler)	45 (26-65)	
Bilgilendirme öncesi STAI-I (median) (Tüm ebeveynler)	48 (28-65)	$p=0,001^*$
Bilgilendirme sonrası STAI-I (median) (Tüm ebeveynler)	42 (23-68)	

STAI: State Trait Anxiety, *Bilgilendirme öncesi ve bilgilendirme sonrası STAI-I sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 3: Anne ve babaların bilgilendirme öncesi ve sonrası STAI puanlandırmaları

	Anne	Baba	p
STAI-II (mean)	31,71	25,30	0,169
BÖ STAI-I	30,96	26,73	0,364
BS STAI-I	33,89	21,15	0,06

STAI: State Trait Anxiety

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte, hayat kalitesi üzerine yapılan çalışmaların sayısı ve farkındalığı da artmıştır. Kanserli çocuk ve adölesanlarda iyi olma hali öncelikle kendini tanıma ve kendini anlamadan geçmektedir. Kanserli çocukların ve adölesanların hastalıkları hakkında bilgilendirilmeleri özgüven duygusunu geliştirirken duygusal psikososyal olarak iyilik hali için olanak sağlar (2,11). Bilgilendirilen adölesan kanser hastalarının bilgilendirilmeyenlere göre daha az depresif bozukluğu olduğu (7) ve hastalıkla baş etme yetilerinin daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (12). Last ve arkadaşları (13), hastalıkları hakkında açık olarak bilgilendirilen adölesan kanser hastalarının kaygı düzeylerinin daha düşük olduğunu buldular.

Çocuğunda kanser olan ebeveynlerin gerginlik ve belirsizlik içinde oldukları ve bunların da psikososyal sorunlar, kaygı ve depresif bozuklukları beraberinde getirdiği bilinmektedir (14). Ebeveynler en fazla, çocuklarına bakımlarında dikkat etmeleri gereken noktalar, hastalık süreci, tedavisi, sağkalm gibi konularda bilgilendirmeye ihtiyaç duymaktadırlar. Davis ve Fallowfield (15), ebeveynlerin hastalığa uyum süreçlerinin karmaşık bir süreç olduğunu belirterek, bu süreçte hastalıkla ilgili bilgi edinme ile, çocuklarına karşı davranış ve hastalığa uyum süreci arasında olumlu bir ilişki olduğunu ifade etmiştir. Hizel ve ark.(16) çalışmalarında, annelerin kanser ile ilgili bilgilerinin yetersiz, korku ve kaygılarının ise çok fazla olduğunu saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda bilgilerin medya ve/veya arkadaşlardan edinilmesinin yerine, sağlık profesyonellerinden alınmasının daha faydalı olacağı, ailelerin bilgilendirilmesi

ile kaygının azaltılabileceği ifade edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da bilgilendirme öncesinde, ebeveynlerin kaygı ölçekleri, çocuklardan belirgin daha yüksekti. Bilgilendirme sonrası ebeveynlerin STAI-I anksiyete ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Çalışmamızda bilgilendirme sonrası ebeveynlerin kaygı düzeylerinin düşmesinde pek çok etken rol almış olabilir. Bunlardan birincisi bilgilendirmeyi yapan tedavi ekibinin hasta ve ebeveyne kanser tanısının nasıl söylenmesi gerektiği konusunda deneyimli olması, bilgilendirmeyi yaparken empatik bir yaklaşım ve umut aşılayarak bilgiyi aktarması, hastalık ve tedavi ile ilgili bilgi donanımının iyi olması olabilir. Diğer bir etken çalışmanın yapıldığı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine Türkiye'nin pek çok ilinden ayrırcı tanı için hasta sevk edilmekte, kanser tanısı araştırılırken, ebeveynler çocuklarıyla birlikte ileri tetkik ve tedavi için bulundukları ilden ayrılmak durumunda kalabilmekte, bu araştırma süreci bazen beklenenden çok daha uzun bir zaman dilimini alabilmekte, bu belirsizlik süreci ebeveynlerin kaygılarını artırabilmektedir. Ebeveynlerin tanı ve tedavi hakkında bilgilendirilmesiyle, belirsizlik belli bir oranda azalmakta, ebeveynler çocuklarının tedavi süreçlerine odaklanmaktadır. Aynı zamanda bilgilendirme sayesinde aileler gerek kanserli çocuklarının gerekse sağlıklı çocuklarının bakımı, ihtiyaçları ve diğer sosyal sorunlarıyla baş edebilmek için gerekli kaynaklarını yeniden gözden geçirmekte ve yeni bir düzenleme yaparak kısmen de olsa hayatlarındaki belirsizliklerin bir kısmını yeniden düzenleme çabası içine girmektedirler. Bu etkenler, bilgilendirme sonrası ailelerdeki kaygı düzeyinin azalmasında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastaların kaygı ölçeklerinde bilgilendirme ile değişiklik izlenmedi. Kanser tanısı sonrası ortaya çıkan tepkileri, Elizabeth Kübler Ross beş evrede tanımlamıştır. Bu evreler; inkâr, öfke, pazarlık, depresyon ve kabullenmedir (18). Bizim çalışmamızda; bilgilendirme sonrası hastaların kaygı düzeylerinde değişiklik olmaması, hastaların kanser tanısı almış olmanın yarattığı kaygıyla baş etmek için inkar savunma mekanizmasını kullanmış olmalarıyla açıklanabilir. Kanser tanısının yarattığı kaygı kısmi olarak yok sayılarak baş edilmiş olabilir.

Bu nedenle kanser tanısı alan çocuklarda kaygı ölçeğinde bilgilendirme öncesi ve sonrası fark ortaya çıkmamış olabilir.

Kanserli çocukların ebeveynlerinin, hastalıkla baş edebilme yetilerinin gelişmesi, çocuklarına daha iyi bakım sağlayabilme ve hastalıkla ilgili belirsizliklerin ortadan kalkması, psikososyal sorunların oluşmaması için bilgilendirilmeleri önemlidir. Vetsch ve arkadaşlarının (19) yaptıkları ve 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, kanserli çocukların ebeveynlerinin çoğunlukla sözel olarak bilgilendirildikleri ancak ailelerin uzun dönem yan etkiler, tedavi planı gibi konularda daha ayrıntılı ve uzun süreli bilgilendirmeye ve yazılı olarak bilgilendirmeye ihtiyaç duydukları tespit edildi. Biz hastalarımıza ve ebeveynlerine, hem sözel hem de yazılı olarak, hastalık tanısını, tedavi planını ve yan etkileri anlatan bir bilgilendirme formu ile bilgilendirme yaptık. Yapılan iki çalışmada ebeveynlerin bilgilendirilmelerinin kaygıları üzerine etkisi tam gösterilememiştir (20, 21). Bizim çalışmamız bilgilendirme ile ebeveynlerin kaygı ölçeklerinde gerileme olduğunu göstermiştir. Annelerin genel olarak kaygı düzeyleri babalara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3) ancak bu istatistiksel anlamlı bir yükseklik değildir. Ayrıca bilgilendirme sonrası annelerin kaygı ölçekleri babalara göre daha yüksek kalmıştır. Bu da annelerin çocukların bakımı ile birebir daha fazla ilgilenmeleri ile ilişkili olabilir.

Ringer ve arkadaşları (22) yaptıkları çalışmada, pediatrik onkoloji alanında eğitim almış hemşireler aracılığı ile, çocukları kanser tanısı almış ebeveynlere, tedavi sürecinde her 3 haftada bir birer saatlik görüşmeler ile bilgilendirme yapmışlardır. Görüşmelerde ebeveynlerin belirledikleri ve en çok ihtiyaç duydukları konular üzerinde durulmuştur. Çalışma sonucunda ebeveynler görüşmelerden büyük ölçüde fayda gördüklerini ifade etmişlerdir. Ancak çalışma sonunda ebeveynlerin emosyonel stres düzeylerinde bir değişiklik izlenmemiştir (22). Bizim çalışmamız hastalığın ilk tanısı konulduktan sonraki bilgilendirme sürecini içermektedir. Tedavi süreci boyunca hastaların ve ebeveynlerin farklı konularda bilgilendirilme ihtiyaçlarını ve buna yönelik bir ara bilgilendirmenin kaygı düzeylerine etkisini biz çalışmamızda incelemedik. Ancak zaman içerisinde hastalığın tedavi sırasındaki durumu

ve çocukların hastanede uzun yatış süreleri ile birlikte ailelerde farklı kaygılar ortaya çıkabilmektedir. Bu alanda uzun süreli ve bilgilendirmenin hastalığın seyrine etkisini araştıran çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Kanser hastalığı ve tedavisi ile ilgili bilgi vermek ebeveynlerin kaygı düzeylerini azaltmış, çocukların kaygı düzeylerini ise etkilememiştir. Hastalıkla baş edebilme yetisi ve sürecin açıklığa kavuşması açısından bilgilendirme oldukça önemlidir. Hastalığın tedavi sürecindeki yapılacak aralıklı bilgilendirmelerin, ebeveynler ve hastalar üzerindeki etkilerini inceleyen ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. p.1-13.
2. Dunsmore J, Quine S. Information, support, and decision-making needs and preferences of adolescents with cancer: implications for health professionals. J Psychosoc Oncol 1995;13(4):39-56.
3. Van Dongen-Melman JEW, Pruyn JFA, Van Zanen GE, Sanders Woudstra JAR. Coping with childhood cancer: a conceptual view. J Psychosoc Oncol 1986;4:147-161.
4. Claflin CJ, Barbarin OA. Does "telling" less protect more? Relationships among age, information disclosure, and what children with cancer see and feel. J Pediatr Psychol 1991;16(2):169-191.
5. Ohanian NA. Informational needs of children and adolescents with cancer. J Pediatr Oncol Nurs 1989;6(3):94-97.
6. Kamphuis RP. The concept of quality of life in pediatric oncology. In: Aaronson NK, Beckmann J, eds. The Quality of Life of Cancer Patients. New York: Raven, 1987. p.141-51.
7. Kvist SBM, Rajantie J, Kvist M, Simes MA. Aggression: the dominant psychological response in children with malignant disease. Psychol Rep 1991;68(3Pt 2):1139-1150.
8. Meredith C, Symonds P, Webster L, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. BMJ 1996;313(7059):724-726.

9. Rainey LC. Effects of preparatory patient education for radiation oncology patients. *Cancer* 1985;56(5):1056-1061.
10. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for State-Trait Anxiety Inventory: Consulting Psychologist* 1970
11. Neville K. The relationships among uncertainty, social support, and psychological distress in adolescents recently diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 1998;15(1):37-46.
12. Derdiarian, A. Informational needs of recently diagnosed cancer patients: A theoretical framework, Part 1. *Cancer Nursing* 1987;10(2):107-115.
13. Last BF, van Veldhuizen AM. Information about diagnosis and prognosis related to anxiety and depression in children with cancer aged 8-16 years. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):290-294.
14. Björk, M, Wiebe, T, Hallström, I. Striving to survive: families' lived experiences when a child is diagnosed with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2005;22:265-275.
15. Davis H, Fallowfield L. Counselling and communication In health care: the current situation. In: Davis H, Fallowfield L, eds. *Counselling and communication in healthcare*. Chichester: Wiley, 1991.
16. Hizel S, Toprak Ş, Albayrak M, Sanlı C, Koçak Ü. Kanserli Çocuklar Hakkında Anadolu'nun Kırsal Bir İlindeki Annelerin
23. Experiences and effects. *Eur J Oncol Nurs* 2015;19(3):318-24.
- Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Gazi Tıp Dergisi* 2009;20(1):3-6.
17. Swallow VM, Jacoby, A. Mothers' evolving relationship with doctors and nurses during the chronic childhood illness trajectory. *Journal of Advance Nursing* 2001;36(6):755-764.
18. Kubler-Ross E. The family physician and the dying patient. *Can Fam Physician* 1972;18(10):79-83
19. Vetsch J, Rueegg CS, Gianinazzi ME, Bergstraesser E, von der Weid NX, Michel G, Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Information Needs in Parents of Long-Term Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):859-866.
20. Hashemi F, Shokrpour, N, The impact of education regarding the needs of pediatric leukemia patients' siblings on the parents' knowledge and practice. *The Health Care Manager* 2010;29(1):75-79.
21. Othman, A, Blunden, S, Mohamad, N, Mohd Hussin, ZA, Jamil Osman Z. Piloting a psycho-education program for parents of pediatric cancer patients in Malaysia. *Psycho-Oncology* 2010;19(3):326-331.
22. Ringnér A, Karlsson S, Hållgren Graneheim U. A person-centred intervention for providing information to parents of children with cancer.

The prognostic impact of tumor budding in lung squamous cell carcinoma

Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik etkisi

Merih Tepeoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:10.06.2019 Dergiye Kabul Tarihi:21.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.76768

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda (SCC) prognozu belirlemeye yönelik olarak kabul edilmiş bir histolojik parametre bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda tümör tomurcuklanmasının bu tümörlerin prognozu üzerinde etkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bizim bu çalışmadaki amacımız da, akciğer SCC'da tümör tomurcuklanma oranını belirlemek ve bu histolojik özelliğin prognostik faktörler ile bağlantısını ortaya koymaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 2011 ile 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında SCC tanısı alan 36 akciğer rezeksiyon olgusu dahil edildi. Olgulara ait tüm Hematoksilen-eozin boyalı preparatlar değerlendirildi. Büyük tümör adalarından dallanarak, komsu parankime doğru tomurcuklanan ve 5 hücreden az tümör hücresi içeren tümör adaları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirildi ve en çok tomurcuklanma aktivitesi olan alanlar sayılarak 1 büyük büyütme alanındaki toplam tümör tomurcuklanma sayısı (TTS) belirlendi.

BULGULAR: Yapılan histomorfolojik değerlendirmede, tüm hastalarda tümör tomurcuklanması saptanmış olup, 1 büyük büyütme alanında (BBA) saptanan ortalama TTS $5,36 \pm 3,27$ 'dir. Olguların 13 tanesinde (%36,1) TTS 5'in altında, 23 tanesinde ise (%63,9) 5 ve 5'in üstündedir. TTS ile pT evresi ($p=0,005$), lenf nodu metastaz varlığı ($p=0,032$), uzak organ metastaz gelişimi ($p=0,05$) ve TNM evresi ($p=0,003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ortalama yaşam süreleri, 1 BBA'daki TTS 5'in altında olanlarda $49 \pm 14,6$ ay iken, 5 ve 5'in üstünde olanlarda $30,1 \pm 17,7$ aydır ($p=0,006$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışma sonucunda tümör tomurcuklanması ile pT evresi, TNM evresi, lenf nodu metastaz varlığı, metastaz gelişimi ve hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, tümör tomurcuklanmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgu akciğer SCC derecelendirmede tümör tomurcuklanmasının histolojik bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, skuamöz hücreli karsinom, tümör tomurcuklanması

ABSTRACT

INTRODUCTION: For lung squamous cell carcinoma (SCC), there is no histological parameter that have been universally accepted as a prognostic factor. However in recent years, tumor budding (TB) has been recognized as a prognostic factor. In this study, we investigated the ratio of TB in lung SCC and its influence on prognosis.

METHODS: Our study consisted of 36 resected lung SCC, diagnosed at the Baskent University, Department of Pathology, between 2011 and 2016. All haematoxylin and eosin-stained slides were reviewed. TB was defined as small tumor nests composed of less than 5 tumour cells that are branching from big tumor islands to the adjacent paranchyma. They were counted in 1 high-power fields (HPF) in hot spot areas.

RESULTS: In histomorphological evaluation, TB was observed in all patients with the mean number of $5,36 \pm 3,27$ in 1 HPF. TB was $<5/1\text{HPF}$ in 13 cases (36.1%) and $\geq 5/1\text{HPF}$ in 23 cases (63.9%). The significant correlation was detected between TB and pT stage ($p=0.005$), lymph node metastasis ($p=0,032$), metastasis ($p=0,05$) and TNM stage ($p=0,003$). Patients with <5 budding/1 HPF had a mean overall survival of $49 \pm 14,6$ months, compared with $30,1 \pm 17,7$ months for those patients whose tumors had ≥ 5 budding ($p=0,006$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, the significant association was detected between TB and pT stage, TNM stage, lymph node metastasis/metastasis and overall survival. Hence, this study demonstrated that TB is an important predictor of poor prognosis in patients with SCC and it can be used as an histologic parameter in grading of lung SCC.

Keywords: Lung, squamous cell carcinoma, tumor budding

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (1-7). Son yıllarda tedavi yöntemlerindeki gelişmelere karşın akciğer kanserinin hala prognozu oldukça kötü olup, rekürrens oranları %15-30, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %60-70 civarındadır (4-7). Akciğer kanserlerinin büyük kısmını küçük hücreli dışı akciğer karsinomları oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomlar (SCC) da, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının yaklaşık olarak %20-30'nu kapsamaktadır (1-6). 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) akciğer kanser sınıflamasında, skuamöz hücreli karsinomlar morfolojik olarak keratinize, non-keratinize ve bazaloid subtiplere ayrılmıştır (1). Ancak bu subtiplerin prognostik veya klinik önemi olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle son yıllarda akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda prognozu belirlemeye yönelik yeni histopatolojik özellikler üzerinde çalışılmaktadır. Tümör tomurcuklanma oranı da son zamanlarda akciğer SCC'ler üzerinde en çok çalışılan histopatolojik parametrelerden biridir. Biz de çalışmamızda akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanma oranını belirlemek ve bu histolojik özelliğin prognostik etkisini ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Ocak 2011 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 36 akciğer rezeksiyon olgusu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için üniversiteden etik kurul onayı alındı. Olgulara ait Hematoksilen-eozin boyalı preparatlar değerlendirilerek, tümör tomurcuklanma sayıları belirlendi. Tümör tomurcuklanması, büyük tümör adalarından dallanarak, komşu parankime doğru tomurcuklanan ve 5 hücreden daha az tümör hücresi içeren küçük tümör adaları olarak kabul edildi (4,8-10). En çok tomurcuklanma aktivitesi olan alanlar sayıldı ve 1 büyük büyütme alanındaki (x200,0.55 mm) toplam tümör tomurcuklanma sayısı belirlendi (4-10). Buna göre tümörler, 5'in altında tümör tomurcuklanması içeren ve 5 ve 5'in üstünde tümör tomurcuklanması içerenler olarak 2 gruba ayrıldı. Olguların klinik ve prognostik takip bulguları kaydedildi ve tümör

tomurcuklanması ile klinik parametreler arasındaki ilişki araştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 36 akciğer rezeksiyon olgusunun 34'ü (%94.4) erkek, 2'si (%5.6) kadındır. Ortalama yaş 65.13 ± 8.2 'dir. Hastaların ortalama takip süreleri 36 aydır. Hastaların tamamında sigara içme hikayesi mevcuttur. Morfolojik olarak olguların 12 tanesi (%33.3) keratinize tip, 22 tanesi (%61.1) non-keratinize tip ve 2 tanesi de (%5.6) bazaloid tip SCC'dir. Hastaların 12 tanesi (%33.3) patolojik evre 1 (pT1), 18 tanesi (%50) patolojik evre 2 (pT2) ve 6 tanesi de (%16.7) patolojik evre 3'dür (pT3). Klinik evrelere baktığımızda ise, 15 hasta (%41.7) Evre 1, 19 hasta (%52.7) Evre 2 ve 2 hasta da (%5.6) Evre 3'dür.

Olguların tümünde tümör tomurcuklanması saptanmıştır. 1 büyük büyütme alanında (1 BBA) saptanan ortalama tümör tomurcuklanma sayısı 5.36 ± 3.27 (1-14)'dir. Olguların 13 tanesinde (%36.1) tümör tomurcuklanma sayısı (TTS) 1 BBA'da 5'in altında olup, 23 tanesinde (%63.9) 1 BBA'daki TTS 5 ve 5'in üstündedir (Figür 1). 1 BBA'daki TTS, keratinize tip SCC olgularının 7'sinde (%58.3) 5'in altında, 5'inde (%41.7) 5 ve 5'in üstündedir. Non-keratinize SCC'lerin ise 15'inde (%68.1) 5'in altında, 7'sinde (%31.9) 5 ve 5'in üstündedir. Bazaloid tip SCC'lerin ise 1'inde (%50) 5'in altında, 1'inde (%50) 5 ve 5'in üzerindedir ($p > 0.05$).

1 BBA'daki TTS, pT1 evresinde olan hastaların 8'inde (%66.7) 5'in altında olup, 4'ünde (%33.3) 5 ve 5'in üzerindedir. pT2 evresindeki hastaların 5 tanesinde (%27.8) 5'in altında, 13 tanesinde ise (%72.2) 5 ve 5'in üzerinde tümör tomurcuklanması saptanmış olup, pT3 evresindeki hastaların ise hepsinde TTS, 5 ve 5'in üzerindedir ($p = 0.005$). 1 BBA'daki TTS, klinik evre 1 olan hastaların 10 tanesinde (%66.7) 5'in altında, 5 tanesinde (%33.3) 5 ve 5'in üstündedir. Evre 2 olan

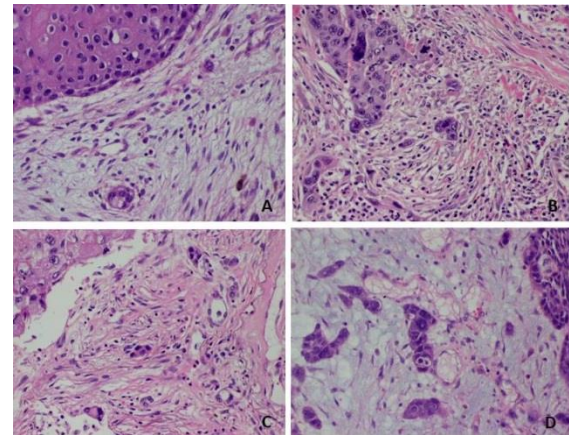
hastaların 3'ünde (15.8) TTS, 5'in altında olup, 16 tanesinde (%84.2) 5 ve 5'in üstündedir. Evre 3 olan hastaların ise hepsinde TTS 5'in üstündedir (p=0.003)

Olguların 22 tanesinde (%61.1) vasküler invazyon izlenmemiş, 14 tanesinde (%38.9) vasküler invazyon saptanmıştır. Vasküler invazyonu olmayan hastalarda, 1 BBA'daki TTS 7 olguda (31.8) 5'in altında, 15 olguda ise (%68.2) 5 ve 5'in üstündedir. Vasküler invazyonu olan hastalarda ise, 6 tanesinde (42.9) 5'in altında, 8 tanesinde ise (%57.1) 5 ve 5'in üstünde tümör tomurcuklanması izlenmiştir (p>0.05). Olguların 22 tanesinde (%61.1) lenf nodu metastazı izlenmemiş, 14 tanesinde (%38.9) ise lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olmayan hastaların yarısında TTS 5'in altında, yarısında ise 5 ve 5'in üstündedir. Lenf nodu metastazı olan hastaların ise, 2'sinde (%14.3) 5'in altında, 12'sinde ise (%85.7) 5 ve 5'in üstünde tümör tomurcuklanması izlenmiştir (p=0.032). Takip sırasında olguların 6 tanesinde (%16.7) uzak organ metastazı saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların tümünde 1BBA'da 5 ve 5'in üzerinde tümör tomurcuklanması saptanmış olup, metastaz olmayan hastaların 13'ünde (%43.3) 5'in altında, 17 tanesinde (%56.7) ise 5 ve 5'in üzerinde tümör tomurcuklanması görülmüştür (p=0.05). Hastaların klinikopatolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması arasındaki istatistiksel ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ortalama yaşam süresi, 1 BBA'daki TTS 5'in altında olanlarda 49±14.6 ay iken, 5 ve 5'in üzerinde olanlarda 30.1±17.7 ay'dır (p=0.006). 1 ve 3.yıllardaki sağ kalım oranlarına bakıldığında ise, 1 BBA'daki TTS 5'in altında olanlarda %100, 5 ve 5'in üzerinde olanlarda sırasıyla %82 ve %69'dır (p=0.032). Takip sonunda 7 hasta (%19.4) ölmüş, 29 hasta (%80.6) halen yaşamaktadır. Ölen hastaların tümünde 1 BBA'daki TTS 5 ve 5'in üzerindedir. Yaşayan hastaların ise 13 tanesinde (%44.8) TTS 5'in altında, 16 tanesinde ise (%55.2) 5 ve 5'in üzerindedir (p=0.029)

Tablo-1. Tümör tomurcuklanma sayısı (TTS) ile hastaların klinikopatolojik bulguları arasındaki ilişki

Klinikopatolojik bulgular		TTS		Toplam (n)	p*
		<5/1 BBA	≥5/1 BBA		
Cinsiyet	Kadın	1 (%50)	1 (%50)	2	0,78
	Erkek	20 (%58,8)	14 (%41,2)	34	
Histolojik subtip	Keratinize	7 (%58,3)	5 (541,7)	12	0,63
	Non-keratinize	15 (%68,1)	7 (%31,9)	22	
	Bazaloid	1(%50)	1 (%50)	2	
Patolojik T evresi	T1	8 (%66,7)	4 (%33,3)	12	0,005
	T2	5 (%27,8)	13 (%72,2)	18	
	T3	0	6 (%100)	6	
Klinik evre	1	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15	0,003
	2	3 (%15,8)	16 (%84,2)	19	
	3	0	2 (%100)	2	
Lenf nodu metastazı	Yok	11 (%50)	11 (%50)	22	0,032
	Var	2 (%14,3)	12 (%85,7)	14	
Uzak organ metastazı	Yok	13 (%43,3)	17 (%56,7)	30	0,05
	Var	0	6 (%100)	6	
Vasküler invazyon	Yok	7 (%31,8)	15 (%68,2)	22	0,37
	Var	6(%42,9)	8 (%34,8)	14	
Ex	Ex	0	7 (%100)	7	0,45
	Yaşıyor	13 (%44,8)	16 (%55,2)	29	
Total		13 (%36,1)	23 (%63,9)	36	



Figür 1: Histolojik kesitlerde 1 BBA'da 5'in altında tümör tomurcuklanması içeren olgular (A,B) ve 1 BBA'da 5'in üzerinde tümör tomurcuklanması içeren olgular (C,D) izleniyor (Hematoksilen-eozin, x200)

TARTIŞMA

Akciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanser olmasının yanı sıra, her iki cinsiyet de en çok ölüme sebep olan kanser tipidir (1-7). Bunun en önemli sebebi hastaların tanı anında

büyük oranda (%70) ileri evrede olmasıdır. Akciğer kanser tiplerinin büyük kısmını küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK'larının için de en sık görülen tümör tipleri ise skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinomdur. (1-7). Adenokarsinomlar için 2011 yılında International Association for the study of Lung cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) grupları tarafından belirlenen ve baskın histolojik paterne göre gruplanan bir grade'leme sistemi ortaya konmuştur (2). Skuamöz hücreli karsinomlar için ise, ortak kullanılan ve prognostik yansımaları net olarak bilinen bir grade'leme sistemi bulunmamaktadır. 2015 WHO sınıflamasında, SCC, morfolojik olarak keratinizasyon ya da hücreler arası köprü/desmozom içeren veya morfolojik olarak undiferansiye bir küçük hücreli dışı akciğer kanseri olup, immünohistokimyasal olarak skuamöz farklılaşma gösteren malign epitelyal akciğer tümörü olarak tanımlanmıştır ve keratinize, non-keratinize ve bazaloid subtiplere ayrılmıştır (1). Ancak belirlenen bu subtiplerin prognostik önemi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle de, son yıllarda akciğer SCC' lu hastaların prognozunu belirlemeye yönelik çeşitli histolojik parametreler üzerinde çalışılmaktadır. Tümör tomurcuklanması da, son zamanlarda akciğer SCC'da prognostik parametre olarak en çok araştırılan histolojik özelliklerden biridir.

Tümör tomurcuklanması ilk olarak kolorektal kanserlerin invazyon sınırında görülen tek tümör hücreleri ya da 5'in altında tümör hücresi içeren küçük tümör adaları olarak tanımlanmıştır (8). Tümör invazyon sınırında, tümör stromasında izlenen tümör tomurcuklanmasının epitelyal-mezenkimal bir etkileşim olduğu (8-12) ve kanser hücre migrasyonunu ve invazyonunu arttırdığı düşünülmektedir (13). Bu nedenle de kolorektal kanserlerde izlenen tümör tomurcuklanmasının tümörün invazyon karakterini yansıttığı ve bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (10,11,14). Literatürde, kolorektal kanserlerde tümör tomurcuklanma sayısının kötü prognostik etkisi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (11,12,15,16). Bu çalışmalarda, tümör tomurcuklanması ile yüksek TNM evresi, yüksek grade, lenfovasküler invazyon

varlığı, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasında anlamlı prognostik ilişki saptanmıştır (11,15,16).

Tümör tomurcuklanma sayısının hesaplanması ile ilgili literatürde pek çok farklı yöntem bulunmakla birlikte, en çok kabul gören yöntem Ueno ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntemdir (8,10,17,18). Buna göre, tümör tomurcuklanması, histolojik olarak tomurcuklanmanın en yoğun olduğu yerlerde ve mikroskopik olarak 20' lik büyütmede (0.55 mm) sayılır (8). 1 veya 10 BBA'daki en yüksek sayıdaki toplam tümör tomurcuklanma sayısı belirlenir. Belirlenen TTS'na göre tümörler; hiç tümör tomurcuklanması içermeyenler, düşük tümör tomurcuklanması içerenler ve yüksek tümör tomurcuklanması içerenler olarak 3 gruba ayrılır (3,5,9,14).

Kolorektal tümörlerdeki prognostik etkisi ortaya konduktan sonra, pek çok organ tümöründe de tümör tomurcuklanmasının prognostik etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında üst gastrointestinal sistem, pankreas, meme, baş-boyun bölgesi (oral bölge, dil, larinks) yer almaktadır. (19-21). Son yıllarda tümör tomurcuklanmasının prognostik etkisinin sıklıkla araştırılmaya başlandığı bir diğer organ da akciğerdir.

Literatürde, tümör tomurcuklanmasının akciğer SCC üzerindeki etkisini gösteren ilk çalışma Taira ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmadır (3). 217 SCC olgusundan oluşan bu çalışmada, Taira ve arkadaşları, tümör tomurcuklanması olan SCC olgularının ortalama yaşam sürelerinin, tümör tomurcuklanması olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Ayrıca tümör tomurcuklanma varlığı ile yüksek patolojik evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve lenfatik invazyon varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (3). Taira'nın hemen arkasından Masuda ve arkadaşları da aynı yıl içerisinde, 103 akciğer SCC olgusu üzerinde yaptıkları ve tümör tomurcuklanmasını değerlendirdikleri çalışmayı yayınlamışlardır (5). Bu çalışmada, tümörler, tümör tomurcuklanması içermeyen (Grade 1), düşük tümör tomurcuklanma oranına sahip (<3/1 BBA, Grade 2) ve yüksek tümör tomurcuklanma oranına sahip (≥3/1 BBA, Grade 3) olarak ayrılmıştır ve tümör tomurcuklanma varlığı ile lenf nodu metastazı ve lenfatik invazyon arasında anlamlı

istatistiksel ilişki saptanmıştır. Ayrıca tümör tomurcuklanması olan hastalarda, tümör tomurcuklanması olmayanlara göre ortalama yaşam süreleri daha düşük bulunmuştur. Ancak tümör tomurcuklanma sayıları ile klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (5). Sonuç olarak her iki çalışmada da, tümör tomurcuklanmasının, SCC' lu hastalarda lokal agresif büyümeyi işaret ettiği sonucuna varılmış ve hastanın lenf nodu durumunu göstermek için anlamlı bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır (3,5).

Kadota ve arkadaşları, 2014 yılında 485 akciğer SCC olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada ise, tümör tomurcuklanmasının yanı sıra, tek hücre invazyonu, nükleer boyut ve tümör ada boyutu gibi histolojik parametreleri de değerlendirerek, SCC'daki prognostik önemlerini araştırmışlardır (14). Tümör tomurcuklanma sayısını hem 1, hem 10 BBA'da ayrı olarak değerlendirmişler ve tümörleri düşük ve yüksek TTS içerenler diye ayırmışlar ve sonuç olarak her iki değerlendirmede de, tümör tomurcuklanmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Diğer histolojik parametrelerden de tek hücre invazyonu olanlar ve büyük nükleer boyuta sahip olan tümörlerin, tümör tomurcuklanması ile benzer şekilde düşük ortalama sağ kalım oranları gösterdikleri sonucuna varmışlardır (14).

2015 yılında Gürel ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada ise, 76 SCC olgusunda diferansiasyon, mitotik indeks, nekroz varlığı, tümör stroma oranı, stromal lenfositik infiltrasyon ve tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi araştırılmıştır (4). Tümörler ilk önce tomurcuklanma içerip içermediklerine göre ayrılmışlardır. Daha sonra da 1 BBA'da 5'in altında tümör tomurcuklanması içerenler düşük tomurcuklanma indeksli tümörler, 5 ve 5'in üstünde tümör tomurcuklanması içerenler ise yüksek tomurcuklanma indeksli tümörler olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma sonucunda, yüksek TTS olan hastalarda, daha yüksek oranda lokorejyonel rekürrens saptanmış, ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada değerlendirilen diğer histolojik parametrelerden ise, mitotik indeks ve tümör nekrozu, SCC hastalarında prognozu belirlemede anlamlı bulunmuştur (4).

Akciğer SCC'daki tümör tomurcuklanması ile ilgili literatürde yapılmış en geniş serili çalışma Weichert ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan ve 541 hastadan oluşan çalışmadır (9). Bu çalışma sonucunda keratinizasyon, küçük hücre ada boyutu, yüksek stromal içerik ve yüksek tümör tomurcuklanması içeren tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Hatta Weichert ve arkadaşları, bu histolojik parametreler içinde prognostik olarak en anlamlı bulunan tümör tomurcuklanması ve tümör hücre ada boyutunun birlikte değerlendirilerek ortak bir skor verilebileceği ve bu skorunda akciğer SCC'ları grade'lemede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (9). 2017 yılında Kadota ve arkadaşları ise, akciğer SCC'da tümör tomurcuklanması ve nükleer boyutun birlikte değerlendirilerek bir gradeleme sistemi kullanılabileceğini ve bu gradeleme'nin prognostik anlamı olduğunu öne sürmüşlerdir (22).

Tümör tomurcuklanması, literatürde akciğer adenokarsinomlarında da çalışılmıştır (13,23). Yamaguchi ve arkadaşlarının 181 akciğer adenokarsinomunda yaptığı çalışmada, tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı, patolojik evre, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon arasında anlamlı prognostik ilişki saptanmıştır (13). Kadota ve arkadaşları da Yamaguchi ile benzer şekilde, akciğer adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanmasının kötü prognostik faktör olduğunu ve hastaların ortalama yaşam süreleri ve rekürrens oranları ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamışlardır (23). Sonuç olarak akciğer adenokarsinomlarında da, skuamöz hücreli karsinomlarda olduğu gibi tümör tomurcuklanması kötü prognostik parametredir (13,23).

Biz de çalışmamızdaki tüm olgularda tümör tomurcuklanması saptadık ve literatür ile benzer şekilde, tümörleri 1 BBA'daki tümör tomurcuklanma sayılarına göre düşük (<5/1 BBA) ve yüksek (≥5/1 BBA) TTS içeren tümörler olarak ayırdık (4,19,20,21). Daha sonra TTS ile hastaların klinik ve prognostik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. TTS ile cinsiyet, histolojik alt tip ve vasküler invazyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamamış olup, pT evresi, TNM evresi, lenf nodu ve uzak organ metastaz varlığı ve hastaların ortalama sağ kalım süreleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Buna göre, yüksek TTS'na sahip olan hastaların pT ve TNM evresinin daha yüksek olduğunu, bu hastaların daha yüksek oranda lenf nodu ve uzak organ metastazı gösterdiklerini ve daha kısa ortalama sağ kalım süresine sahip olduklarını saptadık. Sonuç olarak, çalışmamızda literatür ile benzer şekilde TTS'nın akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda kötü prognostik faktör olduğu sonucuna vardık. Bu bulgu ile akciğer skuamöz hücreli karsinomları derecelendirmede tümör tomurcuklanmasının histolojik bir parametre olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Travis W.D, Brambilla E, Burke A.P, Marx A, Nicholson A.G. Tumours of the lung. In WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). Lyon 2015; 51-63
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, “et al”. International Association for the study of Lung cancer/ American thoracic society/ European thoracic society /European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285
3. Taira T, Ishii G, Nagai K, “et al”. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. Lung cancer 2012;76:423-430
4. Gürel D, Ulukuş Ç, Karaçam V, “et al”. The prognostic value of morphologic findings for lung squamous cell carcinoma patients. Pathology-Research and Practice 2016 (212):1-9
5. Masuda R, Kijima H, Imamura N, “et al”. Tumor budding is a significant indicator of a poor prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. Molecular Medicine Reports 2012;6:937-943
6. Kinoshita T, Ohtsuka T, Hato T, “et al”. Prognostic factors based on clinicopathological data among the patients with resected peripheral squamous cell carcinomas of the lung. Journal of Thoracic Oncology 2014; 9 (12) :1779-1787
7. Zhao Y, Shen H, Qiu C, “et al”. Invasion types are associated with poor prognosis in lung squamous carcinoma patients. Medicine 2015;94(43): 1-11
8. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. Histopathology 2002;40:127-132.
9. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, “et al”. Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. Eur Respir j 2016;47:938-946.
10. Hase K, C.Shatney, D.Johnson, M.Trollope, M.Viera. Prognostic value of tumor 'budding' in patients with colorectal cancer. Dis.Colon Rectum 36 (1993):627-635.
11. Lugli A (2), Kirsch R, Ajioka Y, “et al”. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor budding consensus conference (ITBCC) 2016. Modern Pathology 2017;30:1299-1311
12. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer-ready for diagnostic practice?. Human Pathol 2015;47:4-19
13. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, “et al”. Histopathological features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung:Tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. Journal of Thoracic Oncology 2010;5:1361-1368
14. Kadota K, Nitadori J, Woo K, “et al”. Comprehensive Pathological analyses in lung squamous cell carcinoma. Single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. Journal of Thoracic Oncology 2014;9:1126-1139
15. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma:time to take notice. Modern Pathology 2012;25:1315-1325
16. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumor budding:a promising parameter in colorectal cancer. Br J Cancer 2012;106:1713-1717
17. Goldstein NS, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. Am j Clin Pathol 1999; 111:51-58
18. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y, Watanabe M. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. Dis Colon Rectum 2008;51:568-572.
19. Nakanishi Y, Ohara M, Doumen H, Kimura N, Ishidate T, Kondo S. Correlation between tumor budding and post-resection prognosis in patients with invasive squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. World J Surg 2011;35:349-356
20. Wang C, Huang H, Huang Z, “et al”. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 2011;40:545-551
21. Sarioğlu S, Acara C, Akman FC, “et al”. Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. Pathol Res Practice 2010;206:88-92
22. Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, “et al”. A grading system combining tumor budding and nuclear diameter predicts prognosis in resected lung squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2017;41:750-760
23. Kadota K, Yeh YC, Villena-Vargas J, “et al”. Tumor budding correlates with the protumor immune microenvironment and is an independent prognostic factor for recurrence of stage I lung adenocarcinoma. Chest 2015;148:711-721

The Evaluation of the Surgical and Functional Results of the Tumor Resection Prosthesis in Proximal Femur Malignant Bone Tumors

Proksimal Femur Malign Kemik Tümörlerinde Tümör Rezeksiyon Protezi Cerrahi ve Fonksiyonel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Selçuk Yılmaz, İsmail Burak Atalay, Recep Öztürk, Bedii Şafak Güngör¹

Ankara Onkoloji Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:04.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi:19.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.62134

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Günümüzde, etkili kemoterapötik ilaçlar ve teknolojik gelişmeler malign kemik tümörlerinin tedavisinde, hastaların çoğunda amputasyon yerine ekstremité koruyucu cerrahi girişimleri mümkün kılmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Ankara Onkoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Ocak 2003 ile Haziran 2016 tarihleri arasında femur proksimal primer ve metastatik kemik tümörlerinde proksimal femur tümör rezeksiyon protezi yapılan 240 hasta çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 240 hastanın 119'u kadın (%49.6) 121' i erkek (%50.4) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların cerrahi zamanındaki yaş ortalaması 53.6 (14-82) yılı, etkilenen ekstremité 122'sinin (%50,6) sağ, 118'i (%49,4) sol ekstremitesiydi. Hastalarımızın ortalama takip süresi 29.3 (1-155) aydı. Hastalarımızın fonksiyonel değerlendirmesi Kas-İskelet Sistemi Tümörleri Derneği (MSTS: Musculoskeletal Tumour Society) skorumu sistemine göre yapıldı. Genel olarak hastalarımız ele alındığında tüm serilerdeki ortalama MSTS skoru % 71,3'tü. Primer kemik tümörü grubunun ortalama MSTS skoru %80,4, metastatik kemik tümörü grubunun MSTS skoru % 67,4' tür.

Femur proksimal rezeksiyon artroplastisinin en önemli komplikasyonu protez dislokasyonudur ve sonuçlarımız literatürle benzerdir. Başarılı endoprotezik reskonstrüksiyon için iyi bir yumuşak doku örtümü, kapsül onarımı ve efektif abdükör mekanizma onarımı şarttır

TARTIŞMA ve SONUÇ: Endoprotez reskonstrüksiyonları erken dönemde çok iyi fonksiyonel sonuç sağlama avantajlarına sahipken, orta ve uzun dönemde özellikle genç ve aktif hastalarda mekanik komplikasyonlara yol açmaktadır. Ekstremité kurtarıcı cerrahi “önce hayat, sonra konforlu hayat” felsefesinden sapma göstermeden uygulandığı takdirde yüzgüldürücü sonuçlar vermeye devam edecektir.

Anahtar Kelimeler: rezeksiyon protezi, rezeksiyon artroplastisi, proksimal femur

ABSTRACT

INTRODUCTION: Effective chemotherapeutics and technologic developement made limb salvage procedures available instead of amputation in malignant bone tumour therapy.

METHODS: 240 patients treated with the diagnosis of malign bone tumor of proximal femur with proximal femoral resection endoprosthesis in Ankara Oncology Hospital between January 2003 and June 2016 are included in this retrospective study.

RESULTS: Among these 240 patients 121(50,4%) were male and 119(49,6%) were female. The mean age in the diagnosis was 53,6(14-82),the affected extremity was left in %50,6(118) and right in %49,4 (122). The mean follow up period was 29,3 months(1-155months). Fonctional evaluation was made by MSTS (Musculoskeletal Tumour Society) scoring system. The overall average MSTS score of patients discussed is %71,3. The avarage MSTS score of the primay malign bone tumors is %80,4, metastasis of the bone tumors is %67,4.

The most important complications of proximal femoral resection arthroplasty is dislocation of the prothesis, and our results are similar to the literature. For a succesful endoprosthetic surgery must have a good soft tissue reconstruction, good capsule repair and effective abductor mechanism repair.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Although reconstructions by endoprostheses have early stage advantages of excellent functional results, they cause mechanical complications especially in young and active patients in mid and late stages. Good results may be expected from limb salvage surgery if life precedes comfort in decision making.

Keywords: resection prosthesis, resection arthroplasty, proximal femur.

GİRİŞ

Primer ve metastatik malign kemik tümörlerinde en uygun cerrahi yaklaşımın seçiminde hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu ve invazyonu etkili olmaktadır. İskelet rekonstrüksiyon seçenekleri arasında; endoprotezler, osteoartiküler veya bulk allogreftler, allogreft-protez sistemleri, vaskülarize kemik greftleri, artrodez, uzayabilen protezler, rotasyonplastisi ve ilizarovla kemik transportu sayılabilir (1,2). Bu yöntemleri uygularken iki kilit noktaya dikkat etmek gerekir; sağ kalım oranları amputasyona göre daha kötü olmamalı ve uzuva yeterli işlev kazandırılmalıdır. Modüler sistem endoprotezlerin 1980'li yılların ortalarında geliştirilmesi ile birlikte operasyon öncesi bekleme süreleri kısaldı, rezeksiyon miktarlarına peroperatif karar verilebildi (3, 4). Erken mobilizasyon, yük verme, stabilite, operasyon ve hastane yatış sürelerinin süresinin kısa olması, adjuvan kemoterapiye daha erken başlanması olanağı sağladı.

Primer kemik tümörlerinin tedavisindeki gelişmeler ile sağkalım sürelerinin uzaması, yaş ortalaması genç, aktif yaşam beklentisi olan bu hastalar için daha sağlam ve dayanıklı protez ihtiyacını doğurdu. Bu beklentiler ışığında endoprotezlerin devamlılığı ve dayanıklılığı, revizyon ihtiyacının azaltılmasında önemli yer tuttu (4).

Bu çalışma ile femur proksimal primer kemik tümörleri ve metastatik kemik hastalığı tanısı ile kliniğimizde modüler endoprostetik rekonstrüksiyon uygulanan hastaların klinik özellikleri, cerrahi komplikasyonları ve fonksiyonel sonuçları sunmak ve bu sonuçların yapılan önceki çalışmalarla kıyaslanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2016 yılları arasında femur proksimal primer ve metastatik kemik tümörü nedeniyle proksimal femur rezeksiyon protezi uygulanan 121 erkek, 119 kadın toplam 240 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaşları 53,6 idi. Hasta kayıtları mevcut dosyalar ve film arşivleri taranarak retrospektif olarak analiz edildi.

Kliniğe başvuran tüm hastalardan detaylı hikaye alınarak fizik muayene yapıldı,

kitle boyutları, kıvrımları, yerleşimleri, ağrı, hareket kısıtlılığı ve patolojik kırık varlığı değerlendirildi. Tüm hastalara direkt radyografi, akciğer grafisi, tümör bölgesine yönelik MRG ve/veya BT, radyolojik evreleme amacı ile akciğer ve batin BT ve/veya PET, tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri yapıldı. Biyopsi ve definitif operasyonlar açısından MRG ve BT tetkikleri incelenerek preoperatif planlama yapıldı. Radyolojik değerlendirme sonrası kapalı trokar biyopsi ya da insizyonel biyopsi uygulanarak patolojik tanı kondu. Tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi kontrolünde hastalara patolojik tanılarına göre neoadjuvan ve adjuvan tedaviler uygulandı.

Tüm hastalara genel anestezi altında cerrahi yapıldı. Sağlam kalça üzerinde yan yatan hastanın kalçasına posterolateral yaklaşım kullanıldı.

Opere edilen hastalar düzenli olarak kontrole çağrıldı. Kontrol muayeneleri klinik muayene ve patolojinin cinsine göre tümör markerları, akciğer grafisi ve BT'si, bölgesel radyografi, BT, MRG ve sintigrafik yöntemler yardımı ile yapıldı.

Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde MSTS (musculo skeletal tumor society) skorlama sistemi kullanıldı (5).

Elde edilen tüm veriler Excel 2000 ve SPSS 13.0 programında kaydedildi. İstatistikler için SPSS programından yararlanıldı. Karşılaştırmalar için ki – kareanalizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

240 hastanın 121'ü (%50,4) erkek, 119'u (%49,6) kadındı. En genç olgumuz 14 yaşında en yaşlı olgumuz ise 82 yaşındaydı, ortalama yaş 53,6 yıl idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Hastalarımızın primer kemik tümörü olanları ortalama takip süresi 70,3 ay(8-155), metastatik kemik tümörü olanları ortalama takip süresi 12,1 aydır.(1-68). Hastalarımızın takipleri sırasında 71 primer kemik tümörü olan hastaların 31'i öldü, 169 metastatik kemik tümörü olan hastaların 138'i öldü.

Hastalarımızın ortalama postoperatif MSTS skoru %71.3 (16-100). Tüm seride: Mükemmel 49 (%20), İyi 86 (%34), Orta78 (%31), Kötü 37 (%15) sonuç elde edildi.

Cinsiyeti erkek olan hastaların MSTS skoru%73,1 (24-100), kadın olanların MSTS skoru%69,4 (16-90) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark yoktur.($p>0,05$).

Primer kemik tümürlü grupta MSTS skoru %80,4 (42-100) iken, metastatik tümürlü grupta %67,4 (16-90) olarak bulundu. Primer kemik tümürlü grupta MSTS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Patolojik kırığı olan hastaların MSTS skoru%60,1(16-80), patolojik kırığı olmayan hastaların MSTS skoru %85,2(35-100). Patolojik kırık olmayan grupta MSTS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Araştırmaya alınan 240 hastanın % 31.25'inde (75 hasta) takip süreleri boyunca herhangi bir zamanda komplikasyon gelişti. Komplikasyon gelişme zamanı ortalama 13.3 ay (0-240) olarak bulundu.

Lokal nüks sebebiyle 4 hastaya amputasyon yapıldı. Bu hastaların 2'si osteosarkom, 1'i kondrosarkom, 1'i pleomorfik sarkomdu. Amputasyon uygulanan hastalardan biri adjuvan kemoterapi tedavisini reddetti ve takip sırasında akciğer metastazları nedeni ile öldü.

Endoprotez başarısızlığına neden olarak revizyonla sonuçlanan en önemli nedenlerden biri instabilite ve dislokasyon oldu. Dislokasyonla sonuçlanan proksimal femur endoprostetik rekonstrüksiyonlarından (bipolar hemiaroplasti) 6 hastaya revizyon yapıldı. Kalan diğer hastalar ise genel anestezi altında kapalı (26 hasta) veya açık (8 hasta) redüksiyon ile başarılı olarak tedavi edildi. İnstabilite hastaların ilk 3 aylık takiplerinde gelişti. Ortalama geçen süre 8,6 (1-43) aydı.

Yüzeysel cilt enfeksiyonu gelişen 14 hastanın tamamı yara pansumanı ve antibiyoterapi ile iyileşti. 2 hastada (%0,83) aseptik gevşeme gözlemlendi. Bu hastalara implant çıkarımı ve revizyon operasyonu yapıldı. Protez enfeksiyonu 4 hastada gelişti. Ortalama 12.5 (1-33) ayda gelişti. Hastalar debridman, yıkama ve antibiyoterapi sonrası iyileşti. İntraoperatif alınan kültürlerde en sık etken Staphylococcus Aureus'tur. Protez enfeksiyonu-yaş ve protez enfeksiyonu-rezeksiyon miktarı arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p>0,05$)

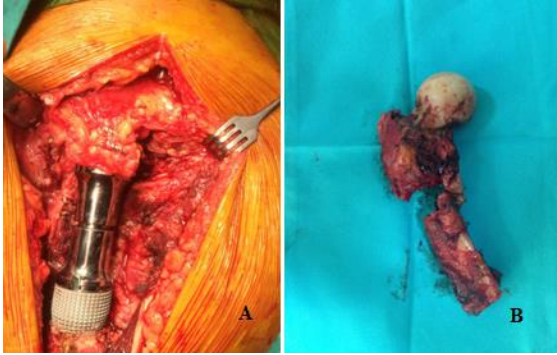
Takipler sırasında 1 hastada periprostetik kırık gelişti. Bu hastada femoral stem distalinde nüksü olması sebebiyle total femur protezine geçildi. 10 hastada siyatik sinir arazı gelişti. 8 tanesi erken postoperatif dönemde görüldü, 2 tanesi luksasyon sonrası görüldü. 3 hastanın sinir arazı takipler sırasında düzeldi.

Tablo 1: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Yaş (yıl) (ortalama, min-max)	53.6 (14 – 82)
Cinsiyet n, (%)	
- Erkek	121 (550.4)
- Kadın	119 (%49.6)
Takip Süresi (ay)	70.3 (8-155)
Primer n, (%)	71 (%78.6)
Metastaz n, (%)	169 (%21.4)
Patolojik Kırık	133 (%55.4)
Lokalizasyon n, (%)	
- Femur başı -boyun	123 (%51)
- Femur intertrokanterik	41 (%17)
- Subtrokanterik	65 (%27)
- Diafiz	11 (%5)
Histopatolojik Tanı	
- Kondrosarkom	22 (%9.1)
- Osteosarkom	16 (%6.6)
- Ewing sarkom	10 (%4.1)
- Multipl myelom	8 (%3.2)
- Malign mezenkimal tümör	7 (%2.9)
- Diğer primer malign tümörler	8 (%3.2)
- Meme CA	59 (%24.5)
- Akciğer CA	25 (%10.4)
- Prostat CA	21 (%8.7)
- Böbrek CA	13 (%5.4)
- Diğer Metastazlar	51(%21.2)



Resim 1. 60 yaş, kadın,meme CA, sağ femur subtrokanterik patolojik kırığı A) Preoperatif direkt grafi B) Postoperatif direkt grafi



Resim 2. 50y, erkek, mesane CA, sağ femur intertrokanterik patolojik kırığı A) İntraoperatif abdüktr mekanizmanın onarılmış hali B) Patolojik kırığın makroskopik görünümü

TARTIŞMA

Hastaların yaş ortalamalarını Natarjan ve arkadaşları 9 hastadan oluşan serilerinde 47.7(35-60) (6), Menendez ve arkadaşları 96 hastadan oluşan serilerinde 59(14-86) (7), Hattori ve arkadaşlarının 22 hastadan oluşan serisinde 61.8 (37-78) (8), İlbeli ve arkadaşları 27 hastadan oluşan serilerinde 54.9(16-75)(9), Chan ve arkadaşları 38 hastadan serilerinde yaş ortalamasını 54 olarak belirtmişlerdir (10), Pannekamp ve arkadaşların 20 hastadan oluşan serilerinde yaş ortalaması 62(18-82) olarak belirtmiştir (11).

Sanjay ve arkadaşları 17 erkek ve 16 kadından oluşan 33 hastalık serilerinde yaş ortalamasını 27 (16-69) olarak belirtmişlerdir (12). Wang ve arkadaşlarının 62 hastadan oluşan serilerinde (29 erkek-33 kadın) yaş ortalaması 35(14-73) olarak belirtmişlerdir (13). Chandrasekar ve arkadaşlarının 100 hastadan oluşan serilerinde (45 erkek-55 kadın) yaş ortalamasını 60.2 olarak belirtmişlerdir (14).

Bizim serimizdeki 240 hastanın yaş ortalaması 53.6 (14-82) olup diğer çalışmalardaki değerler ile uyumludur. Literatürde metastatik tümörlerin yaş dağılımı 23 yaş ile 88 yaş arasında değişmektedir. Metastatik tümörlü hastaların yaş ortalaması primer malign kemik tümörlü hastaların yaş ortalamasından oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda metastatik kemik tümörü olan hastaların yaş ortalaması 55,3, primer kemik tümörü olan hastaların yaş ortalaması 49,5 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Proksimal femur yerleşimli tümör nedeni ile proksimal femur rezeksiyon protezi uygulanan hastalardaki takip sürelerini Chan ve arkadaşları ortalama 14.7 ay (2.5-70 ay)(10), Pannekamp ve arkadaşları ortalama 20.3 ay (4-51 ay) (11), Menendez ve arkadaşları ortalama 18.1 ay (1-129 ay) (7), Camnasio ve arkadaşları ortalama 26 ay olarak belirtmişlerdir (15), Sanjay ve arkadaşları 33 hastadan oluşan serilerinde ortalama takip süresi 50 ay (14-79) olarak belirtmişlerdir (12).

Wang ve arkadaşlarının 62 hastadan oluşan serilerinde yaşayan 36 hastanın ortalama takip süresi 64 ay (28-221) olarak belirtmişlerdir (13). Robert ve arkadaşlarının 63 hastadan oluşan serilerinde yaşayan 18 hastanın ortalama takip süresi 30 aydır (10-48) (16), Chandrasekar ve arkadaşlarının 100 hastadan oluşan serilerinde ortalama takip süresini 15.4 ay olarak belirtmişlerdir (14), Potter ve arkadaşlarının 61 hastadan oluşan (22 primer, 39 metastatik) serilerinde yaşayan 30 hastanın ortalama takip süresi 55.4 ay olarak belirtilmiştir (17).

Bizim serimizde ise ortalama takip süresi 70.3 aydır (8-155 ay). Bizim serimizde takip süresinin daha uzun olmasının sebebi daha yüksek sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesidir.

Proksimal femur yerleşimli tümör nedeni ile proksimal femur rezeksiyon protezi uygulanan hastalardaki ortalama MSTS skoru İlyas ve arkadaşları çalışmalarında %63(%40-86) olarak belirtmiştir (18), Potter ve arkadaşları %71.7 (%43.3-93.3) olarak belirtmiştir (17), Menendez ve arkadaşları %73(%50-83) olarak belirtmiştir (7), Thambapillary ve arkadaşlarının 668 hastadan oluşan derlemelerinde ortalama MSTS skoru %70.8 olarak belirtmiştir (19), Wang ve arkadaşlarının 62 hastadan oluşan serilerinde ortalama MSTS skoru %77.6 olarak belirtilmiştir (13), Hattori ve arkadaşları %62.3 (%44-80) (8) olarak belirtmiştir. Pannekamp ve arkadaşları ortalama MSTS skoru %73 (%50-83) olarak belirtmiş, hastaların %20'sinde mükemmel, %26.7'sinde iyi, %40'ında yetersiz, %13.3'ünde kötü sonuç elde etmiştir (11). İlbeli ve arkadaşları ise ortalama MSTS skoru %68.6 bulmuş ve hastaların %55.5'inde iyi, %37.3'ünde orta, %7.4'ünde kötü fonksiyonel sonuç elde etmiştir (9), Khee ve arkadaşlarının 19

hastadan oluşan serilerinde ortalama MSTS skoru %78.3 olarak belirtilmiştir (20).

Donati ve arkadaşlarının 25 hastada oluşan serilerinde 7 hastada mükemmel sonuç, 10 hastada iyi sonuç, 7 hastada yetersiz sonuç ve 1 hastada kötü sonuç elde edilmiştir. (21) Camnasio ve arkadaşlarının 102 hastadan oluşan serilerinde 20 hastada mükemmel sonuç (%19.6), 65 hastada iyi sonuç (%54.2), 17 hastada yetersiz sonuç (%26.2) elde edilmiştir (14), Sanjay ve arkadaşları 33 hastadan oluşan serilerinde 16 hastada mükemmel sonuç, 4 hastada iyi sonuç, 4 hastada yetersiz sonuç, 9 hastada kötü sonuç elde edilmiştir (12).

Park ve arkadaşlarının masif endoprotez uyguladıkları kemik tümörü olan 31 hastanın 11'i proksimal femur rezeksiyon artroplastisiydi. Bu 11 hastanın ortalama MSTS skoru %72.4 (57-83) olarak belirtilmiştir (20).

Bizim serimizde proksimal femur yerleşimli tümör nedeni ile femur proksimal tümör rezeksiyon protezi yapılan 240 hastanın ortalama MSTS skoru %71,3'tür (%16-100). Hastaların %20'sinde mükemmel, %34'ünde iyi, %31'inde orta, %15'inde kötü sonuç elde edilmiştir.

Serimizdeki primer ve metastatik tümürlü hastalardaki postoperatif ortalama MSTS skorları literatürle paralellik göstermekte olup primer tümürlü grupta metastatik tümürlü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Primer kemik tümörü olan 71 hastanın ortalama MSTS skoru %80,4 olup, metastatik kemik tümörü olan 169 hastanın ortalama MSTS skoru %67,4'tür. Yine çalışmamıza paralel olarak Potter ve arkadaşları primer kemik tümörleri için MSTS skoru %80,2, metastatik kemik tümörleri için MSTS skoru %66.8 olarak bulmuştur (17), Yalnız ve arkadaşları ortalama MSTS skoru primer tümürlü grupta metastatik tümürlü gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (22).

Proksimal femur yerleşimli tümör nedeniyle modüler tümör rezeksiyon protezi uygulanan hastalardaki komplikasyon oranı Hattori ve arkadaşlarının serilerinde %10.5 olup, gelişen komplikasyonların hepsi protez dislokasyonuydu (8). Pannekamp ve arkadaşlarının serilerinde %22.7 oranında komplikasyon görülmüş olup, gelişen komplikasyonlar %13.6 oranında protez enfeksiyonu, %9.1 oranında protez

dislokasyonudur (11). İlyas ve arkadaşlarının serilerinde ise %53 oranında komplikasyon gelişmiştir. Gelişen komplikasyonlar sırasıyla %20 oranında protez dislokasyonu, %14 oranında protez enfeksiyonu, %7 oranında aseptik gevşeme ve %7 oranında lokal nüksdür (18). Chan ve arkadaşlarının serisinde hastaların takibinde %18 oranında komplikasyon gelişmiş olup, %10 oranında protez dislokasyonu, %6 oranında protez enfeksiyonu, %3 oranında siyatik sinir arazi raparlamışlardır (10).

Robert ve arkadaşlarının 63 hastadan oluşan serilerinde 22 hastada (%35) protez dislokasyonu görülmüştür. Bu hastaların 9 tanesine kapalı redüksiyon uygulanmış, 11 hastaya açık redüksiyon uygulanmıştır. Diğer 2 hastada ise tekrarlayan dislokasyonlar nedeniyle revizyon cerrahisi uygulanmıştır. 4 hastada enfeksiyon gelişmiştir. Bu hastalardan 2 hastaya tek basamaklı revizyon cerrahisi, 1 hastaya debridman ve antibiyoterapi, 1 hastaya sadece antibiyoterapi tedavisi verilmiştir (16). Chandrasekar ve arkadaşlarının 100 hastadan oluşan serilerinde 3 hastada protez dislokasyonu görülmüştür. 4 hastada ise derin enfeksiyon görülmüştür. 1 hastada enfeksiyon nedeniyle kalça dezartikülasyonu yapılmıştır (14).

Khee ve arkadaşlarının 19 hastadan oluşan serilerinde 3 hastada erken enfeksiyon gelişmiştir, intravenöz antibiyoterapi ile tedavi edilmiştir. 3 hastada geç enfeksiyon gelişmiş olup bu hastaların ikisi intravenöz antibiyoterapi ile tedavi edilmiştir, bir hastaya debridman yapılmıştır. 2 hastada protez dislokasyonu gelişmiştir (20).

Özetle proksimal femur replasmanları sonrası literatürde en sık görülen komplikasyon sırasıyla protez dislokasyonu ve protez enfeksiyonudur. Bizim serimizde %30,8 oranında komplikasyon gelişmiş olup en sık görülen komplikasyon %51 oranında protez dislokasyonudur. Sonuçlarımız literatürle uyum göstermekte olup proksimal femoral rezeksiyon sonrası uygulanan modüler tümör protezlerinde dislokasyon oranının geleneksel kalça artroplastisi için bildirilen rakamların üzerinde olmasını geniş tümör rezeksiyonu sonrası abdükör kas gücündeki kayba bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Femur proksimal rezeksiyon protezi önemli bir cerrahi uygulama olması ve yüksek komplikasyon riskine rağmen, iyi seçilmiş olgularda ekstremité fonksiyonlarının tatminkar bir şekilde korunabildiği bir prosedürdür. Ancak bu prosedür artroplastisi ve kas iskelet sistemi tümörleri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip merkezlerde uygulanmalıdır.

Femur proksimal rezeksiyon artroplastisinin en önemli komplikasyonu protez dislokasyonudur. Başarılı endoprotezik rekonstrüksiyon için iyi bir yumuşak doku örtümü, kapsül onarımı ve efektif abdükör mekanizma onarımı şarttır.

REFERANSLAR

1. Gebhardt MC, Flugstad DJ, Springfield DS, Mankin HJ. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. Clin Orthop 1991; 270: 181-96.
2. Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT. Allografts-prosthesis composite versus megaprosthesis in proksimal femoral reconstruction. Clin Orthop 1996; 322: 207-23.
3. Henshaw, R.M. and M.M. Malawer, Advances in modular endoprosthetic reconstruction of osseous defects. Current Opinion in Orthopaedics, 2003. 14(6): 429-37.
4. Ahlmann, E.R., Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. J Bone Joint Surg Br, 2006;88(6):790-5
5. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawer M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of the reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop 1993; 286: 241-261.
6. Natarjan MV, Mohanlal P, Bose JC. The role of limb salvage and custom mega prosthesis in multiple myeloma. Acta Orthop Belg, 2007 Aug;73(4):462-7
7. Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, Gotha H., Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur. Clin Orthop Relat Res. 2006 Sep;450:46-51
8. Hattori H, Mibe J, Yamamoto K. Modular Megaprosthesis in Metastatic Bone Disease of the Femur. Orthopedics. 2011 Dec 6;34(12)
9. İlbeyli H, Alt ekstremité primer malign ve metastatik kemik tümörlerinde rezeksiyon artroplastisi sonuçları, uzmanlık tezi, Adana, 2005
10. Chan D, Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS. Endoprosthetic replacement for bony metastases. Ann R Coll Surg Engl. 1992
11. Pennekamp PH, Wirtz DC, Dürr HR. Proximal and total femur replacement. Oper Orthop Traumatol. 2012 Jul;24(3):215-26
12. B.K.S. Sanjay, P.G. Moreau Limb salvage surgery in bone tumour with modular endoprosthesis International Orthopaedics (SICOT) (1999) 23:41-46
13. Wang J, Yin J, Zou C, Xie X, Huang G, Li H, Shen J, Han S. Surgical treatment of proximal femoral malignant tumors Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2010 Jul;24(7):881-4.
14. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Modular endoprosthetic replacement for metastatic tumours of the proximal femur, J Orthop Surg Res. 2008 Nov 4;3:50
15. F. Camnasio, C. Scotti, G. M. Peretti, F. Fontana, G. Frascini Prosthetic joint replacement for long bone metastases: analysis of 154 cases Arch Orthop Trauma Surg (2008) 128:787-93
16. Robert U. Ashford, Sammy A. Hanna, Derek H. Park Proximal femoral replacements for metastatic bone disease: financial implications for sarcoma units International Orthopaedics (SICOT) (2010) 34:709-713
17. Potter, B.K., et al., Endoprosthetic proximal femur replacement: metastatic versus primary tumors. Surgical oncology, 2009. 18(4): 343-49.
18. Ilyas I, Pant R, Kurar A, Moreau PG, Younge DA. Modular mega prosthesis for proximal femoral tumors. Int Orthop. 2002;26(3):170-3
19. Thambapillay S, Dimitriou R, Makridis KG, Fragkakis EM, Bobak P, Giannoudis PV. Implant longevity, complications and functional outcome following proximal femoral arthroplasty for musculoskeletal tumors: a systematic review. J Arthroplasty 2013 Sep;28(8):1381-5
20. P Khée, M Hong, Functional Outcome Study of Mega-Endoprosthetic Reconstruction in Limbs With Bone Tumour Surgery, Annals Academy of Medicine, March 2009, Vol. 38 No. 3, 192-6
21. D. Donati, M. Zavatta, E. Gozzi, S. Giacomini, L. Campanacci, M. Mercuri Vol. 83-B, No. 8, November 2001 Modular prosthetic replacement of the proximal femur after resection of a bone tumour
22. Yalnız E, Çiftçdemir M, Memişoğlu S. Functional results of patients treated with modular prosthetic replacement for bone tumors of the extremities. Acta Orthop Traumatol Turc 2008;42(4):238-245

Comparison of Optical Surface Guide System and ConeBeamCT Scans in Patient Positioning in Breast Cancer Radiotherapy

Meme kanseri Radyoterapisinde Hasta Pozisyonlandırılmasında Optik Yüzey Takip Sistemi ve ConeBeamCT Taramalarının Karşılaştırılması

İsmail Faruk Durmuş, Bora Taş

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:01.03.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.83584

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme Radyoterapisinde tedavinin başarısı, hedef volümün doğru ışınlanmasına ve hastanın doğru konumlandırılmasına bağlıdır. Lazer tabanlı optik yüzey takip sisteminin meme Radyoterapisinde hasta pozisyonlandırma ve tedavinin her fraksiyonda tekrarlanabilirliği araştırıldı. Bu sayede hastaya portal görüntüleme amaçlı uygulanan radyasyonun azaltılması da araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Catalyst optik yüzey takip sistemi kullanılarak 3D yüzey görüntüleme ile meme kanserli hastalarda pozisyonlandırma yapıldı, ardından kV tabanlı CBCT ile taramalar yapılarak iki sistem arasında hasta pozisyonunda olan sapmalar belirlendi. 26 Meme kanserli hastaya 475 fraksiyonda lazer tabanlı optik yüzey ve CBCT taramaları yapıldı. Her bir hastanın ayrı ayrı ve 475 fraksiyonun tamamı için, ortalama ve maksimum sapma miktarları lateral, longitudinal ve vertikal eksenlerde bulundu.

BULGULAR: 475 Fraksiyonda Catalyst ve CBCT değerleri arasındaki ortalama farklar lateral ekseninde; 0.24 ± 0.22 cm, longitudinal ekseninde; 0.36 ± 0.28 cm, vertikal ekseninde; 0.22 ± 0.20 cm bulundu. Catalyst ile CBCT değerleri arasındaki maksimum farklar lateral ekseninde; 1.28 cm, longitudinal ekseninde; 1.54 cm, vertikal ekseninde; 1.30 cm bulundu. Eğer 26 hasta için sadece Catalyst yüzey takip sistemi kullanılmış olsaydı, klinik hedef volüme 5 mm emniyet marjı verilirse lateral ekseninde %89.05, longitudinal ekseninde %74.52 ve vertikal ekseninde %90.52 güven aralığı içinde tedavi uygulanabilmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Meme Radyoterapisinde tedavinin tekrarlanabilirliği ve hasta konumlandırmasının kesin hassasiyetle olması büyük öneme sahiptir. Optik yüzey takip sistemi hasta setup'ı için basit, hızlı, tekrarlanabilir ve doğru bir çözümdür. Rastgele günlük setup hatalarını en aza indirmek ve hastaya tedavi harici portal görüntüleme amaçlı uygulanan radyasyonu azaltmak için etkin kullanılabilmektedir. Hasta tedaviye başladığı ilk birkaç fraksiyon CBCT ve optik yüzey takip sistemi eş zamanlı kullanılmalı aradaki farkların az olması durumunda, hastanın tedavisinin tamamı göz önüne alınarak CBCT sayısı azaltılıp optik yüzey takip sistemi kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yüzey kılavuzlu Radyoterapi, Meme IGRT, ConeBeamCT

ABSTRACT

INTRODUCTION: The success of treatment in breast radiotherapy depends on the correct irradiation of the target volume and correct positioning of patient. Patient positioning and repeatability of treatment at each fraction were investigated. In this way, the reduction of radiation implemented to the patient for portal imaging was also investigated.

METHODS: Positioning in breast cancer patients with 3D surface imaging was performed using the Catalyst optical surface guide system. Then, scans with kV-based CBCT were used to determine deviations in the patient position between the two systems. The laser-based optical surface and CBCT scans were performed in 475 fractions.

RESULTS: The mean and maximum deviation amounts for each patient and all of the 475 fractions were obtained in lateral, longitudinal and vertical axes. The mean differences between Catalyst and CBCT values in the 475 fraction were 0.24 ± 0.22 cm in the lateral axis, 0.36 ± 0.28 cm in the longitudinal axis and 0.22 ± 0.20 cm in the vertical axis. The maximum differences between Catalyst and CBCT values were obtained 1.28cm in lateral axis, 1.54cm in longitudinal axis and 1.30cm in vertical axis. If only the Catalyst was used for 26 patients, a margin of 5mm was implemented to clinical target volume, treatment could be performed in lateral axis at 89.05%, in longitudinal axis 74.52% and in vertical axis at 90.52% confidence interval.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Reproducibility of the treatment and accurate positioning of the patient are very important in breast radiotherapy. Catalyst system is a simple, fast, repeatable and accurate solution for patient setup. It can be used effectively to minimize random daily setup errors and reduce radiation implemented to the patient for external portal imaging. CBCT and Catalyst should be used simultaneously in the first few fractions. If the deviations between the two systems are low, the number of CBCT should be reduced, taking into account the full treatment of the patient.

Keywords: Surface Guided Radiotherapy, Breast IGRT, ConeBeamCT

GİRİŞ

Radyoterapi de amaç tanımlanmış hedef hacme optimum doz verilirken, hedefin etrafındaki sağlıklı doku ve organları mümkün olduğunca korumaktır. Sağlıklı doku korumasını arttırmak ve hedef hacimde daha konformal doz dağılımı elde etmek için, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) ve Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) gibi teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler ile daha konformal doz dağılımı ve hedef dışında hızlı bir doz düşüşü sağlanmaktadır. Bu nedenle hastanın pozisyon doğruluğu ve hedefin ıskalanmaması kritik öneme sahiptir. Hastanın tedavisi süresince her fraksiyonda hastanın doğru pozisyonlandırılması hem hedefin planlanan dozu almasını sağlamakta, hem de sağlıklı organ dozlarını mümkün mertebe azaltacağı için radyasyona bağlı toksisiteyi azaltılabilmektedir. (1,2). Bu nedenle tedavi tekrarlarına bilirliliğinin doğruluğunun geliştirilmesi, lokal kontrol oranını arttırabilmekte ve radyasyona bağlı komplikasyonları da azaltılabilmektedir. (3)

Image Guide Radyoterapi (IGRT) teknikleri ile hastanın pozisyonu ve hedefin doğru ışınlanması sağlanmaktadır. Özellikle tedavi öncesinde ConeBeamCT (CBCT) taramalarıyla tedavinin setup doğruluğunu yüksek seviyede sağlanabilmektedir. Fakat bu esnada hastaya tedavi harici ek radyasyon uygulanmaktadır. Ayrıca CBCT sadece tedavi öncesi hasta pozisyonu ile ilgili bilgi içerdiğinden tedavi esnasında olabilecek hareket hakkında bilgi içermemektedir.(4,5) Hastaya ek radyasyon uygulamadan diğer IGRT teknikleri ultrason ve optik yüzey takip sistemleridir. (6,7,8). Bu sistemlerle tedaviler arası (inter-fraction) ve tedavi esnasında (intra-fraction) takip yapılabilmektedir. Bu sistemlerin en büyük avantajı non-invaziv ve tedavi harici radyasyon uygulanmadan takip yapılabilmeleridir. Optik yüzey takip sistemleri ile sadece hastanın yüzeyi takip edilebilmektedir. Daha derin yerleşimli hedef

veya dokuların takip edilen yüzey ile arasındaki korelasyonuna bağlı olması bu sistemlerin sınırlandırıcı faktörüdür. (9)

Çalışmamızın amacı meme Radyoterapisinde Catalyst™ (C-RAD, AB, Uppsala, Sweden) optik yüzey takip sistemini ve CBCT taramalarını kullanarak hastanın ve hedefin doğru pozisyonunda olduğunu analiz etmek ve bu iki sistem arasındaki korelasyonu belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

26 Meme kanserli hastasına supine pozisyonunda alpha-cradle (wingSTEP™, Elekta, Austria) sabitleme ekipmanı ile belirli bir açıda eğimli olarak pozisyonlandırıldı. Her bir hasta için 120kVp, 75mAs değerlerinde Siemens® Biograph mCT (Knoxville, TN, USA) cihazı ile 3mm kesit aralıklı taramalar yapıldı. Referans noktaları belirlemek için klasik lazer sistemi kullanıldı. Monaco 5.11 (Elekta AB, Stockholm, Sweden) tedavi planlama sisteminde hedef ve riskli organlar konturlandı. Hedef ve kritik organlara göre VMAT, IMRT tekniği kullanılarak planlar hazırlandı. Planları hazırlanan CT veri setleri Catalyst™ optik yüzey takip sistemine aktarıldı. Sağ veya sol meme olmasına bağlı olarak yüzey tarama alanı için ilgilenilen bölge belirlendi. Elekta Versa HD(Elekta AB, Stockholm, Sweden) lineer hızlandırıcısında tedavi öncesinde hastalar tedavi masasına yatırıldıktan sonra lazerlerle referans noktalara göre pozisyonlandırıldı. Daha sonra izosantr noktasına göre gerekli masa kaydırmaları yapılarak hasta pozisyonlandırıldı. Ardından hastaların XVI® 5.0 IGRT sistemi ile CBCT taramaları gerçekleştirildi.

Catalyst Yüzey Tarama Sistemi: Optik yüzey takip sistemi olan Catalyst™ (C-RAD AB, Sweden); Light-emitting diode (LED) ve Charge Coupled Device (CCD) kamera sistemi olan iki komponentten oluşur. Tedavi masasının ayak tarafına tavana monte edilir.

Hastanın cildini taramak için, yakın görünür bölgede elektromanyetik dalga gönderip sonra hastanın cildinden yansıyan ışık kamera tarafından toplanır. Hastanın pozisyonu kamera tarafından toplanan ışığın optik üçgenleme mantığıyla hesaplaması sonucu belirlenir. Catalyst™ sisteminin özellikleri; frekansı 47-63 Hz, tarama ışığının dalga boyu 405 nm (mavi), 528 nm (yeşil), 624 nm (kırmızı) dır. Tarama alanı; 800 mm x 1300 mm x 700 mm (X,Y,Z). Ölçüm tekrarlanabilirliği; 0.2 mm. Pozisyon doğruluğu 1 mm'den daha küçüktür (10,11,12).

Hastaların tedavisinde 475 fraksiyonda hem vücut yüzeyi takip sistemi hem de CBCT taramaları gerçekleştirildi. Lateral, longitudinal ve vertikal ekseninde yüzey takip sistemi ile CBCT arasındaki farklar bulundu. Hastaların her biri için ayrı ayrı ve 475 fraksiyonun tamamı için ortalama ve maksimum değerler bulundu. Standart sapmaları hesaplandı. Catalyst ve CBCT arasındaki lateral, longitudinal ve vertikal eksenindeki farklar, 475 fraksiyon için grafik 1, grafik 2 ve grafik 3 de gösterilmiştir.

Optik yüzey takip sistemi ile CBCT taramalarını arasındaki farklar değerlendirildiğinde, en fazla ± 0.1 cm farkın olması lateral yönde %33.68, longitudinal yönde %20.84, vertikal yönde %34.31 güven aralığı içinde bulundu. Maksimum ± 0.3 cm farkın olması lateral yönde %71.78, longitudinal yönde %53.05 ve vertikal yönde %77.26 güven aralığı içinde bulundu. Maksimum ± 0.5 cm farkın olması lateral yönde %89.05, longitudinal yönde %74.52 ve vertikal yönde %90.52 güven aralığı içinde bulundu. Maksimum ± 1 cm farkın olması lateral yönde %98.73, longitudinal yönde %97.26 ve vertikal yönde %99.36 güven aralığı içinde bulundu. Tablo 2 de ± 0.1 cm, ± 0.1 cm ile ± 0.3 cm aralığında, ± 0.3 cm ile ± 0.5 cm aralığında, ± 0.5 cm ile ± 1 cm aralığında Catalyst ve CBCT arasında sapmaların kaç fraksiyonda olduğu gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Catalyst optik yüzey takip sistemini kullanarak 3D yüzey görüntülemenin meme kanserli hastalarında olabilecek pozisyonlandırma

hatalarını, CBCT tabanlı görüntü kılavuzluğuna göre karşılaştırarak oluşabilecek sapmaları analiz edildi.

Walter ve ark. 25 hastada 154 fraksiyon boyunca optik yüzey takip sistemi ile CBCT taramalarını karşılaştırmışlardır. Hastalar pelvik, abdominal ve toraks bölgesi olarak seçmişlerdir. Toraks bölgesi için lateral ekseninde 0.6 ± 2.6 mm, longitudinal ekseninde -5 ± 7.9 mm, vertikal ekseninde 0.5 ± 3.2 mm optik yüzey tarama ile CBCT arasında fark bulmuşlardır. Abdomen bölgesi için lateral ekseninde 0.3 ± 2.2 mm, longitudinal ekseninde 2.6 ± 1.8 mm, vertikal ekseninde 2.1 ± 5.5 mm optik yüzey tarama ile CBCT arasında fark bulmuşlardır. Pelvis bölgesi için lateral ekseninde -0.9 ± 1.5 mm, longitudinal ekseninde -1.7 ± 2.8 mm, vertikal ekseninde 1.6 ± 2.2 mm optik yüzey tarama ve CBCT arasında fark bulmuşlardır. Bizim çalışmamız olduğu gibi longitudinal ekseninde en büyük farklar bulunmuştur. Derin yerleşimli tümörlerde cilt ile hedef arasındaki hareketin korelasyonu farkların değişkenliğine yol açabilmektedir. (10)

Ma ve ark. Meme kanserli 20 hastada 200 fraksiyonda CBCT ve optik yüzey tarama sistemi arasındaki korelasyonu analiz etmişlerdir. Yüzey takip sistemi ve CBCT arasındaki farklar lateral ekseninde 0.008 cm, longitudinal ekseninde 0.022 cm ve vertikal ekseninde 0.003 cm olarak bulmuşlardır. En yüksek sapmayı longitudinal yönde bulmuşlardır. Çalışmamız ile uyumludur. (3)

Crop ve ark. Meme kanserli hastaların tedavi öncesi Helical Tomoterapi cihazında MV-CT ve Catalyst yüzey takip sistemi ile pozisyonlandırıp karşılaştırmışlardır. İki IGRT tekniği arasında sağ-sol, cranio-caudal ve antero-posterior yönlerde sırasıyla 0.24 cm, 0.27 cm ve 0.24 cm fark bulmuşlardır. Bu sonuçlar doğrultusunda kliniklerinde ilk 5 fraksiyon her iki IGRT tekniğini kullanmışlar daha sonraki fraksiyonlarda her hasta için klinik değerlendirme yapılarak MV-CT sayısını azaltmışlardır. (13)

Analizini gerçekleştirdiğimiz 26 hasta için sadece Catalyst yüzey takip sistemi kullanılmış olsaydı klinik hedef volüme emniyet 3 mm marj verilmesi durumunda lateral yönde %71.78, longitudinal yönde %53.05 ve vertikal yönde %77.26 güven aralığı içinde tedavi uygulanabilmektedir. Eğer

klirik hedef volüme 5 mm emniyet marjı verilirse lateral yönde %89.05, longitudinal yönde %74.52 ve vertikal yönde %90.52 güven aralığı içinde tedavi uygulanmaktadır.

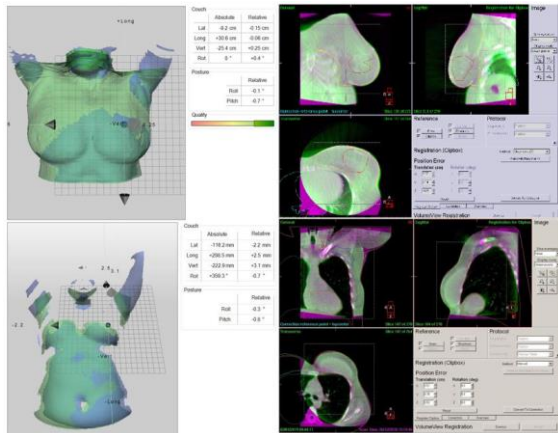
Meme Radyoterapisinde, tedavinin başarısı hedef volümün doğru ışınlamaktan geçmektedir, hastanın doğru konumlandırılması büyük öneme sahiptir. Bu IGRT işlemini yaparken hastaya portal amaçlı uygulanan radyasyon dozunu azaltmak için lazer tabanlı yüzey takip sistemi kullanılabilmektedir. Hasta tedaviye başladığı ilk birkaç fraksiyon CBCT ve optik yüzey takip sistemi eş zamanlı kullanılmalı aradaki farkların az olması durumunda, hastanın tedavisinin tamamı göz önüne alınarak CBCT sayısı azaltılıp optik yüzey takip sistemi kullanılmalıdır. Ayrıca Meme Radyoterapisinde bu tür çalışmalar az olduğu

için yüzey takip sistemlerinin uygulanması için yol gösterici bir çalışmadır.

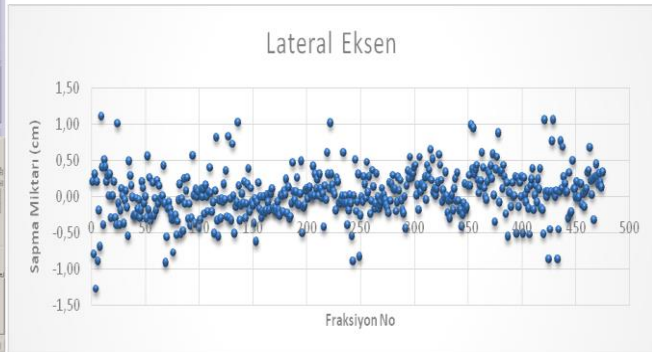
SONUÇ

26 Hastanın toplamda 475 fraksiyonda Catalyst ve CBCT değerleri arasındaki ortalama fark, lateral eksen (X); 0.24 ± 0.22 cm, longitudinal eksen (Y); 0.36 ± 0.28 cm, vertikal eksen (Z); 0.22 ± 0.20 cm bulundu. Catalyst ile CBCT kaydırma değerleri arasındaki maksimum fark, lateral eksen (X); 1.28 cm, longitudinal eksen (Y); 1.54 cm, vertikal eksen (Z); 1.30 cm bulundu. Tablo 1 de Catalyst ve CBCT taramaları arasındaki farklar 26 hasta için ayrı ayrı ve 475 fraksiyonun tamamı için gösterilmektedir.

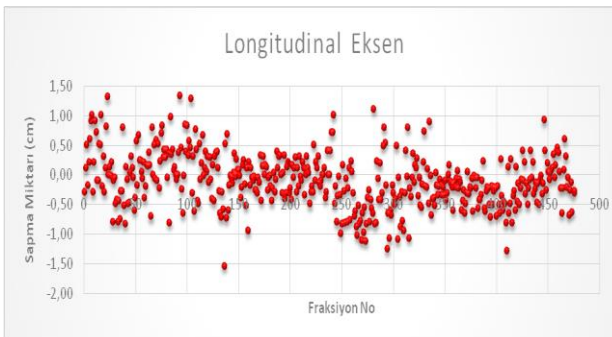
Çıkar çatışması: Yok



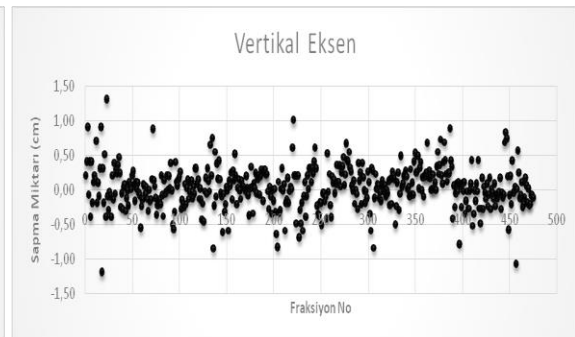
Şekil 1: Catalyst ve XVI hasta tarama görüntüleri



Grafik 1: 475 Fraksiyonda lateral eksen (X) Catalyst ve CBCT arasındaki sapmalar



Grafik 2: 475 Fraksiyonda longitudinal eksen (Y) Catalyst ve CBCT arasındaki sapmalar



Grafik 3: 475 Fraksiyonda vertikal eksen (Z) Catalyst ve CBCT arasındaki sapmalar

Tablo 1: CBCT ve Catalyst™ arasındaki lateral, longitudinal, vertikal eksenlerdeki farklar

		Ortalama Fark			Maksimum Fark		
Fraksiyon sayısı		X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)
Hasta 1	9	0.63	0.45	0.34	1.28	1.00	0.90
Hasta 2	20	0.27	0.41	0.38	1.00	1.30	1.30
Hasta 3	14	0.23	0.45	0.22	0.55	0.83	0.46
Hasta 4	24	0.19	0.29	0.13	0.92	0.78	0.56
Hasta 5	25	0.31	0.35	0.18	0.92	1.32	0.87
Hasta 6	26	0.23	0.48	0.19	0.81	1.32	0.58
Hasta 7	13	0.27	0.25	0.17	0.82	0.72	0.64
Hasta 8	28	0.22	0.37	0.28	1.02	1.54	0.86
Hasta 9	26	0.14	0.18	0.12	0.32	0.45	0.38
Hasta 10	21	0.16	0.22	0.24	0.51	0.42	0.84
Hasta 11	12	0.14	0.15	0.17	0.60	0.50	0.60
Hasta 12	17	0.24	0.20	0.34	1.01	0.50	1.00
Hasta 13	10	0.28	0.47	0.27	0.90	1.00	0.60
Hasta 14	17	0.23	0.41	0.25	0.84	0.99	0.52
Hasta 15	21	0.24	0.33	0.23	1.28	1.54	1.30
Hasta 16	4	0.13	0.75	0.25	0.31	1.13	0.66
Hasta 17	23	0.16	0.23	0.09	0.26	0.43	0.21
Hasta 18	20	0.23	0.58	0.23	0.54	1.26	0.85
Hasta 19	18	0.23	0.34	0.15	0.64	1.07	0.51
Hasta 20	22	0.18	0.32	0.16	0.42	0.89	0.48
Hasta 21	19	0.31	0.26	0.23	0.98	0.65	0.67
Hasta 22	13	0.32	0.37	0.17	0.87	0.72	0.79
Hasta 23	18	0.20	0.50	0.24	0.73	1.28	0.30
Hasta 24	25	0.35	0.24	0.15	1.05	0.51	0.68
Hasta 25	15	0.13	0.25	0.35	0.62	0.92	1.08
Hasta 26	15	0.28	0.31	0.14	0.95	0.68	0.26
Toplam	475	0.24	0.36	0.22	1.28	1.54	1.30
Std		0.22	0.28	0.2			

Tablo 2: 475 Fraksiyon için 3 eksenlerde sapma miktarlarına göre fraksiyon sayıları

Sapma (cm)	Lateral	Longitudinal	Vertikal
±0.1	160	99	163
±0.1-±0.3	181	153	204
±0.3-±0.5	82	102	63
±0.5-±1	46	108	42
>±1	6	13	3

REFERANSLAR

1. Ballivy O, Parker W, Vuong T, Shenouda G, Patrocinio H. "Impact of geometric uncertainties, on dose distribution during intensity modulated radiotherapy of head-and-neck cancer:The need for a planning target volume and a planning organ-at-risk volume," *Current Oncology*, vol. 13, no. 3, pp. 108–115, 2006.
2. Krengli M, Gaiano M, Mones E et al., "Reproducibility of patient setup by surface image registration system in conformal radiotherapy of prostate cancer," *Journal of Radiation Oncology*, vol. 4, article no. 9, 2009.
3. Ma Z, Zhang W, Su Y, et al., "Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy," *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 6415497, 8 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6415497>.
4. 1. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol*. 2006;7:848–58.
5. Schneider U, Hälgl R, Besserer J. Concept for quantifying the dose from image guided radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2015;10:188.
6. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Reiner M, Belka C. A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and conebeamCT. *Radiat Oncol*. 2015;10:82.
7. Tas B, Durmus I.F, Tokdemir Ozturk S. Image Guided Radiotherapy (IGRT) Comparison between ConeBeamCT and Ultrasound System for Prostate Cancer. *Universal Journal of Physics and Application*, 2016;10:110 - 114. doi: 10.13189/ujpa.2016.100402.
8. Gaisberger C, Steininger P, Mitterlechner B, Huber S, Weichenberger H, Sedlmayer F, Deutschmann H. Three-dimensional surface scanning for accurate patient positioning and monitoring during breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:887–980.
9. Wikström K, Nilsson K, Isacson U, Ahnesjö A. A comparison of patient position displacements from body surface lasers scanning and conebeamCT bone registrations for radiotherapy of pelvic targets. *Acta Oncol*. 2014;53:268–77.

Sinonasal Inverted Papillomas

Sinonazal İnverted Papillomlar

Ayca Ant, Samet Özlügedik

SBÜ Ankara A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:24.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi:05.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.08379

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İnverted papillom (İP), sinonazal bölgenin en sık epitelyal tümörüdür. Nükse yatkınlık ve malignite ile ilişkili olması açısından önemlidir. Yassı hücreli karsinom (YHK) odaklarının görülme sıklığı %5-15 arasındadır. Genellikle 5-6. dekatta ve erkeklerde 2 kat daha sık görülür. En sık lateral nazal duvardan, ikinci sıklıkta maksiller sinüsten köken alır. En sık tek taraflı burun tıkanıklığı ile bulgu verir. Tedavisi total/geniş cerrahi rezeksiyondur.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sinonazal İP tanısıyla 2007-2017 yılları arasında bir üçüncü basamak sağlık merkezinde cerrahi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar demografik özellikler, belirti ve (klinik ve radyolojik) bulgular, cerrahi, patolojik özellikleri, cerrahi sonrası komplikasyonlar ve uzun dönem takip sonuçları yönünden değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 12'si erkek (%86), ortalanca yaş 56 (yaş aralığı: 36-79) idi. Patolojik incelemede genel olarak HPV (-) olmakla birlikte, 4 sinonazal İP hastasında YHK, insitu YHK odağı veya takipte YHK gelişimi (%29) gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İP, benign bir neoplazi olmasına rağmen malign içerik ve/veya transformasyon açısından önem arz eden bir hastalıktır. Sonuç olarak, bu durum hastaların yakın takibini gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Nazal hastalıklar, papillom inverted, paranasal sinüsler

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inverted papilloma (IP) is the most common epithelial tumor of the sinonasal region. It is crucial for predisposition to the recurrence and malignancy. The incidence of squamous cell carcinoma (SCC) foci is between 5% and 15%. It is usually seen in 5-6th decade and 2 times more frequent in males. It commonly originates from the lateral nasal wall, and secondly from the maxillary sinus. The most common finding is the unilateral nasal obstruction. The treatment is total/wide surgical resection.

METHODS: The patients who underwent surgery with the diagnosis of sinonasal IP between 2007-2017 in a tertiary referral center were included in the study. The patients were evaluated in terms of demographic features, signs and symptoms (clinical and radiological), surgical, pathological features, postoperative complications, and long-term follow-up results.

RESULTS: Twelve of the patients were male (86%), the median age was 56 years (range: 36-79 years). Pathological examination was generally HPV (-), and 4 patients with sinonasal IP (%29) had SCC, in-situ SCC focus, or SCC transformation in the follow-up period.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Although inverted papilloma is a benign neoplasm, it is an important disease for malignant content and/or transformation. Consequently, the close follow-up is required for these patients.

Keywords: Nasal diseases, papilloma inverted, paranasal sinuses.

GİRİŞ

İnverted papillom (İP), sinonazal bölgenin en sık epitelyal tümörüdür ve bu bölge tümörlerinin %0,5-5'ini oluşturur (1,2). Etiyolojide alerji, sigara, HPV vb. faktörler çalışılmış olmakla birlikte; hiçbirisi için kesin kanıt mevcut değildir (3). Nükse yatkınlık ve malignite ile ilişkili olması açısından önemli bir patolojidir.

Klinik olarak enflamatuvar polipten daha vasküler bir görüntüsü mevcut olan bu

tümör, normal mukozaya bir pedikül ile tutunup invazyon göstermeden komşu yapıları iterek sinonazal bölgeyi doldurur. Histopatolojik olarak ise; sıklıkla skuamöz özellikteki çok katlı yassı epitel ödemli stroma içine girintiler oluşturur (4).

Genellikle 5-6. dekatta ve erkeklerde 2 kat daha sık görülür. En sık lateral nazal duvardan, ikinci sıklıkta maksiller sinüsten köken alır. Genelde tek taraflı burun tıkanıklığı ile bulgu verir (5). Yassı hücreli karsinom

(YHK) odaklarının görülme veya gelişme sıklığı %5-15 arasındadır (3). Kemikte osteolizis bulgusu malignite varlığı lehinedir (6).

Tedavisi cerrahidir, nüks ve malignite riski göz önüne alınarak total/geniş rezeksiyon yapılır. Açık cerrahi teknikler yerini endoskopik yöntemlere bırakarak morbiditede azalma sağlamıştır. Cerrahi sonrası nüks oranları intranasal kitle eksizyonu yapılan olgularda %74 iken, endoskopik sinüs cerrahisi ve geniş eksizyon yapılan olgularda %24'e kadar düşmüştür (7-13).

GEREÇ ve YÖNTEM

Sinonazal İP tanısıyla, 2007-2017 yılları arasında bir üçüncü basamak sağlık merkezinde cerrahi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar demografik özellikler, belirti ve (klinik ve radyolojik) bulgular, cerrahi, patolojik özellikleri, cerrahi sonrası komplikasyonlar ve uzun dönem takip sonuçları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Yerel etik kurul onayı alındı (5417/4).

Tedavi planı öncesi, hastaların tam baş boyun muayenesi, nazal endoskopileri yapıldı. Sinonazal İP olguları, paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi (PNBT) ile değerlendirildi, orbita ve/veya intrakranial uzanım veya malignite şüphesi olan olgularda maksillofasiyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de değerlendirmeye eklendi. Sinonazal İP olguları Krouse Sınıflandırma Sistemi'ne göre radyolojik bulgular ve operasyon notlarına göre evrelendi (Tablo 1) (14). Tümör yaygınlığına göre, hastalara endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), Caldwell-Luc girişimi, medial maksillektomi veya total maksillektomi operasyonları yapıldı. Postoperatif takipler endoskopik muayene ve görüntüleme teknikleri ile yapıldı.

SONUÇLAR

Hastaların 12'si erkek (%86), 2'si kadındı (%14). Hastaların ortanca yaşı 56 (yaş aralığı: 36-79) idi. Hastaların en sık şikayeti burun tıkanıklığı idi. 2 hastada ek olarak tek taraflı burun akıntısı şikayeti mevcuttu.

Sinonazal İP olgularının ilk tanıda Krouse Evreleme Sistemi'ne göre dağılımı şu şekilde idi; 5 T₁ (%36), 6 T₂ (%43), 3 T₃ (%21). Bir olguda sinonazal İP bilateralken, 6 hastada

sağ, 7 hastada sol İP patolojisi mevcuttu ve 2 olguda enflamatuvar polip ile birlikte İP izlendi. Patolojik incelemede tüm hastalarda HPV (-) idi. Postoperatif ortalama takip süresi 4 yıldır (2-12 yıl). Dört sinonazal İP hastasında (%28,6); 2 YHK, 1 in-situ YHK odağı ve 1 takipte YHK gelişimi gözlemlendi.

Sinonazal İP tanısı konan 6 hastaya (%43) yalnız endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), 4 hastaya (%28,6) ESC'ye ek olarak medial maksillektomi yapıldı. Üç hastaya (%21,4) ESC ve medial maksillektomiye ek olarak Caldwell-Luc girişimi yapıldı. İlk tanıda T₁ olup takipte nüks ve sonrasında YHK gelişen bir hastaya (%7) total maksillektomi yapıldı. Postoperatif dönemde komplikasyon izlenmedi. Takip süresince hastaların 1'inde (%7) nüks gözlemlendi. Bu hasta daha önce radyoterapi (RT) tedavisi almış andiferansiye nazofarenks kanseri (NFK) idi. Sol nazal kavitede T₁ evre olarak başlayan bu olgunun takibinde 1 yıl sonra YHK gelişti, 4 defa revizyon cerrahi yapılan hastaya daha önce NFK nedeniyle RT alması nedeniyle ek doz uygulanamadı, kemoterapi verildi. Takiplerinde 1 yıl sonra karaciğer metastazı da gelişen hasta, genel durum bozukluğu sonrası hastalığı nedeniyle eks oldu.

Tablo 1: Sinonazal İnverted Papillomada Krouse Evreleme Sistemi

T ₁	Tümör nazal kavitede sınırlı, sinüslere uzanım yoktur.
T ₂	Tümör ostiomeatal kompleks, etmoid sinüs ve maksiller sinüs medial duvarı ile sınırlı, nazal kavite tutulumu olabilir.
T ₃	Tümör maksiller sinüs lateral, superior, inferior, anterior ve posterior duvarında olmakla birlikte sfenoid sinüs veya frontal sinüslerden birinde tutulum mevcuttur.
T ₄	Tümör nazal kavite ve sinüslerin dışına çıkmıştır. Orbita, intrakraniyal veya pterigomaksiller bölge tutulumu görülebilir.

TARTIŞMA

İP, histopatolojik olarak çok katlı epitelin stromaya doğru invazyonu ile karakterizedir. İnvazyon göstermeyen bu patoloji, benign özellikte olmasına rağmen kitle etkisi ile komşu yapıları destrükte eder, sinonazal İP nüks ve malignite gelişimi açısından önem arz eder (15).

Sinonazal İP, erkeklerde 2-5 kat ve 50-60 yaş arası daha sık görülür. Burun tıkanıklığı

en sık semptomdur (5, 16). Bizim serimizde erkek-kadın oranı daha yüksek, 6 (n:12/2) idi. Kaya ve ark. da benzer şekilde bu oranı 6.3 olarak raporlamışlardır (17). Yaş grubu ve en sık semptom ise literatürle uyumludur (5, 16-19).

Garavello ve ark. yaptıkları çalışmada rekürren nazal polipli olguların %0,26'sında İP geliştiğini raporlamıştır (20). Bu çalışmada ise, 2 olguda (%14) histopatolojik olarak İP nazal polip ile birlikte izlenmiştir. Bu nedenle nazal polip olarak düşünülen cerrahi materyallerin de histopatolojik değerlendirilmesi önemlidir.

Sinonazal İP olgularının preoperatif değerlendirme ve takiplerinde PNBT önemlidir. PNBT, olguların evrelenmesi ve cerrahi genişliğini belirlemede yardımcıdır. Buna ek olarak fokal hiperosseöz alanların İP'nin köken aldığı alanlar olması ile bu bölgelerin geniş cerrahisi nüksü azaltması açısından önemlidir (21). MRG ise şüpheli olgularda inflamasyon-kitle ayırımında yardımcı olmakla beraber orbital ve intrakranial tutulumu değerlendirme açısından önemlidir. Çalışmamızda tüm olgular preoperatif olarak PNBT ile değerlendirilmiş, evreleme ve cerrahi planı bu şekilde yapılmıştır. Maksillofasiyal MRG, YHK içeren ve gelişen 4 hastada takiplerde kullanılmıştır.

İP evrelemesinde farklı sistemler kullanılmıştır. En sık kullanılan Krouse Evreleme Sistemi tanı ve tedavide yardımcı olması dışında, olguların sınıflandırılması ile risk grubunu da ortaya koyar. Literatürde endoskopik ve ileri cerrahi yöntemler ile nüks oranları %0-24 arasında değişmektedir (13). Cannady ve ark.'nın yaptığı çalışmada nüks oranları T₁, T₂, T₃, T₄ evre tümörlerde sırasıyla %0, %4, %19,2, %35,3 olarak raporlanmıştır (22). Başka bir çalışmada aynı oranlar sırasıyla %4,3, %4,2, %7,3, %100 olarak raporlanmıştır (23). Keskin ve ark. ise bu oranları %0, %7,6, %20 olarak raporlamıştır (18). Bizim serimizde ise tüm olgular içinde, sadece daha önce NFK nedeniyle KRT tedavisi alıp kür olan ve tanı anında T₁ evrede olan 1 hastada (%7) nüks ve takiplerde malignite gelişimi izlendi. Sinonazal İP olgularının maligniteye dönüşme oranı %9,1 olarak raporlanmıştır (3). Bizim çalışmamızda 4 olguda (%28,5) malignite içeriği ve gelişimi izlenmiştir. Bu olgulardan birinde (%7) RT hikayesi mevcuttur. Erken evre ile başlayan bu

hastanın RT hikayesinin olması nüks ve malignite riski açısından önem arz etmektedir.

Sinonazal İP'de tümörün yaygınlığı cerrahi yaklaşımı belirlemektedir. T₁ olgularda genelde lateral duvardan kaynaklanan nazal kavitedeki kitle pedikülün tutunduğu normal mukoza ile beraber çıkarılır. T₂ olgularda maksillanın medial duvarına tutunan kitlenin ESC ile eksizyonu dışında sıklıkla medial maksillektomi de gerekir. ESC ile ulaşımı güç olan T₃ olgularda Caldwell-Luc girişimi, eksternal yaklaşım ile maksillektomi ve ileri T₄ olgularda ise orbital veya kraniyal cerrahiler gerekir (5). Bizim serimizde, T₄ hasta olmaması nedeni ile orbital veya kraniyal cerrahi gereği oluşmamıştır. Yalnız ESC ile 4 T₁ (%36) ve 2 T₂ (%14) olguda kür sağlanmıştır. Medial maksillektomi ESC'ye ek olarak 4 T₂ (28,6) olgusuna; ESC ve medial maksillektomiye ek olarak Caldwell-Luc girişimi 3 T₃ (%21,4) olgusuna yapılmıştır. T₁ olarak başlayıp YHK gelişen 1 olguya total maksillektomi yapılmış fakat kür sağlanamamıştır.

Sonuç olarak; nüksü önlemek için, tümörün kaynaklandığı alanı subperiosteal disseksiyonla normal doku ile birlikte çıkarmak önemlidir. Tüm olgularımızda bu yöntemin kullanılmasının ve uzun dönem yakın takibin, nüks ve malignite oranlarının düşük olmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz. Baş boyun RT hikayesi gibi hasta faktörünün önemli olduğu olgularda geniş cerrahi işlemlerden kaçınılması gereklidir.

REFERANSLAR

1. Lund VJ. Granulomatous disease and tumors of the nose and paranasal sinuses. In: Kennedy D, Bolger B, Zinreich J, eds. Disease of Sinuses: Diagnosis and Management. London, UK, Decker Inc; 2001:85-106.
2. Batsakis JG. Pathology of lesions of the nose and paranasal sinuses; clinical and pathologic considerations. In: Goodman JL, ed. The Principles and Practice of Rhinology, New York, Chichester, Brisbane: John Wiley and Sons; 1987: 45-51.
3. Mortuaire G, Arzul E, Darras JA, Chevalier D. Surgical management of sinonasal inverted papillomas through endoscopic approach. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:1419-24.
4. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol 1971;80:192-206.

5. Çomoğlu Ş, Keleş N. Transnazal Endoskopik Benign Tümör Cerrahisi-Inverted Papillom. Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics. 2013;6:119-23.
6. Batsakis JG. The pathology of head and neck tumors: nasal cavity and paranasal sinuses, part 5. Head Neck Surg 1980;2:410-9.
7. Alford TC, Winship T. Epithelial papillomas of the nose and paranasal sinuses. Am J Surg 1963;106:764-7.
8. Norris HJ. Papillary lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses. Laryngoscope 1963;73:1-17.
9. Snyder RN, Perzin KH. Papillomatosis of nasal cavity and paranasal sinuses (inverted papilloma, squamous papilloma). A clinicopathologic study. Cancer 1972;30:668-90.
10. Tribble WM, Lekagui S. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses: report of the cases. Laryngoscope 1971;81(5):663-8.
11. Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, Montgomery SK, Joseph MP. Inverted papilloma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986;95:215-21.
12. Lawson W, Le Benger J, Som P, Bernard PJ, Biller HF. Inverted papilloma: an analysis of 87 cases. Laryngoscope 1989;99:1117-24.
13. Gras-Cabrero JR, Montserrat-Gili JR, Masegur-Solench H, León-Vintró X, De Juan J, Fabra-Llopis JM. Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems. Am J Rhinol Allergy 2010;24(1):66-9.
14. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. Laryngoscope 2000; 110(6):965-8.
15. Kazkayası M, Arıkan OK, Dikici O, Tahrani FD. Inverted papillomas accompanied by mucocele or carcinoma: case report]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29:267-72.
16. Eweiss A, Al Ansari A, Hassab M. Inverted papilloma involving the frontal sinus: a management plan. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266:1895-901.
17. Kaya E, Pınarbaşı MÖ, Türe N, Çaklı H, Gürbüz MK, Turan Ş. Sinonazal İnverted Papillom Olgularımızda Cerrahi Tedavi Sonuçları. Osmangazi Tıp Dergisi. 2018;40:31-8.
18. Keskin İG, İla K, İşeri M, Aydın Ö, Öztürk M. Sinonazal İnverted Papillom; Tedavi Yöntemleri ve Klinik Sonuçları. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2013;33:958-64.
19. Acevedo-Henao CM, Talagas M, Marianowski R, Pradier O. Recurrent inverted papilloma with intracranial and temporal fossa involvement: A case report and review of the literature. Cancer Radiother 2010;14:202-5.
20. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. Laryngoscope 2001;111:1395-400.
21. Lee DK, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Kim HJ, Bok KH. Focal hyperostosis on CT of sinonasal inverted papilloma as a predictor of tumor origin. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:618-21.
22. Stankiewicz JA, Girgis SJ. Endoscopic surgical treatment of nasal and paranasal sinus inverted papilloma. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109:988-95.
23. Vrabec DP. The inverted papilloma: a 25 year study. Laryngoscope 1994;104:582-605

Evaluation of Demographic and Clinicopathological Characteristics of Osteosarcoma Patients

Osteosarkom Tanılı Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Recep Öztürk¹, Bülent İnce², Yaman Karakoç¹, Ali Ekber Yapar¹, Yusuf İkbâl Erdoğan¹, Bedii Şafak Güngör¹

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

²Etimed Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi:26.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.60234

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Ocak 2002 - Ocak 2015 tarihleri arasında osteosarkom tanısı almış ve cerrahi tedavisi uygulanmış olan 122 hastanın retrospektif analizi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 81'i erkek (%66.3), 41'i kadın (%33.7), toplam 122 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ilişkin tüm veriler retrospektif olarak eksiksiz şekilde değerlendirildi, hastaların %95.9'u opere edildi, bu hastalardan %72.7'sinde ekstremitte koruyucu cerrahi, %27.3'ünde amputasyon uygulandı.

BULGULAR: Ortalama yaş 23.9 (7-82 yaş arası) idi. Hastaların %50'si 11-20 yaş arası genç gruptu, %66,3'ü diz çevresi (%50,8'i femur distal ve %15.5'i tibia proksimal) yerleşimli idi. Tanı anında vakaların %59'unun Enneking Evre 2B olduğu görüldü. En sık tümör tipi konvansiyonel osteosarkomdu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastanemizde tanı almış osteosarkom vakaları incelendiğinde, tümör dağılımı ve özelliklerinin dünya literatürü ve Türkiye'deki diğer lokal hastane verilerine benzer şekilde olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: osteosarkom, cerrahi, tedavi, malign, kemik tümörü.

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is aimed that a retrospective analysis of 122 patients who were diagnosed with osteosarcoma and underwent surgical treatment between January 2002 and January 2015 at the Orthopedics and Traumatology Clinic of our Hospital.

METHODS: Total of 122 patients (81 males, 41 females) were included in the study. All data were retrospectively and completely evaluated, 95,9% of the patients were operated, 72,7% of these patients, had limb salvage surgery and 27,3% had amputation.

RESULTS: The mean age was 23.9 years (range 7-82 years), 50% of the patients were between 11 and 20 years of age and 66.3% of them were located in the knee (50.8% distal femur and 15.5% proximal tibia). At the time of diagnosis, 59% of cases were found to be Enneking Stage 2B. The most common tumor type was conventional osteosarcoma.

DISCUSSION: When we examined the cases of osteosarcoma which diagnosed in our hospital, the distribution and features of tumor was similar to other cases that is in other hospitals in our country and the world literature.

Keywords: osteosarcoma, surgical, treatment, malignant, bone tumor.

INTRODUCTION

Osteosarcoma is a malignant bone tumor derived from primitive mesenchymal cells and consisting of malignant cells producing bone and osteoid matrix (1,2). It is the most common malignant bone tumor in children and young adults (3,4).

The most common age range is the second decade of life and the most common sites are metaphyseal localization of long bones such as distal femur, proximal tibia and proximal humerus (2,5,6).

The standard treatment for osteosarcoma was limb amputation in the past because of the rapid and aggressive nature of this tumor. However, many recent

studies have shown good results in limb salvage operations compared to amputation (7,8). The prognosis for patients with localized osteosarcoma has improved considerably with the use of improved surgical techniques for the treatment of the primary site of disease, and the development of effective chemotherapy regimens for the treatment regimens (3,9).

The purpose of the limb salvage surgery is resection of the local tumor and maintain the normal soft tissue as much as possible, so as to provide a well functioning, tumor-free and painless limb (2).

In the United States, osteosarcoma is the most common primary bone malignancy in children, representing approximately 56% of malignant bone tumors (5). Although we don't have any data about indicating the annual incidence of osteosarcoma in Turkey, the published data of localized hospital shows that osteosarcoma is the most common malignant bone tumors (10,11).

Retrospective analysis of patients with osteosarcoma in the orthopedics and traumatology clinic of our hospital was aimed in this study.

METHODS

The data obtained from the archive system data, file information and polyclinic examination notes of the patients who were diagnosed with osteosarcoma in the Orthopedics and Traumatology Clinic of Our Hospital were analyzed retrospectively. All data were evaluated retrospectively.

All lesions were confirmed clinically, radiologically and histopathologically as osteosarcoma. Gender, age, tumor location, direction, tumor size, tumor grade, Enneking stage and treatments were recorded for each patient.

The patient ages were grouped as decades. The administration symptoms of patients were mass, pain, mass-related bleeding and the combination of these findings.

Patient management types were divided into operative (limbsparing surgery or amputation), and non-operative (inoperable or patients who did not accept surgical treatment). A hundred and seventeen

patients (95.9%) were operated. Limb-sparing surgery was performed in 85 patients (72.7%) of these patients and amputation / disarticulation was performed in 32 patients (26.2%).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS 22.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics are expressed as mean $\pm$ standard deviation, frequency, and percentage.

RESULTS

Between January 2002 and January 2015, 122 consecutive patients with osteosarcoma were included in this study.

Eighty-one (%66) of the 122 patients were male and 41 (%34) were female. The average age of the patients was 23.9 (range 7 to 82 years). The mean follow-up period was 49.3 months (range 1-164 months).

The lesion was most commonly located in the knee (81 patients, 66.3%). Distal femur in 62 patients (50.8%), proximal tibia in 19 patients (15.5%), proximal humerus in 11 (9.0%), proximal fibula in 11 patients (9.0%), pelvis in 6, extraskelatal in 4, proximal femur in 3, femur shaft in 3, humerus diaphysis in 1, distal radius in 1 and scapula in 1 were seen. Sixty-two of the lesions were located on the right (50.8%) and sixty of the lesions (49,2%) were on the left side.

The mean tumor size was 15.6 cm (3-61 cm). According to the results of histopathological examination, 79 patients were high grade, 6 patients were low grade and 37 patients were not graded. The patients were evaluated according to Enneking surgical staging system. At the time of diagnosis, 72 (59.0%) patients were stage 2B and 44 (36%) patients were stage 3B.

Sixty-one patients (50%) were the relative young patient group (11-20 years old) with a mean age of 15.5 years. This age range was followed by 21-30 age group (19 patients, 15,5%).

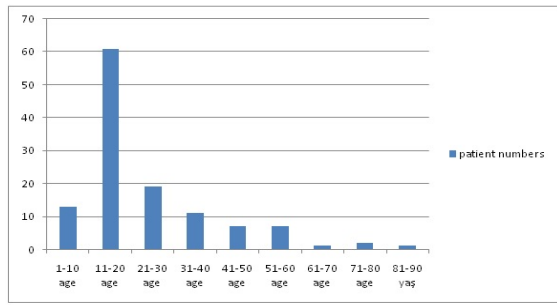


Figure 1. Shows the distribution of patients by age groups



Figure 2. 14-year-old female patient, right distal femurosteosarcoma. The patient's direct X-ray and MRI images show a mass in the right femur distal diaphysis and metaphyseal part extending in the medial direction to the epiphysis and in the coronal plane at the widest part of the mass, measuring 117x87 mm.

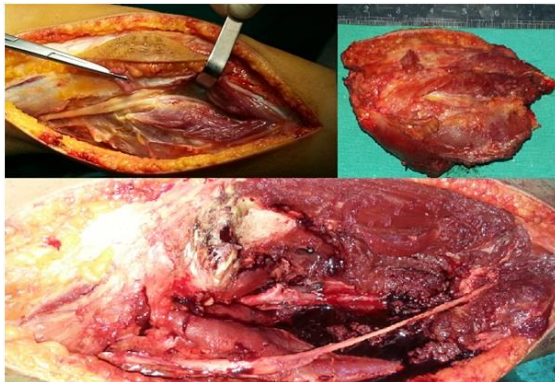


Figure 3. Proximal fibula osteosarcoma, intraoperative images, a) biopsy tract must be removed, if resection can be performed by preserving the local neurovascular structures. b) resected tumoral mass c) tumor site after resection, tibial and peroneal neurovascular structures preserved

DISCUSSION

Osteosarcoma is the most common seen primary bone tumor. It is including 20% of primary malignant bone tumors (2).

In the past, patients with osteosarcoma have undergone only amputation treatment, 85% -90% of whom had recurrence in the first 12 months. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy have been improved the prognosis in the last 25 years (11,12). Limb sparing techniques found in the early 1970s. Simon and Ark. and Rougraff et al., have been reported that survival rates are not different in limb salvage or amputation cases but there is a higher local recurrence rate with limb salvage technique. It is generally accepted that, if the surgery is performed in an appropriate oncological way, it does not impair the duration of life in various techniques (5,15,16).

According to the literature, conventional osteosarcoma is more common in men than in women. The tumor most frequently affects patients who are in the second decade of life and the rate is more than 60% in patients under 25 years of age. The incidence of osteosarcoma also increases in the 6th decade of life, so there is a bimodal distribution of the disease (2,5). In our study, the highest rate was found in males and the second most common age was the second 10 years of life. However, in the advanced age group, we could not find the second peak in our cases.

In the osteosarcoma, the distal femur and proximal tibia are the most common sites, followed by the proximal humerus, more rarely in the diaphysis of the long bones and, more rarely, in the flat bones. In our study, the most common site was kneefollowed by proximal humerus (1,2,5,7).

The most common symptoms were pain (90%), bone swelling (50%), limitation of movement (45%) and pathological fracture (8%) are seen. Alkaline phosphatase may be increased (50%). It shows increased build-up and destruction in the bone. Other common symptoms include weight loss, fever, and fatigue (2,5). In our study, pain

and swelling were the most common first symptoms also there were joint dysfunction and pathological fracture or their combinations as the first symptoms .

Clinicians evaluate many bone-related lesions in their daily practice for deformities or benign pathologies. If there is a malignant tumor or osteosarcoma suspicion clinically and radiologically patients should be directed to tertiary care centers where primary therapy can be performed before biopsy. Full body screening and biopsy should be performed at the center where the final treatment will be performed. Because biopsies performed with inappropriate technique can lead to major problems that result in loss of limb or mortality (2,17-19).

We had published retrospectively the data of osteosarcoma cases which were between 1993 and 1996 in our clinic (17). The most frequent age range was 11-20 and the most frequent location of the tumor was around the knee in that retrospective analysis. Limb salvage surgery rate was 68.5% at that time and it is 72.7% nowadays.

There is no conflict on the necessity of multidisciplinary approach in all malignant tumors, including osteosarcoma. General treatment principle is preoperative (neoadjuvant) chemotherapy, in some cases (recurrent cases and widespread metastases to be considered inoperable) radiotherapy, if possible, is a postoperative chemotherapy regimen based on the extent of limb sparing surgery and tumor necrosis in classical osteosarcoma. Amputation is performed in patients who cannot undergo limb sparing surgery (2). In our hospital, the follow-up and treatment of patients are performed by a multidisciplinary team consisting of orthopedists, medical oncologists, radiation oncologists, radiologists and pathologists.

REFERENCES

1. Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, R dini F, Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):591-616. doi: 10.3390/cancers5020591.
2. Ozturk R. Kemik ve Yumuşak doku Tümörleri. Atay T, editör. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı (1. Baskı). Ankara Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015 :635-704. doi: 10.4328/DERMAN.3774.
3. Thompson RC Jr, Cheng EY, Clohisy DR, Perentesis J, Manivel C, Le CT. Results of treatment for metastatic osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(397):240-7. doi: 10.1097/00003086-200204000-00028.
4. Atalay İB, Yılmaz S, Korkmaz İ, Ekşioğlu MF, Güngör BŞ. Surgical management of primary malignant proximal fibular tumors: Functional and clinical outcomes of 23 patients. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2019;30(1):24-31 doi: 10.5606/ehc.2019.62888.
5. Kamal AF, Widyawarman H, Husodo K, Hutagalung EU, Rajabto W.. Clinical Outcome and Survival of Osteosarcoma Patients in Cipto Mangunkusumo Hospital: Limb Salvage Surgery versus Amputation. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):175-183.
6. Atalay İB, Şimşek MA, Irak  , Ekşioğlu MF, Güngör BŞ. Biological Reconstruction in Malignant Bone Tumors. *Acta Oncol Tur*. 2018; 51(3): 283-293. doi: 10.5505/aot.2018.91885.
7. Mankin H, Hornicek F, Rosenberg A, Harmon DC, Gebhardt MC. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat R*. 2004;286-91. doi: 10.1097/01.blo.0000145991.65770.e6.
8. Marulanda GA, Henderson ER, Johnson DA, Letson GD, Cheong D. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma. *Cancer Control*. 2008;15(1):13-20. doi: 10.1177/107327480801500103.
9. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma: Preliminary results of the Rizzoli's 4th study. *Acta Oncol*. 1998;37(1):41-48.
10. R Ozturk, M Aydin, SM Arıkan, Şimşek MA, Toptaş E. Extremity Soft Tissue Sarcomas of Uncertain Differentiation: Presentation, Treatment and Outcomes in a Clinical Series of 60 Patients. *Bakırk y Tıp Dergisi* 2018;14:31-9. doi: 10.5350/BTDMJB.20161217033551.
11.  zt rk R, Arıkan ŞM, Şimşek MA,  zanlağan E, Güngör BŞ. Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2017 ;28(2):121-7. doi: 10.5606/ehc.2017.52092.
12. Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972; 4:482-510.
13. Marcove RC, Rosen G. En bloc resections for osteogenic sarcoma. *Cancer* 1980;45:3040.
14. Briccoli A1, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Ballardelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surgical Oncology*. 2010;19(4):193-199. doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.002.

15. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(9):1331-1337.
16. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(5):649-56. doi: 10.2106/00004623-199405000-00004
17. Arıkan M, Metin E, Güngör BŞ, Karakoç Y, Gürler D, İnce B. Osteosarkomda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız. *Acta oncol Turc.* 2007; 40(1):23-26.
18. Ozturk R, Arıkan ŞM, Bulut EK, Kekeç AF, Güngör BŞ. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. *Acta ort tra turc.* 2019;53:189-194. doi: 10.3944/AOTT.2014.3013
19. Bayrak A, Kürklü GB, Yargic MP, Tuncer I. Comparison of Tibial Torsion Angles Between Elite Athletes and Sedentary People. *Turkish Journal of Sport and Exercise.* 2018;20(3):137-139. doi: 10.15314/tsed.496317.

Ultrasonography Education in General Surgery Resident Training Program and Evaluation of Level of Ultrasonography Learning Curves of General Surgery Residents

Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitim Programında Ultrasonografi Eğitimi ve Cerrahi Asistanlarının Ultrasonografi Öğrenme Eğrilerinin Değerlendirilmesi

Şener Balas¹, Seray Akçalar², Kerim Bora Yılmaz¹, Melih Akıncı, Serhat Tokgoz¹, Mehmet Saydam¹, Muzaffer Akkoca¹, Onur Ergun², Harun Karabacak¹, İdil Güneş Tatar², Baki Hekimoğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Servisi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.49260

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Ultrasonografi (USG), visseral organları, çok yönlü kullanım olanakları ile gerçek zamanlı değerlendirilmesini sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Teşhis ve tedavi katkılarının yanı sıra, hasta takibinde çok önemlidir ve ayrıca intraoperatif kullanım için fırsat verir. Bu çalışma, uzman eğitim programına dahil edilmesi gereken USG eğitimi modelini tartışmayı ve asistan doktorlara uygulanan sınavın etkinliğini değerlendirmeyi ve tiroid nodülü, safra taşı ve intraabdominal serbest sıvısı olan hastalarda öğrenme eğrisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Etik kurul onayladıktan sonra, klinik eğitimin bir parçası olarak radyolog tarafından pratik, teorik ve USG' nin hasta başı kullanım eğitimi verildi. Teorik eğitimden sonra, radyologun himayesinde farklı kıdem yıllarından seçilen dört cerrahi asistan hasta başında pratik eğitim uygulandı. İki aşamalı bir sınav sistemi belirlendi ve cerrahi asistanlarının değerlendirilmeleri radyolog tarafından yapıldı. Sınav sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR: Tiroid nodülleri için iki test sonucunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu onaylandı ($p: 0.0560$). İntraabdominal serbest sıvının değerlendirilmesinin sonuçları, başka bir test yapılmasına gerek kalmadan başarılı olarak kabul edildi. Safra kesesi taşı için iki test sonucunun istatistiksel olarak hiçbir farkı olmadığı onaylandı ($p: 0.5316$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: USG eğitimi ülkemizde genel cerrahi eğitimi sırasında kısıtlı merkezin eğitiminin parçası olabilmektedir. USG eğitiminde kazanılan deneyimin ve genel cerrahi asistanlarının öğrenme eğrilerinin değerlendirilmesi ve literatüre sunulması faydalı olacaktır. Eğitim tekniğine dair tartışmalar başka merkezlerin bu eğitimi planlayabilmesi için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ultrasonografi, Asistan Eğitimi, Öğrenme Eğrisi, Yatakbaşı Ultrasonografi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ultrasonography (USG) is an imaging technique that enables real-time evaluation of visceral organs via versatile utilization possibilities. Besides diagnosis and treatment contributions, it is crucial in patient follow-up and it also gives an opportunity of intraoperative usage. This study aims to discuss a model of USG training which should be included in the specialist training program and to evaluate the effectiveness of the examination applied to resident doctors and to evaluate the learning curve on patients with thyroid nodule, bile stone and intraabdominal free fluid.

METHODS: After the ethics committee approving, practical, theoretical training and per-patient usage of USG was given by the radiologist as a part of the clinical training. After the training, four surgical assistants selected from different years of residencies were practiced on a patient basis, under possession of the radiologist. A two-stage examination system was determined and the evaluations of the surgical residents were made by the

radiologist and the deficiencies were determined specially for the residents. Statistical significance was considered as the level of $p < 0.05$.

RESULTS: The two test results for thyroid nodules were approved to have made significant progress ($p: 0.0560$). The results of evaluating the intraabdominal free fluid were regarded as successful without any further testing. The two test results for gallbladder stone were approved to have no statistically difference ($p: 0.5316$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: USG training might be a part of general surgery resident training program only a few center in our country. The experience gained in USG training and the evaluation of the learning curves of general surgery residents and the presentation of the literature to them will be helpful. Discussions on training techniques will guide other centers to plan this training.

Keywords: USG, Resident Program Learning Curve, Chairside USG

INTRODUCTION

Ultrasonography (USG) is a commonly used imaging technique in clinical practice that allows real-time evaluation of visceral organs with versatile usage possibilities. The fact that it can be applied effectively, easily, and harmlessly, currently it is regarded as complementary to the physical examination (1-3). USG applications in trauma patients include many invasive procedures and Focused Abdominal Sonography for Trauma (FAST) applications are included in contemporary training programs and trauma guidelines (4). "Emergency USG" / "Chairside USG" applied by clinicians; is a more limited protocol than comprehensive evaluation of the radiology and only seeks to reply to the targeted questions (4, 5). Emergency USG; is an adjunctive test that can be applied to the bedside when needed in medical conditions and allows imaging of the disease when the treatment is decided. Besides diagnosis and treatment contributions, it is important in patient follow-up and there is also a chance of intraoperative use.

To date, sonographic applications for trauma have been using effectively by clinicians (6, 7). To ensure the reliability of the results of clinician practices, the learning curves must be assessed and the training techniques must be standardized (8, 9). In order to use USG for decision of treatment, primarily it is crucial to be obtained a standardized training and make certain evaluations under possession of the supervisor. To enhance the application competence and interpretation ability, USG practitioner must first learn anatomy and evaluate pathological events based on this training (10). Theoretical training on the characteristics of the USG

device, evaluation of specific organ anatomy, organ pathologies and practical training under possession of the supervisor is so essential for learning and application effectiveness (1, 11).

The aim of this study is to discuss USG training program which should be included in the General Surgery Resident Training Program and to evaluate the effectiveness of the technique performed by assistant doctors and to evaluate the learning curve on patients with thyroid nodule, bile stone stones and intraabdominal free fluid.

MATERIAL and METHOD

This study approving by Local Ethics Committee was conducted in the Ankara Dışkapı Training and Research Hospital General Surgery Clinic. The theoretical and practical usage of USG was given to all clinical members by an experienced radiology specialist. This training aiming to whole surgical residents include basic principles of ultrasound, technical features of the device, organ anatomy, imaging in USG, determination of free abdominal fluid, evaluation of thyroid and its nodules, evaluation of gallbladder and stone findings and interpretation of images. All of the patients included the study approved the consent forms. Chairside practice and evaluation of the hospitalized patients in preoperative period was performed with under possession of a supervisor. Four surgical assistants selected for the current study from different seniority of residenties after theoretical and practical training. In order to increase the effectiveness of these theoretical and practical trainings, general surgeons were required to participate in radiology applications as an observer during shifts and clinical working hours. A practical

and theoretical examination about biliary diseases was carried out in terms of stone size and number, wall thickness and free fluid in the pericholecystic, and intraabdominal area. In addition residents were required to explain the nodule size and number, specifications of nodule sonography for the practical evaluating of the thyroid diseases. A two-staged examination (pre and post education) system was established and the results of the surgeons' evaluation of the efficacy and results of the surgical procedure were made by radiologists and their deficiencies were determined. The development of the residents in the usage of the technique were tried to follow, and education was adjusted and interpreted in this direction via these two exams. Statistical analyzes applied for the study were done using STATA 10.0 program, and statistical significance level was approved as ($p < 0,05$).

RESULTS

The median of first exam's results were 18,8(12,0-33,8), and 20(13-36) respectively and median of exam's results were 17,5(11,3-22,3) and 18(12,3-21,8) respectively, in the two stage examination for thyroid nodules. In both tests, the expert values were considered as referenced criterion and the two test results of the assistants were compared with the Mann-Whitney U test ($p: 0.0560$) and the assistants were considered to have made significant progress (Table 1).

The results of evaluating the intraabdominal free fluid were regarded as successful without any further testing. The median of first exam's results were 8(7-10,4), and 8(7,3-11,0) respectively and median of the second exam's results were 11,0(8,5-12,0), and 11,0(8,5-12,0) respectively, in the two stage examination for gallbladder stone. In both tests, the expert values were considered as referenced criterion again and the two test results of the assistants were compared with the Mann-Whitney U test ($p:0.5316$) and there was no statistically difference between the two exams of the assistants (Table 1). For this reason, it was thought that the training for bile gallbladder stone should be taken into consideration.

DISCUSSION

USG applications have become popular not only in general surgery, but also in the other surgical branches such as obstetrics and urology, because of auxiliary usage such as being suitable for interventional procedures, and intraoperative use. From different clinical branches, practitioners have been shown to use USG featly for certain limited assessments according to a wide range of studies (12, 13). USG application have been included in trauma guidelines for determining the need for surgery, detecting hemopericardium, hemoperitoneum, and hemothorax with thoracoabdominal trauma patients (14). Replacing chairside USG instead of direct radiogram implements to detect pleural effusion and pneumothorax in trauma patients more effectively, an also provides both the protection of the patient's unnecessary radiation and the waste of clinician's time (14-16). It can also facilitate the evaluation of patients with multiple bone fractures who are difficult to follow and need to be immobilized. Furthermore, it is so valuable to protect the pregnant from the ionizing radiation (17). The detection of soft tissue abscesses and their drainage, the detection of foreign bodies in the soft tissue, and the verification of incompetent hernias can be counted the other fields of usage (14, 18). Percutaneous drainage of intraabdominal fluids, percutaneous cholecystostomy, and differential diagnosis of acute pain causes can be performed via USG guidance. Fascia defects and wound dishences can be diagnosed early on with USG (14). USG guidance in all central catheter applications is recommended in guidelines because it increases success rate, reduces complication rates and costs (19-21). Many procedures such as endotracheal intubation, breast and various parenchymal organs, biopsies, thoracentesis, paracentesis, nerve blocks, endorectal and endoscopic applications can be performed reliably and effectively under USG guidance (22-24).

Ongoing debates and discussions about the type and duration of the theoretical and practical education, the number of patients required to complete the learning curve, the learning of invasive procedures with guidance of USG and the outcome of the training are

present in the literature (12, 25, 26). The core residency programme covers main aspects for all modalities and organ systems and should be based on the learning curves of the techniques. Hence, the learning curve of radiology techniques during medical education, radiology and clinical residency and practice have gained importance in the medical literature in the recent years (27).

USG training can be a part of the education of General Surgery Resident Program in only limited centers in our country. In surgical branches such as obstetrics, urology and cardiovascular departments, USG training is taught effectively in clinical practice and provides surgeons with increased diagnostic and therapeutic efficacy. USG training should be standardized in terms of trauma and emergency applications, breast-endocrine surgery, hepatobiliary evaluation and invasive procedures during General Surgery Resident program

Unfortunately, there are some important limitations about this study due to being preliminary study, though being one of the few studies available regarding the evaluation of USG training in general surgery resident program in Turkey. In our clinic, the absence of trainees who can train trainees about USG practices in the General Surgery

teaching staff has been compulsory to conduct the training in conjunction with the Radiology department and has prevented this imaging method from being standardized in general surgical clinical applications and becoming internalized into clinical practice. The interests of the general surgery residents from four different seniorities differed from each other. Differences in the participation of assistants to procedures outside of their compulsory practices after standard theoretical and patient-based practical training given to the whole clinic within the working set have hampered the standardization of pre-examination practices.

CONCLUSION

USG training can be a part of the education of General Surgery Resident Program in only limited centers in our country. The learning curve of USG technique can be completed quickly as it moves towards being a necessity with the clinical practice being part of the physical examination. Training of trainers is also so important and must be a part of general surgery and assistant training.

Conflict of interest: None

Table 1: Analysis of The Exam Results

Thyroid Diseases			Billiar Diseases		
Phase Median			Phase Median		
Pre	18,8(12,0-33,8) 20(13-36)	*p: 0.0560	Pre	8(7-10,4) 8(7,3-11,0)	*p:0.5316
Post	17,5(11,3-22,3) 18(12,3-21,8)		Post	11,0(8,5-12,0) 11,0(8,5-12,0)	

*Mann-Whitney U test

REFERENCES

- 1- Mircea PA, Badea R, Fodor D, Buzoianu AD. Using ultrasonography as a teaching support tool in undergraduate medical education-time to reach a decision. *Med Ultrason*. 2012; 14: 211-6.
- 2- Arienti V, Di Giulio R, Cogliati C, Accogli E, Aluigi L, Corazza GR, et al. Bedside ultrasonography (US), Echocopy and US point of care as a new kind of stethoscope for Internal Medicine Departments: the training program of the Italian Internal Medicine Society (SIMI). *Intern Emerg Med*. 2014; 9:805-14.
- 3- Coşkun F, Akıncı E, Ceyhan MA, Sahin Kavaklı H. Our new stethoscope in the emergency department: handheld ultrasound. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011; 17: 488-92.
- 4- Boulanger BR, Kearney PA, Brennenman FD, Tsuei B, Ochoa J. Utilization of FAST (focused assessment with sonography for trauma) in 1999: results of a survey of North American trauma centers. *Am Surg*. 2000; 66: 1049-55.
- 5- Gaspari RJ, Dickman E, Blehar D. Learning curve of bedside ultrasound of the gallbladder. *J Emerg Med*. 2009; 37: 51-6.
- 6- Schlager D, Lazzareschi G, Whitten D, Sanders AB. A prospective study of ultrasonography in the ED by emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 1994; 12: 185-9.
- 7- Boulanger BR, McLellan BA, Brennenman FD, Wherrett L, Rizoli SB, Culhane J, Hamilton P. Emergent abdominal sonography as a screening test in a new diagnostic algorithm for blunt trauma. *J Trauma*. 1996; 40: 867-74.
- 8- Kern SJ, Smith RS, Fry WR, Helmer SD, Reed JA, Chang FC. Sonographic examination of abdominal trauma by senior surgical residents. *Am Surg*. 1997; 63: 669-74.
- 9- Buzzas GR, Kern SJ, Smith RS, Harrison PB, Helmer SD, Reed JA. A comparison of sonographic examinations for trauma performed by surgeons and radiologists. *J Trauma*. 1998; 44: 604-6.
- 10- García de Casasola Sánchez G, Torres Macho J, Casas Rojo JM, Cubo Romano P, Antón Santos JM, Villena Garrido V, Díez Lobato R; Working Group SEMI Clinical. Abdominal ultrasound and medical education. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014; 214: 131-6.
- 11- Garcia-Casasola G, Sánchez F, Luordo D, Zapata DF, Frias MC, Garrido VV, Martínez JV, de la Sotilla AF, Rojo JM, Macho JT. Basic Abdominal Point-of-Care Ultrasound Training in the Undergraduate: Students as Mentors. *J Ultrasound Med*. 2016; 35: 2483-2489.
- 12- Smith RS, Kern SJ, Fry WR, Helmer SD. Institutional learning curve of surgeon-performed trauma ultrasound. *Arch Surg*. 1998; 133: 530-5.
- 13- Hasani SA, Fathi M, Daadpey M, Zare MA, Tavakoli N, Abbasi S. Accuracy of bedside emergency physician performed ultrasound in diagnosing different causes of acute abdominal pain: a prospective study. *Clin Imaging*. 2015; 39: 476-9.
- 14- Rozycki GS. Surgeon-performed ultrasound: its use in clinical practice. *Ann Surg*. 1998; 228: 16-28.
- 15- Dente CJ, Ustin J, Feliciano DV, Rozycki GS, Wyrzykowski AD, Nicholas JM, Salomone JP, Ingram WL. The accuracy of thoracic ultrasound for detection of pneumothorax is not sustained over time: a preliminary study. *J Trauma*. 2007; 62: 1384-9.
- 16- Rozycki GS, Ochsner MG, Feliciano DV, Thomas B, Boulanger BR, Davis FE, Falcone RE, Schmidt JA. Early detection of hemoperitoneum by ultrasound examination of the right upper quadrant: a multicenter study. *J Trauma*. 1998; 45: 878-83.
- 17- Ma OJ, Mateer JR, DeBehnke DJ. Use of ultrasonography for the evaluation of pregnant trauma patients. *J Trauma*. 1996; 40: 665-8.
- 18- Yokoyama T, Munakata Y, Ogiwara M, Kamijima T, Kitamura H, Kawasaki S. Preoperative diagnosis of strangulated obturator hernia using ultrasonography. *Am J Surg*. 1997; 174: 76-8.
- 19- Dodge KL, Lynch CA, Moore CL, Biroscak BJ, Evans LV. Use of ultrasound guidance improves central venous catheter insertion success rates among junior residents. *J Ultrasound Med*. 2012; 31: 1519-26.
- 20- Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C, Caplan RA, Connis RT, Domino KB, Fleisher LA, Grant S, Mark JB, Morray JP, Nickinovich DG, Tung A. Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology*. 2012; 116: 539-73.
- 21- Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M, Blaivas M, Augoustides JG, Elbarbary M, Pirotte T, Karakitsos D, Ledonne J, Doniger S, Scoppettuolo G, Feller-Kopman D, Schummer W, Biffi R, Desruennes E, Melniker LA, Verghese ST. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1105-17.
- 22- Chenkin J, McCartney CJ, Jelic T, Romano M, Heslop C, Bandiera G. Defining the learning curve of point-of-care ultrasound for confirming endotracheal tube placement by emergency physicians. *Crit Ultrasound J*. 2015; 7: 14.
- 23- Liu ZL, Zhou T, Liang XB, Ma JJ, Zhang GJ. Learning curve of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2: 1085-1090.
- 24- Kim GH, Bang SJ, Hwang JH. Learning models for endoscopic ultrasonography in gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 5176-82.
- 25- Jang T, Sineff S, Naunheim R, Aubin C. Residents should not independently perform focused abdominal sonography for trauma after 10 training examinations. *J Ultrasound Med*. 2004; 23: 793-7.
- 26- Jang T, Kryder G, Sineff S, Naunheim R, Aubin C, Kaji AH. The technical errors of physicians learning to perform focused assessment with



- sonography in trauma. Acad Emerg Med. 2012; 19: 98-101.
- 27- Tatar IG, Kurt A, Yilmaz KB, Akinci M, Kulacoglu H, Hekimoglu B. The learning curve of real time

elastosonography: a preliminary study conducted for the assessment of malignancy risk in thyroid nodules. Med Ultrason. 2013;15:278-84.

Factors Associated with Activities Of Daily Living In Geriatric Patients With Cancer

Geriatrik Kanser Hastalarında Günlük Yaşam Aktivitelerini Etkileyen Faktörler

Ali Alkan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Muğla, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:03.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.83702

ÖZET

GİRİŞ: İlerleyen yaşla birlikte günlük ihtiyaçları karşılama becerisi azalmaktadır. Kansere tanısı ile izlenen yaşlı hastaların, gerek hastalık gerekse uygulanan tedavilerin sonucu olarak günlük yaşam aktiviteleri etkilenmektedir. Çalışmada, geriatrik kanser hastalarının günlük yaşam aktivitelerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada, Tıbbi Onkoloji poliklinikte takip edilen, 65 yaş ve üzeri hastalar yüz yüze görüşme yöntemi ile değerlendirildi. Demografik ve hastalık özellikleri yanı sıra Lawton-Brody enstrümantal günlük yaşam aktivite (EGYA) ölçeğini içeren bir anket uygulandı.

BULGULAR: Çalışmada, 65 yaş ve üzeri 129 hasta değerlendirildi. EGYA skorlarının değerlendirilmesinde; 75 yaş altında olanlarda, çocuğu olmayanlarda, ilköğretim ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanlarda EGYA skorları daha yüksek saptandı; Çok değişkenli analizde; eğitim seviyesi düşük olması, düşük EGYA skorları ile ilişkili bulundu. (OR: 5.4(%95 GA 1.1-26.2), p= 0.035)

SONUÇ: Günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi hastanın palyatif bakım veya rehabilitasyon ihtiyacının değerlendirilmesinde ve kognitif/fiziksel işlevselliğin incelenmesinde kolay ve hızlı bir değerlendirme aracıdır. Özellikle düşük eğitim seviyesine sahip geriatrik kanser hastalar GYA ölçeği ile değerlendirilip, risk altında olanlar çok yönlü geriatrik değerlendirme yöntemleri ile incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: günlük yaşam aktivitesi, kanser, geriatrik

ABSTRACT

INTRODUCTION: The ability to meet daily needs decreases with advancing age. As a result of both the disease and the treatments applied to the elderly patients who are followed up with the diagnosis of cancer, daily living activities are affected. The aim of this study was to evaluate the factors affecting activities of daily living in geriatric cancer patients.

METHODS: In this study, patients aged 65 years and older who were followed up in the Medical Oncology outpatient clinic were evaluated. In addition to demographic and disease characteristics, a questionnaire including Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) was applied.

RESULTS: 129 patients aged 65 years and older were evaluated in the study. When the IADL scores were evaluated; it was found that IADL scores were higher in those under 75 years, those who do not have any children, and those with an education equal to or greater than primary school level. In multivariate analysis; low education level was associated with low IADL scores (OR: 5.4(%95 CI 1.1-26.2), p= 0.035).

CONCLUSION: Evaluation of IADL is precious for determining the palliation or rehabilitation needs and cognitive/ physical functionality. Especially patients with low education level should be evaluated with IADL and patient under risk should be further evaluated with multidimensional geriatric assessment tools.

Keywords: activity of daily living, cancer, geriatry

GİRİŞ

Giderek artan yaşam süreleri nedeniyle onkoloji pratiğinde yaşlı hasta sıklığı giderek artmaktadır. Dolayısıyla geriatrik hasta

yönetimi de giderek önem kazanmaktadır[1]. Genellikle kanser sağ kalımı; yaş, komorbiditeler, histolojik tip, başlangıç evre, hastalık yerleşim yeri ve uygulanan tedavi ile ilişkilidir. Ancak geriatrik hastalarda

uygulanan tedavinin yanı sıra daha iyi geriatrik ve genel medikal bakım sağ kalımı arttırmaktadır[2]. Bu amaçla, geriatrik hastaların yönetiminde kullanılan çok yönlü geriatrik değerlendirme (ÇYGD) hasta yönetimini önemli bir kısmını oluşturmaktadır. ÇYGD, hastanın fonksiyonel durumu, mobilite, komorbiditeler, polifarmasi, beslenme durumu, kognitif fonksiyon, duygusal durum ve sosyal desteğinin valide edilmiş geriatrik ölçeklerle değerlendirilmesidir[3]. ÇYGD, güvenilir bir yöntemdir ve farklı kırılganlık seviyesindeki hastaların ayırımında yol göstericidir. Çok yönlü geriatrik değerlendirme" bireyin fiziksel, bilişsel, fonksiyonel ve sosyal anlamda her açıdan incelenmesi ve elde edilen veriler doğrultusunda gelecek planlamasının yapılması anlamına gelmektedir[4].

ÇYGD'nin önemli bir parçalarından birisi de fonksiyonel kapasitedir. İlerleyen yaşla birlikte günlük ihtiyaçları karşılama becerisi azalmaktadır. Geriatrik popülasyonda, fonksiyonel kapasite genel sağlık durumunun önemli bir göstergesidir ve mortalite belirteçlerinden birisidir[5]. Kanser tanısı ile izlenen yaşlı hastaların gerek hastalık gerekse uygulanan tedavilerin sonucu olarak günlük yaşam aktiviteleri etkilenmektedir. Fonksiyonel kapasite, kemoterapi alan hastalarda tedavi toleransı ve toksisitenin önemli bir prediktörüdür[6]. Onkoloji pratiğinde ilk değerlendirmede yapılan ÇYGD, hastaların %82'sinde tedavi kararında değişikliğine neden olmaktadır[7].

Günlük pratiğimizde, hasta başına düşen değerlendirme süresindeki kısıtlılık nedeniyle fonksiyonel kısıtlılığı değerlendirmek ve yönetmek pratiğimizin küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Risk altında olan hastaları tespit etmek ve spesifik bir grupta ileri değerlendirme yapmak, palyatif bakım ihtiyacı olan hastaların erken dönemde saptanmasını ve rehabilitasyon sürecine ulaşımı hızlandırabilir. Bu nedenle çalışmamızda amaç; geriatrik kanser hastalarının günlük yaşam aktivitelerini

değerlendirmek, fonksiyonel kapasiteyi etkileyen faktörleri incelemek ve risk altında olan grubu tanımlamaktır.

MATERYAL VE METOT

Çalışma anket çalışması olarak dizayn edilmiştir. Yerel etik komitesinden onay alındı ve çalışma 1964 Helsinki deklarasyonunda tanımlanan etik standartlara uygun yürütüldü. Araştırma öncesinde kurumdan yazılı ve araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı. Katılımcıların tümü aydınlatılmış onam sonrasında çalışmaya dahil edildi. Osmaniye Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji poliklinikte takip edilen, 65 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya davet edildi. Okuma- yazma bilmeyen ve sorulara cevap vermeye engel nöropsikiyatrik hastalık olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar hazırlanmış olan anket formu ile değerlendirildi. Anket formatında sosyodemografik özellikleri ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA) kaydedildi. GYA'lar, Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktivite(EGYA) ölçeği kullanılarak yapıldı[8, 9]. EGYA, 8 sorudan oluşmaktadır. Bunlar; telefon kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, çamaşır yıkama, ulaşım aracına binebilme, ilaçları kullanabilme ve para idaresidir. Mevcut ölçek değerlendirirken farklı skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda, elde edilen skor 0-17 arasında değişmektedir. Alınan skor arttıkça fiziksel bağımlılık azalmaktadır. Hastanın klinik özellikleri klinisyen tarafından kaydedildi.

Hasta grubunun bazal özellikleri kategorik değişkenler için oranlar kullanılarak tanımlandı. Sürekli değişkenlerin farkları student-T test, non-paremetrik değişkenlerin farkları Mann- Whitney kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslanması ki-kare ya da fischer test kullanılarak yapıldı. Yaş faktörünü değerlendirmek amacıyla hastalar 75 yaş sınırına göre 2 grupta incelendi. Aylık

toplam gelir parametresi, sosyoekonomik seviyesi belirlemek amacıyla 2000tl sınırı belirlenerek gelir az ve fazla olarak gruplandı. Eğitim seviyesinin etkisini değerlendirmek amacıyla ilköğretim ve üstü eğitim almış hastalar ve diğerleri şeklinde popülasyon gruplandı. Primer tanılardan %10 ve üzeri olanlar değerlendirilirken %10'un altında saptananlar "diğer" parametresi altında toplanarak analize dahil edildi. Hastaların hastalık durumunun etkisini değerlendirmek amacıyla gruplandırıldı. Çalışma grubunda EGYA skoru medyan 13 (0-17) olarak bulundu ve analiz amacıyla EGYA skorları 13 eşik değeri olarak alınarak düşük ve yüksek şeklinde gruplandırıldı. Tek değişkenli analizde $p > 0.20$ olan parametreler çok değişkenli analizde test edildi. Çocuk olması, 75 yaş üzeri olmak ve düşük eğitim seviyesi çok değişkenli analizde incelendi. Bu parametreler lojistik regresyon analizi ile test edildi. Tüm analiz SPSS 17.0 (BM Corp, NY) ile yapıldı ve p değeri 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, 65 yaş ve üzeri 129 hasta değerlendirildi. (Tablo-1). Hastaların medyan yaş 70(65-87)'tı ve %80.6'sı evliydi. %74.4'ü emekli olan hastaların %59.7'sinde en az bir komorbid hastalık vardı. Hastaların çoğunluğu şehir merkezinde yaşarken (%78.3), %80.6'sı apartmanda ikamet etmektedir. Gastrointestinal kanserler en sık primer hastalıktı (58, %44.9) ve hastaların %52.7'si remisyonda takipte hastaydı.

EGYA skorlarının değerlendirilmesinde; medyan skor 13.0(0-17) olarak bulundu. Çocuğu olanlarda, eğitim seviyesi düşük olanlarda EGYA skorları daha düşük saptandı (Tablo-2). Çok değişkenli analizde; eğitim seviyesi düşük olması, düşük EGYA skorları ile ilişkili bulundu. (OR: 5.4(%95 GA 1.1-26.2), $p = 0.035$) (Tablo-3).

Tablo-1. Hasta özellikleri

Özellikler	n, %
Yaş, medyan(aralık)	70 (64-87)
>75 yaş	28(21.7)
Kadın	45(34.9)
Medeni durum	
Evli	104(80.6)
Bekar/Dul	25(19.4)
Çocuk var	122(94.2)
İkamet	
Şehir merkezi	101(78.3)
Diğer	28(21.7)
Ev	
Müstakil	25(19.4)
Apartman	104(80.6)
Aylık toplam gelir	
1000tl'den az	3(2.3)
1000-2000tl	68(52.7)
2000-4000tl	52(40.3)
4000tl'den fazla	6(4.7)
Eğitim durumu	
Okur yazar değil/ Okuryazar	23(17.8)
İş	
Emekli	96(74.4)
Çalışıyor	2(1.6)
Çalışmıyor	31(24.0)
Komorbid hastalık var	70(59.7)
Ev halkı sayısı >2	62(48.1)
Tanı	
Gastrointestinal kanser	58(44.9)
Baş/boyun- akciğer kanseri	31(24.0)
Meme kanseri	13(10.0)
Ürogenital kanser	13(10.0)
Diğer	14(10.8)
Hastalık durumu	
Remisyonda/takip	68(52.7)
Adjuvant tedavi	29(22.5)
Palyatif kemo/radyoterapi	30(23.7)
Destek tedavi	2(1.6)

Tablo-2: Günlük yaşam aktivitelerine etki eden faktörler EGYA: Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri

Faktörler	Lawton Brody EGYA Skor Medyan(aralık)	P	EGYA skoru düşük olanlar (n,%)	p
Yaş				
>75	11.5(3-16)		16(57.1)	
<75	13(2-17)	0.050	48(48.0)	0.26
Cinsiyet				
Erkek	12(4-17)		43(51.8)	
Kadın	13(2-17)	0.97	21(46.7)	0.71
Medeni durum				
Evli	12(2-17)		54(52.4)	
Bekar/Dul	13(6-17)	0.24	10(40.0)	0.37
Çocuk				
Var	12(2-17)		62(51.2)	
Yok	15(10-17)	0.035	2(28.6)	0.04
İkamet				
Şehir merkezi	13(2-17)		46(46.0)	
Diğer	11(6-17)	0.067	18(64.3)	0.06

Ev				7
Müstakil	13(4-17)		12(48.0)	
Apartman	12(2-17)	0.06	52(50.5)	0.50
Aylık toplam gelir				
<2000tl	11(2-17)		39(54.9)	
≥2000tl	13(3-17)	0.19	25(43.9)	0.21
Eğitim durumu				
Okuryazar	7(3-16)		10(83.3)	
değil	13(2-17)	<0.001	54(46.6)	0.01
İlkokul ve üstü				5
İş				
Emekli	13(4-17)		45(47.4)	
diğer	11(2-17)	0.17	19(57.6)	0.21
Komorbid hastalık	13(2-17)		36(47.4)	
Var	12(4-17)	0.83	28(53.8)	0.29
Yok				
Tanı				
Baş-	12(7-17)		17(54.8)	
boyun/Akciğer	13(6-17)		26(45.6)	
kanseri	13(10-17)		4(30.8)	
	13(3-17)		6(46.2)	
Gastrointestinal	10(2-16)	0.25	11(78.6)	0.22
kanser				
Meme kanseri				
Ürogenital				
kanser				
Diğer				
Hastalık durumu				
Remisyonunda/takip	13(4-17)		31(46.3)	
Adjuvant	12(3-17)		16(55.2)	
tedavi	12(2-17)		16(53.3)	
Palyatif	12.5(10-15)	0.78	1(50.0)	0.84
kemo/radyoterapi				
Destek tedavi				

Tablo-3: Düşük EGYA skoruna etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi EGYA: Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri

Faktörler	Düşük EGYA skoru (EGYA açısından Bağımlı)	p
	OR(95%CI)	
Düşük eğitim seviyesi	5.4(1.1-26.2)	0.035
Şehir merkezi dışında yaşamak	2.0(0.8-4.8)	0.12
Çocuk var	1.3 (0.4-3.5)	0.45

TARTIŞMA

Geriatrik hastalarda altta yatan komorbiditenin getirdiği günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve fonksiyonel kapasitede azalma kaçınılmazdır. Kanser hastasında da, gerek primer hastalık gerekse uygulanan tedavinin komplikasyonları nedeniyle GYA

kısıtlanmaktadır. Geriatrik kanser hastalarında yapılan çalışmalar çok heterojendir ve çalışmalarda farklı ölçekler kullanılması nedeniyle fonksiyonel kısıtlılık prevalansı değişkenlik göstermektedir. Literatürde yatan hastalarda %14-53, ayaktan hastalarda %0-86 arasında bildirilmiştir[10]. Fonksiyonel kısıtlanma, sıklıkla kişisel hijyenle ilişkili olmakta ve banyo yapmada güçlük şeklinde ortaya çıkmaktadır[11]. En az etkilenen GYA ise telefon kullanımı, mali hesap ve ilaç kullanımı olarak bildirilmiştir[10].

GYA etkileyen faktörlerin incelenmesinde; özellikle artan komorbidite ile GYA skorlarının arasında ters korelasyon olduğu ve komorbiditenin önemli bir olumsuz faktör olduğu bildirilmiştir[12]. Çalışmamızda; medyan yaş 70 olmasına rağmen komorbiditesi olmayan hastalar %41.3'lük kısmı oluşturmaktadır. Normal popülasyona kıyasla daha az komorbidite saptanması grubun yarısının palyatif veya adjuvant tedavi alan hastalardan oluşmasından kaynaklanan seçim yanlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada, komorbiditenin EGYA üzerine bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Guadagnoli ve ark. yaptığı çalışmada; erkelerde ve evde çocukları ile birlikte yaşayanlarda GYA daha fazla kısıtlı olduğu ve daha fazla bakım ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir[13]. Çalışmamızda da, çocuğu olanlarda fonksiyonel kısıtlılık daha fazla olarak bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Gerek literatürde gerekse çalışmamızda çocuk sahibi olanlardaki GYA skorlarının düşük kaydedilmesi birçok GYA'nın (yemek hazırlama, alışveriş ve temizlik) çocuklar tarafından yapılması nedeniyle ortaya çıkmış bir yanılma(bias) olabileceği düşünülmüştür. Chavan ve ark yaptıkları çalışmada; gelir düzeyi ile GYA skorları arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiştir[14]. Çalışmamızda aylık gelir düzeyi ile bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çok değişkenli analizde; eğitim düzeyi düşük olması düşük GYA skorları için risk faktörü olarak bulundu. Ran ve arkadaşları da

geriatrik hastalarda eğitim seviyesi ile GYA skorları ve hastalık ilişkili yaşam kalitesi skorları arasında pozitif bir ilişki rapor etmişlerdir[15]. Yine Pei ve arkadaşları tarafından fonksiyonel bağımsızlık ile eğitim seviyesi arasında bir ilişki kaydedilmiştir[16].

Çalışmamız anket çalışması olması nedeniyle subjektivite kaçınılmaz bir kısıtlılıktı. Hastaların çoğu aktif tedavi alan veya izlemde hastaydı. Palyatif bakım altında izlenen hasta sayısı azdı. Ayrıca çalışmada, sadece polikliniğe başvuran hastalar değerlendirildi. Yatan hastaların değerlendirilmesi de önemli bir veri sağlayabilirdi.

Sonuç olarak, günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi hastanın palyatif bakım veya rehabilitasyon ihtiyacının değerlendirilmesinde ve kognitif/fiziksel işlevselliğin incelenmesinde kolay ve hızlı bir değerlendirme aracıdır. Özellikle düşük eğitim seviyesine sahip geriatrik kanser hastalar GYA ölçeği ile değerlendirilip, risk altında olanlar çok yönlü geriatrik değerlendirme yöntemleri ile incelenmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:17-23.
2. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med.* 2002;346:905-12.
3. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55:241-52.
4. Yavuzer H ZM. Çok Yönlü Geriatrik Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 2016;1:17-23.
5. Scott WK, Macera CA, Cornman CB, Sharpe PA. Functional health status as a predictor of mortality in men and women over 65. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:291-6.
6. Aparicio T, Bouche O, Francois E et al. Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2018;97:16-24.
7. Chaibi P, Magne N, Breton S et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:302-7.
8. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
9. Sonmez OU, Arslan UY, Esbah O et al. Effects of comorbidities and functional living activities on survival in geriatric breast cancer patients. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18:204-10.
10. Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews.* 2017;61:94-106.
11. Girones R, Torregrosa D, Diaz-Beveridge R. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73:236-45.
12. Grov EK, Fossa SD, Dahl AA. Activity of daily living problems in older cancer survivors: a population-based controlled study. *Health Soc Care Community.* 2010;18:396-406.
13. Guadagnoli E, Mor V. Daily living needs of cancer outpatients. *J Community Health.* 1991;16:37-47.
14. Chavan PP KS, Yu X. Physical and Functional Limitations in US Older Cancer Survivors. *Journal of Palliative Care & Medicine.* 2017;7.
15. Ran L, Jiang X, Li B et al. Association among activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in elderly Yi ethnic minority. *BMC Geriatr.* 2017;17:74.
16. Pei L ZX, Wang Y, Chai QW, Wang JY, Sun CY, Zhang Q. Factors associated with activities of daily living among the disabled elders with stroke. *international journal of nursing sciences.* 2016;3:29-34.

Calvarial Langerhans cell histiocytosis: single center experience of 29 cases

Kafatası yerleşimli Langerhans hücreli histiyositoz: 29 olguluk tek merkez deneyimi

Şahin Hanalioğlu¹, İlkay Isıkay²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi:22.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.75046

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı kalvaryum yerleşimli Langerhans hücreli histiyositozların (LHH) epidemiyolojisi, klinik-radyolojik özellikleri, ayırıcı tanısı, histopatolojik karakteristikleri, tedavi stratejilerindeki kilit noktaları ve takip sonuçlarını 29 hastalık bir klinik seriden elde edilen deneyimler ışığında analiz etmek ve tartışmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 2001-2018 yılları arasında, kafatası yerleşimli soliter veya multiple LHH nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen tüm hastalar dahil edildi. Hasta epikrizleri, radyolojik görüntüleri, ameliyat notları, patoloji sonuçları ve takip verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, lezyonun yeri ve büyüklüğü, görüntüleme özellikleri, cerrahi rezeksiyonun derecesi, histopatolojik özellikler, adjuvan tedavi, nüks, reoperasyon ve takip sonuçlarını içeren veriler toplandı.

BULGULAR: Toplam 29 hasta (15 erkek, 14 kız) tespit edildi. Hastaların biri dışında tamamı (%97) çocukluk yaş grubundaydı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $8,4 \pm 7,7$ yıldır (ortanca yaş 8 yıl; aralık 1-38 yıl). Hastaların büyük çoğunluğu cilt altı şişlik / ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Toplam 5 hastada multipl kalvaryal ve/veya diğer organ tutulumları tespit edildi. En sık yerleşim yeri parietal kemik idi. Multiple lezyonları olan 3 hastada sadece biyopsi yapılırken diğer tüm hastalarda tek veya primer lezyonun total eksizyonu sağlandı. Multipl lezyonları ve ek organ tutulumları olan olgulara kemoterapi uygulandı. Hastaların çoğunda olguda remisyon sağlanırken, takipte 2 hastada rezidü progresyonu tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Benign ve nadir bir kafatası lezyonu olan LHH olgularında cerrahi total eksizyon tek başına en etkili ve başarılı tedavi yöntemidir. LHH şüphesi olan tüm hastalarda ayırıcı tanı iyi yapılmalı ve ekstrakalvarial lezyon bakımından tüm vücut taramalıdır. Cerrahi olarak total eksizyonun mümkün olmadığı multipl ve/veya kafa kaidesi yerleşimli olgular ile nüks izlenen olgularda kemoterapötik ajanlar kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: eozinofilik granüloma, langerhans hücreli histiyositoz, kafatası, kalvaryum, pediatrik

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, our aim was to analyse and discuss epidemiology, clinical and radiologic features, differential diagnosis, histopathologic characteristics, key elements of treatment strategies and follow-up results of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a 29-patient clinical series.

METHODS: All the patients who had been operated for multiple or solitary calvarial LCH between 2001-2018 in our clinic were included in our study. Patient discharge notes, radiologic workup, operation records, pathology reports and follow-up data were retrospectively evaluated. Age, sex, location and size of the lesion; radiologic features, extent of resection, histopathologic features; adjuvant treatment, recurrence, reoperation and follow-up data were collected.

RESULTS: In total 29 patients (15 male, 14 female) were evaluated. Except one, all patients (97%) were under 18 years of age. Patients' mean age at the time of diagnosis was 8.4 ± 7.7 years (median 8; range 1-38). Most of the patients admitted with subdermal/palpable mass. In 5 patients there were multiple calvarial and/or other organ involvement. The most common location was parietal bone. In 3 patients with multiple lesions, only biopsy was performed; other patients undergone total extirpation of the primary/solitary lesion. Patients with multiple lesions and other organ involvement had chemotherapy. Most of the patients had a remission whereas two patients developed progression of residue in the follow-up period.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Langerhans cell histiocytosis is a benign and rare calvarial lesion, in which total surgical excision is an effective and successful treatment. A thorough evaluation of a patient with suspected LCH is needed for differential diagnosis and in order to identify extracalvarial lesions. In cases where

total excision is not possible and for patients with multiple and/or skull base involvement chemotherapeutics may be used.

Keywords: Eosinophilic granuloma, Langerhans cell histiocytosis, skull, calvarium, pediatrics

GİRİŞ

Kemik iliği miyeloid-dentritik hücrelerin proliferasyonu ile ortaya çıkan Langerhans hücreli histiyositoz, etyolojisi, patogenezi ve prognostik göstericileri net olarak ortaya konamamış, histolojik özellikler açısından sıradışı özellikler sergileyen, osteolitik kemik lezyonuyla karakterizendir bir hastalık grubudur (1,2). Monoklonal davranışının neoplastik süreci desteklediği bu hastalığa immün sistemdeki bir bozukluğun sebep olduğu düşünülmektedir (3,4). Tek ve küçük bir monosistemik lezyondan yaygın veya multisistemik tutulumu kadar geniş spektrumlu klinik özellikler gösterebilir (3). Prognozun çoğu kez mükemmele yakın olduğu, buna rağmen nükslerin de görülebildiği bu hastalık grubunda pek çok yumuşak doku da (cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, kemik iliği, oral mukoza, akciğer, merkezi sinir sistemi) hedef doku olabilir ve tedavi planı, hastalığın bulunduğu organ ve lezyonların yaygınlığına göre değişir (5). LHH hastalığının kemik dokuya lokalize şekli olan eozinofilik granülom ise, Letterer-Siwe (fulminan form) ve Hand-Schüller-Christian (kronik rekürren form) hastalığını da içeren bu histiyositik bozukluğun en hafif ve fokal formudur (2,3,5). Lezyonlar histopatolojik olarak çok sayıda Langerhans hücresi barındıran destrüktif granülomların varlığı ile karakterizedir (2). Prezantasyon sıklıkla kalvarium tutulumunun olduğu tek bir fokal lezyon şeklinde olur (2, 6). Görülme sıklığı, çocuklarda yılda milyonda 5-6 olup (3) çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde insidansı erişkin bireylerden fazladır (2).

Toplam 29 hastayı kapsayan bu tek merkezli çalışma, 18 yıllık deneyimize dayanarak kafatası yerleşimli LHH hastalarının klinik-radyolojik davranışları, tedavi stratejileri ve nüksleri de içeren uzun dönem takip sonuçlarını incelemek ve tartışmak amacıyla planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2001 – 31 Aralık 2018 yılları arasında kapsayan 18 yıllık sürede Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak teyit edilmiş ve tedavisi cerrahi olarak yapılmış olan toplam 29 kalvarial LHH vakası dahil edildi. Tüm hastalardan ve yasal velilerinden uygulanacak girişimsel işlemler, her türlü tetkik ve tedavi ile hasta kimliklerinin gizli kalması koşulu ile medikal bilgilerinin akademik amaçla kullanılabileceğine dair bilgilendirilmiş onam alındı. Veriler retrospektif olarak hasta epikrizleri ve elektronik hasta kayıtları incelenerek elde edildi. Cerrahi işlemin uygulanmadığı olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler

İncelenen değişkenler; tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, radyolojik bulgular, lokalizasyon, cerrahi rezeksiyon miktarı, kranioplasti tekniği, histopatolojik özellikler, adjuvan tedavi ve nüks varlığıydı. Ameliyat öncesi elde edilen 2 yönlü kafa grafileri, 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ile litik lezyonlar radyolojik olarak tanımlandı, postoperatif görüntülemeler ile rezeksiyon miktarı teyit edildi. Langerhans hücreli histiyositoz histopatolojik tanısı; kemik iliğinde yoğun Langerhans histiyosit (LH), eozinofilik lökosit ve makrofaj infiltrasyonunun yanısıra immünohistokimyasal olarak LH'lerde S-100 ve CD1a pozitifliğinin gösterilmesi ile konuldu (7). Radyolojik ve histopatolojik bulgularışığındakı sifeye sefal hematoma, fibröz displazi ve kemik invazyonu gösteren malign karakterli tümörler gibi LHH dışı lezyonlar dışlandı. Ekstrakalvarial tutulum açısından kemik sintigrafisi ve/veya PET/BT yapıldı. Tümörler tarafına göre sağ, sol, orta hat, bilateral; yerleşim yerine göre frontal, temporal, parietal, oksipital ve orbital olarak lokalize edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM, New York, ABD) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik veriler ortalama±standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametrik veriler ve parametrik olmayan veriler ortanca (aralık) veya yüzde olarak sunuldu.

BULGULAR

Demografik, klinik ve cerrahi veriler

Demografik özellikler

Kliniğimizde 18 yıllık süre içinde ameliyat edilen 29 kalvaryal yerleşimli LHH olgusu (erkek n=15, %51.8) tespit edildi (Tablo 1). Olguların biri (38 yaş, erkek) hariç hepsi 18 yaş ve altındaydı. Başvuru anındaki hasta yaşı göz önüne alındığında yaş ortalaması 8.4 ± 7.7 yıldır (ortanca yaş 8 yıl; aralık 1-38 yıl). Olguların büyük çoğunluğu (%72.4) 10 yaş altındaydı. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Semptom, bulgu ve klinik özellikler

En sık şikayet ve bulgular saçlı deride şişlik ve ele gelenlikle ve baş ağrısı idi. Lezyon boyutlarında zaman içerisinde artış olguların yarıdan çoğunda bildirildi. Sfenoid kanat ve orbital tutulumu olan iki hasta ekzoftalmus ile başvurdu. Temporal kemik kökenli 2 olguda da otojenik yakınmalar (ağrı, tıkanıklık hissi, işitme azlığı, tekrarlayan otit) mevcuttu. Oksipital LHH'si olan bir hasta posterior fossa epidural hematoma ile prezente oldu.

Radyolojik karakteristikler ve lezyon boyutları

Langerhans hücreli histiyositoz şüphesi ile kabul edilen tüm hastaların iki yönlü kafa grafisi, kranial BT ve kontrastlı beyin ve difüzyon beyin MRG'leri elde edildi. Her iki tabulayı da etkileyen litik karakterli lezyonlar olarak tanımlanan ve sklerotik sınıra sahip olmayan LHH lezyonlarının tüm radyolojik özellikleri ortaya konuldu. Lezyonların tümü yoğun kontrast tutulumu gösterirken (Resim 1)

yarısından fazlasında difüzyon kısıtlılığı dikkat çekti. T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensite mevcuttu. Hastaların bir kısmında lezyon altındaki durada kontrastlanma izlenirken beyin dokusuna invazyon hiçbir hastada görülmedi. Multiple kalvarial lezyonlara 5 hastada (%17.2) rastlandı. Tüm vücut taramalarında ise 2 (%6.9) hastada ekstraskeletal ve ekstraskeletal tutulum tespit edildi.

Cerrahi sonuçlar ve ek tedavi modaliteleri

Hastaların 26'sında (%89.7) tek veya primer lezyon total olarak eksize edilirken, 3 hastada lezyonun fonksiyonel ve anatomik olarak değerli alanlarla ilişkili olması nedeniyle (sfenoid kanat, temporal kaide, orbita duvarı) kalıcı morbid durumlara neden olmamak amacıyla radikal eksizyon yapılmadı. Lezyon boyutu 2-2.5 cm altında olan hastalara kranioplasti uygulanmazken (resim 2), daha büyük boyutlu lezyonlarda otograft, titanyum veya metil metakrilat ile kranioplasti uygulandı (resim 3). Multipl kemik veya ekstraskeletal tutulumu olan olgulara KT (çoğunlukla vinblastin) uygulandı. İnkomplet eksizyon yapılan 2 hastaya ise RT uygulandı.

Takip sonuçları

Ortanca 46 aylık takip süresi (5 ay – 13 yıl) sonunda hastaların büyük çoğunluğunda (%93) remisyona sağlandı. Yalnızca iki hastada nüks/progresyon izlendi ve bu hastalara ileri kemoterapi rejimleri uygulandı.

TARTIŞMA

Demografik özellikler ve klinik prezentasyon

Bu çalışmada, erkek/kadın oranı birbirine yakın bulundu. Literatüre bakıldığında erkeklerin daha çok etkilendiği bildirilse de Majumder ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı bu çalışmanın sonucuna benzer bulunmuştur (1-3, 7). Hasta yaşı ve önde gelen klinik prezentasyonlar ise literatürle benzerdir (1-3, 7).

Lokalizasyon

Bu çalışmada, LHH'nin en sık parietal ve frontal kemikleri tuttuğu gösterildi. Literatürde ise en sık tutulum frontal kemikte (%33 - 40) bildirilmiştir (1, 2). Parietal kemik tutulumu bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde %30 oranlarında bildirilmiş ve frontal kemik tutulumunu takiben ikinci en sık lokalizasyon olduğu belirtilmiştir (2). Diğer bir çalışmada ise parietal kemik tutulumu %16.7 oranında bildirilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada, frontal kemik tutulumunu oksipital ve orbital kemik tutulumları izlemiş, parietal kemik tutulumu dördüncü sırada verilmiştir (1). Temporal kemik tutulumunun bizim serimizde az sayıda olguda izlenmesi bu olguların takip ve tedavisinin kulak burun boğaz kliniklerince de yapılmasıyla ilişkili olabilir (8). Hastaların önemli bir kısmında tek kalvaryal lezyon olup multiple kalvaryal tutulum, ekstrakalvaryal ve ekstraskeletal tutulum bu seride nadirdi. Literatürde de hastaların çoğunluğunda soliter kalvariya lezyon bildirilmiş, diğer tutulumların nadir olduğu vurgulanmıştır (1, 3).

Hasta yönetimi ve tedavi seçenekleri

Unifokal kalvariya lezyon ile prezente olan hastalarımızın çoğu total cerrahi rezeksiyonla tedavi edildi. Lezyonun fonksiyonel ve anatomik olarak değerli alanlarla ilişkili olduğu iki hastada ise subtotal rezeksiyon ve bir hastada da biyopsi uygulandı. Multifokal kemik lezyonu olan veya multisistem tutulumu olan hastalarda ise adjuvan kemoterapi kullanıldı. Literatürde de yaklaşım benzer şekilde olup esas tedavinin cerrahi eksizyon olduğu kabul edilmektedir (1, 2). Kafatası unifokallezyonlarında cerrahi eksizyonun yanı sıra, gözlem, biyopsi, küretaj ve düşük doz radyasyona farklı tedavi modalitelerinde uygulanabilmektedir (1-3, 7, 9). Kafatasındaki tek lezyonların tedavisinde cerrahi total eksizyonun en temel ve etkili yöntemidir (1-3, 7). Biyopsinin açık cerrahi istemeyen uygun hastalarda, sistemik KT'nin ise multisistem veya multifokal tutulumu olan olgularda bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (7).

Ancak kafa tabanı veya orbital tutulum olan olgularda cerrahinin gücü ve radikal cerrahinin imkansızlığı da bilinmektedir. Bazı yazarlar cerrahi rezeksiyonun yeterli derecede gerçekleştirilemeyeceğini öngördükleri bu tür durumlarda KT'yi tercih etmektedir. Bizim merkezimizde de olası komplikasyonları ön görüp herhangi bir komplikasyona neden olmadan yapılabilecek en geniş rezeksiyon yapılması, ardından hastanın onkolojik tedaviler açısından değerlendirilmesi şeklinde bir yaklaşım uygulanmaktadır. Pediatrik hastalarda radyoterapi uzun dönem etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir.

Bunun yanı sıra LHH olgularında gözlem ile remisyona sağlandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin De Angulo et al . izledikleri 8 soliter kafatası lezyonunun 7'sinde cerrahiye ihtiyaç duymadıklarını belirtmiştir (10, 11). Zhang ve ark. ise 2017 de yayınladıkları çalışmada 51 aylık takip sonunda fokal kalvariya lezyonunda spontan remisyona tespit ettiklerini rapor etmiştir (1).

Yüksek risk olarak nitelendirilen kraniofasyal ve orbital tutulumu olan hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak sistemik KT (vinblastine ve prednisone kombinasyonu) önerilmektedir (7). Bu tedavi şeması Histiosit Derneği'nin 2009 yılına ait son kılavuzunda hastalığın tedavi planı olarak sunulmuştur (7, 9). Mevcut tedaviye rağmen beklenen cevabı göstermeyen lezyonun progrese olduğu veya nüksü geliştiği hastalarda metotreksat, kladribin, klofarabin, sitarabin ve 6-merkaptopurin gibi ajanları içeren alternatif kombinasyonlar tedavi şemasına eklenmektedir (7, 9). Hastaların hiçbirine RT uygun görülmemiştir. Bu tedavideki en temel hedef çocuk hastaların morbiditesi yüksek cerrahi girişimlerde ve radyasyona sekonder gelişebilecek zararlı etkilerinden korumaktır. Ancak uzun süreli KT'nin de morbidite üzerine potansiyel risk oluşturduğu ve olumsuz etkilere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Histiosit derneğinin standardizasyon çalışmalarına rağmen henüz net bir yönetim şeması bulunmamaktadır. Farklı şekilde prezante olabilen ve klinik seyri belirgin derecede çeşitlilik gösterebilen LHH'yi tüm yönleriyle tanımlayabilmek için tüm literatür tarafından kabul görecektir gözlem, cerrahi, RT

ve KT gibi farklı modalitelerin uygulanma prensiplerini net bir şekilde ortaya koyabilecek ve etkin bir algoritma oluşturacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Benign ve nadir bir kafatası lezyonu olan LHH olgularında soliter lezyon varlığında cerrahi total eksizyon en etkin ve başarılı yöntemdir. LHH şüphesi olan tüm hastalarda ayırıcı tanı iyi yapılmalı ve ekstraskeletal lezyon bakımından tüm vücut taramalıdır. Cerrahi

olarak total eksizyonun mümkün olmadığı ve/veya nükslerin geliştiği olgularda kemoterapotik ajanlar alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle nüks ve progresif durumlarda tedavi şeması ile ilgili literatürde ortak bir görüşün olmaması ve net bir algoritmanın ortaya konamaması büyük hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Tablo 1:Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve cerrahi özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	15 (51.7)
Kadın	14 (48.3)
Yaş (yıl)	
Ortalama	8.4±7.7
Ortanca (aralık)	8 (1- 38)
Semptom	
Saçlı deride şişlik/ele gelen kitle	24 (82.8)
Baş ağrısı	18 (62.1)
Ekzoftalmus	2 (6.9)
Otolojik yakınmalar	2 (6.9)
Lezyon lokalizasyonu	
Parietal	10 (34.5)
Frontal	8 (27.6)
Oksipital	5 (17.2)
Temporal	3 (10.3)
Orbital	3 (10.3)

Lezyon yükü

Soliter	24 (79.3)
Multipl	5 (20.7)

Lezyon boyutu (cm)

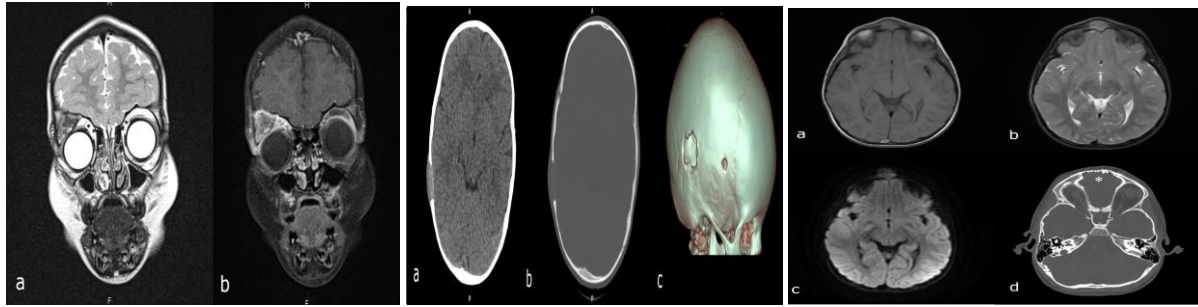
Ortalama	2.3±0.7
Ortanca (aralık)	2.1 (1.3-4.0)

Cerrahi

Total rezeksiyon	26 (89.7)
Subtotal rezeksiyon	2 (6.8)
Biyopsi	1 (3.4)

Kranioplasti

Yok	20 (69.0)
Otogreft	5 (17.2)
Titanyum/metil metakrilat	4 (13.8)



Resim 1: Sağ orbita üst dış duvarında kemik içerisinde, ancak kemik korteksi taşarak ekstrakonal mesafeye uzanmış T2A (a) hipointens, kontrastlı kesitlerde (b) heterojen kontrastlanan Langerhans hücreli histiositoz ile uyumlu lezyon görülmektedir.

Resim 2: Sağ parietal kemikte, parenkim penceresinde (a) beyin dokusuna kıyasla hiperdens özellik gösteren, kemik penceresinde (b) her iki kemik korteksi destrükte eden litik lezyon görülmektedir. Üç boyutlu tomografide (c) lezyonun düzensiz kontürü daha net seçilmektedir.

Resim 3: Orta hatta, glabellada, keskin konturlu yıkım oluşturmuş kitle lezyonu görülmektedir. Lezyon T1A kesitlerde (a) korteks ile izointens, T2A kesitlerde (b) heterojen hafif hiperintens özellik göstermektedir. Difüzyon görüntülemeye (c) parenkime göre hafif derecede düşük ADC değerleri izlenmektedir. Operasyon sonrası elde edilen kranial BT’de (d) titanyum rekonstrüksiyon materyaline (*) ait sinyal artefaktı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Zhang XH, Zhang J, Chen ZH, Sai K, Chen YS, Wang J, Ke C, Guo CC, Chen ZP, Mou YG. Langerhans cell histiocytosis of skull: a retrospective study of 18 cases. *Ann Palliat Med*. 2017;6(2):159-164.
- 2- Alexiou GA, Mpairamidis E, Sfakianos G, Prodromou N. Cranial unifocal Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):571-4.
- 3- Lee SK, Jung TY, Jung S, Han DK, Lee JK, Baek HJ. Solitary Langerhans cell histiocytosis of skull and spine in pediatric and adult patients. *Childs Nerv Syst*. 2014 Feb;30(2):271-5.
- 4- Leonidas JC, Guelfguat M, Valderrama E. Langerhans' cell histiocytosis. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1293-5.
- 5- Tombak Anıl, Tiftik E. Naci. Langerhans Hücreli Histiositozis. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 2013, 6.1: 74-79.
- 6- Martinez-Lage JF, Poza M, Cartagena J, Vicente JP, Biec F, de las Heras M. Solitary eosinophilic granuloma of the pediatric skull and spine. The role of surgery. *Childs Nerv Syst*. 1991 Dec;7(8):448-51.
- 7- Majumder A, Wick CC, Collins R, Booth TN, Isaacson B, Kutz JW. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Aug;99:135-140.
- 8- Modest MC, Garcia JJ, Arndt CS, Carlson ML. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: A review of 29 cases at a single center. *Laryngoscope*. 2016 Aug;126(8):1899-904.
- 9- Kumar PV, Mousavi A, Karimi M, Bedayat GR. Fine needle aspiration of Langerhans cell histiocytosis of the lymph nodes. A report of six cases. *Acta Cytol*. 2002 Jul-Aug;46(4):753-6.
- 10- Oliveira M, Steinbok P, Wu J, Heran N, Cochrane D. Spontaneous resolution of calvarial eosinophilic granuloma in children. *Pediatr Neurosurg*. 2003 May;38(5):247-52.
- 11- De Angulo G, Nair S, Lee V, Khatib Z, Ragheb J, Sandberg DI. Nonoperative management of solitary eosinophilic granulomas of the calvaria. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Jul;12(1):1-5.

The Importance of Early Diagnosis in Iatrogenic Colon Perforation After Colonoscopy

Kolonoskopi Sonrası İatrojenik Kolon Perforasyonunda Erken Tanının Önemi

Bülent Aksel¹, Mahmut Onur Kültüroğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Sağlık Bakanlığı Halil Şıvgın Çubuk Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.21447

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kolonoskopi, kolorektal hastalıkların tarama, tanı ve tedavisinde en önemli yöntemdir. Çalışmamızda iatrojenik kolon perforasyonunda erken müdahalenin önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2014-2018 yılları arasında hastanemizde yapılan 9,840 kolonoskopi işlemi retrospektif olarak taranmıştır.

BULGULAR: Yapılan 9,840 kolonoskopi sonrasında toplamda 5 hastada iatrojenik perforasyon olduğu görülmüştür. Dört hastada perforasyonun işlem esnasında farkedildiği ve hemen işlem sonrasında müdahale edilerek laparoskopik stapler ile onarım yapıldığı görülmüştür. Bir hastanın ise kolonoskopi sonrası birinci günde farkedildiği ve Hartman prosedürü uygulandığı görülmüştür.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kolonoskopi güvenli bir işlem olarak tanımlansa da nadiren komplikasyonlar görülmektedir. Kolonoskopi sonrasında görülen en morbid komplikasyon perforasyondur. Literatürde perforasyon oranı %0,005 ile %0,63 arasında gösterilmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde perforasyon oranı %0,051 olarak tespit edilmiştir. Perforasyonun erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesi hasta morbiditesi açısından çok önemlidir. Erken dönemde tanı konması durumunda endoskopik onarım, laparoskopik primer onarım gibi morbiditesi daha düşük onarımlar yapılabilmektedir. Tanının gecikmesi durumunda ise batının kontamine olması nedeniyle Hartman prosedürü gibi daha morbid müdahalelerin yapılması gerekmektedir. İatrojenik perforasyon sonrasında tedavi yöntemi seçimi; hasta özellikleri, perforasyonun lokalizasyonu, boyutu ve perforasyon sonrası geçen süreye göre vaka bazlı yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Kolonoskopi, Perforasyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Colonoscopy is the most important method in the screening, diagnosis and treatment of colorectal diseases. In our study, it was aimed to emphasize the importance of early intervention in iatrogenic colon perforation.

METHODS: 9,840 colonoscopy procedures performed in our hospital between 2014-2018 were retrospectively reviewed.

RESULTS: After 9,840 colonoscopy, total iatrogenic perforation was observed in 5 patients. In four patients, perforation was noticed during the procedure and immediately after the procedure was performed and repair was performed with laparoscopic stapler. One patient was noticed on the first day after colonoscopy and Hartman procedure was performed.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Although colonoscopy is defined as a safe procedure, complications are rarely seen. The most morbid complication after colonoscopy is perforation. The perforation rate in the literature is between 0.005% and 0.63%. In our study, perforation rate was determined as 0,051% in accordance with the literature. Early recognition and intervention of perforation is very important for patient morbidity. In case of early diagnosis, endoscopic repair and laparoscopic primary repair can be performed with lower morbidity. In case of delayed diagnosis, more morbid interventions such as Hartman procedure should be performed because of the contaminated abdomen. Selection of treatment method after iatrogenic perforation; patient characteristics should be based on the location of the perforation, size and time after perforation.

Keywords: Colorectal cancer, Colonoscopy, Perforation

GİRİŞ

Kolonoskopi, kolorektal hastalıkların tarama, tanı ve tedavisinde en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Kolonoskopinin tarama yöntemi olarak kullanılmasından sonra kolorektal kanserden ölüm oranı ciddi miktarda azalmıştır (1). Kolonoskopi güvenli bir işlem olarak tanımlansa da nadiren komplikasyonlar görülmektedir. Kolonoskopi sonrasında görülen en morbid komplikasyon perforasyondur. Kolonoskopinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte kolonoskopi sonrası görülen perforasyonlar ile ilgili çok sayıda yayın yapılmıştır. Bu çalışmalarda perforasyon oranı %0,005 ile %0,63 arasında geniş bir aralıkta verilmiştir (2-4). Perforasyon sonrası bağırsak içeriğinin periton boşluğuna sızıntısı, sepsise kadar gidebilir ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu nedenle perforasyonlar hızlıca kapatılmalıdır (5).

Bu çalışmada iatrojenik kolon perforasyonlarında erken tanının hasta morbiditesi ve mortalitesi açısından önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2014-2018 yılları arasında elektif şartlarda yapılan 9,840 kolonoskopi işlemi retrospektif olarak taranmıştır. Acil şartlarda yapılan kolonoskopiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistik yöntemler kullanılmıştır.

BULGULAR

2014-2018 yılları arasında elektif şartlarda yapılan 9,840 kolonoskopi işleminde, 7,024 hastada (%71) total kolonoskopi işlemi yapılabilmektedir. 2,816 hastada (%29) ise yetersiz temizlik, hasta intolerasyonu, geçişe izin vermeyen kitle gibi nedenlerle total kolonoskopi yapılamamıştır. Yapılan 9,840 kolonoskopi işlemi sonrasında toplamda 5 hastada (0,05%) iatrojenik perforasyon olduğu görülmüştür. 3'ü kadın olan 4 hastada perforasyonun işlem esnasında farkedildiği ve hemen işlem sonrasında çekilen abdominal

bilgisayarlı tomografide (BT) perforasyonun teyit edildiği görülmüştür. Yapılan tanısal laparoskopide sigmoid kolonda antimezenterik yüzde perforasyon alanının izlendiği ve laparoskopik olarak stapler yöntemi ile onarım yapıldığı görülmüştür. Hastalar postoperatif dönemde sıkıntısız taburcu edilmiştir. Bir erkek hastanın ise işlem sonrası 16. saatte karın ağrısı nedeniyle acil servise başvurduğu ve çekilen abdomen BT sonrasında iatrojenik perforasyon ön tanısı ile yapılan laparotomide sigmoid kolonda antimezenterik yüzde perforasyon alanı görülmüştür. Batının kirli olması nedeniyle Hartmann Prosedürü uygulanmıştır. Hasta postoperatif dönemde sıkıntısız taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Kolonoskopi, kolorektal kanser taraması ve çeşitli kolorektal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan standart yöntemdir. Komplikasyonlar, endoskopistin tecrübesi ile azalmakla birlikte, tüm diğer invaziv işlemler gibi kolonoskopide de olması kaçınılmazdır. Kolon perforasyonu, kolonoskopinin en ciddi komplikasyonlarından biridir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kolonoskopi sonrasında iatrojenik perforasyon oranı %0,016 ile %0,09 arasında verilmektedir (6). Serimizde kolonoskopi sonrasında iatrojenik perforasyon oranı literatür verileri ile benzer şekilde %0,051 olarak tespit edilmiştir. Literatürde Brynitz ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptığı çalışmada perforasyon oranı 1748 hastada %0,629 olarak verilmiştir (7). 2001 yılında Sieg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise perforasyon oranı 82,416 hastada %0,005 olarak gösterilmiştir (8). İki çalışma arasındaki fark, geçen sürede endoskopistlerin deneyim kazanması ve gelişen teknoloji ile açıklanabilir. Bu durumu destekler şekilde, 2013 yılında Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 12 yıllık bir sürede gerçekleştirilen 115,285 tanısal sigmoidoskopi/kolonoskopi işleminde 27 perforasyon (%0,023) gerçekleştirildiği bildirilmiştir (3).

İatrojenik perforasyon sonrasında %8,4'lere kadar çıkabilen mortalite oranları bildirilmiştir (7-9). Çalışmamızda hastanemizde iatrojenik perforasyona bağlı

mortalite olmadığı görülmüştür. Perforasyon gelişen 5 hastanın 4'ünde hemen işlem sırasında, bir tanesinde ise ilk 24 saat içinde perforasyonun tespit edilmiş olması ve hızlıca müdahale edilmesinin bunun en önemli nedeni olduğunu düşünüyoruz. Erken tanı ve müdahalenin bu konuda en önemli belirteç olduğu söylenebilir.

Kolonoskopi sonrasında perforasyon açısından en önemli semptom karın ağrısıdır. Bir hastamız işlem sırasında saptanamayan perforasyon nedeniyle karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvurmuştur. En yaygın perforasyon bölgesi sigmoid kolondur. Çalışmamızda 4 hastada sigmoid kolonda, 1 hastada ise inen kolonda perforasyon olduğu görülmüştür. Rektosigmoid veya sigmoid kolon-inen kolon bileşkesinde mobil sigmoid kolona bağlı keskin açılma görülmekte ve bu durum germe kuvveti oluşturarak özellikle antimezenterik yüzde perforasyona yol açmaktadır. Çalışmamızda görülen 5 perforasyonun da benzer mekanizma ile antimezenterik yüzde olduğu görülmüştür. Geçirilen pelvik enfeksiyonlar ve adezyonlar kolonoskopi esnasında perforasyon ihtimalini artırmaktadır (10). İşlem esnasında yapılan biyopsi ve polipektomi perforasyon riskini artırmaktadır. Çalışmamızda perforasyon saptanan 5 hastanın hiçbirinde perforasyon lokalizasyonundan biyopsi alınmadığı görülmüştür. Yaşlılık, kadın cinsiyet, pelvik adezyon, kolonik tıkanma, terapötik kolonoskopi ve endoskopistin deneyimi perforasyon için risk faktörlerinden bazılarıdır (11).

Cerrahi yaklaşım; perforasyondan sonra geçen süreye, peritoneal kontaminasyon derecesine, hemodinamik stabiliteye, perforasyonun boyutuna, eş zamanlı kolorektal lezyonların varlığına ve cerrahın tecrübesine göre seçilir (12). Primer onarım en basit cerrahi yöntemdir, minimal periton kontaminasyonu, küçük perforasyon boyutu ve rezeksiyon gerektiren kolonik lezyon yokluğu durumunda yapılabilir. Primer onarım

vakaların yaklaşık yarısında yapılabilirken erken dönemde kontrolü sağlamaktadır, morbiditeyi azaltmaktadır (13). Serimizde 4 hastada perforasyon işlem esnasında fark edilmiştir. Bu hastalarda laparoskopik primer onarım yapılmış ve ostomi açılmamıştır. Perforasyon sonrası kontaminasyona bağlı enflamatuar değişiklikler ve peritonit nedeniyle ostomi açılması gerekebileceği unutulmamalıdır. İşlemden 16 saat sonra karın ağrısı ve peritonit bulguları ile acil servise başvuran hastaya Hartmann Prosedürü uygulanmak zorunda kalmıştır. Peritoniti olmayan, belirgin kontaminasyonu olmayan, küçük perforasyonu olan seçilmiş hastalarda intravenöz sıvı, barsak istirahati ve intravenöz antibiyotiklerle konservatif tedavi yapılabilir (11).

Çalışmamızdaki 5 hastada olduğu gibi antimezenterik yüzde olan şafta bağlı perforasyonlar biyopsiye bağlı perforasyonlara göre daha büyük olmaktadır. Küçük boyutlu perforasyonlar veya müdahaleye bağlı gecikmiş perforasyonlar işlem esnasında fark edilmeyebilir. Çalışmamızda 1 hastada perforasyon işlem esnasında tespit edilememiş ve işlem sonrası birinci gününde tespit edilerek hartmann prosedürü uygulanmak zorunda kalmıştır. Perforasyonun erken tanısı hasta morbiditesi açısından çok önemlidir. Erken tanı alan küçük perforasyonlarda endoskopik klip uygulaması ile perforasyon alanı onarılabilir. Çalışmamızdaki 4 hastada olduğu gibi laparoskopik olarak primer onarım da mümkün olmaktadır (14).

Sonuç olarak kolonoskopi sonrası gelişen perforasyonlarda, perforasyonun erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesi hasta morbiditesi açısından çok önemlidir. İatrojenik perforasyon sonrasında tedavi yöntemi seçimi; hasta özellikleri, perforasyonun lokalizasyonu, boyutu ve perforasyon sonrası geçen süreye göre vaka bazlı yapılmalıdır.

Çıkar çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale: update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-602)
2. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc*. 2001;15:251-61.
3. Kim JS, Kim BW, Kim JJ et al. Endoscopic clip closure versus surgery for the treatment of iatrogenic colon perforations developed during diagnostic colonoscopy: a review of 115,285 patients. *Surg Endosc* 2013;27: 501-4.
4. Samalavicius NE, Kazanavicius D, Lunevicius R et al. Incidence, risk, management, and outcomes of iatrogenic full-thickness large bowel injury associated with 56,882 colonoscopies in 14 Lithuanian hospitals. *Surg Endosc* 2013;27:1628-35.
5. Teoh AY, Poon CM, Lee JF et al. Outcomes and predictors of mortality and stoma formation in surgical management of colonoscopic perforations: a multicenter review. *Arch Surg* 2009;144:9-13.
6. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:3 :2
7. Brynitz S, Kjaergard H, Struckmann J. Perforations from colonoscopy during diagnosis and treatment of polyps. *Ann Chir Gynaecol*. 1986;75:142-5.
8. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:620-7.
9. Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Maskelis R, Stratilaitovas E, Miliauskas P, Tikusis R, Samalavicius N. Outcomes of surgical Management of iatrogenic colonic perforation by colonoscopy and risk factors for worse outcome. *J BUON*. 2019 Mar-Apr;24(2):431-435.
10. Park JY, Choi PW, Jung SM, Kim NH. The Outcomes of Management for Colonoscopic Perforation: A 12-Year Experience at a Single Institute. *Ann Coloproctol*. 2016;32(5):175-183
11. Panteris V, Haringsma J, Kuipers EJ. Colonoscopy perforation rate, mechanisms and outcome: from diagnostic to therapeutic colonoscopy. *Endoscopy*. 2009;41:941-51.
12. Mai CM, Wen CC, Wen SH, et al. Iatrogenic colonic perforation by colonoscopy: a fatal complication for patients with a high anesthetic risk. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25:449-54.
13. Teoh AY, Poon CM, Lee JF , et al. Outcomes and predictors of mortality and stoma formation in surgical management of colonoscopic perforations: a multicenter review. *Arch Surg*. 2009;144:9-13
14. Lüning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB, Tan AC, Rosman C. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. *Surg Endosc*. 2007;21:994-7

Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, Forward-Planned Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy in Intact Breast Radiotherapy without Lymphatic Irradiation

Lenfatik Işınlamanın Yapılmadığı İntakt Meme Radyoterapisinde 3DCRT, forward-planned IMRT ve VMAT'nin Dosimetric Karşılaştırması

Zümrüt Ada Kaymak Çerkeşli¹, Fevziye İlknur Kayalı², Rahşan Habiboğlu²

¹Süleyman Demirel University, Radiation Oncology Department, Isparta, Turkey

²Ankara Numune Training And Education Hospital Radiation Oncology Clinic, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 19.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.06977

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada; meme kanseri vakalarının çoğunluğunu oluşturan, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme radyoterapisi için en uygun tekniğin araştırılması amaçlanmıştır. Yaygın kullanılan üç boyutlu konformal radyoterapi (3DKRT), uygun maliyetli kabul edilen statik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (sYART) ve yeni kullanıma giren Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (VMAT) dozimetrik olarak karşılaştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada sIMRT ile tedavi almış 16 sağ ve 19 sol meme kanseri tanılı hastanın bilgisayarlı tomografi(BT) simülasyon kesitleri kullanıldı. Tüm planlamalar Eclipse 10,0 sistemi ile yapıldı. Uygulanan doz total 50Gy/25fraksiyonda, konvansiyonel şema olarak belirlendi. Teknikler hedef volüm ve kritik organ (ipsilateral akciğer, kalp, kontrateral meme ve kontrateral akciğer) dozları açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Üç teknik de Hedef Sarımı(TC) başarıyla sağlamıştır. sYART, 3DKRT'e göre Planlanan Hedef Volüm (PTV) maksimum dozunu (Dmax) düşürmüştür. En iyi PTV doz homojenitesi VMAT ile sağlanmıştır. sYART tüm kritik organ dozlarında 3DKRT'ye göre düşüş sağlamaktadır ve bu düşüş ipsilateral akciğer ortalama dozu(Dmean), Dmax, 40Gy ve üstü doz alan volüm(V40); kontrateral meme Dmax ve V5 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VMAT diğer iki yöntemle göre ipsilateral akciğer Dmax, V20, V30, V40 ve sol meme kanseri hastalarında kalp Dmax ve V35'i düşürmüştür; fakat ipsilateral akciğer Dmean, V5, V10; kontrateral akciğer ve meme Dmean, Dmax, V5; sağ meme ca hastalarında kalp Dmax, Dmean, V5, V10; sol meme kanseri hastalarında kalp Dmean, V5, V10'u anlamlı yükseltmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İntakt meme radyoterapisi için 3DKRT yerine sYART daha iyi dozimetri sağlamaktadır, bu sebeple mümkün oldukça tercih edilmelidir. VMAT ile daha homojen doz dağılımları sağlanır. Ayrıca VMAT ile ipsilateral kritik organ yüksek dozları düşerken, ipsilateral ve kontrateral kritik organ düşük dozları anlamlı artış göstermektedir. Bu durumun sonuçları uzun takipli klinik çalışmalar ile incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, meme kanseri, 3 boyutlu konformal radyoterapi, forward-planned IMRT, VMAT

ABSTRACT

INTRODUCTION: The present study aimed to determine the most suitable technique for whole breast radiotherapy after breast conserving surgery in patients without lymph node involvement; those that constitute the majority of breast cancer cases. Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), that is widely used, forward planned intensity-modulated radiotherapy (forIMRT), that is accepted to be cost-effective, and volumetric modulated arc therapy (VMAT), that has become available recently, were dosimetrically compared.

METHODS: Computed tomography simulation cross-sections of 16 patients with right breast cancer and 19 patients with left breast cancer, who had been treated with forIMRT, were used in the study. All planning was done using Eclipse 10.0 treatment planning system. A conventional scheme consisting of a total dose of 50Gy

given in 25 fractions was used. The techniques were compared in terms of target volume and critical organ (ipsilateral lung, heart, contralateral breast and contralateral lung) doses.

RESULTS: We successfully achieved target coverage (TC) by all three techniques. Forward IMRT led to a higher decrease in planned target volume (PTV) maximum dose (Dmax), in comparison to 3DCRT. The best PTV dose homogeneity was achieved with VMAT. forIMRT resulted in higher reductions in all critical organ doses when compared to 3DCRT, and the decrease was significantly higher in the ipsilateral lung mean dose (Dmean) and Dmax and the volume of ipsilateral lung receiving ≥ 40 Gy (V40), and contralateral breast Dmax and V5. Compared to the other two methods, VMAT led to a greater decrease in Dmax, V20, V30 and V40 of the ipsilateral lung and Dmax and V35 of the heart in left breast cancer patients; but led to a significant increase in Dmean, V5 and V10 of the ipsilateral lung; Dmean, Dmax, and V5 of the contralateral lung and breast, and Dmax, Dmean, V5 and V10 of the heart in right breast cancer patients; and Dmean, V5, and V10 of the heart in left breast cancer patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: forIMRT provides a better dosimetry than 3DCRT for intact breast radiotherapy; therefore, it should be preferred, whenever possible. More homogeneous dose distributions are achieved with VMAT. Additionally, while ipsilateral critical organ high doses decrease by VMAT, ipsilateral and contralateral critical organ low doses show a significant increase. The outcomes of this condition should be studied in clinical studies with long-term follow-up.

Keywords: radiotherapy, breast cancer, 3 dimensional conformal radiotherapy, forward-planned IMRT, VMAT

INTRODUCTION

Lymph nodes are not involved in 61% of breast cancer patients at the time of diagnosis and 5 year survival rates of these patients is 98.5% according to the National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2003-2009 report (1). The standard approach in this "localized disease group" that constitutes the majority of breast cancer cases, is whole breast radiotherapy after breast conserving surgery. Long-term survival duration increase the importance of the quality of radiotherapy techniques applied to these patients.

Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) planning is commonly used with curative intent in breast cancer patients. Tangential fields to the breast/chest wall are used in 3DCRT planning. By the introduction of intensity-modulated radiotherapy (IMRT), a more homogeneous dose distribution in target volume and a decrease in critical organ doses were provided in RT planning of breast cancer patients (2-4). Forward planned IMRT (forIMRT) technique, applied by adding only a few additional fields to the tangential fields used in three-dimensional planning, provides a better homogeneity compared to 3DCRT and a similar homogeneity to inverse planned IMRT (5-7).

Cardiac mortality may be increased by breast cancer radiotherapy(RT), especially in left breast cancer patients who receive radiotherapy to regional lymphatics and internal mammary lymph nodes (8-10). Dosimetric studies comparing IMRT, helical tomotherapy and

volumetric modulated arc therapy (VMAT) in left breast cancer patients, who require nodal irradiation to decrease heart doses, have been performed. Both a more homogeneous dose distribution and a decrease in critical organ high doses can be provided with VMAT or helical tomotherapy. Furthermore, duration of treatment is shortened (3, 11). Scorsetti et al. (12) reported the preliminary results of patients treated with VMAT for breast radiotherapy in 2012.

In the present study; 3DCRT, which is commonly used in early stage breast cancer without lymphatic irradiation, forIMRT that is considered to be cost-effective and VMAT, which is newly introduced into practice were aimed to be dosimetrically compared in conventional fraction scheme in terms of target volume and critical organ doses.

MATERIALS and METHOD

In the study, CT simulation cross-sections of 35 patients who had been treated with forIMRT technique, using Varian Trilog Linear Accelerator in Ankara Numune Research and Education Hospital Radiation Oncology Clinic between October 2011 and September 2012, were used. 3DCRT and VMAT planning were performed on the delineated targets that were already exist for forIMRT planning. Eclipse 10.0 treatment planning system was used for all contouring and dosimetric calculations.

All patients, who had been admitted to our clinic within the time specified, who had no pathologic lymph node involvement and had undergone breast conserving surgery, were

included in the study. The patients were simulated in supine position by GE computed Tomography. A total dose of 50 Gy was delivered in 25 fractions for whole breast radiotherapy in all patients. Additionally, a boost dose of (electron or photon) 10 to 16Gy was delivered to the tumor bed of the patients. Breast Cancer Atlas for radiation therapy published by the Radiation Oncology Group (RTOG) was used in contouring. Ipsilateral lung, heart, contralateral lung, contralateral breast, esophagus and spinal cord (SC) were contoured as critical organs. As the estimated dose for SC and esophagus was close to 0Gy, they were not considered in the assessments.

Treatment planning

Two opposing tangential fields were created using 6 MV X-rays in 3DCRT planning. Multileaf collimators (MLC) were used to shield the heart or lung, where required. In necessary conditions, wedges were used for dose homogenization.

Tangential fields with the same energy level used in 3DCRT were used in forIMRT planning. After two open tangential fields had been created, additional fields (field-in-field) were formed until hot spots are maintained below 107% of the prescribed dose.

In VMAT, the gantry moves continuously around the patient in single or multiple arcs. Dose rate is variable and multileaf collimators are in continuous movement. During VMAT planning, VMAT planning strategies published by the Medical Physics Unit of the Oncology Institute of Southern Switzerland was taken into consideration, and two coplanar arcs were used (13).

Dosimetric comparison

All RT planning was done in the way that 95% of the Planned Target Volume (PTV) would receive $\geq 95\%$ of the prescribed dose ($D_{95} \geq 95\%$). In order to provide homogeneity in forIMRT and VMAT planning, hot spots were tried to be maintained below 107% of the prescribed dose. For 3DCRT, hot spots were maintained at maximum 110-115%.

Minimum (D_{min}), maximum ($D_{max} = D_{2\%}$: maximum dose received by at least 2% of the volume) and mean doses (D_{mean}) for PTV and target coverage (TC) were calculated for all three planning. TC was defined as the planned target volume receiving $\geq 95\%$ of the planned dose.

Homogeneity index (HI) was used to compare the homogeneity of the techniques. PTV volume receiving 95% to 105% of the dose was defined as HI.

Heart, ipsilateral lung, contralateral breast and contralateral lung were assessed as the critical organs. In the comparison of the three techniques; ipsilateral lung D_{max} , D_{mean} and percentage of the organ volume that receives $\geq 5Gy$ (V_5), V_{10} , V_{20} , V_{30} and V_{40} were assessed. Heart D_{max} , D_{mean} and V_5 , V_{10} and V_{35} were calculated. In the assessment of heart doses, the data of patients diagnosed with right and left breast cancer were compared separately. Doses received by contralateral lung and contralateral breast were evaluated by D_{max} , D_{mean} and V_5 . Parameters were obtained from dose volume histograms (DVH) of each patient and the mean/median values of each parameter were calculated for all patients. A patient was diagnosed to have bilateral breast cancer and a contralateral mastectomy was performed so contralateral breast doses were assessed over the results of 34 patients.

Repeated measures analysis of variance was used to find the difference between the mean/median values of the parameters with normal distribution; in case of non-normal distribution, significance of the difference was analyzed using the Friedman test. P value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

CT simulation cross-sections of a total of 35 breast cancer patients, 16 patients with right breast cancer, and 19 patients with left breast cancer were used in our study.

Comparison of Target Volume Doses

The mean PTV of 35 patients was $1039.3cm^3$ (349-1724).

In the comparison of 3DCRT, forIMRT and VMAT planning in terms of PTV D_{max} , it was found that mean D_{max} (54Gy) in 3DCRT was significantly higher than that in forIMRT (52.9Gy) and in VMAT (53.2Gy) ($p < 0.05$).

Each of the three planning techniques provided a successful TC and there was no difference between them (95.6% for 3DCRT 95.6% for forIMRT and 95.3% for VMAT). The mean homogeneity index was calculated as 76.4% for 3DCRT, 85.1% for forIMRT and 88.6% for VMAT. While VMAT provided the best homogeneity, forIMRT provided a better

homogeneity than 3DCRT. PTV dose distribution parameters of the patients can be viewed from Table 1. Figure 1 and Figure 2

demonstrate the axial view of dose distribution of two sample cases.

Table 1 Comparison of three planning techniques in terms of planned target volume parameters, target coverage and homogeneity index

Parameter	3DCRT	forIMRT	VMAT		p
Dmean (Gy)	50,7±0,7	50,5±0,6	50,7±0,4	No difference	0,12
Dmin(Gy)	35,7 (11,2-41,9)	35,1 (10,7-42,5)	37,4 (21,7-42,5)	No difference	0,28
Dmax (Gy)	54 (51,5-56,1)	52,9 (51,2-54,7)	53,2 (51,2-54,4)	3DCRT-forIMRT 3DCRT-VMAT forIMRT-VMAT	<0,05 <0,05 >0,05
TC (%)	95,6 (95-98,7)	95,6 (95-97,9)	95,3 (95-96,2)	No difference	0,102
HI (%)	76,4 (32,9-95,7)	85,1 (55-98)	88,6 (71,5-95,2)	3DCRT-forIMRT 3DCRT-VMAT forIMRT-VMAT	<0,05 <0,05 <0,05

Data are presented as mean±standard deviation or median (minimum-maximum), where appropriate.

Abbreviations: 3DCRT=Three-dimensional conformal radiotherapy; forIMRT= Forward planned intensity-modulated radiotherapy; VMAT= Volumetric modulated arc therapy; Dmean= Mean dose; Dmin=Minimum dose; Dmax=Maximum dose; TC=Target coverage; HI=Homogeneity index

Comparison of normal tissue doses

Comparison of critical organ parameters is given in Table 2 and 3.

The highest ipsilateral lung Dmean was achieved by VMAT (11.6Gy), followed by 3DCRT (9.4Gy) and forIMRT (9.2Gy) (p<0.001). It was observed that, in comparison to 3DCRT, forIMRT and VMAT provided a statistically significant decrease in ipsilateral lung Dmax. While V5 of ipsilateral lung was 74.5% by VMAT, it was 25.2% and 24.8% by

3DCRT and forIMRT, respectively. Ipsilateral lung V20 and V30 were statistically significantly lower by VMAT in comparison to 3DCRT and forIMRT (p<0.05). The decrease in dose achieved by VMAT became significant after V20 and the most significant decrease was observed at V40 value. Better V5, V10, V20, V30 and V40 results were obtained by forIMRT in comparison to 3DCRT, but statistical significance was determined only for V40.

Table 2. Comparison of three planning techniques in terms of parameters related to ipsilateral-contralateral lung and contralateral breast

Parameter	3DCRT	forIMRT	VMAT		p
Ipsilateral Lung					
Dmean(Gy)	9,4±2,6	9,2±2,39	11,6±1,9	3DCRT-forIMRT 3DCRT-VMAT forIMRT-VMAT	<0,05 =0,001 <0,001
Dmax(Gy)	51,8±1,5	50,8±1,1	49,9±2,3	3DCRT -forIMRT 3DCRT- VMAT forIMRT-VMAT	<0,001 <0,001 =0,09
V5(%)	25,2 (12-46)	24,8 (13,6-43)	74,5 (15,8-48,9)	3DCRT-forIMRT 3DCRT -VMAT forIMRT -VMAT	>0,05 <0,001 <0,001
V10(%)	20,5 (10-41,5)	20,4 (10,2-38,9)	40,9 (26,3-64,3)	3DCRT-forIMRT 3DCRT -VMAT forIMRT - VMAT	>0,05 <0,001 <0,001
V20(%)	17,5±5,5	17,3±5,1	16±4,1	3DCRT-forIMRT 3DCRT -VMAT forIMRT - VMAT	>0,05 <0,001 <0,001
V30(%)	15,2±4,8	15±4,5	7,2±3,2	3DCRT-forIMRT 3DCRT - VMAT forIMRT - VMAT	=0,302 <0,001 <0,001
V40(%)	13±4,5	12,5±4,2	1,8±1,7	3DCRT -forIMRT 3DCRT - VMAT	<0,05 <0,001

				forIMRT - VMAT	<0,001
Contralateral Lung					
Dmean(Gy)	0,4(0,3-0,7)	0,4(0,3-0,6)	3,7(1,2-6,7)	3DCRT-forIMRT	>0,05
				3DCRT-VMAT	<0,001
				forIMRT-VMAT	<0,001
Dmax(Gy)	2,6(1,3-6,2)	2,5(1,3-6)	16,2(7,5-27,3)	3DCRT-forIMRT	>0,05
				3DCRT-VMAT	<0,001
				forIMRT-VMAT	<0,001
V5(%)	0	0	22(1,1-70,3)	3DCRT-VMAT	<0,001
				forIMRT-VMAT	<0,001
Contralateral Breast					
Dmean(Gy)	0,7(0,2-3,3)	0,6(0,2-2,5)	5,2(2,2-51,3)	3DCRT-forIMRT	>0,05
				3DCRT-VMAT	<0,001
				forIMRT-VMAT	<0,001
Dmax(Gy)	19,3(11,3-55,3)	17,7 (1,3-50)	19,7 (10,1-41,2)	3DCRT - forIMRT	<0,05
				3DCRT -VMAT	<0,05
				forIMRT - VMAT	<0,05
V5(%)	0,7(0-13,1)	0,6(0-9,5)	23,4(7,8-44,6)	3DCRT - forIMRT	< 0,05
				3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT - VMAT	<0,001

Data are presented as mean±standard deviation or median (minimum-maximum), where appropriate. *Abbreviations:* 3DCRT=Three-dimensional conformal radiotherapy; forIMRT=Forward planned intensity-modulated radiotherapy; VMAT=Volumetric modulated arc therapy; Dmean=Mean dose; Dmin=Minimum dose; Dmax=Maximum dose

Table 3. Comparison of three planning techniques in terms of heart parameters in patients with right and left breast cancer

Parameter	3DCRT	ForIMRT	VMAT		p
Heart parameters of right breast cancer patients					
Dmean(Gy)	1,2±0,2	1,1±0,1	5,8±1,8	3DCRT- IMRT	= 0,216
				3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT -VMAT	<0,001
Dmax(Gy)	6,9 (2,6-21)	6,5 (2,6-21,7)	17,3 (9,4-25,3)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT - VMAT	<0,001
V5(%)	0,3(0-4)	0,1(0-1,3)	53,8(6-92)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT - VMAT	<0,001
				forIMRT – VMAT	<0,001
V10(%)	0	0	10,7(0-34,9)	3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT -VMAT	<0,001
Heart parameters of left breast cancer patients					
Dmean(Gy)	5,4 (2,9-11,8)	5,3 (2,9-10,2)	10,2 (4,9-23,8)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT- VMAT	<0,001
Dmax(Gy)	49,6 (47,5-51,9)	49,2 (47,6-52)	44 (18,1-54,8)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT - VMAT	<0,01
				forIMRT - VMAT	<0,05
V5(%)	15,7 (7-39,5)	14,4 (1,3-32,7)	75 (39,4-100)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT - VMAT	<0,001
				forIMRT - VMAT	<0,001
V10(%)	10,8 (3,7-29,4)	10,6 (3,7-26,5)	35,3(4,2-98,9)	3DCRT- IMRT	>0,05
				3DCRT -VMAT	<0,001
				forIMRT - VMAT	<0,001

V35(%)	5,4(1-14,1)	5,2(1-14,1)	2(0-14)	3DCRT - IMRT	>0,05
				3DCRT - VMAT	<0,001
				forIMRT - VMAT	<0,001

Data are presented as mean±standard deviation or median (minimum-maximum), where appropriate. *Abbreviations:* 3DCRT=Three-dimensional conformal radiotherapy; forIMRT=Forward planned intensity-modulated radiotherapy; VMAT=Volumetric modulated arc therapy; Dmean=Mean dose; Dmin=Minimum dose; Dmax=Maximum dose

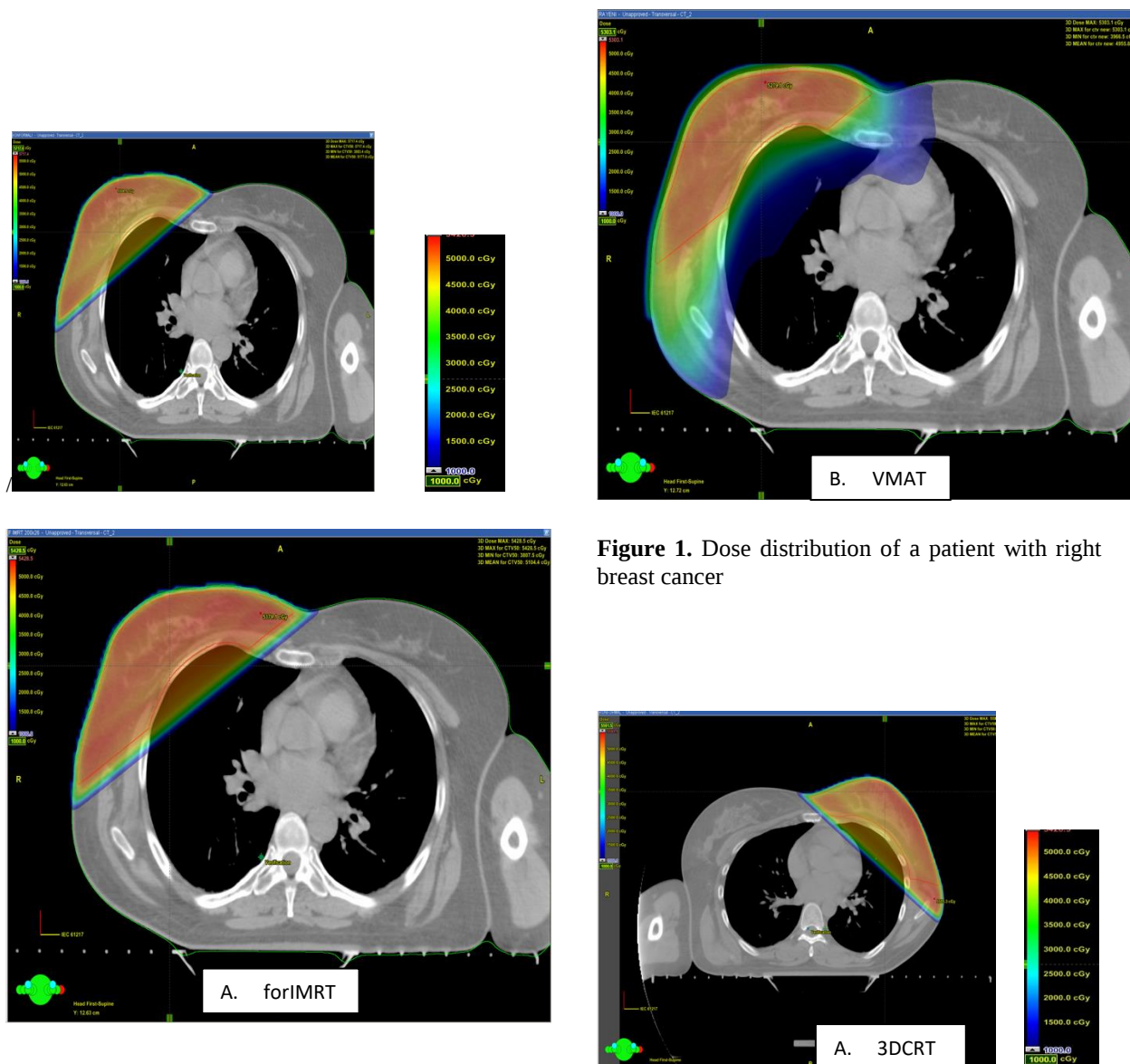


Figure 1. Dose distribution of a patient with right breast cancer

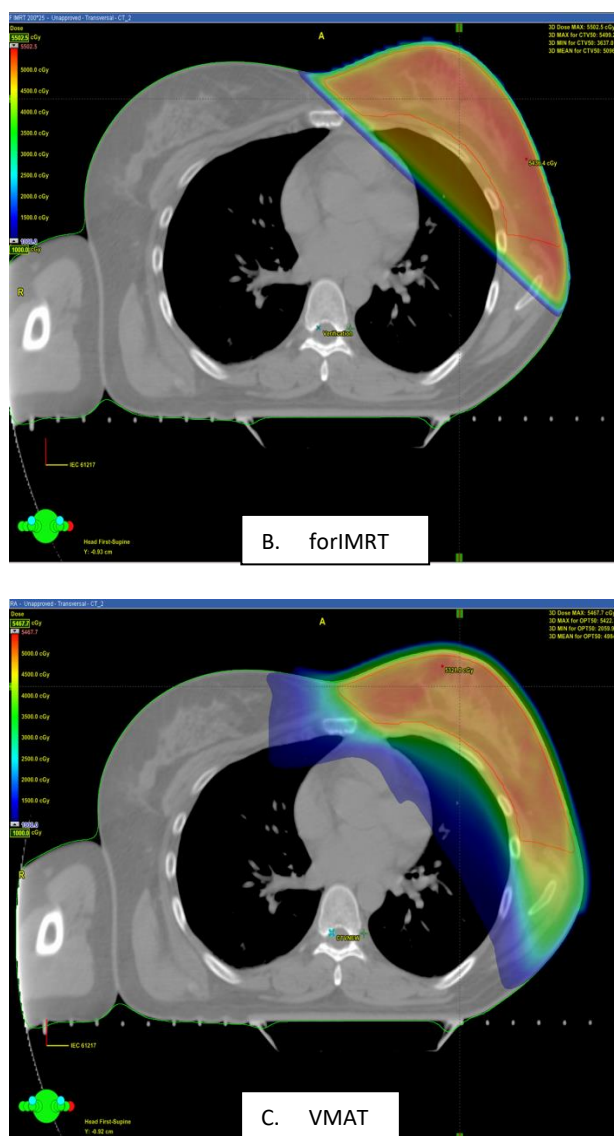


Figure2. Dose distribution of a patient with left breast cancer

Contralateral lung Dmean and Dmax were statistically significantly higher by VMAT compared to the other two methods. Similarly, while contralateral lung V5 was 0% for 3DCRT and forIMRT, the corresponding figure was calculated as 22% for VMAT.

Contralateral breast Dmean and Dmax values were higher by VMAT in comparison to the other two methods. While V5 was close to 0 for 3DCRT and forIMRT, it was 23.4% for VMAT. The lowest contralateral breast Dmax was achieved by forIMRT.

Heart parameters were separately calculated and compared in the patients with right and left breast cancer. In the planning of the 19 patients with left breast cancer, heart Dmean was found to be significantly higher for VMAT (10.2Gy) than that of the other two methods ($p < 0.001$). However, heart Dmax was the lowest with VMAT (49.6Gy for 3DCRT, 49.2Gy for forIMRT, 44Gy for VMAT). Heart V5 and V10 values were found to be statistically significantly higher by VMAT compared to the other two methods. However, heart V35 was significantly lower by VMAT in comparison to the other two methods (2% for VMAT, 5.4% for 3DCRT, and 5.2% for forIMRT).

In comparison of the dose parameters of 16 patients diagnosed to have right breast cancer, there was an increase in heart Dmean and Dmax doses by VMAT ($p < 0.001$). Heart V5 and V10 values were close to zero or zero for 3DCRT and forIMRT, whereas V5 value was 53.8% and V10 was 10.7% for VMAT. Although the forIMRT results concerning heart parameters of right and left breast cancer patients was better than that of 3DCRT, there was no significant difference between the methods.

Discussion

In this study, three current RT planning techniques in intact breast radiotherapy without regional lymph node irradiation were dosimetrically compared. Generally, the dosimetric studies have been concentrated on patients who receive nodal irradiation, and this present study is important as it is concentrated on localized disease group constituting the majority.

In the curative RT of intact breast, forIMRT has provided a superior alternative to 3DCRT, in which conventional wedge techniques are used (5, 14, 15). The study of Herrick et al. (14) published in 2008 compared 3DCRT and forIMRT planning of 43 patients with breast cancer, in terms of hot spots in target breast volume. As a result, it was demonstrated that, compared to 3DCRT, 100% isodose curve was widened, 105% isodose curve was narrowed and 110% isodose curve could be eliminated by forIMRT plans. In our study, PTV D_{max} was calculated as 54Gy for 3DCRT, 52.9Gy for forIMRT and forIMRT provided statistically significant decreases in maximum doses ($p < 0.001$). While the HI was 85.1% for forIMRT, it was 76.4% for 3DCRT, and

forIMRT provided a decrease in hot spots in PTV and an increase in dose homogeneity in comparison to 3DCRT. Besides, our study compared 3DCRT and forIMRT techniques in terms of normal tissue doses. Although lower doses were achieved for ipsilateral lung, heart, contralateral lung and contralateral breast by forIMRT, they were not statistically significantly superior to that of 3DCRT. Only, contralateral breast D_{max} dose was found to be statistically significantly lower by forIMRT.

In the study of McDonald et al. (2), 240 patients were evaluated about the long-term outcomes of forIMRT and conventional RT (cRT) in breast cancer RT, it was reported that grade 2 and 3 acute skin reactions were significantly decreased by forIMRT (39% vs. 52% $p=0.047$). There was no significant difference between the two methods in terms of ipsilateral breast tumor recurrence, general survival, secondary primary of contralateral breast cancer, distant metastasis and secondary malignancy according to prior RT. Radiation pneumonitis developed in 1% of patients treated with forIMRT, and 2% of patients treated with cRT. While edema of the ipsilateral arm and fat necrosis was not observed in any of the patients receiving forIMRT, the rate of patients developing edema of the ipsilateral arm and fat necrosis in the cRT group were 4% and 2%, respectively (2). According to these results, it can be said that forIMRT should be preferred in breast radiotherapy, where it is possible technically. Mihai et al. (6), in their study published in 2005 compared the results of 30 early stage breast cancer patients, who had undergone adjuvant whole breast RT after breast conserving surgery with forIMRT or inverse planned IMRT (invIMRT). Although a more homogeneous dose distribution was achieved by invIMRT, the difference between the two techniques was not statistically significant. It was stated that the 1.8% decrease in D_{110} by invIMRT, may not create a difference with regards to toxicity, therefore, from the clinical aspect, forward and inverse IMRT techniques may be considered to have equal effects.

The use of VMAT in breast RT is quite new. In the study of Popescu et al. (11) published in 2010; chest wall/breast, supraclavicular, axillar, internal mammary lymph node RT was re-planned with VMAT and wide tangential 3DCRT techniques (MWT) in 5 patients with a diagnosis of left breast cancer, who had been

previously treated with conventional IMRT (cIMRT: inverse-planned IMRT). The results of the three planning techniques were compared in terms of dosimetry and duration of treatment. Homogeneity index was calculated as 96% for VMAT, 94% for cIMRT and 84% for MWT. When heart, right and left lung, contralateral breast and healthy tissue doses were evaluated, VMAT dosimetry were observed to be better than cIMRT dosimetry. It was reported that VMAT provided a statistically significant decrease in intermediate-high and mean heart and ipsilateral lung doses ($p<0.05$). In our study, similarly, the best HI was achieved by VMAT. However, our study demonstrated that heart V5, V10 and Dmean values were higher by VMAT in comparison to forIMRT in patients with right or left breast cancer who did not receive nodal irradiation including internal mammary lymph nodes. Only a decrease in heart V35 value was provided by VMAT.

The effect of breast RT on cardiac mortality and morbidity is an issue that has been studied since 1970. Paszat et al. (9) in a study performed in 1999 in 3006 patients, found that the risk of fatal myocardial infarction after RT was increased by 1-2% in left breast cancer patients compared to that in right breast cancer patients. Gyenes et al. (8) in a study performed in 960 patients indicated that high cardiac dose-volume was associated with ischemic heart disease. However, in 2005 Darby et al. (16) stated that the increase in heart disease risk has disappeared by the advances in RT after 1980s. Furthermore, in 2002, Vallis et al. (10) did not determine an increase in cardiac mortality or morbidity after 10.2 years follow-up in 2128 patients with left breast cancer treated with breast conserving surgery. When these studies are considered together, it can be said that the potential risk of cardiac morbidity and mortality in breast cancer patients has been decreased over the years by the advances in RT techniques. As for our study, VMAT decreased D_{max} and V35 of heart, while increasing Dmean, V5 and V10 in patients diagnosed with left breast cancer in comparison to forIMRT and 3DCRT. However, VMAT led to a significant increase in heart doses of right breast cancer patients. As cardiac mortality is reported to be associated with high cardiac doses (8), it may be anticipated that VMAT would decrease the negative effects of RT on the heart.

VMAT has been in clinical practice in breast RT nowadays. Scorsetti et al. (12) in a study published in August 2012, applied RT planned with VMAT and simultaneous integrated boost (SIB) in 50 early-stage breast cancer patients and reported early toxicity results. In that study, the dose scheme was 40.5 Gy delivered to the whole breast PTV and 48Gy to the boost PTV delivered in 15 fractions within 3 weeks. According to the results of skin toxicity and cosmetic scoring at the end of a median 12 months follow-up, it has been asserted that hypofractionated SIB with VMAT can be used with acceptable acute side effects in early-stage breast cancer.

Marks et al. (17) demonstrated that a 10% increase in the volume of heart receiving 30Gy dose in breast cancer patients who were treated with cIMRT caused a transient perfusion defect in the heart. Pignol et al. (18), in a randomized study, found that improved PTV homogeneity is associated with a decrease in the rate of skin wet desquamation. On the basis of these studies, it may be thought that VMAT may decrease the risk of cardiac perfusion defect by decreasing maximum heart dose and also may decrease the risk of wet desquamation by improving PTV homogeneity in comparison to forIMRT and 3DCRT. Similarly skin reactions will be less with forIMRT in comparison to 3DCRT.

Yorke et al. (19) have reported that the risk of radiation pneumonitis was 20% in cases V10 $\geq$ 50% and V5 $>$ 60% of the lung. In our study, ipsilateral lung V10 was 40.9% and V5 was 74.5% by VMAT. In that case, the risk of radiation pneumonitis may be increased by VMAT.

Stovall et al. (20) found that doses $\geq$ 1Gy delivered to the contralateral breast during breast radiotherapy was associated with an increased risk of secondary primary breast cancer in females less than 40 years of age. No such relationship was found in women older than 40 years of age. In our study, contralateral breast Dmean was found to be 0.7Gy for 3DCRT, 0.6Gy for forIMRT and 5.2Gy for VMAT. Clinical use of VMAT in women less than 40 years of age may increase the risk of secondary primary breast cancer in the contralateral breast. Late toxicity and secondary malignancy effects of VMAT should be evaluated in clinical studies with long-term follow-up.

Conclusions

Forward IMRT technique, that has been proven to be dosimetrically superior in intact breast RT without regional lymph node irradiation, should be preferred in place of 3DCRT, where possible. VMAT is successful in providing PTV homogeneity and in decreasing ipsilateral lung doses, and heart high doses in left breast cancer patients. However, it increases the low doses that the critical organs receive. In early-stage breast cancer patients with long survival, although the probability of late toxicity is decreased, secondary malignancy risk may be increased by VMAT. Clinical studies about treatment results of VMAT with long-term follow-up are required.

Conflict of interest:None

REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute.
2. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PA. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1031-40.
3. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):241-6.
4. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009 Feb;53(1):92-9.
5. Herrick JS, Neill CJ, Rosser PF, et al. A comprehensive clinical 3-dimensional dosimetric analysis of forward planned IMRT and conventional wedge planned techniques for intact breast radiotherapy. *Med Dosim*. 2008 Spring;33(1): 62-70.
6. Mihai A, Rakovitch E, Sixel K, et al. Inverse vs. forward breast IMRT planning. *Med. Dosim*. 30: 149-54; 2005.
7. Cardinale RM, Steele J, Fein DA, et al. The minimal dosimetric benefit of breast IMRT as compared to using a small number of forward planned MLC segments does not justify the cost (abstract 2629). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3 Suppl):S553-S554.
8. Gyenes G., Rutqvist LE., Liedberg A., et al. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and post-operative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother. Oncol*. 1998;48:185-190.

9. Paszat LF., Mackillop WJ., Groome PA., et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: A population-based study in Ontario, Canada. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43:755-762.
10. Vallis KA., Pintilie M., Chong N., et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:1036-1042.
11. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, Wai ES, Otto K. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):287-95.
12. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol.* 2012 Aug 28;7(1):145.
13. Nicolini G, Fogliata A, Clivio A, et al. Planning strategies in volumetric modulated arc therapy for breast. *Med. Phys.* 38, 4025 (2011)
14. Ninet de la Torre, Carmen T Figueroa, Krystal Martinez, et al. A comparative study of surface dose and dose distribution for intact breast following irradiation with field-in-field technique vs. the use of conventional wedges. *Med. Dosim.* 29:109-14;2004
15. Kestin, L.L.; Sharpe, M.B.; Frazier, R.C.; et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: Initial clinical experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48:1559-68;2000.
16. Darby SC., McGale P., Taylor CW., et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6:557-565
17. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214–223.
18. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085–2092.
19. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–682.
20. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2008;72:1021–1030.

Diverting Ostomies and their Complications in Mechanical Colorectal Anastomosis for Rectum Cancer: Retrospective Study

Rektum Kanseriinde Mekanik Kolorektal Anastomozlarda Saptırıcı Ostomiler ve Komplikasyonları: Retrospektif Çalışma

Bahadır Öndeş¹, Niyazi Karaman², Bülent Aksel², Cihangir Özasan²

¹Ercis Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Van, Türkiye

²Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 30.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.26213

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Anastomoz kaçağı aşağı anterior rezeksiyon sonrası en ciddi komplikasyondur ve morbidite - mortalite oranlarını ve hastane kalış süresini uzatır. Bu çalışmada hastanemiz serisinde saptırıcı ostomilerin kolorektal anastomozlarda etkinlik ve güvenliğinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemizde 2005-2010 yılları arasında rektum adenokanseri tanısıyla elektif olarak opere edilerek ekstraperitoneal kolorektal veya koloanal anastomoz yapıp saptırıcı ostomi açılmış tüm hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 101 hasta alınmıştır. Hastaların 29'una (%28.7) neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) uygulanmıştı. Çalışma grubundaki hastaların 33'üne (%32.7) saptırıcı ostomi uygulanmıştı. Bu hastaların 31'ine (%93.9) ileostomi, ikisine ise kolostomi uygulanmıştı. NAKRT uygulanmış 29 hastanın 14'üne (%48.2) saptırıcı ostomi açıldığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.03$). BMI <25 olan hastalardan sadece ikisine saptırıcı ostomi açılırken; BMI ≥ 25 olanların 31'ine saptırıcı ostomi açılmıştı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Cerrahi alan enfeksiyonu 24 hastada (%23.8) saptanan en sık komplikasyondur. Stoma açılan 33 hastanın 23'ünde (%69.6) stoma ilişkili komplikasyonların geliştiği gözlemlendi. Saptırıcı ostomi açılan hastaların dördünde (%12.2) dehidratasyon bulguları nedeniyle ek tedaviler uygulandığı saptandı. Parastomal cilt enfeksiyonlarının ileostomi açılan 31 hastanın 14'ünde gözlemlendi (%45).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu hasta serisinde, NAKRT uygulanan ve BMI ≥ 25 olan hastalarda saptırıcı ostomi uygulama sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Primer cerrahi sonrası en sık komplikasyon olarak cerrahi alan enfeksiyonu 24 hastada (%23.8) saptanmıştır. Bu hasta serisinde en sık rastlanan stoma komplikasyonları sıklık sırasıyla; deri iritasyonları (%42.4), dehidratasyon (%12.1), stoma kanaması (%6.1), mükökütanöz ayrışma (%6.1) ve stoma revizyonu (%3) ihtiyacıdır. Saptırıcı ostomi uygulanan hastalarda bu komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, aşağı anterior rezeksiyon, saptırıcı ostomi, morbidite, mortalite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anastomotic leakage after low anterior resection is the most serious complication and increases the morbidity and mortality rates and prolongs length of stay. In this study, the effectiveness and safety of diverting ostomies in colorectal anastomosis was compared retrospectively.

METHODS: The charts of all patients with diverting ostomies operated with extraperitoneal colorectal or coloanal anastomosis electively due to rectal adenocarcinoma between 2005-2010 were examined retrospectively.

RESULTS: A total of 101 patients were included in the study. Twenty-nine (28.7%) patients were given neoadjuvant chemoradiotherapy (NAKRT). Diverting ostomy was applied to 33 of the patients (32.7%) in the study group. Diverting ileostomy was performed to 33 (93.9%) of these patients, colostomy in the remaining two. Diverting ostomy was applied to 14 of 29 patients (48.2%) treated with NAKRT ($p = 0.03$). While the diverting ostomy was applied in 31 patients with BMI ≥ 25 , it was used only in two patients with BMI <25 ($p = 0.0001$). Surgical site infection was the most frequent complication in 24 patients (23.8%). Stoma related complications were observed in 23 patients (69.6%). Additional treatments for dehydration were needed in 4 (12.2%) patients. Parastomal skin infections were observed in 14 of 31 patients (45%) with ileostomy.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this series of patients, the diverting ostomy applications were found to

be more frequent in patients with BMI ≥ 25 and treated with NAKRT. In this series of patients, the most common stoma complications were; skin irritations (42.4%), dehydration (12.1%), stoma bleeding (6.1%), mucocutaneous dehiscence (6.1%) and the need for stoma revision (3%). In terms of these complications care should be taken in patients undergoing diverting ostomy.

Keywords: Rectum carcinoma, low anterior resection, diverting ostomy, morbidity, mortality

GİRİŞ

Anastomoz kaçağı aşağı anterior rezeksiyon sonrası en ciddi komplikasyondur ve morbidite (reoperasyon, perkutan drenaj, septik komplikasyonlar, anastomoz stenozu) - mortalite oranlarını ve hastane kalış süresini uzatır (1). Kaçak sıklığı rezeksiyon düzeyi, işlem tipi ve cerrahi deneyime bağlı olarak %2 - %39 arasında bildirilmektedir (2).

Anastomoz kaçağı için risk faktörleri; erkek cinsiyet, anastomozun yüksekliği, preop RT ve ameliyat sırasındaki istenmeyen olaylar olarak sıralanabilir. Saptırıcı ostomiler sıklıkla geçici olarak, kaçakların etkilerini azaltmak ve kaçak ile ilişkili yeni girişim oranlarını azaltmak amacıyla uygulanırlar. Stomalar rahatsızlık, peristomal enflamasyon, dehidratasyon gibi birtakım morbiditeler oluştururlar. Kapatılması için ikinci ameliyat gerekir ve bunun da azımsanmayacak komplikasyonları mevcuttur.

Erken gelişen komplikasyonlar; barsağın karın içine kaçması, evisserasyon, iskemi ve stoma nekrozu, stoma retraksiyonu, kanama, parastomal enfeksiyon ve delinme, cerrahi alan enfeksiyonları, yüksek akışlı loop ileostomi, erken obstrüksiyon ve mukokutanöz ayrılmalıdır. Geç gelişen komplikasyonlar ise; stoma prolapsusu, parastomal fıtıklar, stoma stenozu, stoma fistülü, peristomal cilt problemleri, geç dönemde barsak tıkanması, metabolik komplikasyonlar, üriner ve safra taşı oluşumudur (3).

Stoma kapatılması %2-60 morbidite ve %0-5 mortaliteye yol açan bir girişimdir. Yara enfeksiyonu ve anastomoz kaçakları komplikasyonların başında gelir. Erken kapatılan vakalarda morbidite daha da yüksektir. Lokalize küçük anastomoz kaçakları konservatif tedavi ile yara enfeksiyonları drenaj ve lokal bakımla kontrol altına alınır (4). Gerekirse bir süre total parenteral beslenme uygulanır. Anastomoz kaçağının en sık nedeni kötü kanlanma ve anastomoz hattındaki gerginliktir. Stomanın erken kapatılması ile postoperatif komplikasyon oranı yükselir. Altubün hastalık bir seride %17.3 kapama ilişkili

morbidite bildirilmiştir (5). Hemen tüm serilerde stoma kapatılmasına bağlı erken (nekroz, kanama) ve geç (fistül, enfeksiyon, kesi fıtığı, stoma prolapsusu gelişimi) komplikasyonların ve stomaya bağlı reoperasyonun loop kolostomi grubunda daha fazla olduğu bildirilmektedir (6,7). Buna karşın yaşam kalitesi açısından değerlendirme yapıldığında lup kolostomi uygulanan hastalarda, lup ileostomi uygulananlara göre daha iyi yaşam kalitesi sonuçları bildirilmiştir.

Rektal kanser cerrahisi sırasında adhezyon bariyerleri kullanılarak saptırıcı ileostominin 4-6 hafta içerisinde kapatılmasının KT uygulanmasında gecikmelere neden olmaksızın mümkün olabileceği de bildirilmiştir (8). Stomaların kalıcı olarak kalma riski bazı çalışmalarda %19'lara kadar yüksek olarak bildirilmiştir.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışmada hastanemiz serisinde saptırıcı ostomilerin kolorektal anastomozlarda etkinlik ve güvenliğinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastanemizde 2005-2010 yılları arasında rektum adenokanseri tanısıyla elektif olarak opere edilerek ekstraperitoneal kolorektal veya koloanal anastomoz yapıp saptırıcı ostomi açılmış tüm hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma ile hastanemiz serisinde; saptırıcı ostomi seçiminde ileostomi ve kolostomi karşılaştırılması, anastomoz kaçak sıklığı, anastomoz kaçağı saptanan hastalarda erken postoperatif ikincil girişimler, ostomi morbiditeleri, kapatılabilme oranları, kapatılamama nedenleri, kapatılma süreleri, kapatılmaya ilişkin komplikasyonlar ve bunlara yönelik ikincil cerrahi girişim ihtiyacı ve hastane kalış süreleri bilgilerine ulaşılmıştır.

Devamlı değişkenler için Student's t testi kullanıldı. Veriler retrospektif olarak toplandı, sayısal veriler için unpaired t-test ya da Mann-Whitney U-test, Nominal veriler için Chi-square test ya da Fisher's exact test kullanıldı. Bu amaçla ticari olarak satın

alınabilen SPSS 16.0 statistical software programları kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 101 hasta alınmıştır. Hastaların 59'u erkek, 42'si kadındır. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortancası 61.1 ± 13.2 (14-88) olarak saptanmıştır. Tümörlerin anal girimden ortalama uzaklıkları 8.89 ± 2.8 cm (3-15 cm olarak) saptandı. Hastaların 29'una (%28.7) neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) uygulanmıştı. Çalışma grubundaki 79 hastaya (%78,2) aşağı anterior rezeksiyon uygulanırken; 22 hastaya daha aşağı anterior rezeksiyon uygulanmıştı. Çalışma grubundaki hastaların 33'üne (%32.7) saptırıcı ostomi uygulanmıştı. Bu hastaların 31'ine (%93,9) ileostomi, ikisine ise kolostomi uygulanmıştı. NAKRT grubundaki hastalarda ameliyata kadar ortalama 8.9 hafta (6-12 hafta) beklendiği saptandı. NAKRT uygulanmış 29 hastanın 14'üne (%48.2) saptırıcı ostomi açıldığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.03$). BMI <25 olan hastalardan sadece ikisine saptırıcı ostomi açılırken; BMI ≥ 25 olanların 31'ine saptırıcı ostomi açılmıştı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Saptırıcı ostomilerin ortalama 6 ± 3 ay (1-12) sonra kapatılabildiği saptandı. Cerrahi alan enfeksiyonu 24 hastada (%23.8) saptanan en sık komplikasyondur. Ostomi Komplikasyonları **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Saptırıcı ostomi açılmayan ve sonrasında anastomoz kaçağı saptanan 6 hastanın (%8,9) beşine tedavi amaçlı saptırıcı ostomi uygulandı. Bu hastaların 4'ü (%66) erkekti ve 5'i (%83.3) ise NAKRT uygulanmayan grupta idi. Saptırıcı ostomi açılan grupta kaçak tespit edilmemiştir. Hastalar ortalama 32 ay takip edildi. Hastaların 4'ünde (%12) saptırıcı ostomiler takip süresinde kapatılamamıştı. Bu hastaların üçünün (%75) kaybedilmiş olması nedeniyle ostomileri kapatılamamıştı. Stoma açılan 33 hastanın 23'ünde (%69.6) stoma ilişkili komplikasyonların geliştiği gözlemlendi. Saptırıcı ostomi açılan hastaların dördünde (%12.2) dehidratasyon bulguları nedeniyle ek tedaviler uygulandığı saptandı. İki hastada (%6) gelişen mükokütanöz ayrışma basit sütürasyon ile onarıldı. Parastomal cilt enfeksiyonlarının ileostomi açılan 31 hastanın 14'ünde gözlemlendi (%45). Stoma kenarından oluşan kanama iki hastada (%6) gözlemlendi ve kanayan vasküler

oluşum suture ile kontrol altına alınamadı. Stoma retraksiyonu nedeniyle bir hastaya (%3) ostomi bölgesinden cerrahi girişim ile stoma revizyonu uygulanması gerekti.

Tablo 1. Ostomi Komplikasyonları

KOMPLİKASYON	SAYI	YÜZDE
Deri İritasyonları	14	%42.4
Dehidratasyon	4	%12,1
Stoma Kanaması	2	%6.1
Mükokütanöz Ayrışma	2	%6.1
Stoma Revizyonu	1	%3

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri ve ameliyat karakteristikleri

Hasta Bilgisi	
Yaş	61.1 ± 13.2 (14-88)
Erkek	59 (58.4)
Kadın	42 (41.6)
BMI	25.8 ± 2.80 (21.1-34.4)
Ortalama Takip Süresi	32 ± 1.2 (1-72 ay)
Tümörün Anal Kanala Mesafesi	8.89 ± 2.8 cm (3-15 cm)
NAKRT Uygulanan	29 (%28.7)
LAR/ULAR	79 (%78.2)/ 22 (%21.8)
Ameliyat Süresi	177 ± 44.4 dk
İleostomi	31 (%93.9)
Kolostomi	2 (%6.1)
Orta Hat Kesi İle Kapatılma	7 (%21.2)
Ostomi Bölgesinden Kapatılma	22 (%78.8)

TARTIŞMA

Bu hasta serisinde tüm saptırıcı ostomiler elektif şartlarda açılmıştır. Literatürde, acil şartlarda stoma açılmasının komplikasyon riskini artırdığı belirtilmektedir (7,9). Del Pino ve ark. yaptığı çalışmada acil ameliyata alınan olgularda görülen komplikasyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmektedir (10).Yine

serimizde 31 hastaya ileostomi (%93.9) ve sadece 2 hastaya (%6.1) kolostomi açılmıştır. Bu nedenle gruplar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak literatürde geçici ileostomilerle geçici kolostomileri karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur (11-13). 1986 yılında Rutegard ve ark. çalışmalarında stoma ile ilgili komplikasyon oranının iki stoma grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ancak ileostomi ile ilgili komplikasyonların daha ciddi olduğunu belirtmişlerdir (11). Bizim serimizde yaklaşık %70 hastada stoma ilişkili komplikasyonlar geliştiği gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar arasında % 42 oranı ile cilt irritasyonları en sık olanıdır. Bunu %12 oranı ile dehidratasyon takip etmektedir. Köckerling ve ark. çalışmalarında 464 hastanın retrospektif değerlendirilmesi sonucunda ileostomi grubunda cerrahi tedavi gerektiren komplikasyonların daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (12). Gooszen ve ark. yaptıkları randomize çok merkezli bir çalışmada ileostomi grubunda komplikasyonların ve cilt irritasyonunun beklenenden daha sık olduğunu saptamışlardır. Kolostomi grubunda da prolapsus daha sık bulunmuştur (13).

İleostomili hastaların 2/3'ünde günlük gıda ve sıvı alımının dengelenmesinin gerektiği, ileostomi kapatılmasının kolostomi kapatılmasından daha sık ve daha ciddi komplikasyonlara yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca barsak hasarlanması ve stenoza riskinin olduğu da vurgulanmıştır. Bizim serimizde deri irritasyonları da komplikasyon olarak kabul edildiğinde, yaklaşık %70 hastada stoma ilişkili komplikasyonlar geliştiği gözlenmiştir. Stoma morbiditesinin %10-60 arasında değiştiği birçok kaynakta bildirilmektedir (14). Oranların bu denli farklı oluşu, bazı araştırmacıların peristomal deri irritasyonunu komplikasyon olarak kabul etmeyişinden ileri gelmektedir. Bazıları çok basit uygulamalarla ortadan kaldırılabilen bu komplikasyonların erken dönemde fark edilmeleri oldukça önemlidir (15). Duchesne ve ark. çalışmasında malignitenin stoma komplikasyonlarının üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (16). Literatürde bu konuda farklı fikirler bulunmaktadır. İleostomili ve kolostomili olgulardaki komplikasyon oranının literatürde geniş bir dağılımda olduğu görülmektedir (17). Bu oran %10 ile %70 arasında değişmektedir (15). Literatürde stoma türünün komplikasyonlar üzerine etkisi olduğunu

bildiren birçok çalışma mevcuttur (18-20). Stoma komplikasyonları ile ilgili çalışmaların çoğunda ileostomi olgularında komplikasyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (20). Az sayıda çalışmada da kolostomili olgularda daha sık komplikasyon görüldüğü bildirilmektedir (6). İleostomili olgularda komplikasyon oranının %40 ile %90 arasında, kolostomili olgularda ise %30 ile %70 arasında olduğunu belirten değişik çalışmalar vardır (20-21).

SONUÇLAR

Bu hasta serisinde, NAKRT uygulanan ve BMI ≥ 25 olan hastalarda saptırıcı ostomi uygulama sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Primer cerrahi sonrası en sık komplikasyon olarak cerrahi alan enfeksiyonu 24 hastada (%23.8) saptanmıştır. Bu hasta serisinde en sık rastlanan stoma komplikasyonları sıklık sırasıyla; deri irritasyonları (%42.4), dehidratasyon (%12.1), stoma kanaması (%6.1), mükokütanöz ayrışma (%6.1) ve stoma revizyonu (%3) ihtiyacıdır. Saptırıcı ostomi uygulanan hastalarda bu komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Rektum kanserinin cerrahi tedavisinde saptırıcı ileostomi uygulanması bazı morbiditeleri de beraberinde getirmektedir. Ancak bu morbidite, rektum düzeyinde bir anastomoz kaçağının yol açabileceği daha ciddi morbiditeyi dengelemektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. X. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding. Davis B(1), Rivadeneira DE. Surg Clin North Am. 2013 Feb;93:61-87. doi: 10.1016/j.suc.2012.09.014.
2. X1. Incidence and mortality of anastomotic dehiscence requiring reoperation after rectal carcinoma resection. Cong ZJ, Hu LH, Xing JJ, Bian ZQ, Fu CG, Yu ED, Li ZS, Zhong M. Int Surg. 2014 Mar-Apr; 99(2):112-9. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00059.
3. X2. Ostomy-Related Complications. Murken DR, Bleier JIS. Clin Colon Rectal Surg. 2019 May; 32(3):176-182. doi: 10.1055/s-0038-1676995.
4. Brown J.Y. The value of complete physiological rest of the large bowel in the treatment of certain ulcerative and obstructive lesions of this organ. Surg Gynecol Obstet 1913; 16:610-613.
5. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. International journal of colorectal disease. Jun; 2009 24(6):711-723.
6. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loopileostomy versus loop colostomy for

- defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg* 2001; 25:274-278.
7. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24:CD004647.
 8. Memon S, Heriot AG, Atkin CE, Lynch AC. Facilitated early ileostomy closure after rectal cancer surgery: a case-matched study. *Tech Coloproctol*. 2012 Aug;16(4):285-90.
 9. Stothert JC Jr, Brubacher L, Simonowitz DA. Complications of emergency stoma formation. *Arch Surg* 1982;117:307-309.
 10. Del Pino A, Cintron JR, Orsay CP, Pearl RK, Tan A, Abcarian H. Enterostomal complications: are emergently created enterostomas at greater risk? *Am Surg* 1997; 63:653-656.
 11. Rutegard J, Dahlgren S. Transvers colostomy or loop ileostomy as diverting stoma in colorectal surgery. *Acta Chir Scand* 1986;153:229-232.
 12. Köckerling F, Parth R, Meisner M, Hohenberger W. Ileostomie-Koecalfistel Kolostomie-Welches ist das geeignetste vorgeschaltete Stuhlableitungsverfahren unter Berücksichtigung von Angle, Funktion, Komplikationen und Rückverlagerung? *Zentralb Chir* 1997; 122:34-38.
 13. Gooszen AW, Geelgerken RH, Hermans J, Lagaay MB, Gooszen HG. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and colostomy. *Br J Surg* 1998; 85:76-79.
 14. Kodner IJ. Intestinal Stomas. In Zinner JM, Swartz SI, (Eds) *Maingot's Abdominal Operation*, 10 thEd, pp.427-460, Appleton-Lange Stanford, 1997
 15. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği*, 2. Baskı: 309-329, İstanbul, 2004.
 16. Duchesne JC, Wang YZ, Weintraub SL, Boyle M, Hunt JP; Stoma complications: a multivariate analysis. *Am Surg* 2002; 68:961-966.
 17. Flikier-Zelkowitz B, Codina-Cazador A, Farrés-Coll R, Olivet-Pujol F, MartínGrillo A, Pujadas-de Palol M. Morbidity and mortality associated with diverting ileostomy closures in rectal cancer surgery. *Cir Esp*. 2008 Jul;84(1):16-9.
 18. Daly JM, De Cosse JJ. Complications in surgery of the colon and rectum. *Surg Clin North Am* 1983; 63:1215-1231.
 19. Porter JA, Salvati PA, Rubin RJ, Eisenstat TE: Complications of Colostomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 32:299-303.
 20. Pearl RK, Prasad ML, Orsay CP, Abcarian H, Tan AB, Melz MT: Early local complications from intestinal stomas. *Arch Surg* 1985;120:1145-1147.
 21. Moscovitz DA, Kirschner JB: Ileostomy in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1994;141:727-729.

Comparison of infiltration analgesia and pectoral nerve block in the pain management after mastectomy for breast cancer

Meme kanseri nedeniyle, mastektomi sonrası ağrının kontrolünde infiltrasyon analjeziyle pektoral sinir bloğunun karşılaştırılması

Güldeniz Argun, İdil Kaya, Süheyla Ünver

Department Of Anesthesiology And Reanimation, Medical Science University, Dr. A Y Oncology Training And Research Hospital

Dergiye Ulaşma Tarihi 30.07.2019; Dergiye Kabul Tarihi: 05.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.26928

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmamızda onkolojik nedenli mastektomi sonrası ağrı tedavisi için uygulanmış infiltrasyon analjezi ve pektoral sinir bloğu yöntemlerini, ağrı skorları, total analjezik tüketimi ve post anestezi bakım ünitesinden taburculuk süresine etkisi yönünden birbirlerine üstünlüklerini karşılaştırmayı amaçladık. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Etik kurul izni ve hasta onamları alındıktan, meme kanseri nedeniyle mastektomi uygulanmış, 18-80 yaş arası 60 hasta çalışmaya alındı. Postoperatif analjezi amacıyla pektoral sinir bloğu uygulanmış hastalar Grup I, infiltrasyon analjezi uygulanmış hastalar ise Grup II olarak iki gruba ayrıldı. Bütün hastalara intraoperatif tenoxicam 20 mg uygulandı. Hastaların operasyon sonrası ağrıları Visual Analog Scala (VAS) ile 1, 6, 12 ve 24. saatlerde değerlendirildi. VAS değeri 3 üzeri olan hastalara tramadol 1mg/kg ve gerekirse morfin (0.5-1 mg) uygulandı. Postoperatif ilk 24 saatte tükettikleri toplam analjezik miktarları, post anestezi bakım ünitesinde kalış süreleri, bulantı-kusma ve diğer yan etki oranları kaydedildi, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Demografik özellikler iki grupta benzerdi. Postoperatif VAS ortalamaları pektoral sinir bloğu grubunda 1, 6, 12 ve 24. saatlerde infiltrasyon analjezi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Hastaların yirmi dört saatte tükettikleri total analjezik miktarı, bulantı-kusma, diğer yan etki oranları ve post anestezi bakım ünitesinde kalış süresi pektoral sinir bloğu grubunda anlamlı olarak düşüktü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda onkolojik meme cerrahisi sonrası ağrı yönetiminde, pektoral sinir bloğu yöntemi infiltrasyon analjezi yöntemine göre üstün bulundu. Sonuç olarak, meme kanseri nedenli mastektomi sonrası, pektoral sinir bloğunu etkili bir ağrı yönetimi ve post anestezi bakım ünitesinden erken taburculuk sağladığı için tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Onkolojik meme cerrahisi, postoperatif ağrı tedavisi, infiltrasyon analjezi, pektoral sinir bloğu, opioid tüketimi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to compare the superiority of infiltration analgesia and pectoral nerve block methods on pain scores, total opioid consumption and discharge time from post anesthesia care unit (PACU) of patients after oncologic mastectomy.

METHODS: After approval of the ethics committee and patient consent, sixty patients who underwent mastectomy for breast cancer between 18-80 years of age were included in the study. Patients were divided into two groups, who underwent pectoral nerve block for postoperative analgesia as Group I and infiltration analgesia as Group II. Intraoperative tenoxicam of 20 mg was applied to all patients. Postoperative pain was evaluated with Visual Analog Scala (VAS) at the 1st, 6th, 12th and 24th hours. Patients with a VAS of more than 3 were given tramadol 1 mg/kg and morphine (0.5-1 mg) if necessary. In the first 24 hours postoperatively, total analgesic consumption, discharge time from PACU, rates of nausea, vomiting and other side effects of patients were recorded and results were evaluated statistically.

RESULTS: Demographic characteristics were similar in two groups. Postoperative VAS scores were significantly lower in the pectoral nerve block group at the 1st, 6th, 12th and 24th hours compared to the infiltration analgesia group. The total analgesic consumption, nausea- vomiting rate, and discharge time from PACU were significantly lower in the pectoral nerve block group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study, pectoral nerve block method was found superior to infiltration analgesia method on postoperative pain management in oncologic breast surgery. In conclusion, we recommend the pectoral nerve block to supply effective pain management and early discharge time from PACU after mastectomy for breast cancer.

Keywords: Oncologic breast surgery, postoperative pain management, infiltration analgesia, pectoral nerve block, opioid consumption

INTRODUCTION

After surgical procedures and anesthesia, patients are required to recovery painlessly and early return to normal life. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, additives, paravertebral blocks, thoracic epidural anesthesia, peripheral nerve blocks are used for the treatment of postoperative pain in breast operations.

According to the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols, regional anaesthesia methods, especially peripheral nerve blocks, are gaining importance in the prevention of the pain and early recovery (1). The opioids used in the treatment of post-operative pain prevent early recovery of the patients and cause side effects such as nausea and vomiting. All this prolongs the patient's stay in intensive care and leads to an increase in cost (2). Infiltration analgesia is a method applied by surgeons to treat postoperative pain after breast operations. Pectoral nerve blocks are applied by anesthesiologists for postoperative analgesia and are easy to apply (3). The use of ultrasound (US) in peripheral nerve blocks for the last 10 years has led to the discovery of new blocks while increasing the success rate in blocks (4,5). In 2011, Rafael Blanco blocked the medial and lateral pectoral nerves of the brachial plexus between the pectoralis major and minor muscles, and introduced a new modality to analgesia methods after breast surgery (Pectoral Block I) (6). Pectoral Block II, which will be effective in axillary interventions, has been developed. Ultrasound-guided Pectoral Block I and II (PEC I and II) are alternative methods to thoracic epidural and paravertebral blocks for the prevention of pain after breast surgery (6,7). Application of PEC blocks is easier than paravertebral and thoracic epidural blocks since they do not cause sympathetic blockage and do not cause unwanted hemodynamic changes. While infiltration analgesia method can only cause a sensory block, PEC I and II blocks make both sensory and motor blocks (6).

In our study, we aimed to compare the effects of infiltration analgesia and pectoral nerve block methods on pain scores, total opioid consumption, side effects and discharge time

from the post anesthesia care unit (PACU) in patients after mastectomy for breast cancer.

MATERIAL - METHOD

In this prospective observational study was included ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status class II-III, 60 female patients between 18-80 years of age who underwent mastectomy for breast cancer. After the ethics committee approval (2018-06 /79) and written informed consent taken, patients were included in the study as of 15/06/2018. The study was ended when the desired number of patients was reached in both groups. Patients under the age of 18 years, patients with anticoagulants, coagulation disorder, neurological disorders, psychiatric disorders, local anesthetic hypersensitivity and pregnant women were not included in the study. All patients were given 1-2 mg of midazolam as premedication. Anesthesia induction was achieved with fentanyl 1-2 mcg / kg, propofol 1.5-2 mg / kg, atracurium 0.5 mg / kg. Desflurane, oxygen, air mixture and remifentanyl infusion were used for the maintenance of anesthesia. All patients were routinely treated with 20 mg of intraoperative tenoxicam. After mastectomy performed by the surgical team, 20 ml of 0.25% bupivacaine was infiltrated onto the pectoralis major muscle and the operation area without skin closure. The anesthesia team applied pectoral block 1 (PEC 1) and pectoral block 2 (PEC 2) with the help of high frequency linear ultrasound (Esaote, My Lab Five) probe after skin closure in patients without infiltration analgesia. Pectoral nerve block 1 (PEC 1) was performed at the second rib level between the fascias of the pectoralis major and minor muscles. Pectoral nerve block 2 (PEC 2) was applied at the 4th rib level between the fascias of the pectoralis minor and serratus muscles.

Blocks were performed with 0.25% bupivacaine with 10 milliliters per block by using 22 gauge 50 mm insulated needle (Stimuplex D.B. Braun Medical).

After extubation the patients were taken to the post anesthesia care unit. Postoperative pain was evaluated with VAS (Visual Analog Scale). The patients were asked to number the severity

of their pain from 1 to 10. The absence of pain was evaluated as VAS 0 and the most severe pain was evaluated as VAS 10. In the pain treatment, tramadol 1-2 mg/kg intravenous were administered to patients whose VAS score was greater than 3. If tramadol treatment was insufficient, morphine treatment (0.5-1 mg intravenously) was performed. Researchers performed the study with 60 patients. The thirty patients who underwent infiltration analgesia by the surgical team and 30 patients who were applied pectoral nerve block by the anesthetist were included in this study. The researchers did not interfere with these analgesia methods applied to patients. They chose the patients who have applied infiltration analgesia and PEC block. The study was terminated when both analgesia methods were applied to 30 patients. Patients' postoperative pain was evaluated with Visual Analog Scale (VAS) at 1st, 6th, 12th and 24th hours. The first analgesic requirement time was recorded. Total opioid amount of the patients consumed and the side effects (nausea, vomiting, pruritus, sedation, urinary retention) in the first 24 hours postoperatively and discharge time from post anesthesia care unit were determined. The difference between the group with infiltration analgesia and the group with pectoral nerve block was evaluated.

Statistical Analysis: To determine the number of patients to be included in our study, G Fa Power (G * Power Ver.3.0.10, Franz Faul, University Kiel, Germany, <http://www.psych.uni-kiel.de/~faul/gpower/>) program was used. A total of at least 50 patients with at least 25 patients in each group had to be included in the study, with a 90% test power and 95% safety limit. We planned to include 60 patients in each group with 30 patients. "Statistical package for the social science (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 16.0" has been used for statistical analyses. The Kolmogorov Smirnov test was used to determine if the groups were normal distribution. Demographic data and analgesic methods were compared between groups with Student's t test.

Chi-square test was performed for ASA, nausea and vomiting and other side effects (pruritus, sedation, urine retention). Mann Whitney-U Test were used to determine the difference between VAS values and the amount of analgesics consumed. A value of $p < 0.05$ was considered as significant difference.

RESULTS

Demographic characteristics were similar in two groups (Table 1). Postoperative VAS averages were significantly lower in the pectoral nerve block group at the 1st, 6th, 12th and 24th hours compared to the infiltration analgesia group (1.2, 2.6, 2.5, 2.3 / 5.5, 5.1, 3.2, 4.3, $p < 0.05$) (Table 1). The first analgesic requirement time was the 1st hour in the infiltration analgesia group, whereas in the pectoral nerve group only 2 patients required analgesic at the 8th and 10th hours. The amount of analgesic consumed in 24 hours (tramadol and morphine) was significantly lower in Group I (mean tramadol, 0.13/ 1.5 mg/kg, $p = 0.007$ and morphine, 0.0/ 0.005 mg/kg, $p = 0.01$). Postoperative nausea and vomiting rates were lower in Group I (3% / 10%, $p < 0.05$). The other side effects of opioids were not observed in two groups. Post anesthesia care unit stay was significantly lower in the pectoral nerve block group (Group I) (62/167 min, $p = 0.012$, Table 2).

Table -1: General characteristics of patients.

GROUPS	Group I (n=30)	Group II (n=30)	p
Ages (years)	50.1±11.3	51± 9.7	0.854
Weight (kg)	73.6± 9.5	72.1±9.8	0.607
Gender (male/ female)	0/30	0/30	0.500
ASA II/III	17/13	14/16	0.860
Anesthesia duration (minute)	124±8.5	120±9.6	0.640

Group I: pectoral nerve block, Group II: Infiltration analgesia, * : $p < 0.05$, statistically signification.

DISCUSSION

In our study, we found that PEC block application is superior to infiltration analgesia method for pain management in mastectomy. Infiltration analgesia, which is one of the methods to prevent pain after breast cancer surgery, is mostly applied by the surgical team. Easy to apply, is a method of providing effective analgesia in costs and side effects and in various surgical procedures. Local anesthetic toxicity, wound infection, migration of the catheter, bacterial contamination of the catheter, the escape of the given local anesthetic from the drains are undesirable effects of infiltration analgesia (8).

In their study, Marhofer et al. showed that displacement rates in various peripheral nerve catheters could be detected by ultrasound and that drug distribution could be confirmed (9). In the meta-analysis of randomized controlled trials performed by Tam et al., the effects of wound infiltration with ropivacaine and bupivacaine on postoperative pain control and drug consumption were investigated after radical mastectomy. The methods of wound infiltration were found to be effective independently of the local anesthetic type but were effective to prevent pain until the 2nd hour. There was no difference in postoperative analgesic consumption between two groups (10). In our study, the first analgesic requirement time in the group undergoing infiltration analgesia was the 1st hour after the VAS score was over 5. In the pectoral nerve block group, VAS scores were below 3 in the first 24 hours and total analgesic consumption was significantly lower in this group.

Table 2: VAS averages of the groups, the amount of opioid consumed in 24 hours, postoperative intensive care unit stay and rates of nausea and vomiting

	Group I (n=30)	Group II (n=30)	p
VAS average at 1 st hour	1.2±0.01	5.8±1.0	*p=0.02, p<0.05
VAS average at 6 th hour	2.6±0.2	5.1±0.8	*p=0.036, p<0.05
VAS average at 12 th hour	2.5±0.1	3.2±0.4	*p=0.04, p<0.05
VAS average at 24 th hour	2.3±0.1	4.3±0.67	*p=0.03, p<0.05
Amount of opioid consumed in 24 hours (tramadol/morphine) mg/kg	0.13±0.05 /0	1.5±0.1/0.005±0.008	*p=0.007, p<0.05, *p=0.01, p<0.05
Post anesthesia care unit stay (minute) median	62 (30-90)	167 (100-180)	*p=0.012, p<0.05
Rates of nausea and vomiting (n, %)	3, (10%)	18, (30%)	*p<0.05

Other side effects (pruritus, urine retention, sedation)	0, (0%)	0, (0%)	p>0.05
--	---------	---------	--------

Group I: pectoral nerve block, Group II: Infiltration anaesthesia, * :p<0.05, statistically signification.

Paravertebral block and infiltration analgesia were used for postoperative pain management in women who underwent mastectomy and axillary dissection. In a prospective randomized study, infiltration analgesia was performed on the pectoralis major muscle and placed in the axillary dissection site, followed by continuous infusion of local anesthetics from the combined catheters. Postoperative morphine consumption and satisfaction rates were similar in both groups. While VAS scores were lower in the paravertebral block group in the first 4-hour postoperative period, VAS scores were significantly lower in the patients who underwent infiltration analgesia at the 12th and 24th hours (11). In our study, infiltration analgesia and PEC block were applied as a single dose and no catheter was used. Postoperative VAS scores and morphine consumption were significantly lower in the pectoral nerve block group than the infiltration analgesia group.

PEC I and II blocks in breast cancer surgery, opioid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paravertebral blocks in a multi-centered meta-analysis showing that alternative, peripheral nerve catheterization method can be used for long-term pain treatment, but the catheter displacement, catheter-related neurological deficit, catheter infections can be encountered (12, 13). Morau et al. reported that in the postoperative pain control with peripheral nerve catheters, infusion pumps may be insufficient to provide the required volume due to technical difficulties (14). It is stated that these side effects are not encountered in single dose peripheral nerve block and the duration of block can be prolonged with additional drugs (15). In this study, the efficacy of the bupivacaine-based PEC block was over 12 hours, with the added drug being prolonged to 17 hours. In our study, PEC block with single dose bupivacaine was observed to be effective up to 24 hours and total

opioid consumption of the patients was significantly decreased in this group.

CONCLUSION

In our study, we found the pectoral nerve block method which is applied for the treatment of pain after oncologic breast operations is superior to infiltration analgesia method in terms of pain scores, total opioid consumption, their side effects and discharge time from post anesthesia care unit. In conclusion, we recommend the pectoral nerve block for effective pain management and discharge time after oncologic mastectomy.

Sources of support (grants, drugs, equipment, etc.): None

Conflict of interest statement: None

This paper represents honest academic work. No other papers have been submitted or published that might represent redundant publication.

REFERENCES

1. Chelly JE, Greger J, Al Samsam T Et al. Reduction of operating and recovery room times and overnight hospital stays with interscalene blocks as sole anesthetic technique for rotator cuff surgery. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67:613-9.
2. Büttner B, Mansur A, Hinz J, et al. Combination of general anesthesia and peripheral nerve block with low dose ropivacaine reduces postoperative pain for several days after outpatient arthroscopy: A randomized controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*.2017. Feb;96(6): e6046.
3. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Rev Ultrasound description of Pec II (modified Pec I): a novel approach to breast surgery. *Esp Anesthesiol Reanim*. 2012 Nov;59(9):470-5.
4. Gürkan Y, Kuş A, Aksu C, et al. Changing trends and regional anesthesia practices in Turkey. *Agri* 2014; 26: 131-7.
5. Chin KJ, McDonnell JG, Carvalho B, et al. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 133-83.
6. Blanco R. The 'peecs block': A novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia*. 2011; 66:847-8.
7. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pec II (modified Pec I): A novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59:470-5.
8. Scott N B. Wound infiltration for a surgery. *Anaesthesia*, 2010; 65 (1): 67-75.
9. Marhofer D, Marhofer P, Triffterer L, et al. Dislocation rates of perineural catheters: A volunteer study. *Br J Anaesth*. 2013; 111:800-6.
10. Tam KW, Chen SY, Huang TW, et al. Effect of wound infiltration with ropivacaine or bupivacaine analgesia in breast cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2015 Oct; 22:79-85.
11. Tatiana Sidiropoulou, Oreste Buonomo, Eleonora Fabbi, et al. A Prospective Comparison of Continuous Wound Infiltration with Ropivacaine Versus Single-Injection Paravertebral Block After Modified Radical Mastectomy. *Anesth Analg* 2008(3); Vol. 106, 997-1001.
12. Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, et al. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: A multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1416 patients. *Anesthesiology*. 2005; 103:1035-45.
13. Volk T, Engelhardt L, Spies C, et al. Incidence of infection from catheter procedures for regional: First results from the network of DGAI and BDA. *Anaesthesist*. 2009; 58:1107-12.
14. Morau D, Lopez S, Biboulet P, et al. Comparison of continuous 3-in-1 and fascia Iliaca compartment blocks for postoperative analgesia: Feasibility, catheter migration, distribution of sensory block, and analgesic efficacy. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:309-14.
15. Manzoor S, Taneja R, Sood, Puri A, et al. Comparative study to assess the quality of analgesia of bupivacaine and bupivacaine with dexmedetomidine in ultrasound-guided pectoral nerve block type I and II in breast surgeries. *Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology* 2018 Apr-Jun;34(2):227-231.

The role of *Nicotiana rustica* (Maras powder) in the etiology of bladder carcinoma

Mesane kanserinde *Nicotiana rustica* (Maraş otu) ‘nın etyolojideki rolü

Taha Numan Yıkılmaz¹, Serdar Toksoz²

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi

²Hatay Devlet Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:16.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi:05.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.98598

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sigara kullanımı mesane kanseri riskini 2-4 kat kadar artırmakla birlikte farklı tütün tipleri ile ilgili bu etki tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada halk arasında “Maraş otu” olarak bilinen *Nicotiana Rustica*’nın mesane kanseri üzerindeki etkisi araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde 2014-2019 yılları arasında mesane tümörü nedeniyle transüretal mesane tümörü (TUR-M) rezeksiyonu gerçekleştirdiğimiz 98 olgunun verileri retrospektif olarak incelenerek 41 olgu çalışma kriterlerine uygun bulundu. Olgular düzenli sigara kullanımı, Maraş otu kullanımı ve hiçbirini kullanmayan olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Elde edilen veriler ışığında gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya uygun bulunan 41 olgunun 29’u (%71) erkek iken 12 tanesi (%29) kadın idi. Olguların yaş ortalaması 63 yıl (51-79 yıl) şeklinde hesaplandı. Tüm olgular kullanılan tütüne göre gruplandırıldığında; grup 1 sadece sigara kullanan olgular, grup 2 sadece maraş otu kullanan olgular ve grup 3 ise hiçbir tütün mamülü kullanmayan olgulardan oluşmaktaydı. Olguların %51’inde sigara kullanım öyküsü mevcut iken; %15’inde maraş otu kullanımı bulunmaktaydı. Maraş otu kullanan 6 olgunun 5 tanesi günde 5 ten fazla ot kullanmakta iken bunların tümünde T1 tümör izlenmiş 5 ten az kullanımı olan tek olgu ise Ta patolojisine sahipti.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Maraş otu kullanımı ile mesane kanseri arasında ilişki sigara ile mesane kanseri arasındaki ilişkiye göre zayıf anlamlı kalmıştır. Ancak hiçbir tütün ürünü kullanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek izlendi.

Anahtar Kelimeler: Maraş otu, dumansız tütün, *Nicotiana Rustica*, mesane tümörü, sigara

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is accepted that smoking increases the risk of bladder cancer by 2-4 times however studies evaluating the relationship between the use of different tobacco types and bladder carcinoma are limited. In this study, the effect of *Nicotiana Rustica*, known as Maras powder, on bladder cancer was investigated.

METHODS: The data of 98 patients who underwent transurethral bladder tumor (TUR-M) resection due to bladder tumor in our clinic between 2014-2019 were evaluated retrospectively and 41 cases were found to be in accordance with the study criteria. Cases were divided into three groups: regular smoking, Maras powder and none. In the light of the data obtained, a comparison was made between the groups.

RESULTS: Of the patients diagnosed with bladder carcinoma, 71% were male and 29% were female. The mean age of the patients was 63 years (51-79 years). When all cases were grouped according to the tobacco used; group 1 consisted only of cases using cigarette, group 2 using only smokeless tobacco, and group 3 consisted of cases using no tobacco products; 51% of these patients smoked and 15% used Maras powder. It was seen that 5 of the 6 patients who used Maras powder used more than 5 herbs per day and all of these cases had T1 tumors; the only one case with Ta pathology which using less than 5 herbs.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The relationship between the use of Maras powder and bladder cancer remained poorly significant compared to the relationship between smoking and bladder cancer. However, it was found to be higher than non-tobacco_

Keywords: Maras powder, smokeless tobacco, *Nicotiana Rustica*, bladder carcinoma, smoking.

GİRİŞ

Mesane kanseri sıklık bakımından tüm kanserler arasında 9. sırada ve kansere bağlı ölümlerde ise 13. sırada yer almaktadır.

Kanserin insidansı 60-70’li yaşlarda artmaktadır. Bu artış özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde endüstriyel zararlı patojenlere maruziyetin fazlalığına bağlı olarak gözlenmektedir. İleri yaşta gözlenen mortalite

ve morbiditesi yüksek bir hastalık olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür (1). Mesane kanserinin etyolojisinde bir çok faktör yer alırken sigara kullanımı en önemli etmen olarak saptanmıştır. Sigara kullanımı mesane kanseri riskini 2-4 kat kadar artırmakla birlikte içme sıklığı, süresi ve miktarı gibi parametrelerle bu oran değişebilmektedir (2). Örneğin günlük 15 tane sigaradan fazla tüketimin kanser riskini 4.5 kat artırdığı belirlenmiştir. Sigaranın dumanındaki aromatik aminlerden 4-aminobifobil, nitrozaminler, 2- naftilamin ve akrolein DNA onarımını inhibe ederek etkili olan karsinojenlerdir. Kullanılan tütün tipi incelendiğinde siyah tütünün sarı tütüne göre daha fazla aromatik amin içermesine bağlı, kanser gelişim riskinin fazla olduğu bilinmektedir (3). Literatürde sigara içiciliği ve mesane kanseri gelişimi ilişkisini gösteren birçok çalışma varken halk arasında “Maraş otu” olarak bilinen bilimsel adıyla “*Nicotiana rustica/Nicotiana tabacum*” yani dumansız tütünün etkileri üzerine çalışma bulunmamaktadır. Bu ot dünya üzerinde pek çok bölgede farklı isimlerle kullanılmaktadır. Güneydoğu Asya ve Hindistan’da “*gutka*”, Bangladeş’te “*bidi*” ve Türkiye’de de “*Maraş otu*” adıyla bilinmektedir. Dünya üzerinde 70’ten fazla ülkede 300 milyon kişiden fazla kullanıcısı bulunması nedeniyle insan vücudu üzerine etkilerini araştırma gerekliliği ortaya çıkmıştır. Alt dudağın arkasına yerleştirme yöntemiyle kullanılmakta olup direkt mukozadan emilerek vücutta etkisini göstermektedir (4,5). Kişilere göre günlük kullanım sayısı değişmekle birlikte ortalama 10 gram kadar ot kağıda yerleştirilerek 5-30 dakika arasında dudak arkasında tutularak emilimi sağlanır. Bu otu kullanan olguların büyük çoğunluğu otun dudakta yarattığı his kaybı nedeniyle sigara tüketemediğini bildirmiştir. Bu durum da bize Maraş otu ile sigaranın mesane kanseri üzerine etkisini karşılaştırabilme imkanı sunmaktadır. Bu otun kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, ağız ve dudak kanserleri ile ilişkisi, immün sistem üzerine etkileri, migren ve uyku bozuklukları ile ilişkisi araştırılmasına rağmen literatürde üroloji alanında özellikle mesane kanserinde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada mesane kanserinde Maraş otunun etkisini sigara

kullanımıyla karşılaştırarak değerlendirmeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde 2014-2019 yılları arasında mesane tümörü nedeniyle transüretal mesane tümörü (TUR-M) rezeksiyonu gerçekleştirdiğimiz 98 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Olguların ilk tanı anındaki demografik özellikleri, sigara veya benzeri türevlerin kullanım durumu, cerrahi sonrası patoloji sonuçları ve takip verileri kaydedildi. Elli yaşından genç olgular, daha önceden mesane tümörü tanısı almış olgular, başka bir malignite nedeniyle kemoterapi/radyoterapi alan olgular, kronik sondalı ve yeterli datası bulunmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kırk bir olgu çalışma kriterlerine uygun bulundu. Olguların tamamı primer mesane tümörü olgularından seçildi. İlk başvuru aşamasında rutin laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin ardından olgulara sistoskopi ile tanı konularak TUR-M işlemi uygulandı. Operasyon esnasında tümör ve tümör tabanı olmak üzere en az 2 patolojik preparat gönderildi. Olgular düzenli sigara kullanımı, Maraş otu kullanımı ve hiçbirini kullanmayan olarak gruplandırıldı. Elde edilen veriler ışığında gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya uygun bulunan 41 olgunun 29’u (%71) erkek iken 12 tanesi (%29) kadın idi. Olguların yaş ortalaması 63 yıl (51-79 yıl) şeklinde hesaplandı. Tüm olgular kullanılan tütüne göre gruplandırıldığında; grup 1 sadece sigara kullanan olgular, grup 2 sadece maraş otu kullanan olgular ve grup 3 ise hiçbir tütün mamülü kullanmayan olgulardan oluşmaktaydı. Olguları hiç birinde her 2 tütün çeşidini de kullanma öyküsü mevcut değildi. Tüm olguların %51’inde sigara kullanım öyküsü mevcut iken; %15’inde maraş otu kullanımı bulunmaktaydı. Olguların demografik özellikleri ve patolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmektedir.

Olguların ilk başvuru esnasında 26’sında (%63.4) ağrısız pıhtılı hematüri şikayeti mevcutken, 9 tanesinde (%21.9) irritatif mesane semptomları bulunmaktaydı 6 tanesinde ise (%14.6) tanı insidental olarak

saptandı. Olguların ortalama tümör sayısı ve hacmi sırasıyla 1.8 (1-7 tümör adeti) ve 3.5cc (0.5-9 cc) şeklinde hesaplandı. Cerrahi sonrası patolojik incelemede tüm olgularda papiller ürotelyal karsinom tanısı kondu. Olguların sadece 2 tanesinde (%5) kas invaziv mesane kanseri (T2) tanısı konulurken 25 olguda (%61) Ta, 14 olguda (%34) ise T1 tanısı kondu. Olguların 3 tanesinde ise primer tümöre eşlik eden karsinoma in situ (CIS) tanısı mevcut idi. Olguların ortalama takip süreleri 14 ay (5-53 ay) iken 8 olguda (%19.5) tümör progresyonu 17 olguda (%41.4) ise nüks gözlemlendi. Olguların 11 (%24) tanesinde takip eden sürede intravezikal tedaviler uygulandı. Olgular tütün kullanımına göre gruplandırıldığında sigara kullanımı olan grup 1 olguların diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldüğü izlenmiştir ($p<0.05$). Tütün kullanım süreleri incelendiğinde ise süre arttıkça evrenin yükseldiği izlenmiş ve anlamlı olarak fark gözlenmiştir. Maraş otu kullanan 6 olgunun 5 tanesi günde 5 ten fazla ot kullanmakta iken bunların tümünde T1 tümör izlenmiş 5 ten az kullanımı olan tek olgu ise Ta patolojisine sahiptir. Yine aynı şekilde sigara kullanım süresi 15 yıldan fazla olan 9 olgunun 5 tanesinde T1 ve T2 tanısı mevcut idi. Bu veriler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir yükseklik göze çarpmaktadır (Tablo 2). Bu istatistiksel anlama rağmen dumansız tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında ilişki sigara ile mesane kanseri arasındaki ilişkiye göre zayıf anlamlı kalmıştır. Bunun nedeninin de bu otu kullanımının farklı şekilleri olması dolayısıyla standardize edilememiş olmasıdır.

Tablo 1: Olguların gruplara göre demografik özellikleri

	Grup 1 (n:21) Sigara kullan an	Grup 2 (n:6) Nicotiana rustica	Grup 3 (n:14) Tütün kullanma yan	Topla m	P değ eri
Yaş (yıl ort.)	60	68	64	63	0.03
Cinsiyet					0.001
Erkek	18	5	6	29	
Kadın	3	1	8	12	
Başvuru					0.02

şikayet i					
Hematüri	17	8	1	26	
İrritatif şikayetler	3	1	5	9	
İnsiden tal	1	2	3	6	
Tümör adeti (adet)	1.4	1.9	2.1	1.8	0.2
Tümör boyutu (cc)	2.8	3.8	4.2	3.5	0.1

Tablo 2: Olguların gruplara göre evrelendirilmesi

	Grup 1 (n:21)	Grup 2 (n:6)	Grup 3 (n:14)
Ta (n:25)	14	1	10
T1 (n:14)	6	5	3
T2 (n:2)	1	-	1
T3 (n:-)	-	-	-

Grup 1: Sigara kullanan olgular, Grup 2: Nicotiana rustica kullanan olgular, Grup 3: Tütün kullanmayan olgular

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 verilerine göre dünyada en sık ölüme neden olan hastalık olarak kanserler ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde en sık akciğer kanseri izlenirken kadınlarda meme kanseri ilk sırada gözlenmektedir. Ülkemizde mesane kanseri erkeklerde 4. en sık izlenen kanser olarak kayıtlara geçmiştir (6). Etiyopatogenezinde genetik geçişten çevresel faktörlere kadar pek çok faktör yer alırken sigara içiciliği olguların yarısından fazla görülen, kanser riskini 2-4 kat kadar artırabilen bilinen en önemli risk faktörüdür (7). Bu çalışmada Maraş Otu adı ile bilinen dumansız tütünün mesane kanseri üzerindeki etkileri araştırıldı.

Mesane kanseri genel olarak ürotelyumun hasarı sonucu onkojenlerin derin dokulara invazyonu ve tümör süpresör genlerdeki kayba bağlı oluşmaktadır (8). Bu hasarın oluşumunda sigaranın içindeki naftilaminler görev almaktadır ve buna bağlı tütün ürününün tüketim miktarı, süresi ve çeşidi hastalığın gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Sigaranın mesane kanserindeki etkisini inceleyen çalışmalar literatürde fazlaca yer alırken biz bu çalışmada dumansız tütünün etkisini; sadece sigara kullanan ve hiçbir tütün

ürünü kullanmayan gruplarla karşılaştırarak inceledik.

Dumansız tütün özellikle Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Türkiye’de de Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık kullanılmaktadır. Ucuz, kolay ulaşılabilir ve kapalı yerlerde de tüketilebilmesinden dolayı özellikle genç ve düşük sosyo-ekonomik düzeydeki kişiler tarafından tüketilmektedir. Tütün içermemesinde dolayı sigaraya oranla daha az zararlı olarak kabul edilse de “tütün spesifik nitrozaminler” (TSNA) adı verilen karsinojenleri barındırmaktadır. Bu karsinojenler gelişim, fermentasyon ve tütsüleme aşamasında oluşmaktadır. Bunları uzun süreli kullanımına bağlı oral kanserler, kardiovasküler hastalıklar ve dişeti hastalıkları sık gözlenmektedir (9). Literatürde mesane kanseri ile bu tütünün direk ilişkisi gösterilememişse de zararsız olduğu da kanıtlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da dumansız tütün ile normal sigaranın mesane kanserine üzerine etkisi araştırılmış, sigaranın hastalığın etyolojisinde belirgin etkisi izlenirken dumansız tütünün etkisinin kontrol grubundan yani hiç tütün almamış bireylerden daha fazla olduğu izlenmiştir. Literatürde dumansız tütünün mesane kanseri üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmamasına rağmen 2015 yılında Pakistan’da yapılan bir çalışmada dumansız tütün kullanan olgularda mesane kanseri gelişiminin normal popülasyondan fazla görüldüğü ancak sigara kullanan popülasyona göre daha az izlendiği belirtilmiştir. Bu otun kullanım süresi ile tümör evresi arasında zayıf anlamlı bir istatistik saptanmış olup günde 5’ten fazla ot kullanımının mesane tümörü görülmesinde risk oluşturduğu ve sürenin artması ile evrenin yükseldiği görüşü bildirilmiştir(9). Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda ve Türk toplumunda bu otun kullanımı %15 seviyelerinde iken bu çalışmada oran %47 düzeyindedir. Bunun nedeni olarak kapalı toplumlarda kadınların kültürel baskı nedeniyle sigara kullanımı yerine dumansız tütün tüketiminin fazla olduğu belirtilmiş ve çalışmaya alınan mesane tümürlü kadın olguların % 47’sinde dumansız tütün kullanımı rapor edilmiştir. Buna benzer literatürde dumansız tütünün mesane kanserinde etkisini gösteren çalışmalar mevcut iken (10,11) etkisiz olduğunu belirten çalışmalarda bulunmaktadır

(12). Çalışmamızdaki olguların demografik ve kliniko-patolojik özellikleri literatür ile uyumlu şekilde bulunmuştur. Bu otun kullanım süresi ve miktarının tümör evresini artırdığını gösteren çalışmalara benzer olarak bizim olgularımızda da aynı etki gözlenmiş ancak zayıf anlamlı ilişki izlenmiştir.

Çalışmamızda yeterli hasta sayısının bulunmaması nedeniyle yeterli istatistiki çıkarımlar yapılamaması en büyük limitasyon olarak göze çarpmakta iken; grupların randomizasyonu ve tütün kullanımları ile ilgili gruplandırmanın standardize edilmiş olması çalışmanın avantajlarındanır.

Sonuç

Çalışmamızda mesane kanseri gelişiminde Maraş otunun, sigara kadar çok olmasa da etyolojide yer alabileceği gösterilmiştir. Bu otun kullanım süresi ve adeti arttıkça tümör evresinde de artış izlenmiştir. Her geçen gün kullanımı artan bu tütün mamulünün kanser de rol oynayabileceği unutulmamalı ve insanlara bunun zararları aktarılabilmelidir.

REFERANSLAR

1. Eser S, Zorlu F, Divtik RT, Cal C, Ozkan M, Kirkali Z. Incidence and epidemiological features of cancers of the genitourinary tract in Izmir between 1993-2002. Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Jul-Sep;10(3):491-6.
2. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer. 2000 Aug 1;89(3):630-9.
3. Lee HW, Wang HT, Weng MW, Hu Y, Chen WS, Chou D, Liu Y, Donin N, Huang WC, Lepor H, Wu XR, Wang H, Beland FA, Tang MS. Acrolein- and 4-Aminobiphenyl-DNA adducts in human bladder mucosa and tumor tissue and their mutagenicity in human urothelial cells. Oncotarget. 2014 Jun 15;5(11):3526-40.
4. İnanç Y, Orhan FO, İnanç Y. The effects of Maras powder use on patients with migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 May 7;14:1143-1148. doi: 10.2147/NDT.S164818. eCollection 2018.
5. Glover ED, Glover PN. The smokeless tobacco problem: risk groups in North America. Pounds (millions) 1992:3-10.
6. İrer B, Dağ F, Aslan G. Sigara Kullanım Süresinin Mesane Kanserin Tanı Anındaki Klinik ve Patolojik Özellikleriyle Olan İlişkinin Değerlendirilmesi. Bulletin of Urooncology 2017;16:108-11 DOI: 10.4274/uob.870



7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241
8. Olumi AF, Skinner EC, Tsai YC, Jones PA. Molecular analysis of human bladder cancer. *Semin Urol*. 1990;8:270-277.
9. Rafique M. Clinico-pathological features of bladder carcinoma in women in Pakistan and smokeless tobacco as a possible risk factor. *World J Surg Oncol*. 2005 Aug 5;3:53.
10. Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robinson LM. Smoking and bladder cancer. The modifying effect of cigarettes on other factors. *Cancer*. 1998;61:402-408.
11. Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. Bladder cancer in non smokers. *Cancer*. 1986;57:362-367
12. Castela JE, Yuan Jian-Min, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender and smoking related bladder cancer risk. *J Nat Can Inst*. 2001;93:538-545. doi: 10.1093/jnci/93.7.538.

The effect of metastatic focus on survival after cytoreductive nephrectomy in renal cell carcinoma: Experience of a single center

Renal hücreli karsinomda metastaz odağının sitoredüktif nefrektomi sonrası sağkalıma etkisi: Tek merkez deneyimi

İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Karabük

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.07.2019 Dergiye Kabul Tarih 09.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.48403

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Metastatik renal hücreli karsinomda (RHK) yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilere rağmen halen sağkalım oranları düşüktür. En sık metastaz gözlenen alanlar arasında yer alan akciğer, karaciğer ve kemik tutulumu içerisinde, özellikle de kemik metastazı saptanan olgular daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda RHK’da metastaz odağının onkolojik sonuçlara etkisini belirlemeyi ve genel sağkalıma etki eden diğer prognostik faktörleri de değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında, tanı anında metastaz saptanan ve sitoredüktif nefrektomi yapılan RHK olgularından, verilerine tam olarak ulaşılabilen 35 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri, nefrektomi sonrası progresyon durumları ve sağkalım verileri kaydedilerek, hastalar kemik metastazı bulunanlar (Grup I) ve sadece visseral organ metastazı olanlar (Grup II) şeklinde iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 59.20 ± 11.72 olup, ortalama 11 (2-90) aylık takip süresi boyunca 25 (%71.4) hastada progresyon, 27 (%77.1) hastada ölüm gerçekleşmiştir. Grup I’de IMDC ($p=0.008$) ve MSKCC risk skorları ($p=0.025$) Grup II’ye göre daha yüksek bulunurken, yine Grup I’de progresyon (%85.0 vs. %53.3, $p=0.04$) ve ölüm (%90.0 vs. %60.0, $p=0.036$) oranları anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. Öngörülen genel sağkalım süresi, Grup I’de anlamlı olarak daha düşük bulundu (18.60 vs. 43.60 ay, $p=0.036$). Çok değişkenli analizde, IMDC skoru progresyonsuz sağ kalımı öngörmede; Fuhrman derecesi, metastaz odağının kemik olması ve IMDC skoru ise genel sağkalımı öngörmede bağımsız prediktif faktörler olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kemik metastazlı RHK olgularında özellikle de eşlik eden visseral organ metastazı, multipl kemik tutulumu, aksiyel kemik tutulumlarında genel sağkalımın azaldığı görülmektedir. Bu hastalarda, beyin dışındaki diğer visseral organ tutulumu olan olgulara göre daha kötü prognoz gözlemlendiğinden, daha yakın takip gerekmektedir. Ayrıca hayat kalitesini düşüren kemikle ilişkili olay gözlenme oranları da daha yüksek olduğundan, uygulanabilecek kemiğe yönelik farklı lokal palyatif tedaviler konusunda daha dikkatli davranılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, onkolojik sonuçlar, progresyon, renal hücreli karsinom, sitoredüktif nefrektomi, visseral metastaz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the newly developed targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma (RCC), survival rates are still low. The most common metastatic areas are lung, liver and bone. Among these, especially cases with bone metastasis are associated with worse prognosis. In this study, we aimed to determine the effect of metastatic focus on oncologic outcomes in RCC and to evaluate other prognostic factors affecting overall survival.

METHODS: Between January 2009 and December 2016, 35 patients with metastatic RCC who underwent cytoreductive nephrectomy were evaluated retrospectively. Demographic, pathological, clinical data, progression status and survival outcomes after nephrectomy were recorded and the patients were divided into two groups: those with bone metastases (Group I) and those with only visceral organ metastasis (Group II).

RESULTS: The mean age of the patients was 59.20±11.72 years. During the median follow-up period of 11 (2-90) months, 25 patients (71.4%) had progression and 27 patients (77.1%) died. IMDC risk score (p=0.008), MSKCC risk score (p=0.025), progression rate (85.0% vs 53.3%, p=0.04) and mortality rate (90.0% vs 60.0%), p = 0.036) were found to be significantly higher in Group I. The predicted overall survival was significantly lower in Group I (18.60 vs. 43.60 months, p=0.036). In multivariate analysis, IMDC score was found to be independent predictor for progression-free survival. On the other hand, Fuhrman grade, bone involvement and IMDC score were independent predictors for overall survival.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It is seen that overall survival decreases especially in the presence of accompanying visceral organ metastasis, multiple or axial bone involvement in RCC with bone metastases. Closer follow-up is required for cases with bone metastasis because these patients have worse prognosis than those with visceral organ involvement except for brain. In addition, the rates of bone-related events are higher in these patients and cause decrease in quality of life. Therefore, different local palliative treatments for bone should be chosen more carefully.

Keywords: Bone metastasis, cytoreductive nephrectomy, oncologic outcomes, progression, renal cell carcinoma, visceral metastasis

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm yetişkin malignitelerinin yaklaşık %3' ünü oluşturmakta olup hastaların % 20-25'i tanı anında metastatik evrededir. Lokalize veya lokal ileri evre hastalarda, radikal nefrektomi sonrası takipte metastaz gelişme oranı ise yaklaşık % 30-35' tir (1). En çok metastaz saptanan alanlar akciğer, karaciğer, kemik olmakla birlikte, adrenal bez, pankreas, beyin, tiroid ve cilt olmak üzere pek çok organda metastaz gözlenebilmektedir (2). Ortalama sağkalım süresi 10-12 ay, iki yıllık sağkalım oranı %18-20 olan metastatik hastalıkta özellikle kemik ve beyin metastazlarında daha kötü prognoz gözlenmektedir (3).

Kemik metastazlarına olguların % 30-40 gibi oldukça yüksek bir kısmında rastlanılmaktadır (3). Uluslararası Böbrek Kanseri Çalışma Grubu hedefe yönelik tedaviye rağmen, kemik metastazlarında diğer metastatik bölgelere göre anlamlı düzeyde daha kötü genel sağkalım gözlendiğini bildirmiştir (Hazard ratio:1.4). Çeşitli yayınlara göre, beş yıllık ortalama sağkalım oranı yaklaşık %15' tir (1,4). Osteolitik özellik gösteren bu metastazlar, genellikle patolojik fraktür, spinal kord kompresyonu, hiperkalsemi gibi kemik ilişkili olaylara (KİO) neden olabilmektedir (4). Çoğu tedavi seçeneklerine dirençli olduklarından, palyatif tedavi amacıyla basit rezeksiyondan amputasyona çeşitli cerrahi girişimlere ihtiyaç olabilmektedir.

Çalışmamızda ciddi morbidite ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilen kemik metastazlı RHK olguları ile beyin dışı visseral organ metastazı gösteren RHK

olgularını kıyaslayarak, metastaz odağının onkolojik sonuçlara etkisini ve genel sağkalıma etki eden diğer prognostik risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında, tanı anında klinik evrelemede metastaz saptanan ve sitoredüktif amaçlı radikal nefrektomi yapılan RHK olgularından, verilerine tam olarak ulaşılabilen 35 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), histolojik tümör tipi, tümörün Fuhrman derecesi, nekroz varlığı, tümör tarafı, lokalizasyonu, patolojik tümör boyutu, metastaz saptanan organ, nefrektomi sonrası takip süresi, progresyon ve genel sağkalım oranları kaydedildi. Tüm hastalarda sitoredüktif nefrektomi sonrası birinci basamak hedefe yönelik tedavi uygulanmıştır.

Metastatik RHK olgularında konvansiyonel immunoterapi ve birinci basamak hedefe yönelik tedavi planlaması için geliştirilmiş ve valide edilmiş bazı prognostik risk modelleri bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kullanılanlar, International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) modeli ve Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) risk modelidir. IMDC risk skorunu tahmin etmek için kullanılan prognostik faktörler; Karnofsky performans skoru, tanıdan tedaviye kadar geçen süre, hemoglobin ve kalsiyum seviyeleri, trombosit ve nötrofil sayılarıdır. MSKCC risk skorunu hesaplamak için ise, trombosit ve nötrofil sayısı yerine laktat dehidrojenaz düzeyi kullanılmaktadır. Her iki

model de hastalara ait kötü prognostik faktörlerin sayısına göre, hastaları iyi, orta ve kötü prognoz olarak üç risk grubuna ayırmaktadır (5). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalara ait IMDC ve MSKCC prognostik risk skorları da hesaplandı.

Kemik metastazı bulunan 20 hasta Grup I, sadece visseral organ metastazı bulunan 15 hasta Grup II olarak sınıflandırılarak, hastalar randomizasyon yapılmadan iki gruba ayrıldı. Her iki grup onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

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

BULGULAR

Çalışmada yer alan 35 hastanın ortalama yaşı 59.20 ± 11.72 olup, hastaların 28 (%80)'i erkek, 7 (%20)'si kadındı. Nefrektomi sonrası ortalama 11 (2-90) aylık takipte 25 (% 71.4) hastada progresyon, 27 (%77.1) hastada ölüm gerçekleşmiştir. Grup I'de yer alan 7 hastada sadece kemikte, 9 hastada kemik ve akciğerde, 3 hastada kemik ve karaciğerde, 1 hastada ise kemik, akciğer ve karaciğerde metastaz gözlemlendi. Grup II'de ise, 8 hastada sadece akciğerde, 3 hastada sadece karaciğerde, 4 hastada ise hem akciğer hem de karaciğerde metastaz saptanmıştır. Hastaların demografik, patolojik, klinik verileri ve onkolojik sonuçları Tablo 1, 2 ve 3'te görülmektedir.

Kemik metastazlı grupta IMDC ($p=0.008$) ve MSKCC risk skorları ($p=0.025$) visseral organ metastazı olan gruba göre daha yüksek bulunurken, yine bu grupta progresyon (%85.0 vs. %53.3, $p=0.04$) ve ölüm (%90.0 vs. %60.0, $p=0.036$) oranları anlamlı olarak daha

yüksek gözlemlendi (Tablo 1). Kemik metastazlı 20 hastaya ait alt grup analizinde ise, eşlik eden visseral organ metastazı, multipl kemik tutulumu, uzun kemikler dışındaki aksiyel kemik tutulumlarında genel sağkalımın azaldığı, KİO saptanan hastalarda progresyon oranlarının arttığı görüldü (Tablo 2, 3).

Grup I'de öngörülen progresyonsuz sağkalım süresi (10.27 vs. 17.70 ay, $p=0.091$) daha düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1). Öngörülen genel sağkalım süresi ise, Grup I'de anlamlı olarak daha düşük bulundu (18.60 vs. 43.60 ay, $p=0.036$) (Şekil 2).

Tek değişkenli analizde, IMDC ve MSKCC risk skorları progresyonsuz sağ kalımı öngören bağımsız prediktif faktörler olduğu bulunurken; genel sağkalımı öngören faktörlerin VKİ, Fuhrman derecesi, metastaz odağının kemik olması, IMDC ve MSKCC risk skorları olduğu gözlemlendi. Çok değişkenli analizde ise, IMDC skoru progresyonsuz sağ kalımı öngörmeye; Fuhrman derecesi, metastaz odağının kemik olması ve IMDC skoru ise genel sağkalımı öngörmeye daha anlamlı prediktif faktörler olarak değerlendirildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

RHK olgularında akciğerden sonra en çok metastaz gözlenen yer kemiktir ve metastatik RHK hastalarının yaklaşık üçte birinde kemik tutulumu bulunmaktadır (6). Ancak tümörün niçin sıklıkla kemiğe metastaz yaptığı yeterince anlaşılamamıştır. Kemik metastazı gelişimi, tümör hücreleri ve kemik mikro-çevresi arasında bir dizi etkileşim gerektiren multifaktöriyel bir süreçtir (7). Tümörün indüklediği osteoklast aktivitesine bağlı olarak salınımı artan Transforming growth faktör- β , kemik morfogenetik proteinleri ve kemik sialoproteinleri gibi faktörlerin salınımı sonucu oluştuğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (8,9). *In vivo* RHK metastaz modellerinde, tümör hücrelerinin kemiğe yerleşmesi ve proliferasyonunda cadherin-11' in önemli bir rol oynadığı da belirtilmiştir (10).

Günümüzde yeni saptanan moleküler yollarla sayesinde, hedefe yönelik tedaviler sağkalım oranlarını uzatmaktadır. Bu durum ise, tanı anında kemik tutulumu olmasa bile takip sürecinde kemikte yeni metastatik

odakların oluşma olasılığının artmasıyla sonuçlanabilmektedir (11). Kemik metastazı, metastatik RHK olgularında kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir prognostik risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda ortalama genel sağkalım süresi çeşitli yayınlarda 17 ay ile 23.2 ay arasında bildirilmiştir (11,12). Kalra ve ark. (13) tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanıma girdiği dönemde, kemik metastazlı RHK olgularında ortalama genel sağkalımı 22 ay olarak, TKİ kullanımı öncesi dönemde ise bu süreyi 14 ay olarak saptamıştır. Biz de bu oranlara benzer şekilde kemik tutulumu olan hastalarda genel sağkalım süresini 18.6 ay olarak saptadık.

Literatürde bildirilen pek çok çalışmaya göre, clear cell dışı histopatolojik alt tip ve MSKCC risk skorlaması, genel sağkalım açısından daha kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (6,11,12). Santoni ve ark. (12) ek olarak, ECOG performans skoru ve eşlik eden akciğer veya lenf nodu metastazı varlığını, kemik metastazlı hastalarda genel sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak belirledi. Ruatta ve ark. (11) ise, buna ilaveten birden fazla kemik tutulumu, eşlik eden visseral organ metastazı ve uzun kemiklere kıyasla spinal vertebra ve sakrumdaki tutulum varlığında genel sağkalımın daha kötü olduğunu göstermiştir. Özellikle soliter ve vücuttaki uzun kemiklerde saptanan metastazların cerrahi rezeksiyonu daha kolay olabileceğinden, bu hastalarda gözlenen daha uzun sağkalım süreleri bu duruma atfedilmiştir. Multimodal hedefe yönelik tedaviler yanı sıra, özellikle soliter kemik metastazı olan olgularda metastazektominin ve gereksinim halinde uygulanacak palyatif kemik cerrahisinin veya diğer lokal kemik tedavilerinin sağkalımı uzattığını, KİÖ'ya bağlı morbidite ve mortaliteleri ise azalttığını bildiren başka yayınlar da mevcuttur (11,14,15). Nitekim Jung ve ark. (16) sitoredüktif nefrektomiye takiben, tek odakta kemik metastazı olan, iyi prognostik özelliklere sahip olgularda, cerrahi rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalımın %54'e kadar ulaşabildiğini belirtmiştir.

Kemik metastazlı olguları içeren geniş hasta serili yeterli prospektif çalışmalar olmadığından, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, kriyoterapi, radyofrekans ve vertebroplasti gibi kemik tutulumuna yönelik farklı lokal tedavi seçeneklerinden hangilerinin önerilebileceğine

dair standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Ruatta ve ark. (11) farklı tedavi seçeneklerinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığını bildirirse de, hastalarında çoğunlukla cerrahi rezeksiyon uygulandığı için, bu durumun bir bias faktörü olarak sonuçlarını etkileyebileceğini ifade etmiştir. Çalışmamızdaki multivariate analiz sonuçlarına göre, genel sağkalımı belirleme açısından tümörün Fuhrman derecesi, IMDC risk skoru ve visseral organ tutulumuna kıyasla kemik tutulum varlığı daha kötü prognoza sahiptir. Yine literatürle uyumlu olarak, multipl kemik tutulumu, eşlik eden visseral organ metastazı ve aksiyel sistemdeki kemiklerde tutulum olmasının genel sağkalımı kısalttığını saptadık. Kemik rezeksiyonu uygulanması ise bulgularımıza göre genel sağkalımı anlamlı olarak etkilememektedir. Her ne kadar univariate analize göre, Karnofsky skoru, IMDC ve MSKCC risk skorları genel sağkalımı öngörmeye anlamlı bulunsun da, multivariate analize göre, IMDC skorunun daha anlamlı bir prediktif faktör olduğunu saptadık.

Kemik tutulumu olan metastatik RHK hastalarında yaşanan önemli bir sorun da dayanılmaz ağrı ve patolojik fraktürlerin eşlik ettiği KİÖ'ya bağlı hayat kalitesinde gözlenen olumsuz etkilenmedir. KİÖ gözlenme oranı literatürde % 56-74 arasında bildirilmiştir (11,17). Biz ise bu oranı çalışmamızda % 60 olarak gözledik. KİÖ saptanan bu hastalarda, genel sağkalım anlamlı olarak etkilenmezken, hastalık progresyonunun anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Toyoda ve ark. (18) tanı anında kemik metastazı varlığında, sonradan kemik tutulumu gelişen olgulara göre genel sağkalımın (25 ay vs. 63 ay) daha kötü olduğunu göstermiştir. Biz ise, çalışmamızdaki kemik metastazı saptanan grupta, olguların hepsinde tanı anında kemik tutulumu mevcut olduğundan, böyle bir değerlendirme yapamadık.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı, düşük hasta sayısı içermesi, bu nedenle randomizasyon oluşturulamaması, kısa takip süreleri ve izlem sonuçlarının tek merkeze ait olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca sitoredüktif nefrektomi sonrası uygulanmış olan hedefe yönelik tedavilerin onkolojik sonuçlara etkisinin incelenmemiş olması da çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, visseral organ metastazının eşlik ettiği, multipl veya aksiyel kemik tutulumu olan kemik metastazlı RHK olgularında, beyin harici diğer visseral organ tutulumu saptanan olgulara kıyasla genel sağkalım belirgin olarak

azalmaktadır. Bu hastalarda, yüksek oranlarda KİÖ gözlenebileceği için daha yakın takip gerekmektedir ve çeşitli lokal palyatif tedaviler konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Çıkar çatışması: Yok.

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

Parametreler	Grup I (n:20)	Grup II (n:15)	Toplam (n:35)	p değeri
Yaş	58.00 ± 12.55	60.80 ± 10.73	59.20 ± 11.72	† 0.493
VKİ	26.63 ± 3.14	25.65 ± 3.29	26.21 ± 3.19	† 0.379
Cinsiyet (n,%)				
erkek	16 (80.0)	12 (80.0)	28 (80.0)	‡ 0.668
kadın	4 (20.0)	3 (20.0)	7 (20.0)	
Tümör tarafı (n,%)				
sağ	7 (35.0)	6 (40.0)	13 (37.1)	‡ 0.762
sol	13 (65.0)	9 (60.0)	22 (62.9)	
Tümör lokalizasyonu (n,%)				
üst pol	8 (40.0)	4 (26.7)	12 (34.3)	‡ 0.382
orta pol	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (5.7)	
alt pol	8 (40.0)	4 (26.7)	12 (34.3)	
hiler	4 (20.0)	5 (33.3)	9 (25.7)	
Patolojik tümör boyutu (cm)	7.76 ± 2.96	7.35 ± 3.05	7.58 ± 2.96	† 0.695
Histolojik alt tip (n,%)				
clear cell	15 (75.0)	12 (80.0)	27 (77.1)	‡ 0.296
papiller tip 1	2 (10.0)	2 (13.3)	4 (11.4)	
papiller tip 2	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	
kromofob	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.9)	
Fuhrman grade (n,%)				
2	6 (30.0)	3 (20.0)	9 (25.8)	‡ 0.799
3	7 (35.0)	6 (40.0)	13 (37.1)	
4	7 (35.0)	6 (40.0)	13 (37.1)	
Nekroz varlığı (n,%)				
Var	11 (55.0)	12 (80.0)	23 (65.7)	‡ 0.123
Yok	9 (45.0)	3 (20.0)	12 (34.3)	
Takip süresi (ay)	9.5 (2.0 - 86.0)	28.0 (2.0 - 90.0)	11.0 (2.0 - 90.0)	§ 0.113
median (minimum- maksimum)				
Karnofsky skoru				
>80	7 (35.0)	9 (60.0)	16 (45.7)	‡ 0.142
<80	13 (65.0)	6 (40.0)	19 (54.3)	

IMDC skoru	4.25 ± 1.33	2.93 ± 1.38	3.69 ± 1.49	† 0.008*
IMDC risk grubu				‡ 0.014*
-İyi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
-Orta	2 (10.0)	7 (46.7)	9 (25.7)	
-Kötü	18 (90.0)	8 (53.3)	26 (74.3)	
MSKCC skoru	4.05 ± 1.14	3.00 ± 1.51	3.60 ± 1.39	† 0.025*
MSKCC risk grubu				‡ 0.014*
-İyi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
-Orta	2 (10.0)	7 (46.7)	9 (25.7)	
-Kötü	18 (90.0)	8 (53.3)	26 (74.3)	
Progresyon oranı (n,%)	17 (85.0)	8 (53.3)	25 (71.4)	‡ 0.04*
Genel mortalite oranı (%)	18 (90.0)	9 (60.0)	27 (77.1)	‡ 0.036*

VKİ: Vücut kitle indeksi; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium;

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

† Independent sample T test, § Mann-Whitney U test ‡ Ki-kare testi

* p < 0.05 (Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır.)

Tablo 2: Kemik metastazı olan hastaların klinik verileri

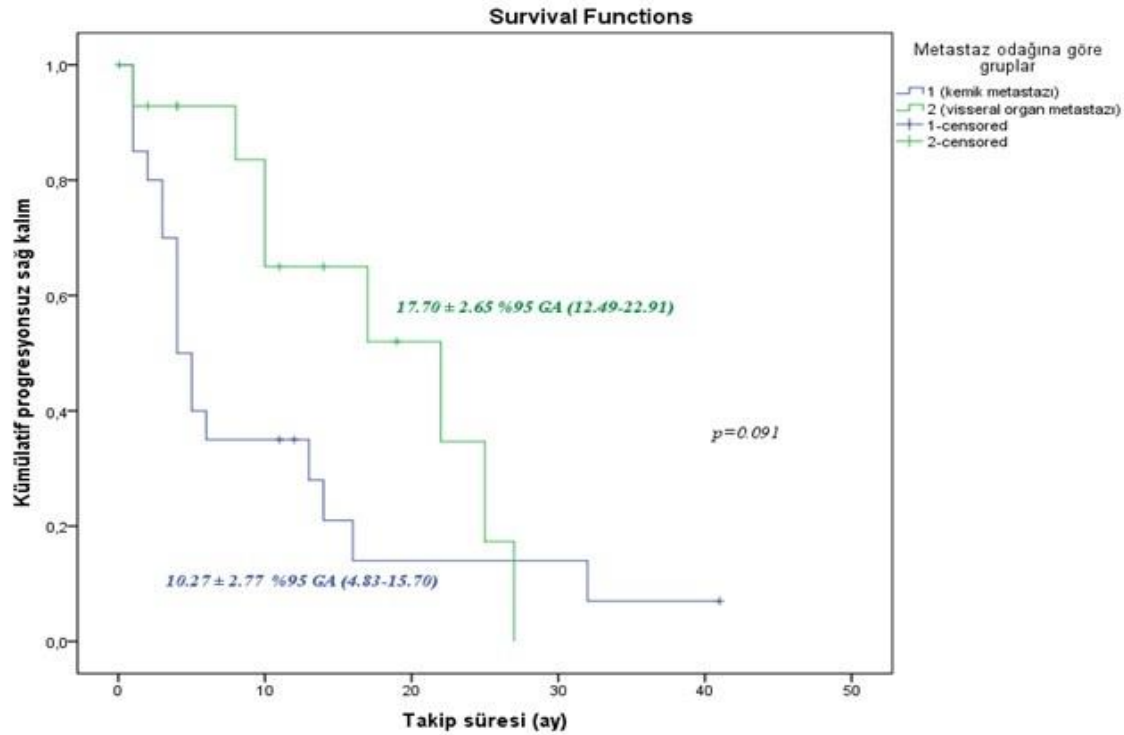
Parametreler	n (%)
Eşlik eden visseral organ metastazı	
-Var	13 (65.0)
-Yok	7 (35.0)
Tutulan kemik sayısı	
-Soliter	6 (30.0)
-Multipl	14 (70.0)
Tutulan kemik lokalizasyonu	
-Uzun kemikler	7 (35.0)
-Spinal vertebra	9 (45.0)
-Sakrum	4 (20.0)
Kemik rezeksiyonu durumu	
-Var	7 (35.0)
-Yok	13 (65.0)
Kemikle ilişkili olay varlığı	
-Var	12 (60.0)
-Yok	8 (40.0)

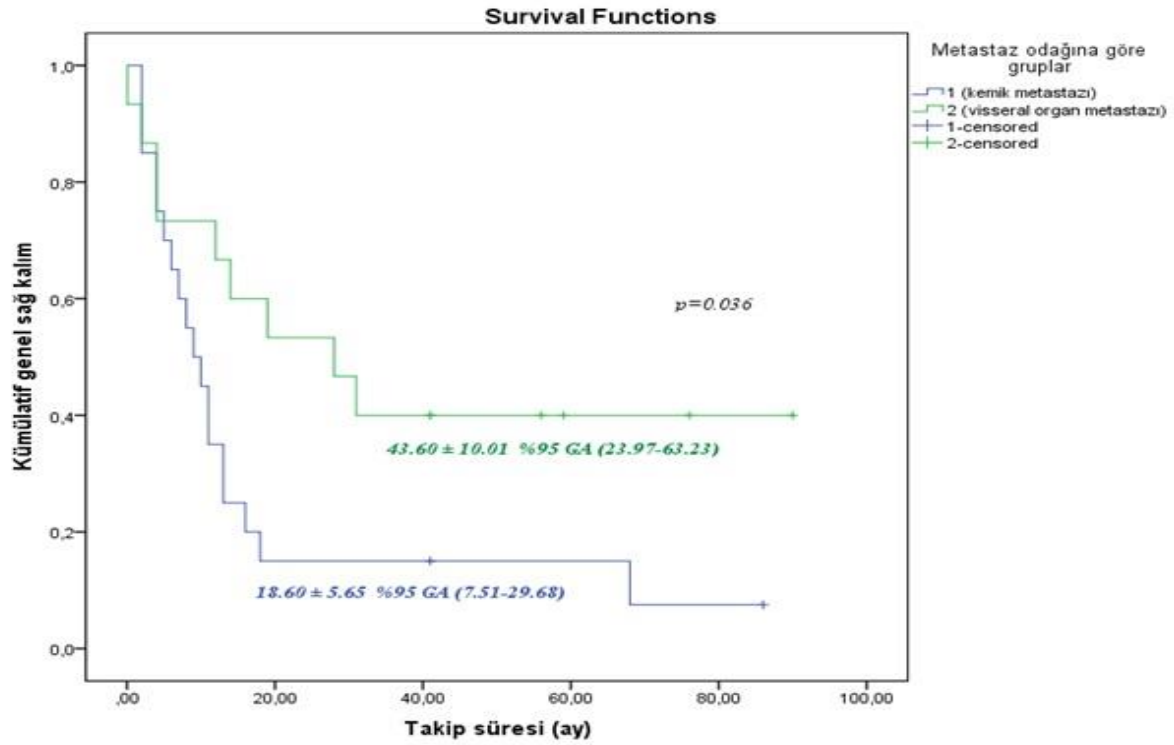
Tablo 3: Kemik metastazı olan hastaların onkolojik sonuçları

	Progresyon oranı (n, %)	p	Genel mortalite oranı (n, %)	p
Eşlik eden visseral organ metastazı				
-Var	13 (100)	‡ 0.010*	13 (100)	‡ 0.042*
-Yok	4 (57.1)		5 (71.4)	
Tutulan kemik sayısı				
-Soliter	4 (66.7)	‡ 0.133	4 (66.7)	‡ 0.023*
-Multipl	13 (92.9)		14 (100.0)	
Uzun kemik tutulumu				
-Var	4 (57.1)	‡ 0.010*	5 (71.4)	‡ 0.042*
-Yok	13 (100.0)		13 (100)	
Kemik rezeksiyonu durumu				
-Var	7 (100.0)	‡ 0.168	6 (85.7)	‡ 0.639
-Yok	10 (76.9)		12 (92.3)	
Kemikle ilişkili olay varlığı				
-Var	12 (100.0)	‡ 0.021*	11 (91.7)	‡ 0.761
-Yok	5 (62.5)		7 (87.5)	

‡ Ki-kare testi

* p < 0.05 (Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır.)


Şekil 1: Metastaz odağına göre hastaların progresyonsuz sağkalımına ait Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 2: Metastaz odağına göre hastaların genel sağkalımına ait Kaplan-Meier eğrileri

Tablo 4: Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktif faktörler

Progresyonsuz sağ kalım	Univariate Model				Multivariate Model			
	HR	% 95 GA		p	HR	% 95 GA		p
		Alt	Üst			Alt	Üst	
Yaş	1.020	0.982	1.060	0.299				
Cinsiyet	1.107	0.364	3.366	0.858				
VKİ	1.062	0.937	1.202	0.346				
Histopatolojik alt tip	1.026	0.665	1.581	0.909				
Fuhrman grade (I-IV)	1.066	0.630	1.803	0.812				
Patolojik tümör boyutu	1.079	0.960	1.213	0.201				
Nekroz varlığı	1.035	0.454	2.358	0.935				
Metastaz odağı (kemik vs. visseral organ)	2.030	0.859	4.807	0.106				
Karnofsky skoru	1.119	0.507	2.475	0.779				
IMDC skoru	1.389	1.018	1.894	0.038*	1.389	1.018	1.894	0.038*
MSKCC skoru	1.217	0.910	1.627	0.045*				

Genel sağ kalım	Univariate Model				Multivariate Model			
	HR	% 95 GA		p	HR	% 95 GA		p
		Alt	Üst			Alt	Üst	
Yaş	1.020	0.985	1.057	0.257				
Cinsiyet	1.433	0.568	3.617	0.446				
VKİ	1.168	1.039	1.314	0.010*				
Histopatolojik alt tip	1.096	0.697	1.723	0.691				
Fuhrman grade (I-IV)	1.916	1.130	3.251	0.016*	1.751	1.031	2.974	0.038*
Patolojik tümör boyutu	1.099	0.978	1.235	0.114				
Nekroz varlığı	1.563	0.682	3.584	0.291				
Metastaz odağı (kemik vs. visseral organ)	2.309	1.018	5.235	0.045*	2.538	1.026	6.289	0.044*
Karnofsky skoru	2.439	1.104	5.376	0.027*				
IMDC skoru	1.757	1.287	2.399	<0.001*	1.757	1.287	2.399	<0.001*
MSKCC skoru	1.510	1.148	1.987	0.003*				

VKİ: Vücut kitle indeksi; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium;

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Cox regresyon analizi * p <0.05 (Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır.)

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7–30.
2. Hoffman NE, Gillet MD, Cheville JC. Difference in organ system of distant metastases by mRCC subtypes. J Urol 2008;180:474–7.
3. Woodward E, Jagdev S, McParland L, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. Bone 2011;48(1):160e6.
4. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. Cancer 2011;117(12): 2637e42.
5. Kim JK, Kim SH, Song MK, et al. Application of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium and Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risk Models in Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Retrospective Study Using the Korean Metastatic Renal Cell Carcinoma Registry. Cancer Res Treat 2019; 51 (2):758–768.
6. Kalra S, Verma J2, Atkinson BJ, et al. Outcomes of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases in the Targeted Therapy Era. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(3):363–370.
7. Santoni M, Santini D, Massari F, et al. Heterogeneous drug target expression as possible basis for different clinical and radiological response to the treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma: suggestions from bench to bedside. Cancer Metastasis Rev. 2014;33:321–31.
8. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer. 2002;2:584–93.
9. Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2000;10:159–78.
10. Satcher RL, Pan T, Cheng CJ, et al. Cadherin-11 in renal cell carcinoma bone metastasis. PLoS One. 2014;9:e89880.
11. Ruatta F, Derosa L, Escudier B, et al. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: Experience from a large cancer centre. Eur J Cancer. 2019;107:79–85.
12. Santoni M, Conti A, Procopio G, et al. Bone metastases in patients with metastatic renal cell carcinoma: are they always associated with poor prognosis? J Exp Clin Cancer Res 2015;34:10.
13. Guida A, Escudier B, Albiges L. Treating patients with renal cell carcinoma and bone metastases. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(11):1135–1143.
14. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. BMC Musculoskel Disord 2010;11:145.
15. Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, et al. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell

Address for correspondence: Uzm. Dr. İsmail Selvi, Şirinevler Mahallesi, Alpaslan Cad. No: 1, Merkez / KARABÜK 78200 Karabük - Türkiye

e-mail: ismselvi33@hotmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

- carcinoma. Clin Orthop Relat Res 2003;409:223e31.
16. Evenski A1, Ramasunder S, Fox W, et al. Treatment and survival of osseous renal cell carcinoma metastases. J Surg Oncol. 2012;106(7):850-5.
17. Santini D, Procopio G, Porta C, et al. Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey. PLoS One 2013;8(12), e83026.
18. Toyoda Y, Shinohara N, Harbayashi T, et al. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cancer to bones. Eur Urol 2007; 52:163-9.

Acute Renal Failure Due to the Giant Villous Adenoma of Colon: McKittrick-Wheelock Syndrome

Kolonun Dev Villöz Adenomuna Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: McKittrick-Wheelock Sendromu

Ebru Esen¹, Ramazan Saygın Kerimoğlu¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.38991

ÖZET

Kolonun malign tümörleri genellikle benign adenomlardan köken almaktadırlar. Büyük boyutlu ve villöz komponenti olan adenomların malignleşme potansiyelleri diğer adenomlara göre daha fazladır. Adenomlar genellikle asemptomatikdirler ancak boyutları arttıkça kanama, tenesmus, obstruksiyon, intusepsiyon gibi semptomlara neden olabilirler. Villöz adenomların bir kısmını oluşturan sekretuar adenomlara bağlı mukuslu diare görülebilir. Sekretuar adenomlar genellikle rektosigmoid bölgede yerleşir ve 4 cm'den büyüktürler. McKittrick-Wheelock sendromu, rektal sekretuar villöz adenoma bağlı olarak gelişen; kronik mukuslu diare, renal yetmezlik ve elektrolit imbalansı triadı ile karşımıza çıkmaktadır. Literatürde yaklaşık olarak 100 civarında vaka bildirilmiştir. Sendroma sebep olan villöz adenom; büyük boyutu ve histolojik tipi nedeni ile invaziv kanser için yüksek risk taşımaktadır. Tedavi edilmediği takdirde metabolik kollaps ve malignite gibi yıkıcı sonuçları olan bu sendromun sekretuar diare ayırıcı tanıları arasında unutulmaması gerekmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile hayat kalitesinde artma ve belirgin sağkalım avantajı sağlanabilir. Bu olgu sunumunda McKittrick-Wheelock sendromuna sebep olan en büyük boyutlu adenomlardan birinin tespit edildiği ve rektum kanseri tanısı alan bir hastanın bilgilerini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Villöz adenom, Kronik diare, Akut böbrek yetmezliği, Elektrolit imbalansı, Rektal kanser

ABSTRACT

Malignant tumors of the colon usually originate from benign adenomas. Adenomas with large size and villous component have higher malignancy potential than other adenomas. Adenomas are usually asymptomatic, but as their size increase, they may cause symptoms such as bleeding, tenesmus, obstruction, intussusception. Mucous diarrhea can be seen due to secretory adenomas that constitute the subgroup of villous adenomas. Secretory adenomas are usually located in the rectosigmoid region and are larger than 4 cm. McKittrick-Wheelock syndrome is characterized by chronic mucous diarrhea, renal failure and electrolyte imbalance due to rectal secretory villous adenoma. Approximately 100 cases have been reported in the literature. Adenoma causing McKittrick Wheelock syndrome carries a high risk for the development of invasive cancer due to its big size and histologic sub-type. This syndrome can be fatal due to the metabolic collapse or possible malignancy however early diagnosis and proper treatment may increase quality of life and serve a significant survival advantage for the patients. The importance of being aware of McKittrick-Wheelock syndrome and the need to include this diagnosis in the work up of patients with secretory diarrhea should be highlighted. In this case report, we aimed to present a patient who was diagnosed with rectal cancer and was diagnosed as one of the largest adenomas causing McKittrick-Wheelock syndrome.

Keywords: Villous adenoma, Chronic diarrhea, Acute renal failure, Electrolyte imbalance, Rectal cancer

GİRİŞ:

Kolonun malign tümörleri genellikle benign adenom zemininde gelişmektedirler. Adenomların 10 yıl içinde kolon kanserine

ilerleme riski %2.5 olmakla birlikte büyük boyutlu ve villöz adenomlarda bu risk artmaktadır (1,2).

Tarama amaçlı yapılan kolonoskopilerin %30'unda saptanan adenomlar kolon ve rektumun displastik ve premalign lezyonlarıdır. Sıklıkla asemptomatik olmalarına rağmen büyümeleri ile birlikte kanama, tenesmus, prolapsus, intussepsiyon, obstruksiyon gibi semptomlara yol açabilirler (3). Mukuslu diare, villöz adenomların küçük bir bölümünü oluşturan sekretuar adenomlara bağlı olarak gelişebilen nadir bir semptomdur. Sekretuar adenomlar sıklıkla rektosigmoid bölgede yerleşmekte, genellikle 4 cm'den büyük olmakta ve villöz adenomların %2-3 'lük bir bölümünü oluşturmaktadırlar (2,4).

McKittrick-Wheelock sendromu 1954'te tanımlandığından beri, literatürde 100 civarında vaka sunulmuştur (3). Sekretuar diare, dehidratasyon, hiponatremi, hipokalemi, hipokloremi, prerenal akut böbrek yetmezliği ile karakterizedir ve sendroma sebep olan adenom genellikle dev boyutlardadır. McKittrick-Wheelock sendromu tedavi edilmediği takdirde ölümcül seyreder (5). McKittrick-Wheelock sendromu, rektal sekretuar villöz adenoma bağlı olarak gelişen; kronik mukuslu diare, renal yetmezlik ve elektrolit imbalansı triadı ile karşımıza çıkan bir hastada ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Bu olgu sunumunda literatürde bugüne dek McKittrick-Wheelock sendromuna sebep olan en büyük boyutlu adenomlardan birinin tespit edildiği ve rektum kanseri tanısı alan bir hastanın bilgilerini sunmayı amaçladık.

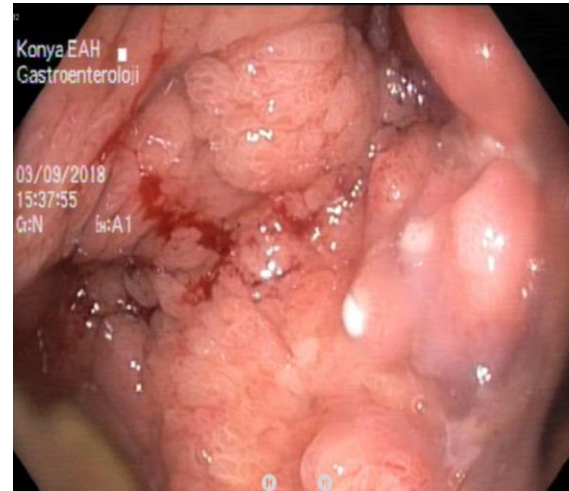
OLGU SUNUMU:

Yetmişdört yaşında kadın hasta, baş dönmesi, kusma ve kanlı ishal şikayetleri ile acil servise başvurmuştu. Hikayesinde; son 5-6 yıldır günde 6-8 kez mukuslu, yumuşak kıvamlı dışkılama öyküsü olan hastanın, son başvuru öncesi yapılan muayene ve kolonoskopik değerlendirmesinde düşük dereceli displazi içeren villöz adenom tanısı konmuş ve hastaya cerrahi önerilmişti ancak hasta tedaviyi reddetmişti. Son iki aydır ishal şikayetine baş dönmesi, halsizlik ve kusma eklenmiş. Özgeçmişinde hipertansiyon ve kardiyak ritim bozukluğu mevcut.

Başvuru muayenesinde; takipneik, mukoz membranlar kuru, oligoürik, halsiz ve düşkün görünümde idi. Vital bulguları: nabız: 115/dk taşikardik ve aritmik; tansiyon arteriel: 110/70mmHg, solunum sayısı: 25/dk, vücut sıcaklığı: 37.8 derece idi. Batın muayenesi hafif distansiyon haricinde normal; akciğer

grafisinde plevral effüzyon; iki pozitif pretibial ödem mevcuttu. Rektal dijital muayenesinde anal kanaldan ekstrude olan ve anal girimden itibaren lümeni çepeçevre saran, posteriorda sert ancak genel olarak yumuşak; lümeni daraltan lezyon saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde venöz kan gazı değerleri: PH=7.305, PCO2=33.9 mmHg, PAO2=29.3 mmHg, HCO3=16.5 mEq/l, anyon gap=21.5 mEq /l, laktik asit=1.63 mmol/l imiş. Beyaz küre=19.08 10³/mm³ (nötrofilik %83), Hb=9.6 mg/dl; biyokimyasal incelemede ise üre=350 mg/dl, kreatinin=7.28 mg/dl, potasyum=3.35 mEq/L, sodyum=130 mEq/L ve klor=100 mEq/L idi..

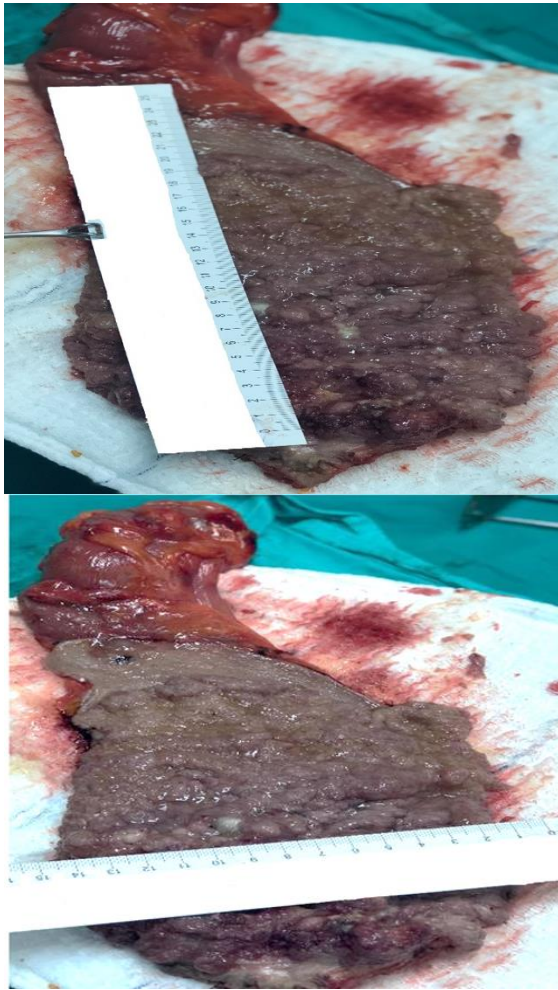
Hastanın yatışı sonrasında takipleri nefroloji uzmanı eşliğinde yapıldı. 72 saatte intravenöz hidrasyon, dializ ve antibiyotik ile metabolik dengesizlik normale yakın değerlere getirildi. Kolonoskopik incelemede anal kanaldan başlayıp 24 cm proksimale uzanan lümeni çepeçevre sararak daraltan, yer yer ülserovejetan görünümde yoğun sekresyonlu villöz polipoid yapı tesbit edildi (Resim 1). Çoklu biopsiler alındı. Biopsi sonucu yüksek dereceli villöz adenom ve intramukozal karsinom olarak raporlandı.



Resim 1. Dev Villöz Adenom Kolonoskopik Görüntü

Hastanın cerrahiye kesinlikle reddetmesi nedeniyle radyoterapi planlaması yapılmaya karar verilerek metastaz taraması amacıyla tüm vücut pozitron emisyon tomografi (PET/CT) çekildi. PET/CT'de sol akciğerde 5-16 mm arası boyutta SUVmax: 4,38 olan metastatik nodüler lezyonlar ve anal kanaldan başlayıp sigmoid kolona kadar uzanan lümeni daraltan yaygın düzensiz duvar kalınlaşmasına sahip

SUVmax: 18.84 olan ve perirektal SUVmax'ı 6.94 olan birkaç adet lenf nodu izlendi. Destek tedavi ile durumu stabil hale gelen hastanın diarezinin devam etmesi, hipopotasemisinin düzeltilmemesi nedeniyle hasta ameliyatı kabul etti. Histopatolojik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri sonuçlarının malignite ile uyumlu olması; anal kanalın tamamen tutulması ve tümörün anal kanaldan ekstrude olması nedeniyle sfinkterlerin korunamayacağı öngörülerek; cerrahi yöntem olarak abdominoperineal rezeksiyon işlemi gerçekleştirildi (Resim 2,3).



Resim 2, 3. Abdominoperineal Rezeksiyon Materyali

Postoperatif süreçte 3. gün plazma elektrolit değerleri düzeldi. Ek komplikasyon gelişmeyen hasta 5. gün taburcu edildi. Nihai patoloji “villöz adenom zemininde anal kanaldan başlayan 21cm’lik alanı anüler tarzda sarmış ve yaklaşık 7 cm’lik segment boyunca uzanan T3N2 adenokanser ve diğer alanlarda ağır derecede displaziyle birlikte mukozal karsinoma in-situ odakları mevcuttur” olarak

raporlandı. Medikal onkoloji tarafından hastaya adjuvan kemoterapi başlandı. Postoperatif 4.ay kontrolünde hastanın stabil olduğu ve ek problemi olmadığı görüldü..

TARTIŞMA

Adenomlar kolorektumun displastik lezyonlarıdır. Tarama kolonoskopilerinin %30’unda saptanırlar ve %4-40 oranında malignleşirler. Şiddetli displazi, invaziv kanser için en yüksek riski taşımaktadır. En yüksek malignleşme oranları villöz adenomlardadır (1-9). Adenomların malignleşmesi artan yaş, sayı ve boyutun yanı sıra kolorektumda yerleşim yerine de bağlıdır. En sık malignleşen adenomlar sol kolon ve rektumda görülmüştür (1).

McKittrick-Wheelock sendromu villöz adenomun sebep olduğu, dehidratasyon, ciddi elektrolit imbalansı ve prerenal akut böbrek yetmezliği ile komplike hale gelen fazla miktarda sekretuar diare olarak tanımlanmıştır (6). Distal yerleşimli tümörün reabsorbsiyona olanak sağlayacak sağlam mukozal alan bırakmaması diare kliniğine katkıda bulunmaktadır. Etyoloji net olarak belirlenememişse de sekretuar villöz adenomlarda kabul gören hipotez; hipersekretuar durumun PGE2 ve cAMP yolakları üzerinden su ve elektrolit kaybına neden olduğu yönündedir. Siklooksijenaz inhibitörlerinin her iki yolağı da baskıladığı ve semptomları azalttığı gösterildiğinden İndometazinin bu gibi refrakter hipopotasermik villöz adenomlarda erken dönemde tercih edilebileceği ve efektif olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (1-8).

Büyük villöz adenomlarda bir diğer sorun endoskopik biopsilerin tanı için yetersiz kalabilmesidir. Sungeon ve ark (9) kolonoskopik yöntemle alınan biopsilerin %50 oranında doğru tanı verdiğini ve 8 hastadan 1’inde beklenmeyen invaziv kanserle karşılaştığını söylemişlerdir. Bizim vakamızda 2013’te alınan biyopsi sonuçlarında düşük dereceli displazi, 2018’de ise düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve 1 odakta invaziv karsinom olarak raporlandı.

McKittrick-Wheelock sendromunun güncel tedavisi renal fonksiyonların ve elektrolit imbalansının düzeltilmesinden sonra endoskopik veya cerrahi total tümör rezeksiyonu veya brakiterapidir. Tümörün yumuşak natürü, flat oluşu ve belirgin sınırlara sahip olmaması da endoskopik rezeksiyonu

zorlaştırmaktadır. Brakiterapi ve endoskopik rezeksiyonun yüksek rekürrens oranları olması nedeniyle tedavi başarıları düşüktür (2,7).

Cerrahi yöntem olarak transsfinkterik, transanal, transabdominal veya transanal endoskopik ve minimal invaziv yaklaşımla tedavi edilmiş vakalar bulunmaktadır (9,10,11). Yavaş ve benign seyirli olan bir hastalık için abdominoperineal rezeksiyon gibi ekstensif cerrahi yöntemler öncelikli planda düşünülmemelidir ancak vakamızda cerrahi planlama yapılırken hastalığın çok uzun bir segmenti (24cm) çepeçevre tutması, dentat çizginin distaline protrude olması ve kolonoskopide alınan çoklu biopsilerden dentatline üzerinden alınan bir tanesinde invaziv karsinom raporlanması etkili oldu.

SONUÇ

6 yıldır mukuslu dışkılama şikyeti haricinde stabil olan hasta son birkaç aydır dehidratasyon, prerenal azotemi, elektrolit imbalansı ile komplike oldu. Bunun nedeni ilerleyen zamanla birlikte tümörün büyümesi veya displazi durumundaki olarak düşünülebilir..

Sunduğumuz vaka; nadir görülen, pek çok klinisyenin diare ayırıcı tanısında göz önünde bulundurmadığı, klasik triadı tamamlamış McKittrick-Wheelock sendromu idi. İncelemelerde rektosigmoid kolonun 24 cm'lik segmentini kaplayan villöz adenoma bağlı ciddi elektrolit anomalileri ve dehidratasyonla karşılaşıldı. Hastamızın 2013 yılında yapılan kolonoskopisinde düşük dereceli displazisi odakları olan 3cm'lik adenom, 2018 yılında 24 cm'lik segmenti kaplayan ve dentat hatta invaziv karsinom odakları içeren kitle şeklinde karşımıza çıktı. Eğer erken dönemde hasta ameliyatı kabul etseydi endoskopik rezeksiyon veya aşağı anterior rezeksiyon veya intersfinkterik rezeksiyon yapılarak hastanın ostomi bağımlılığı oluşmadan barsak devamlılığı sağlanabilecekti.

Nadir görülen, tedavisiz kaldığı taktirde %100 mortal seyreden, cerrahi veya endoskopik veya ablatif yöntemlerle total eksize veya destrükte edildiği taktirde kür sağlanabilen, biopsi sonuçlarının yetersiz kalabileceği bir adenokarsinom vakasını sunduk

REFERANSLAR

1. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol.* 1982;35:830-841.
2. Popescu A, Orban-Schiopu A, Becheanu G, Diculescu M. McKittrick-Wheelock syndrome — a rare cause of acute renal failure. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 63-66
3. Kagan MD, Schmidt K, Sangha G. Indomethacin therapy effective in a patient with depletion syndrome from secretory villous adenoma. *BMJ Case Rep.* 2017 Feb 10;2017.
4. Pheils MT. Villous tumors of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 406-407.
5. Emerich J, Niemeyer C. The secreting villous adenoma as a rare cause of acute renal failure. *Med Klin (Munich).* 2002;15;97(10):619-623.
6. McKittrick LS, Wheelock FC., Jr Carcinoma of the colon. Charles C Thomas; Springfield, IL, 1954; pp.61-63.
7. Tuta LA, Boşotanu M, Deacu M, Dumitru E. McKittrick Wheelock syndrome: a rare etiology of acute renal failure associated to well-differentiated adenocarcinoma (G1) arising within a villous adenoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52:1153-1156.
8. Jacob H, Schlondorff D, St Onge G, Bernstein LH. Villous adenoma depletion syndrome. Evidence for a cyclic nucleotide-mediated diarrhea. *Dig Dis Sci.* 1985 Jul;30(7):637-41.
9. Cho SD, Herzig DO, Douthit MA, Deveney KE. Treatment strategies and outcomes for rectal villous adenoma from a single-center experience. *Arch Surg.* 2008 Sep;143(9):866-70.
10. Koning GG, Rensma PL, van Milligen de Wit AW, van Laarhoven CJ. In-one-continuity rectal excision and anal mucosectomy of a giant villous adenoma: an alternative surgical approach. *Case Rep Gastroenterol.* 2008 May 24;2(2):175-80
11. van der Pool AEM, de Graaf EJR, Vermaas M, Barendse RM, Doornbosch PG. McKittrick Wheelock Syndrome Treated by Transanal Minimally Invasive Surgery: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Feb;28(2):204-208

Malign Melanoma with Bone Marrow Involvement: A Case Report

Kemik İliği Tutulumu ile Giden Malign Melanom: Olgu Sunumu

İbrahim YILDIRIM¹, Özcan Saygılı¹, AYŞE TEMİZEL TAŞLI¹, Nurbuke Sarkisla¹, Sedef ÇAKAR¹, Eşref Oğuz Güven², Fisun Ardic Yukruk³, Ömer Canpolat⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji EAH Dâhiliye Kliniği Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji EAH Üroloji Kliniği Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji EAH Patoloji Bölümü Ankara, Türkiye

⁴Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil Tıp Bölümü, Elazığ, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 10.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.46330

ÖZET

Nodüler tip malign melanom nadir görülen bir malign melanom alt tipidir. Sıklıkla ileri evrede tanı alır ve kötü prognozudur. Bu olgu sunumunda nadir olarak rastlanan, karakteristik cilt bulguları olan, kemik iliği tutulumu ve yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunun bir arada bulunduğu bir nodüler tip malign melanom vakası sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Metastatik malign melanom, Nodüler melanom, kemik iliği tutulumu, intravasküler hemoliz, yaygın damar içi pıhtılaşma

ABSTRACT

Nodular type malignant melanoma a rare subtype of malignant melanoma with poor prognosis. It is often diagnosed at advanced stage. In this case report, we present a metastatic malign melanom case with bone marrow involvement and disseminate intravascular haemolysis.

Keywords: Metastatic malign melanom, nodular type melanoma, bone marrow involvement, disseminate intravascular haemolysis

GİRİŞ

Melanom nöral yarık kökenli melanositlerden ve melanositlerin farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülen nevüs hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür. Bütün kanser ölümlerinin %1,2'lik kısmını oluşturmaktadır (1) ve sıklığı giderek artmaktadır (2). Ortanca görülme yaşı 60-63 olmasına rağmen alt tiplerine göre değişmektedir (3). En sık metastaz yaptığı organsantral sinir sistemi ve akciğerdir (4). Metastatik malign melanomda kemik iliği tutulumu ise %20-24 oranındadır(4). Anatomik lokalizasyona, tümörün büyüme ve histopatolojik tipine göre dört ana tip tanımlanmıştır. En sık yüzeysel yayılan tip görülürken daha sonra sırasıyla, nodüler,

lentigo ve akral lentiginöz malign melanom gelmektedir (3-5). Nodüler tip %15'lik oranla malign melanomikinci en sık görülen alt tiptir ve erkeklerde daha sıktır (6). Biz bu raporda; 58 yaşında, hemolitik anemi, kemik iliği tutulumu olan ve yaygın damar içi pıhtılaşması ile yaşamını yitiren bir hasta sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında erkek hasta, son bir hafta içerisinde ortaya çıkan vücutta yaygın morarmalar, ara ara kısa süreli tek bir noktaya bakma ve halsizlik şikâyetleriyle başvurduğu acil servisten, anemi, trombositopeni, myoklonik nöbet tanılarıyla kliniğimize yatırıldı. Daha önce bilinen bir hastalık ve nöbet

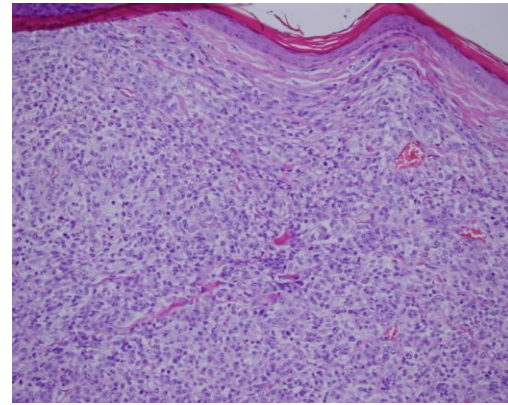
öyküsü yoktu. Hastanın tıbbi sorgusunda yakın tarihte böbrek üstü bezinde kitle tespit edildiği, 20 gün önce nefes darlığı nedeniyle başka bir doktora gittiği ve tedavi gördüğü, onbeş gün önce sırt bölgesindeki nevüs nedeniyle dermatoloji polikliniğine başvurduğu ve o lezyondan biyopsi yapıldığı öğrenildi. Soy geçmişinde bir özellik bulunmamaktaydı. Hastanın her iki kolunda proksimal parmak eklemlerinden başlayan tüm ön kolu kaplayan dirsek eklemi geçen ekimozu, sol bacak ön yüzünde 5x10 cm boyutunda ekimozu mevcuttu. Konjunktivaları soluk, mukozaları kuru, solunum sesleri doğal, batın rahat, ense sertliği yoktu. Ateş: 36,1°C, nabız: 120/dak, kan basıncı: 120/75 mmHg, oksijen saturasyonu: %98 idi. Yapılan kan sayımında lökositoz, hemolitik anemi, trombositopeni, kanama zamanı uzaması, fibrinojen düşüklüğü, d-dimer artışı saptandı. Laboratuvar sonuçları tablo 1’de gösterilmiştir. Çekilen abdomen tomografisinde mediastanel ve hiler alanlarda 9 milimetre boyutlarında lenfadenopati, her iki aksillada multiple lenfadenopati, plevral kalınlaşma, yer yer nodüler dansite artışı ve sol surrenal 15x22 mm’lik bir lezyonu vardı. Beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde metastaz bulgusu tespit edilmedi. Yoğun bakım izlemlerinde bisitopeni etiyojisine yönelik olarak kemik iliği biyopsisi yapıldı. Sonuç; -malign melanom infiltrasyonu gösteren kemik iliği- şeklinde raporlandı (Şekil 1). Bu arada ayakta yapılan nevüs biyopsi sonucu da “nodüler tip malign melanom” olarak geldi (Şekil 2-6).

Tablo 1. Yatış günü laboratuvar sonuçları

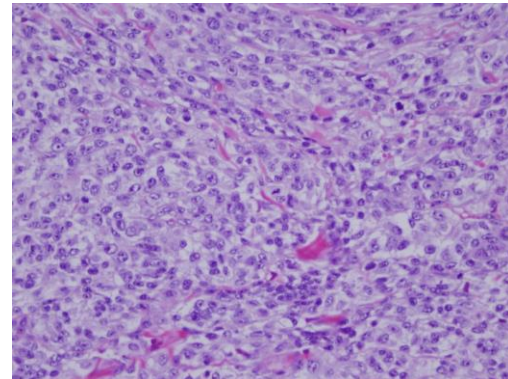
TEST	HASTA SONUCU	REFERANS ARALIĞI
Lökosit	26,9x10 ³ /μL	4-10
Hemoglobin	9,46g/dL	11,5-16
Trombosit	30x10 ³ /μL	100-300
Protrombin zamanı	20 sn	10-15
aPTT	32 sn	22-34
INR	1,8 %	0,8-1,2
Fibrinojen	30 mg/dL	150-400
LDH	29789 U/L	0-247
D-Dimer	80000 ng/mL	0-500
Retikülosit	%3	0,3-2,4
Haptogloblin	8 mg/dl	30-200

INR: International normalizing ratio, aPTT: aktivated partial thromboplastin time, LDH: Laktat dehidrogenaz

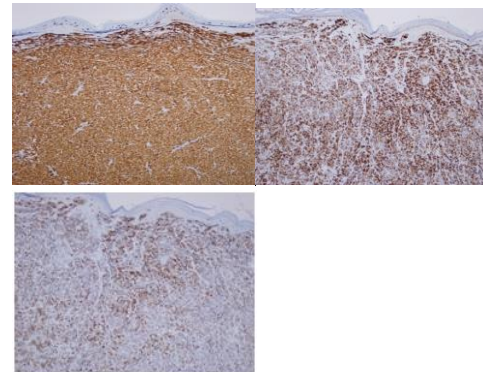
Hastaya destek tedavilerinin yanı sıra primer hastalığına yönelik olarak böbrek yetmezliği nedeniyle %40 doz redüksiyonu yapılarak dakarbazin, 5 gün süreyle verildi. 1 hafta sonra genel durumu kötüleşen hasta yaygın damar içi pıhtılaşma nedeniyle, planlanan nivolumab tedavisini alamadan eksitus oldu.



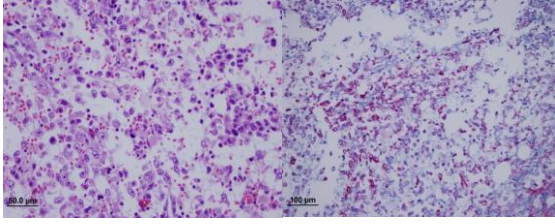
Şekil 1. Dermal tabanlı melanositik tümör (HEx200)



Şekil 2. Sitolojik olarak malign hücreler HE X400



Şekil 4,5,6. Tümör hücrelerinde S100, HMB45, Melan A ve Tirozin ile immünohistokimyasal çalışmalar



Şekil 7 Kemik iliği imprint örneğinde yoğun olarak belirgin pleomorfizm, nükleer atipi ve bazıları tümör dev hücresi formunda atipik neoplastik hücreler.

TARTIŞMA

Malign melanom, patolojik olarak şeffaf hücreli sarkomlar ve sellüler mavi nevüsler ile karışabilmektedir. Tipik olarak melanoma vimentin, S-100 protein, HMB-45, melan -A, “tyrosinase”, ve “microphthalmia transcription factor” ile reaksiyona girer. Bizim vakamız morfolojik ve immünohistokimyasal yönden metastatik malign melanom ile tamamen uyumluydu.

Metastatik malign melanomlu hastaların primer lezyonu %52 oranla kutanöz lezyondur (7). Bu hastalarda bel ağrısı (en sık), halsizlik, peteşi sık rastlanan bulgulardır (7). Hastamızın 15 gün öncesine kadar başka bir semptomu yoktu. İlk tanı anında cilt lezyonu vardı ve son haftada gövde ve ekstremitelerinde ortaya çıkan ekimotik lezyonlarla hastanemize başvurmıştı. Hastamızın şikâyetleri arasında bulunan fokal epileptik bulgular Batsis ve Barry’nin olgularında belirtilmiştir ve nadir semptomlar arasındadır (8).

Metastatik melanom genellikle lenf nodları ve cildi sonra da azalan sıklıkla akciğeri, beyini, karaciğeri, kemiği ve barsakları tutar. Kemik iliği metastazı nadirdir (9). Yaygın kemik iliği tutulumu olan hastalarda pansitopeni beklenir. Ama bizim hastamızda bariz bir lökositoz vardı. Wolff ve arkadaşlarının olgu sunumunda da lökositoz vardı (10) ancak Deepali ve arkadaşlarının sundukları olgu sunumunda lökositoz saptanmamıştı (11). Lökositozun tümör hücrelerince salgılanan sitokin yada diğer mediyatörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

YDİP ile hastaneye yatan malign melanom vakası oldukça nadirdir. Bu hastalarda kemik iliği tutulumu nadirdir. Hematolojik olarak azalan sıklıkta anemi, trombositopeni, pansitopeni ve lökoeritroblastik tablo görülür (3). Hastamızın periferik yaymasında mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları

vardı. YDİP’yi trombositopeni ve hemoliz ile giden diğer hastalıklardan ayırmak gerekir. YDİP’te fibrinojen düzeyinde azalma, fibrin yıkım ürünlerinde ve D-Dimer düzeyinde artmabeklenir. YDİP’te en sık görülen anormal bulgu D-Dimer yüksekliğidir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive protrombin zamanında (aPTT) uzama olur. Fibrinojen, akut YDİP’da düşük, fibrinojen yıkım ürünleri yüksektir. Ancak fibrinojen düzeyleri, kendisi bir akut faz reaktanı olduğu için normal çıkabilir. Trombotik trombositopeni ve hemolitik üremik sendromlu hastalarda; trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi görülmesine karşın koagülasyon faktörlerinde herhangi bir azalma yoktur, PT ve aPTT’de uzama görülmez. Yaygın damar içi pıhtılaşması, bizim olgumuz dışımızda üç olgu sunumunda daha bildirilmiştir. İlk olgu sunumu 1998 yılında yayınlanmış olup Bhagwati ve arkadaşlarına aittir. Bhagwati ve ark.’ları bu tabloyu, bizim vakamızda olduğu gibi, yaygın melanomla ve yaygın hastalık ile ilişkilendirilmiştir (12). Suzuki ve ark.’ları tarafından yapılan ikinci YDİP’li olgu sunumunda ise kendi vakalarının amelanotik melanom vakası olduğunu ve bu tip melanomların daha agresif seyirli olduklarını vurgulamışlardır (13). Son yayın ise 2018 yılına aittir (7) ve bu olgu sunumundaki hasta kombine immünoterapi ile tedaviye iyi yanıt vermiştir.

Erken evrelerde cerrahi lokal eksizyon tedavi için yeterliyken ileri evrelerde adjuvan terapiler ve immünoterapi tedavi seçeneklerindendir. Immünoterapi ile malign melanom olgularında oldukça iyi sonuçlar alınmış olup seçenekler arasında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib gibi immün sistemi uyaran ilaçlar bulunmaktadır ve bunların kombinasyonları umut vaat edicidir (7).

SONUÇ

Metastatik malign melanomlu hastaların prognozu kötüdür ve kemik iliği tutulumu yaygın hastalığın bir işaretidir. Şüpheli nevüsü olan bir hastada YDİP olması halinde akla gelmeli ve tedaviye başlamakta geç kalınmamalıdır.

Çıkar çatışması

Yazarlarımız bir çıkar çatışmalarının olmadığını bildirmektedirler.

REFERANSLAR

1. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Annual Report to the Nation on Status of Cancer, Melanoma of the Skin, 2019
2. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW: The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34: 839-847.
3. Parlak A, Şafak E, Mutlu Ç. Melanoma Genel Bakış, *Konuralp Tıp Dergisi* 2014;6(1):22-27
4. S.M. de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM: Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer Res* 1983, 43(7):3427-33.
5. Situm M, Buljan M, Kolic M, Vucic M. Melanoma Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2014;22(1):1-12
6. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. USA: Mc Graw Hill Companies; 2008:1134-57.
7. Gbadamosi B, Ezekwudo D, Nayak B, et al. Effective Immunotherapy in Bone Marrow Metastatic Melanoma Presenting with Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Case Reports in Immunology* Volume 2018, Article ID 4520294, 8
8. Batsis JA, Barry MJ., Metastatic malignant melanoma presenting with hypercalcaemia and bone marrow involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Apr;20(4):432-4.
9. Serrier C and François JL. Metastatic malignant melanoma in the bone marrow. *Blood* 2013 121:721.
10. Wolff JF, Planken EV, den Ottolander GJ: Extreme leucocytosis and splenomegaly in metastasised melanoma. *Neth J Med* 2004, 62(5):164-7.
11. Jain D, Singh T, Kumar N and Daga MK. Metastatic malignant melanoma in bone marrow with occult primary site – a case report with review of literature. *Diagnostic Pathology* 2007, 2:38 doi:10.1186/1746-1596-2-38.
12. Bhagwati N, Seno R, Dutcher JP, Oleksowicz L: Fulminant metastatic melanoma complicated by a microangiopathic hemolytic anemia. *Hematopathol Mol Hematol* 1998, 11(2):101-8.
13. Suzuki T., Kusumoto S., Iida S., Tada T., and Mori F., “Amelanotic malignant melanoma of unknown primary origin metastasizing to the bone marrow: A case report and review of the literature,” *Internal Medicine*, vol. 53, no. 4, pp. 325–328, 2014.

Current Treatment Options and New Developments in Metastatic Breast Cancer

Metastatik Meme Kanserinde Güncel Tedavi Seçenekleri ve Yenilikler

Ülkü Yalçıntaş Arslan¹, Berna Öksüzoğlu¹

¹SUAM Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.99266

ÖZET

Metastatik meme kanserinde sağkalım sonuçları son 20 yılda iyileşme gösterse de halen kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni tedavi ajanları ile hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanserinde ve/veya HER2-pozitif tümörlü hastalarda anlamlı sağkalım artışları sağlanmıştır. Kombinasyon veya tek ajanlı tedavide, metastatik üçlü negatif meme kanserinin sağkalımı açısından bilinen sitotoksik ajanlarla anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır. Bu derleme güncel tedavi yaklaşımları ve metastatik meme kanseri için yeni tedavi arayışlarına odaklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik, Meme Kanseri, Tedavi

ABSTRACT

Although, life expectancy of metastatic breast cancer has improved over the last 20 years, it still remains a significant cause of morbidity and mortality in women. New drugs that were developed in recent years have provided significant survival benefits in the treatment of hormone receptor positive and/or HER2-positive breast cancer. Whether in combination or single-agent therapy, no significant improvement were obtained with the known cytotoxic agents in terms of survival of metastatic triple negative breast cancer. This review has focused on the current treatment approaches and the trials seeking challenging treatment options for metastatic breast cancer.

Keywords: Metastatic, Breast Cancer, Treatment

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda küresel bir sağlık problemidir. Dünyada 2,1 milyon yeni vaka/yıl/dünya ve 627.000 ölüm/yıl/dünya beklenmektedir(1). Türkiye’de tanı anında %11,1’ i metastatik hastalık ile başvurmaktadır(2). Erken evre meme kanserinde vakaların yaklaşık %30’da nüks gelişmektedir(3). Metastatik meme kanserinde (MMK) geçmiş yıllara oranla sağkalımın uzadığı bildirilmiştir (4). Bu iyileşmede tedaviye son yıllarda katılan sitotoksik ve hedef ajanların katkısı vardır. Bu makalede metastatik meme kanserinde kullanılan güncel tedaviler ve yeni tedavi arayışları ile ilgili çalışmalar gözden geçirilecektir.

MMK tedavisinde tedavinin amaçları: Semptom palyasyonu, hayat kalitesini artırmak, sağkalımı uzatmak ve tümör cevabı sağlamak şeklinde özetlenebilir. Tedaviye başlarken öncelikle göz önünde bulundurulması gerekenler arasında daha önce aldığı tedaviler, hastalısız sağkalım süresi,

tümör biyolojisi (ER ve HER2 durumu) ve yandaş hastalık varlığı sayılabilir. Ayrıca varolan sosyoekonomik sorunlar, ilaca erişimdeki problemler, hasta uyumu ve normal fonksiyonları etkileyebilecek olan toksisiteler tedavi kararlarını etkilemektedir.

Endokrin tedaviler (ET):

Meme dokusundaki ER’yi antagonize eden selektif österojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (Tam) 1977’de kullanıma girmiştir (5). Bin dokuzyüz doksanlı yıllarda postmenopozal kadınlarda österojen üretimini inhibe eden aromataz inhibitörleri(Aİ) yeni bir çağır açmıştır (5,6,7). Bunlardan anastrozol(A) ve letrozol(L) non-steroidal (NSAİ) ve eksemestan steroidal yapıda bir Aİ dir (8). Fulvestrant 2000’li yıllarda yapılan çalışmalarla postmenopozal MMK endokrin tedavide 2. ve sonraki basamaklarda yer almıştı (9). İlk sıra tedavideki yeri aşağıda bahsedilecektir. Fulvestrant etkisini ER dimerizasyonunu bozup, ER

yıkımını artırma ve ER'nin nükleer lokalizasyonunu engelleme yolu ile gösterir(10). Son 10 yılda kombinasyon tedavileri giderek önem kazanmaktadır (örn; eksemestan/everolimus, çeşitli sikline bağımlı kinaz inhibitörleri ile ET kombinasyonları gibi).

Hormon reseptör pozitif MMK de ilk sıra tedaviler

Premenopozal kadınlar: Premenopozal kadınlarda; genel olarak over ablasyonu veya supresyonu sonrasında postmenopozal tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.

Postmenopozal kadınlar: İlk sıra tedavide bir aromataz inhibitörünün kullanılması standard yaklaşımlardan birini oluşturur. Anastrozol(A) ve letrozol ile tamoksifen karşılaştırıldığı çalışmalarda progresyona dek geçen süre (TTP) sırası ile 10.7 vs 6.4 ay ve 9.4 vs 6.0 ay olarak Aİ lehinedir, ayrıca eksemestan da PFS açısından 9.9 vs 5.8 ay ile tamoksifene üstündür (11,12,13). Yirmi beş randomize çalışmanın yer aldığı (n=8504) bir meta-analizde genel sağkalım açısından ilk sıra endokrin tedavide Aİ kullanmanın tamoksifene üstün olduğu (HR 0.89, %95 CI 0.80-0.99) bulunmuştur(14).

İlk sıra Aİ yerini alabilecek diğer ajanlar ile ilgili çalışmalar daha yenidir. Faz II FIRST çalışması ile postmenopozal MMK'da ilk sıra anastrozol 1 mg (n=103) ile fulvestrant 500 mg(n=102) vs anastrozol karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası klinik fayda oranı(CBR= tüm cevap oranı + 24 hft veya daha uzun stabil hastalık) olan çalışmada sonuçta CBR (%72.5 vs 65) ve OR benzer (%36 vs 35.5) idi. TTP, fulvestrant kolunda ulaşılammışken anastrozol kolunda 12.5 ay (HR, 0.63; %95 CI, 0.39

ila 1.00; P = .0496) bulundu. İlk sıra fulvestrant, anastrozol kadar etkin olduğu sonucuna varıldı(15). Planlanmamış son analizde, Fulvestrant için OS anastrozoldan üstün (54.1 ay ile 48.4 ay HR 0.70 (0.50 to 0.98; P = .04) idi(16).

Faz II çalışmadaki olumlu sonuçlar, faz III FALCON çalışmasına öncülük etti. MMK'inde birinci sıra tedavide anastrozol (n=232) vs fulvestrant 500 mg(n=230), tamamen endokrin naiv veya endokrin tedavi en az 6 ay önce tamamlanmış hastalarda randomize edildi. Ortanca PFS 16.6 vs 13.8 ay (HR:0.79;%95 CI0.63-0.99,p=0.0486) bulundu. Daha da etkileyici olan ise altgrup analizinde eğer visceral hastalık yoksa PFS 22.3 aya karşın 13.8 ay ile Fulvestrant lehineydi. ORR ve CBR oranları benzerdi(17). Bu çalışmanın sonucuna göre fulvestrant postmenopozal MMK'li hastalarda ilk sıra tedavi olarak önerilmektedir.

MMK endokrin tedaviye direnç 2 şekilde ortaya çıkar. Vakaların %50'si başlangıçta tedaviye dirençlidir, ayrıca başta cevaplı olanlarda zaman içinde endokrin tedaviye direnç geliştirir(18). Başlangıçta veya sonradan direnç gelişme mekanizmaları benzer ama tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir(19). PI3K yolağında aktivasyon endokrin tedaviye direncin bir işaretidir(19). PI3K mutasyonu olan hastalarda PI3K inhibitörlerinin ET ile birlikteliği çalışılmaktadır. Ayrıca ET direnci kırmak için hücre siklusunu G1 fazında durdurup S fazına geçişi engelleyen sikline bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) ile ET kombinasyonları çalışılmış ve rutin kullanımı önerilmektedir(20).

Tablo-1. HR+/HER2- MMK Hormonoterapi + CDKİ ile yapılan önemli faz III çalışmalar

Çalışma	Tedav i sırası	Tedavi kolları	ORR	PFS ay	HR %95 CI
PALOMA-2 (n=666)	1. sıra	Letrozole ± Palbociclib	%55 vs %39	24.8 vs 14.5	0.58 (0.46-0.72)
MONALEESA -2 (n=668)	1. sıra	Letrozole ± Ribosiklib	%54.5 vs %38.8	25.3 vs 16.0	0.57 (0.46-0.70)
MONARCH-3 (n=493)	1. sıra	NSAİ ± Abemasiklib	%59 vs %44	28.1 vs 14.7	0.54 (0.41-0.72)
MONALEESA -7 (n=672)	1. sıra	Ribosiklib ± Tmx veya Aİ + OS	%51 vs %36	23.8 vs 13.0	0.55(0.44-0.69)
PALOMA-3 (n=521)	2. sıra	Fulvestrant ± Palbociclib	%24.6 vs %10.9	9.5 vs 4.6	0.46 (0.36-0.59)
MONARCH-2 (n=669)	2. sıra	Fulvestrant ± Abemasiklib	%48.1 vs %21.3	16.4 vs 9.3	0.55(0.45-0.68)
MONALEESA -3 (n=726)	2. sıra	Fulvestrant ± Ribosiklib	%41 vs %29	20.5 vs 12.8	0.59 (0.48-0.73)

Anti-östrojen ve hedef tedavi kombinasyonları

Bir rapamisin analogu olan everolimus MMK de endokrin direnç ile ilişkili mTOR yolağını inhibe eden bir ajandır(21). Eksemestan ile kombine everolimus kullanımının tedavi cevabı ve sağkalım ile ilişkisi daha önce non steroidal Aİ kullanmış ve progresyon göstermiş MMK de BOLERO-2 (N=724) çalışmasında araştırıldı(22). ORR %9.5 vs 0.4, Ortanca PFS: 7 vs 3 ay (merkezi değerlendirme 10 vs 4 ay, HR:0.43; p<0.001) bulunmuşsa da OS açısından fark yoktu (ortanca 31 vs 26.6 ay, HR 0.89, %95 CI 0.73-1.10)(22).

Pan-PI3K inhibitörü olan buparlisib (Faz II/III BELLE-2 çalışması) inoperabl lokal ileri evre ve MMK Aİ tedavisi altında veya sonrasında progresif hastalığı olan HR+/HER2- postmenopozal kadınlarda etkinlik ve güvenlik açısından (N=1147) değerlendirildi(23). Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, tüm popülasyonda ve PI3K aktivasyon statusu göre PFS olarak belirlendi. İkincil sonlanım ise OS, ORR, CBR, güvenlik, PK, QoL idi. PFS, buparlisib + fulvestrant kombine kullanımında tek başına fulvestrant kullanımına göre anlamlı uzamış bulundu (6.9 vs 5 ay HR: 0.78 (0.67-0.89) p< .001). Biyobelirteç arayışları ile yapılan eksploratuar analizlerde, PI3K-aktive hastalarda kombine kolda PFS ortalama 6.8 (4.9-7.1), fulvestrant ile 4.0 (3.1-5.2) HR: 0.76 (0.60-0.97) p=.014 idi. ctDNA PIK3CA mutant ise PFS ortalama 7 ay kombine kol, 3.2 ay tek fulvestrant için HR: 0.56 (0.39-0.80) p < .001. ctDNA PIK3CA mutant olmayanlarda tedaviye buparlisib eklemenin faydası yoktu (6.8 vs 6.8 ay). Greyd 3/4 yan etki deneysel kolda daha fazlaydı: buparlisib (63.2%/14.1%) vs plasebo (27.4%/4.6%). Buparlisib ile karaciğer toksisitesi de artmıştı(23).

ASCO 2018 toplantısında sunulan başka bir faz III plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmada (SANDPIPER) daha önce Aİ almış MMK'lı hastalarda bir PI3K inhibitörü olan taselisibin, fulvestrant ile kombine tedavide etkinliği araştırıldı. PI3K mutasyonlu 516 hastanın ortalama PFS deneysel kolda 2 ay daha uzundu (7.4 vs 5.4 ay, HR 0.70, p=0.0037). ORR açısından da taselisib lehine sonuçlar bulunmuştu (%29 vs 11.8, p=0.0002). Genel sağkalım verisi henüz olgunlaşmamıştı(24).

Çok yeni olarak ESMO 2018 toplantısında sunulan plasebo kontrollü SOLAR-1 çalışmasında bir PI3K inhibitörü olan alpelisibin fulvestranta eklenmesinin etkinliği değerlendirildi(25). Ortanca 20 aylık izlemde, PI3K-mut+ grupta PFS deneysel kol lehine bulundu (HR 0.65; 95% CI 0.50–0.85; P=0.00065; ortalama 11.0 vs 5.7 ay)(25).

Faz II ENCORE301 (n=130) çalışmasında bir oral, histone deasetilaz inhibitörü olan Entinostatın eksemestan tedavisine eklenmesinin etkinlik ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı(26). Daha önce adjuvan veya metastatik hastalık için NSAİ kullanmış veya kullanmamış bir hasta popülasyonunda önceki NSAİ kullanma durumuna

(adjuvan veya metastatik NSAİ) ve sadece kemik metastazı (var/yok) durumuna göre tabakalandırıldı. Entinostat PFS (4.3 vs 2.3 ay, HR 0.73; 95% CI, 0.50 to 1.07; one-sided P = .055; two-sided P = .11) ve OS (28.1 vs 19.8 ay, HR 0.59; 95% CI, 0.36 to 0.97; P = .036) anlamlı olarak artırdığı görüldü. Greyd 3/4 AEs olarak, nötropeni (15% entinostat vs 0% plasebo) ve halsizlik (13% entinostat vs 3% plasebo) ön plandaydı. Protein hiperasetilasyonu olan hastalarda entinostat tedavisi PFS uzattı(26).

Faz III E2112 çalışmasında NSAİ alırken veya sonrasında progresse olmuş, HR+/HER2-, inoperabl, lokal ileri veya MMK'li Pre/peri/postmenopozal kadın ve erkek hastalarda Eksemestan tedavisine Entinostat eklemenin etkinliğinin araştırılması planlanmıştır (N ~ 600) (27).

Anti-östrojen ve CDK1 tedavisi:

Faz II PALOMA-1 çalışmasında bir CDK 4/6 inhibitörü olan palbosiklib ile letrozol vs letrozol karşılaştırıldı (28). Bu Faz II açık etiketli randomize çalışması ile Şubat 2015 de FDA onayı aldı. PALOMA-1/TRIO-18 çalışmasına (n=165) Postmenopozal MMK kadın hastalar alınmıştı. Letrozol + palbosiklib (125 mg/gün PO 3 hft, 1 hft ara ile/28günde bir) vs letrozol progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar verildi. Ortanca PFS, Palbosiklib + letrozole (n = 84) kolunda 20.2 ay iken Letrozole (n = 81) kolunda 10.2 ay bulundu. Faz III PALOMA-2 çalışmasında palbosiklib ile letrozolun tek başına letrozole olan PFS üstünlüğü gösterildi (Ortanca PFS 24.8 ay vs 14.5 ay, HR 0.58; %95 CI, 0.46-0.72; p<0.001) (29).

Faz III PALOMA-3 çalışmasında (n=521) endokrin tedavi altında progresyon saptanan hastalarda palbosiklib (125 mg/gün PO 21/28 günde bir) + fulvestrant (500 mg 1. ve 15. günlerde yükleme dozu sonra 28 günde bir İ.M.) kombinasyonunun tek başına fulvestrant üstünlüğü araştırıldı(30). Birincil sonlanım olan PFS açısından deneysel kol standard tedaviye üstündü (9.2 vs 3.8 ay, p<0.001). Daha uzun süreli izleminin sonuçlarında ortalama PFS 9.5 vs 4.6 ay ile halen deneysel kol lehine idi (HR 0.46 %95 CI 0.36-0.59, p<0.0001). Hastaların %33'de PIK3CA değerlendirilmişti. PIK3CA veya hormon reseptör durumunun cevap oranlarını etkilemediği gösterildi. En sık görülen greyd 3/4 yan etki nötropeni idi (%65 vs %1)(31). Çok yeni olarak bu çalışmanın genel sağkalım verisi ESMO 2018'de sunuldu(32). Viseral hastalığı olmayan grupta kombinasyon tedavisi 11.5 ay sağkalım avantajı sağlamaktaydı (ortalama 46.9 vs 35.4 ay; HR 0.69 [0.46-1.04]). Ayrıca önceki endokrin tedaviye duyarlı grupta da OS avantajı sözkonusu idi (ortalama 39.7 vs 29.7 ay, HR 0.72 [0.55-0.94]).

Faz III MONARCH 2 (n=669) çalışmasında 12 aydan kısa sürede neoadjuvan veya adjuvan ET direnç gelişen veya MMK için ilk sıra ET ile progresse olan hastalarda abemasiklib ile fulvestrant

kombinasyonunun tek başına fulvestrant tedavisine üstünlüğü değerlendirildi(31). Ortanca PFS abemasiklib eklenmesi ile anlamlı olarak uzamıştı (16.4 vs 9.3 ay; HR 0.55,%95 CI, 0.44-0.68; p<0.001) (32). Keza ORR %48 vs %21 ile deneysel kolda daha üstündü. Abemasiklib için en dikkat çekici toksisite diyare (%86 vs 24), nötropeni(%46 vs %4), bulantı (%45 vs%23) ve halsizlik idi(%40 vs%27)(33).

MONARCH 3 (n=493)çift kör randomize bir faz III çalışma ile ilk sıra abemasiklib ile bir non steroid Aİ birlikte kullanımının etkinliği değerlendirildi(34). Ortanca PFS plasebo kolunda 14.7 ay iken abemasiklib alan kolda henüz ulaşılammıştı (p=0.000021). Ölçülebilen hastalığı olanlarda ORR %44 vs 59 (p=0.004) ile deneysel kolda daha iyiydi. Yine diyare (%9.5 vs %1.2)) ve nötropeni (%21 vs%1.2) ilk plandaki greyd 3/4 yan etkilerdi.

Diğer bir CDK4/6 inhibitörü Ribosiklib'in faz III plasebo kontrollü randomize çalışmasında (MONALEESA-2) 668 postmenopozal HR+/HER2-MMK kadın hastada ilk sıra letrozol tedavisine katkısı araştırıldı(35). ORR açısından ribosiklib/letrozol kolu letrozol/plasebo koluna üstündü(%52.7 vs %37.1, p<0.001). Ortanca 18 aylık izlemde çalışmanın birincil sonlanımı olan PFS açısından yapılan değerlendirme sonucunda ribosiklib/letrozol kolunda henüz ortanca PFS ulaşılammışken, diğer kolda 14.7 olarak bulundu(HR,0.56; %95 CI 0.43-0.72).Bu çalışmanın güncellenmiş sonuçları yeni olarak açıklandığında ortanca PFS 25.3 vs 16 ay ile ribosiklib içeren kol lehine idi(36). Ribosiklib tedavisinin faydası PIK3CA veya TP53 mutasyon durumu, total Rb,Ki 67 veya p16 protein ekspresyonu, ve CDKN2A,CCND1 veya ESR1 mRNA düzeyi ile ilişkisiz olarak devam etmekteydi.Tümörde tirozin kinaz wild-tip ise ribosiklib etkinliği daha belirgindi. En sık görülen greyd 3/4 ribosiklib yan etkisi nötropeni ve lökopeni idi.

Ribosiklib ile yapılan diğer bir faz III çalışmada (MONALEESA-3) daha önce Aİ kullanmış veya hiç tedavi almamış postmenopozal HR+/HER2- MMK kadın hastalarda fulvestrant tedavisine ribosiklibin katkısı araştırılmıştır(37). Bu çalışma 1. basamakta CDK4/6 inhibitörlerinin fulvestrantla kombine edildiği tek çalışma olduğundan önemlidir. OrtancaOrtanca PFS 20.5 vs 12.8 ay ile tedaviye ribosiklib eklenen kolda daha uzundu (HR,0.593;%95 CI, 0.480-0.732;p=0.001). Beklendiği üzere greyd 3/4 nötropeni ribosiklib kolunda daha sıkı (37).

Faz III MONALEESA-7 çalışmasında premenopozal HR+/HER2- MMK kadın hastalarda tamoksifen veya NSAİ tedavisine ribosiklib eklenmesinin sağkalım katkısı ve etkinliği araştırıldı(37). Hastaların %45'i daha önce başka bir tedavi almamıştı(n=672, 1:1 randomize). Tüm hastalarda 28 günde bir goserelin 3.6 mg sc uygulanmıştı. Araştırmacı değerlendirmesine göre

ortanca PFS 23.8 vs 13.0 ay ile ribosiklib içeren kol lehine idi (HR,0.55;%95 CI 0.44-0.69;p<0.0001).ORR % 41 vs %30 ile ribosiklib içeren kolda daha fazlaydı (38).

Aşağıdaki tabloda HR+/HER2- MMK

Hormonoterapi + CDKİ ile yapılan önemli faz III çalışmaların bir özeti gösterilmektedir. Bu çalışmalardan PALOMA-3 hariç diğerlerinin genel sağkalım sonuçları henüz açıklanmamıştır. Bu çalışmalar ışığında birinci dereceden kanıtlar CDK 4/6 inhibitörlerinin endokrin tedavi ile birlikte kullanımını desteklemektedir(20)

HR+ HER2- MMK ilk sıra tedavide kemoterapi vs endokrin tedavi mi uygulanmalı sorusuna cevap arayan bir meta-analize alınan 6 çalışmada (n=692) anlamlı OS farkı yoktu (HR: 0.94 95% CI: 0.79-1.12; p=0.5) . Sekiz çalışmada (n = 817) kemoterapi ile ORR anlamlı artış [HR: 1.25 (95% CI: 1.01-1.54; P = .04)] vardı ancak en büyük 2 çalışmada tam tersi eğilim görüldü. Bu çalışmaların yan etki ve yaşam kalitesi bilgisi yetersizdi. Kemoterapiye bağlı toksisite artmıştı (bulantı,kusma,alopesi) .Yedi çalışmanın 3'ün de yaşam kalitesi sonuçları var ama farklılık arz ediyordu(39).

Hormon reseptör pozitif MMK de kemoterapi kullanımı için öneriler:

Sadece adjuvan tedavi sonrası kısa hastalısız sağkalım olması ve/veya asemptomatik viseral metastaz varlığı nedeni ile kemoterapi ile başlamak önerilmez. Kemoterapi önerilecek durumlar şöyle özetlenebilir(40);

- Viseral kriz: ciddi organ disfonksiyonu (septom, laboratuvar değerlendirme, hızlı klinik bozulma:lenfanjitik akciğer tutulumu, kemik iliği tutulumu, veya ciddi karaciğer metastazı)
- Çoklu basamaklı endokrin tedavi sonrası progresyon

HER2 pozitif MMK

HER2, membrana bağlı ERBB tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir ve meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde HER2 gen amplifikasyonuna bağlı olarak aşırı ekspresyonu söz konusudur (41,42). Ayrıca agresif tümör davranışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir(41,42). HER2'ye doğrudan bağlanan bir ligand gösterilmiş değildir. HER2 yolağı, ligand bağlanması ile aktive olmuş EGFR ve ERBB3 ile heterodimer oluşturarak veya kanserlerde olduğu gibi yüksek konsantrasyonlarda olduğunda homodimerizasyon yolu ile aktif hale geçer(42,43). Bunların içinde HER2/ERBB3 heterodimerleri, ERBB3'ün PI3K'nın p85 alt ünitesine bağlanması ile PI3K/AKT yolağını aktifleştiren en potent aktivatörlerdir(44). Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi(U.S. Food and Drug Administration) tarafından 1998 de meme kanserinde kullanımı onaylanan trastuzumab (T), bir rekombinant humanize monoklonal antikordur ve HER2'nin ekstrasellüler kısmının jukstamembran domainini hedef alır(45). Pertuzumab(P), HER2'nin diğer ERBB ailesi üyeleri ile heterodimer -özellikle en

potent heterodimer olan HER2/CERBB3'ün-
oluşumunu engelleyen bir monoklonal
antikordur(47). T-DM1, T ile mikrotübül inhibe
eden emtansin isimli bir sitotoksik ajan
kongugatıdır(48). Lapatinib(L), EGFR ve HER2'nin
intraseküler ATP bölgesine yarışmalı olarak
bağlanan reversibl bir TKİ'dir(49). HER2+ MMK
tedavisinde kullanılan bu ajanlar ve kombinasyonları
ile ilgili çalışmalar aşağıda gözden geçirilmiştir.

HER2+ MMK Pratiğimizi Belirleyen Temel Çalışmalar: Slamon ve ark. tarafından yapılan ve 2001 yılında NEJM'de yayınlanan Faz III çalışma ile trastuzumab (T) ve kemoterapi (AC veya paklitaksel) kombinasyonunun ortanca PFS, OS ve ORR artırdığı gösterildi (sırası ile: 7.4 vs 4.6 ay, $p < 0.001$; 25.1 vs 20.3 ay, $p = 0.046$; %50 vs %32, $p < 0.001$)(50). Bu çalışmada AC+T kombinasyonunun tek başına AC uygulamasına göre kabul edilemez düzeyde kardiyotoksisteye neden olması nedeni ile (%27 vs) paklitaksel ile T kullanımı uygulamada kabul gördü(51). Faz II randomize bir çalışma ile T+dosetaksel(D) kombinasyonunun tek ajan dosetaksle üstünlüğü gösterildi(52). Geyer ve ark. tarafından yapılan bir faz III çalışmada, ikinci ve sonraki basamaklarda lapatinib ve kapesitabin kombinasyonu gibi başka bir antiHER2 tedavi ajanı içeren tedavi ile devam etmenin faydası gösterildi(53).

Dual HER2 blokajının etkinliğini göstererek pratikteki yaklaşımımızı değiştiren bir faz III çalışma 2012 yılında yayınlandı(54). CLEOPATRA çalışmasında HER2+ lokal ileri veya MMK kadınlarda (N = 808) ilk sıra tedavi olarak Trastuzumab ve dosetaksel kombinasyonuna Pertuzumab eklenmesinin etkinliği araştırıldı. Hastalar coğrafi bölge ve önceki(neo)adjuvan kemoterapi alma durumuna göre tabakalanmıştı. Deneyel kola Trastuzumab 6 mg/kg 3 hft bir ile birlikte dosetaksel 75-100 mg/m²/3 hft bir ve Pertuzumab 420 mg/ 3 hft bir (n = 402) uygulandı. Standart kolda Trastuzumab 6 mg/kg 3 hft bir ile dosetaksel 75-100 mg/m² 3 hft bir ve plasebo 3 hft bir (n = 406) Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisteye kadar verildi (yükleme dozu T için ilk uygulamada 8-mg/kg ve P için 840-mg idi). Minimum 6 dosetaksel kürü verildi ancak kabul edilemez toksiste varsa veya PD durumunda 6 kürden az dosetaksel uygulaması da kabul edildi. Birincil sonlanım noktası bağımsız değerlendirme ile saptanan PFS, ikincil sonlanım araştırmacı değerlendirmesi PFS, ORR, OS, güvenlik idi. Final analiz sonuçlarında P içeren kolda PFS bağımsız değerlendirme sonucunda ortanca: 18.5 ay, kontrol kolunda ortanca: 12.4 ay bulundu (HR: 0.62 (95% CI: 0.51-0.75); $P < .001$). Genel sağkalım ise 56.5 vs 40.8 ay olarak pertuzumab içeren kol lehine daha uzundu(55).

CLEOPATRA güvenlik verilerine bakıldığında AEs (greyd ≥ 3) olarak febril nötropeni oranı P+T

kolunda plasebo koluna göre yüksekti(%13.8 vs 7.6), yine periferik nöropati %2.7 vs 1.8 ile P+T kolu aleyhine idi. Merakla beklenen sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda ise bir artış yoktu (%1.2 vs 2.8)(53).

HER2+ MMK'de Faz III EMILIA (N = 991) çalışmasında daha önce taksan ve T tedavisi almış HER2+ lokal ileri veya MMK'li hastalarda T-DM1 ile Lapatinib ile kombine kapesitabin(LX) etkinliği karşılaştırıldı(56). T-DM1 3.6 mg/kg IV 3 hft bir (n = 496) ve kapesitabin 1000 mg/m² PO günde iki kez, 1-14 gün, 3 hft bir ve Lapatinib 1250 mg/gün PO (n = 495) PD veya kabul edilemez toksisteye kadar uygulandı. Birincil sonlanım noktası PFS, IRF, OS, güvenlik olarak belirlendi. İkincil sonlanım: QoL (FACT B), DoR, araştırmacıya göre PFS, ORR, semptom progresyon zamanı idi. Bağımsız değerlendirme sonucuna göre ortanca PFS 9.6 vs 6.4 ay, ortanca OS ise 30.9 vs 25.1 ay olarak T-DM1 lehine bulundu(56).

TH3RESA çalışmasına daha önce ≥ 2 anti-HER2 tedavi almış olan 602 HER2+ MMK dahil edildi(57). T-DM1 3.6 mg/kg IV 3 hft bir (n = 404) ve doktor seçimi ilaç (n = 198) progresif hastalık gelişene veya kabul edilemez bir toksisteye kadar uygulandı. PD halinde T-DM1 çapraz geçişe izin verildi. Doktor seçimi ilaç olarak trastuzumab, lapatinib veya bir taksan verilmişti. Birincil sonlanım noktası araştırmacının bulunduğu PFS, OS, ikincil sonlanım ise araştırmacının bulunduğu ORR, dor, 6-ay ve 1-yıl sağkalım, güvenlik olarak kabul edildi.

TH3RESA çalışmasının son genel sağkalım analizinde Doktor seçimi ilaç kullanan koldan T-DM1'a önemli oranda çapraz geçiş olmasına rağmen (%44.9) baştan itibaren T-DM1 uygulanan kolda ortanca OS anlamlı iyileşmiş olduğu görüldü(15.6 vs 22.7, $p = 0.0002$)(55). T-DM1 kolunda ilaç kesilmesi daha azdı (%67.1 vs %79.3). Keza TH3RESA çalışmasında T-DM1 ile greyd ≥ 3 yan etkinin doktor seçimi tedaviden daha az olduğu gözlemlendi(58).

Blackwell ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada T almış hastalarda ikili antiHER2 tedavinin sadece T ile HER2 blokajına devam etmeye üstünlüğünü araştırıldı. T ile kombine L alan grupta ortanca PFS açısından istatistiki anlamlı olsa da sınırlı bir fayda sağlanmıştı (8 vs 11 hafta $p = 0.008$)(59). Son sonuçları 2012 yılında yayınlandığında PFS ve OS avantajı devam ediyordu (sırasıyla; [HR], 0.74; 95% CI, 0.58 to 0.94; $P = .011$ ve HR, 0.74; 95% CI, 0.57 to 0.97; $P = .026$)(60).

Sonuç olarak; Bugün eldeki veriler ile HER2+ MMK de ilk sıra standart tedavi CLEOPATRA çalışmasına istinaden bir taksan ile T+P uygulanmasıdır. İkinci sıra tedavide EMILIA çalışması ile T-DM1 yerini almıştır. Üçüncü ve sonraki tedavi sıralamasında henüz en iyi sıralamanın ne olacağı tam olarak

tanımlanmamıştır. Kapesitabin ve lapatinib kombinasyonu veya eğer 2. sırada kullanılmadı ise T-DM1 TH3RESA çalışmasındaki sağkalım avantajı nedeni ile seçilebilir. Yine bu ajanları kullanmış ve halen progresif hastalık mevcut ise trastuzumab tedavisine bir sitotoksik ajan eklenmesi veya lapatinib ile trastuzumab kullanımı önerilebilir

Tablo-2. Metastatik HER2+ Meme Kanserinde Pratiği Değiştiren Başlıca Çalışmalar

Çalışma	Önceki sitotoksik veya hedef tedavi	Tedavi sırası	Tedavi kolları	ORR %	PFS	OS
Slamon ve ark. Faz III n=469	± antrasiklin	1.	AC veya paklitaksel vs AC veya paklitaksel + T	50 vs 32	7.4 vs 4.6 p< 0.001	20.3 vs 25.1 p=0.046
Marty ve ark. Faz II n=186	antrasiklin	1.	D vs D+T	34 vs 61	*6.1 vs 11.7 p=0.0001	22.7 vs 31.2 p=0.0325
CLEOPATRA Faz III n=808	Antrasiklin Taksan T**	1.	D+T vs D+T+P	69.3 vs 80.2	12.4 vs 18.7 ay p<0.001	40.8 vs 56.5 ay p<0.001
EMILIA Faz III n=991	T ve taksan	2.	Kapesitabin +L vs T-DM1	30.8 vs 43.6	6.4 vs 9.6 ay p<0.001	25.9 vs 29.9 ay p<0.001
TH3RESA Faz III n=602	T, taksan ve L	≥2	Dr'un seçimi tedavi vs T-DM1	9 vs 31	3.3 vs 6.2 ay p<0.0001	15.8 vs 22.7 ay p<0.0001
Geyer ve ark. Faz III n=399	T, taksan ve antrasiklin	≥2	Kapesitabin vs Kapesitabin + L	14 vs 22	4.3 vs 6.2 ay p=0.002	15.3 vs 15.6 ay p=0.72
Blackwell ve ark. n=296	T	≥2	L vs L+T	6.9 VS 10.3	8 hft vs 11 hft p=0.011	10 vs 14 ay p=0.026

*TTP:progresyona kadar geçen süre;**adjuvan T alan %10 hasta, [†] bir yıldan sonra nüks etmiş hastalar, ^h hft:hafta, D:Dosetaksel,T:trastuzumab,P:pertuzumab,L:Lapatinib

Ayrıca her2-pozitif MMK'de yapılan faz II çalışmalarda paklitaksel ve vinorelbinin ikili HER2 blokajı ile kombine kullanımı (pertuzumab ve trastuzumab) etkinlik ve güvenlik açısından araştırılmıştır (61,62). Paklitaksel ve P+T kombinasyonu ile ilk basamak tedavi alanlarda ortalama PFS 24.2 ay olarak bulunmuştur(61). HER2-pozitif MMK'de ilk sıra tedavide dosetaksel ve P+T kombinasyonunun kullanılmadığı hastalarda paklitaksel bir alternatif olarak güncel NNCN rehberi tarafından önerilmektedir(40). VELVET çalışmasının ilk kohortuna dahil edilen 106 hastada ilk sıra vinorelbin ve P+T kombinasyonu ile ORR %74.2 ve ortalama PFS 14.3 ay bulunmuştur (63). Taksan kullanılmadığı durumlarda bir alternatif olarak P+T tedavisine eklenebilir.

(40).Ülkemizde 2. basamaktan sonra trastuzumabın diğer ajanlarla veya tek başına kullanımı sağlık otoritesinin iznine tabidir. Tablo-2 de HER2+ MMK'de yapılmış ve pratiği belirleyen çalışmaların bir özeti yer almaktadır.

Faz III MARIANNE çalışmasında ilk basamak tedavide trastuzumab ve bir taksan kombinasyonu ile sadece T-DM1 ve T-DM1 ve pertuzumab kombinasyonu karşılaştırıldı Ortanca PFS sırası ile 13.7 vs 14.1 vs 15.2 ay olarak bulundu(64). Ancak sağkalım açısından (ortalama sağkalım sırası ile 50.9 vs 53.7 vs 51.8 ay) metastatik ilk sıra T-DM1 bir üstünlük sağlamamaktaydı(64). Bu veriler ışığında T-DM1 HER2-pozitif MMK ilk sıra tedavisinde rutin kullanım açısından önerilmemektedir.Ancak trastuzumab-taksan kombinasyonuna non inferior bulunmuş olması nedeni ile bu kombinasyonun kullanılmadığı durumlarda bir seçenek olabilir(40)

Üçlü Negatif Meme Kanseri

Üçlü negatif meme kanseri(ÜNMK), tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15 oluşturur ve erken nüks, kısa sağkalım ile ilişkilidir(65). Her ne kadar farklı araştırmacılar tarafından değişen sayıda ÜNMK alt tipi tanımlanmışsa da Le Du ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kişiselleştirilmiş tedavi verebilmek açısından, bazal hücre benzeri, mezenşimal hücre benzeri, immün tip, luminal/apokrin androjen(AR) reseptörü aşırı eksprese eden tip ve HER2-zengin tip olarak 5 moleküler alt tipi belirlenmiştir(66,67,68,69). Bu tiplerin özelliklerine göre geliştirilebilecek tedaviler halen önemli bir araştırma konusudur.

Metastatik HR+/HER- veya HER2+ hastalıkta sağlanan sağkalım iyileşmesinden bu hasta grubunda henüz bahsedilemez. Amerikan NCCN rehberinin MMK de önerdiği kemoterapi rejimleri üçlü negatif MMK için de kullanılmaktadır. Eğer hızla ilerleyen hastalık,viseral kriz,yüksek tümör yükü yoksa tek ajan tercih edilebilir: antrasiklinler (doksorubisin, pegile lipozomal doksorubisin),taksanlar(dosetaksel, paklitaksel), antimetabolitler (kapesitabin, gemesitabin) ve mikrotübül inhibitörleri (eribulin, ixabepilon, vinorelbin) gibi. Kemoterapi Kombinasyonları olarak ilk sıra tedavide sık kullanılan AC (doksorubisin/ siklofosfamid) ve EC (epirubisin, siklofosfamid), FAC (5FU, doksorubisin, siklofosfamid), FEC (5FU, epirubisin, siklofosfamid) gibi antrasiklin içeren kombinasyon tedavilerinin yanısıra GT (gemesitabin, paklitaksel), dosetaksel/ kapesitabin, gemesitabin/karboplatin veya CMF(siklofosfamid,mtx,5FU) daha önce kullanılmış olan ajanların durumuna göre tedavi seçeneklerinde yer almaktadır(40). Çoğu üçlü negatif meme kanserli hasta adjuvan olarak antrasiklin, taksan ve siklofosfamid ile tedavi edilmiş olmakta ve metastatik dönemde standard kemoterapiler ile PFS $\leq$ 4 ay olmaktadır (70).

MMK hastalarda ilk sıra tedavide gemesitabin ve paklitaksel ile tek başına paklitaksel karşılaştırılmış ve OS,TTP ve ORR açısından kombine kol üstün olarak bulunmuştur (71) Ayrıca kapesitabin ve dosetaksel kullanımı tek ajan taksan tedavisine OS,TTP ve ORR açısından üstündü (72). Bu çalışmada tek ajan dosetaksel alan koldaki hastalar çalışma sonrasında kapesitabin aldığı diğer sitotoksik ajanları alanlara göre sağkalım daha iyiydi (73).Diğer bir çalışmada kombinasyon kemoterapinin sağkalım üstünlüğü gösterilememiş ve toksisitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (74). Üçlü negatif meme kanserlerinin bir kısmından BRCA1/2 geninde varolan mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır(75). Bu genin kodladığı PARP enzimindeki mutasyon sonucunda tümör hücrelerinde platin ile oluşturulan DNA çift zincir hasarının homolog rekombinasyon yolu ile onarılamadığı ve hücrenin ölüme gittiği

gösterilmiştir(76). TNT çalışmasında (N = 376), ER-, PgR- veya bilinmeyen, ve HER2- veya BRCA1/2+ metastatik veya nüks lokal ileri MK hastalarda karboplatin AUC6 3 hft bir uygulaması ile dosetaksel 100 mg/m² 3 hft bir uygulaması karşılaştırıldı(77). Progresyon halinde her iki kolda da çapraz geçiş izni vardı. Birincil sonlanım noktası ITT popülasyonunda ORR, ikincil sonlanım noktaları ise PFS, OS, ORR (çapraz geçiş), ve toksisite idi. Planlı alt grup analizleri için BRCA1/2 mutasyonu, bazal-like subgruplar, HRD biyomarkırları belirlendi(77). Tüm grup için ortalama PFS karboplatin: 3.1 ay (95% CI: 2.5-4.2) ve dosetaksel: 4.5 ay (95% CI: 4.1-5.2), ortalama OS ise karboplatin (12.4 ay) ve dosetaksel (12.3 ay) ile benzerdi(77). ORR açısından eğer BRCA1/2 mut+ ise karboplatin ile cevap 2 kat arttığı gösterildi(78). Keza ortalama PFS bu grupta 6.8 aya karşın 4.8 ay ile BRCA1/2 mut+ ise daha iyi idi. BRCA1/2 mut- ise dosetaksel kolunda ortalama PFS daha iyi idi(3.1 vs 4.6)(78).

Üçlü negatif MMK immünoterapi

Bir Faz Ib çalışma olan KEYNOTE-012'de üçlü negatif PD-L1+ MMK'de 32 hastada Pembrolizumab 10 mg/kg/2 haftada bir uygulandı(79). Kısmi yanıt veya stabil hastalıkta 24 ay tedavi verilmiş ve tam yanıt halinde ilaç kesilmesine izin verilmişti(79). İlk sunulduğunda ortalama yanıt süresine (DoR) ulaşamamıştı (15-40+ hft), ayrıca cevaplı 5 hastanın 3'ünde DoR $\geq$ 11 ay bulundu (79). KEYNOTE-012 çalışmasında pembrolizumabın toksisite profiline bakıldığında hafif artralji, halsizlik, miyalji ve yorgunluk başta geliyordu. Beş (%15.6) hastada $\geq$ 3 toksisite gözlenmişti ve bir hastanın ölümü tedaviye bağlanmıştı(80). ASCO 2017' de Adams ve ark tarafından sunulan iki kollu faz II KEYNOTE-086 çalışmasının ön sonuçlarında üçlü negatif/ PD-L1 pozitif ve değerlendirme yapılabilen 52 hastada pembrolizumab monoterapisi ile ORR %23, 2 CR ve 10 PR elde edilmişti(81). KEYNOTE 119 Faz III pembrolizumab çalışmasında daha önce 1 veya 2 sıra kemoterapi almış Üçlü negatif MMK'li hastalarda pembrolizumab ile doktor tercihi kemoterapi karşılaştırılması planlanmıştır. Bu çalışmanın hasta alımı tamamlanmış sonuçları beklenmektedir(82). JAVELIN faz Ib solid tümör çalışmasında daha önce birçok basamak tedavi almış progresif hastalığı olan 168 hastada human anti PD-L1 monoklonal antikor olan avelumab uygulandı(83). Üçlü negatif (n = 58) olan hastaların 3'ünde kısmi cevap, 15'inde stabil hastalık elde edilmişti(ORR %5.2). Buna karşın tüm grup(N = 168) için 1 tam , 4 kısmi cevaplı hasta varken (ORR%3), 42 hastada stabil hastalık elde edilmişti. Üçlü negatif alt grupta eğer PD-L1 pozitif ise cevap oranı negatif olanlara göre yüksekti(%22.2 vs %2.6) Güvenlik profili kabul edilebilir bulundu(83).

Atezolizumab ile yapılan faz 1a bir basket çalışmasında üçlü negatif, PD-L1 pozitif değerlendirilebilen 21 hastanın 4'ünde cevap (2 tam, 2 kısmi cevap) elde edilmişti(84). Bu çalışmaya alınan hasta sayısı 115'e genişletildiğinde PD-L1 $\geq$ %5 ise ORR %13 iken <%5 ise %5 olarak bulundu. Ayrıca ilk sıra atezolizumab alanlarda cevap 2. ve 3. sıraya göre (%26 vs %4 vs %8) daha yüksekti(84). Impassion 130 faz III randomize çalışmada(n=902) üçlü negatif MMK'de ilk sıra tedavide atezolizumab ile nab-paklitaksel vs nab-paklitaksel karşılaştırıldı (79). PD-L1 pozitif hastalarda ortalama PFS 7.5 vs 5.0 ay ile atezolizumab içeren kol lehine idi(HR:0.62,p<0.0001). Ortalama OS 25.0 vs 15.5 ay ile kombine kol lehine bulundu(85).

Kemoterapi ve immünoterapi kombinasyon stratejileri:

Üçlü negatif MMK'de faz II bir çalışmada(n=32) atezolizumab 800 mg 1. ve 15. günler ile nab-paklitaksel 125 mg/m² 1. 8.15 günler/28 günde bir verilmesi değerlendirildi(86). Daha önce alınan tedavisi sayısı adjuvan/neoadjuvan dahil olmak üzere ortalama 5(1-10) idi. Tüm grup için ORR %38 bulundu. İlk sıra tedavi alan 13 hastada ORR %46 idi. PD-L1 pozitif olanlarda cevap oranları hafif yüksek olsa da negatif olanlarda da cevap gözlenmişti(86). Faz III bir çalışmada daha önce tedavi almamış üçlü negatif MMK'inde atezolizumab ve nab-paklitaksel ile nab-paklitaksel ve plasebo karşılaştırıldı ve sonuçları beklenmektedir(87).Çeşitli basamaklarda tedavi olarak atezolizumab içeren kemoimmünoterapi kombinasyonları ile kemoterapinin karşılaştırıldığı faz III çalışmalar hasta alımına devam etmektedir. ENHANCE 1 (KEYNOTE-150), eribulin mesilat 1.4 mg/m²/1. ve 8. günler, pembrolizumab 200 mg/m² 1. gün 21 günde bir uygulanan başka bir fazII/II kemoimmünoterapi çalışmasıdır(88). Faz II kısmı iki tabakalıdır. İlk grupta tedavi almamış MMK'li hastalar, ikincisinde 1-2 sıra önceki tedaviye almış hastalar vardı. İlk sıra tedavi alan grupta ORR %29.2 iken 2. grupta ORR%22 idi.Cevaplı hastaların %53'ünde cevap süresi 6 aydan uzundu (ortalama cevap süresi 8.3 ay)(88). KEYNOTE-355 çalışmasında üçlü negatif MMK'inde ilk sıra tedavide kemoimmünoterapi ile kemoterapi karşılaştırılması planlanmış ve hasta alımı devam etmektedir(89).

Üçlü negatif MMK($\pm$ BRCA) PARP inhibitörleri $\pm$ kemoterapi çalışmaları

PARP enzimleri (PARP1 ve 2), DNA tek zincirinin kırıklarına cevap olarak baz eksizyon onarımında anahtar bir role sahiptir (90). Ayrıca durmuş olan DNA replikasyon çatalının yeniden başlatılmasında ve BRCA1/BRCA2 ile ilişkili homolog rekombinasyonda rolleri olabileceği ileri sürülmüştür(91). PARP enzim inhibitörleri (PARPi)

DNA onarım yolları bozulmuş meme tümörlü hastalarda tek ajan olarak veya DNA hasarına neden olan sitotoksik ajan ile kombine kullanım açısından araştırılmaktadır (olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib ve veriparib). Aşağıda FDA onayı almış olan olaparib ve talazoparib'in faz III çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Faz III OlympiAD çalışmasında Olaparib, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan HER2- MMK de doktor tercihi kemoterapi ile karşılaştırıldı(92). Birincil sonlanım olan PFS açısından olaparib standard tedaviye üstündü (7 vs 4.2 ay HR= 0.58, %95 CI:0.43-0.80, p<0.0001) Ayrıca ORR %59.9 vs 28.8 ile olaparib lehine bulundu. Ancak genel sağkalım açısından her iki grup arasında fark yoktu(p=0.57). Bu çalışmaya katılan hastaların hem deneysel hem standard tedavi kolunun yarıya yakını üçlü negatif hastalar oluştuyordu ve bu hastalarda olaparib etkinliği daha güçlü idi. Olaparib, Ocak 2018 de bu çalışma ile daha önce neo-/adjuvan veya MMK için kemoterapi almış germline BRCA mutasyonu olan veya mutasyon şüphesi olan HER2-negatif lokal ileri ve/veya MMK tedavisinde FDA onayı aldı.Ancak olaparib alacak HR-pozitif olgularda daha endokrin tedavi almış olmak veya endokrin tedaviye uygun olmamak şartı konuldu(93). Güncellenmiş sonuçlarına bakıldığında ortalama genel sağkalımda 2.2 ay ile olaparib lehine bir fark olsa da istatistiki olarak anlamsızdı(19.3 vs 17.1,HR:0.90). İlk sıra olaparib kullanan hastalarda OS standard kola göre 7.9 ay daha iyiydi (94).

Başka bir faz III çalışmada (EMBRACA) BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan MMK'de talazoparib ile doktor tercihi kemoterapi karşılaştırıldı(95). Deneysel kolda %45, kontrol kolunda %41 üçlü negatif hasta vardı. Her iki kolda da önceki tedavilerin 1/3'ü karboplatin veya sisplatin içeriyordu. Hem ortalama PFS (8.6 vs 5.6 ay HR= 0.542 p<0.0001) hem de ORR %62.6 vs 27.2 açısından talazoparib üstündü. Ancak bu çalışmada da OS'de bir iyileşme olsa da anlamlı fark sağlanamamıştı (22.3 vs 19.5, HR:0.76,p=0.105). Talazoparib germline BRCA mutasyonu olan veya mutasyon şüphesi olan HER2-negatif lokal ileri ve/veya MMK tedavisinde 2018 yılında FDA onayı aldı(96).

BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan MMK'li hastalarda yapılan (Veliparib + karboplatin/paklitaksel(n=99) vs plasebo + karboplatin/paklitaksel(n=97) bir faz II çalışmada veliparib içeren kol lehine ORR (%77.8 vs %61.3) avantajı vardı(97).Ortalama PFS (14.1 vs 12.3 ay) ve OS (28.3 vs 25.9 ay)açısından anlamlı olmasa da veliparib daha iyi görünmekteydi(97). Veliparib ile BROCADE 3 çalışması halen devam etmektedir (98). Ayrıca BRCA1/2 mutant, HER2- MMK hastalarda faz III niraparib vs doktor tercihi

kemoterapi ajanı ile yapılan BRAVO çalışması devam etmektedir(99).

Üçlü negatif MMK bir kısmında androjen reseptörü (AR) hedefleyen tedaviler:

Üçlü negatif MMK bir kısmında androjen reseptörü (AR) varlığının gösterilmesi AR inhibitörlerinin bu hasta grubunda çalışılmasına neden oldu. Aşağıda enzalutamid, abirateron ve bicalutamid ile yapılan faz II çalışmalar özetlenmiştir:

Enzalutamid, Androjenin AR'ye bağlanmasını ve AR'nin nükleusa gidişini /DNA bağlanmasını inhibe eder(100). Metastatik üçlü negatif/AR pozitif meme kanserinde yapılan bir faz II çalışmada Enzalutamid ile 16. haftada CBR 35% (26/75), 24. haftada CBR: 29% (22/75), CR veya PR: 3% (6/75), ortalama PFS: 14.7 hafta bulundu(101). Ortanca sağkalım İTT popülasyonunda 12.7 ay, değerlendirilebilen alt grupta 17.6 ay idi (102). Abiraterone asetat CYP17'nin irreversibl inhibitörüdür(103). Metastatik üçlü negatif/AR pozitif meme kanserinde yapılan bir faz II çalışmada Abiraterone asetat + prednizon ile 6. ayda CBR 20% (1/34 hasta CR; 5 hasta SD $\geq$ 6 ay, 1 hasta PR 12 .ay da) ortalama PFS 2.8 ay olarak bulundu(104). Bicalutamide bir androjen antagonistidir(105). Yukardakilerle benzer bir popülasyondaki çalışmasında 6. ayda CBR 19% (5/26, SD $>$ 6 ay; CR yok veya PR) ve ortalama PFS ise 12 hafta bulundu(106). Henüz üçlü negatif MMK tedavi rehberlerine girmiş AR hedefleyen tedavi mevcut değildir.

Sonuç olarak, HR+ HER2- MMK de yeni hormonal tedavi kombinasyonları ile PFS uzama gözlemlendi ancak bunun genel sağkalıma etkisini gösteren sonuçları beklemek gereklidir. Hormon reseptör pozitif MMK'de kemoterapi çoklu hormonoterapi basamaklarından sonra hastalık ilerlemesi veya viseral kriz durumu hariç verilmemelidir. HER2-pozitif MMK de yeni ve sağkalıma katkısı olan ajanlar kullanıma girdi. Üçlü negatif MMK için yeni ufuklar açacak tedavi çalışmaları devam etmektedir.

REFERANSLAR

1. www.who.int/cancer/prevention/diagnosis.../breast-cancer
2. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
3. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
4. Mariotto A. B., Etzioni R., Hurlbert M., Penberthy L., and Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 26(6); 809–15. 2017 AACR.
5. Cohen MH, Hirschfeld S, Flamm Honig S, et al. Drug Approval Summaries: Arsenic Trioxide, Tamoxifen Citrate, Anastrozole, Paclitaxel, Bexarotene. *The Oncologist* 2001;6:4-11
6. Cohen MH, Johnson JR, Li N, Chen G, Pazdur R. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2002 Mar;8(3):665-9.
7. <https://www.accessdata.fda.gov>
8. Lønning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol*. 2003 Aug;30(4 Suppl 14):23-32.
9. Bross PF, Cohen MH, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: fulvestrant. *Oncologist*. 2002;7(6):477-80.
10. Carlson RW. The history and mechanism of action of fulvestrant. *Clin Breast Cancer*. 2005 Apr;6 Suppl 1:S5-8.
11. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Arimidex Writing Committee; Investigators Committee Members. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2247-58.
12. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2101-9.
13. Paridaens R. J., Dirix L. Y., Beex L. V., et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:4883-4890.
14. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1285-91.
15. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4530-5. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136. Epub 2009 Aug 24.
16. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3781-7.
17. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
18. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 ;16(7):1979-87.
19. Musgrove E A. and Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2009;9:631-643.
20. Abraham J, Coleman R, Elias A et al. Use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, metastatic breast cancer: a

- roundtable discussion by The Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG).
21. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(14):5319–5328.
 22. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 ;366(6):520-9.
 23. Baselga J, Im S-A, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *SABCS 2015*. Abstract S6-01.
 24. Baselga J, Dent SF, Cortés J, Im Y-H, Diéras V, Harbeck N. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. *J Clin Oncol* 36, no. 18_suppl. LBA1006
 25. André F, Ciruelos EM, Rubovszky G et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. *ESMO 2018 LBA3_PR*.
 26. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2128-35.
 27. Yeruva L, Zhao F, Miller K. et al. E2112: randomized phase iii trial of endocrine therapy plus entinostat/placebo in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*, 4; 1 .2018.
 28. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35
 29. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
 30. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 ;373(3):209-19.
 31. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 ;17(4):425-439.
 32. Cristofanilli M, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival (OS) with palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Analyses from PALOMA-3. *Ann Oncol* 2018;29(8): LBA2_PR. mdy424.009.
 33. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884.
 34. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
 35. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.
 36. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-1547.
 37. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-2472.
 38. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–15
 39. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002747.
 40. [www.nccn.org/breast_cancer/version 4/2018](http://www.nccn.org/breast_cancer/version_4/2018).
 41. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177–82.
 42. Pegram M, Slamon D. Biological rationale for HER2/neu (c-erbB2) as a target for monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol*. 2000; 27(5 Suppl 9):13–9.
 43. Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7(7):505–16.
 44. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene*. 2000; 19(53):6102–14.
 45. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(7):463–75.
 46. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(10):4285–9.
 47. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*. 2002; 2(2):127–37.

48. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68(22):9280–90.
49. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66(3):1630–9.
50. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–92.
51. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1215–1221.
52. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005 ;23(19):4265–74.
53. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733–2743
54. Baselga J, Cortes H, Kim S-B et al Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109–119
55. Swain S, Baselga J, Kim S-B et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer . *N Engl J Med* 2015; 372:724–734
56. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–91.
57. Krop IE, Kim SB, Martín AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;7:689–99.
58. Krop IE, Kim SB, Martín AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;6:743–754.
59. Blackwell KL , Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 ;28(7):1124–30
60. Blackwell KL , Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012 ;30(21):2585–92.
61. Dang C , Iyengar N, Datko F et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ;33:442–7.
62. Dang C , Iyengar N, Datko F et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ;33:442–7.
63. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016 ;18:126.
64. Perez E A, Barrios C H., Eiermann W et al. Phase III, randomized study of first-line trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs. trastuzumab + taxane (HT) treatment of HER2-positive MBC: Final overall survival (OS) and safety from MARIANNE. *J Clin Oncol* 2017; 15; abstract no 1003.
65. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;9:1721–8.
66. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:10869–74.
67. Le Du F, Eckhardt BL, Lim B, et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype? *Oncotarget.* 2015;6:12890–12908.
68. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 ;21(7):1688–98.
69. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121:2750–67.
70. Kassam F, Enright K, Dent R, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):29–33.
71. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3950–7.
72. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812–2823.
73. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:273–278.
74. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an

- intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003;21:588-592.
75. Hahnen E, Hauke J, Engel C, Neidhardt G, Rhiem K, Schmutzler R K. Germline Mutations in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care* 2017;12:15–19.
 76. Papadimitriou M, Theodosopoulos T, Baltas D, Papadimitriou CA. Therapeutic targets for metastatic triple-negative breast cancer: focus on PARP inhibition. *Global J Breast Cancer Res* 2017;5:12–21.
 77. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *SABCS 2014. Abstract S3-01.*
 78. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628-637.
 79. Nvea R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *SABCS 2014. Abstract S1-09.*
 80. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2460.
 81. Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086 cohort A. *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl; abstr 1008).
 82. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02555657
 83. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):671-686.
 84. Schmid P, Cruz C, Braithe F S. Et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res.* 2017;77 (suppl; abstr 2986).
 85. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. - IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) ESMO 2018. LBA1_PR.
 86. Adams S, Robinson Diamond J, Hamilton EP et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl; abstr 1088).
 87. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02425891
 88. Tolaney S, Savulsky C, Aktan G et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2017; abstr P5-15-02.
 89. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02819518
 90. Curtin NJ. PARP inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7:1-20.
 91. Bryant HE, Petermann E, Schultz N, et al. PARP is activated at stalled forks to mediate Mre11-dependent replication restart and recombination. *EMBO J.* 2009;28:2601-2615.
 92. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-533.
 93. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../208558s0011bl>.
 94. Robson M E, Im S-A, Senkus E, et al. OlympiAD final overall survival: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *AACR; Cancer Res* 2018;78(13 Suppl):Abstract nr CT038.
 95. Litton J, Rugo HS, Ettl J, et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation [abstract]. In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2018;78(4 Suppl):Abstract nr GS6-07.
 96. <https://www.fda.gov/Drugs/.../ucm623540.htm>
 97. Han H S, Diéras V, Robson M et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2018;29(1), 154–161
 98. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02163694
 99. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01905592
 100. XTANDI (enzalutamide) . Summary of Product Characteristics, 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.
 101. Traina T A, Miller K, Yardley D A., et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2015,33(15) suppl 1003-1003.
 102. Traina T A, Miller K, Yardley D A., et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018, 36:884-890.
 103. Rowlands MG, Barrie SE, Chan F, et al. Esters of 3-pyridylacetic acid that combine potent inhibition of 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (cytochrome P45017 α) with resistance to esterase hydrolysis. *J Med Chem.* 1995;38(21):4191-7.
 104. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):812-8.
 105. Osguthorpe DJ, Hagler AT. Mechanism of androgen receptor antagonism by bicalutamide in the treatment of prostate cancer. *Biochemistry.* 2011;50(19):4105-13.
 106. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 ;19(19):5505-12.

Physiotherapy Of Pain In Patients With Cancer Receiving Palliative Care

Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarında Ağrı Fizyoterapisi

Mesut Ergan¹, Zeliha Başkurt¹

Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Isparta

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 14.05.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.80557

ÖZET

Ülkemizde, sağlık sistemine yakın zamanda giren palyatif bakım hizmetleri giderek yaygınlaşmaktadır. Ağrı, palyatif bakım ünitelerinde hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli semptomdur. Kansere ilişkili ağrı, sinir hasarı veya duyu tipi mekanizmasına dayanarak kolayca kategorize edilebilir, ancak çoğu ağrı aslında karışıktır. Bu sebeple hasta ve ağrı nedeniyle ilgili güvenilir bilgiler hemen sağlanmalı ve ağrıyı değerlendirmek için kabul görmüş ağrı ölçekleri kullanılmalıdır. Palyatif onkolojide çeşitli farmakolojik ve invaziv girişimlerin yanı sıra ağrı tedavisinde etkinliği gösterilmiş fizyoterapi uygulamaları da kullanılmalıdır. Ağrı tedavisi çok modlu bir yaklaşımı içerir. Fizyoterapi; terapötik egzersizler, manuel tedavi teknikleri, gevşeme, postüral re-egitim, pozisyonlama, mobilite, TENS, sıcak veya soğuk uygulama ve masaj gibi birçok yöntemi içerebilir. Ayrıca, ağrı tedavisine aktif katılım için, hastaya ve ailesine mutlaka eğitim verilmelidir. Bu şekilde palyatif onkolojide ağrı tedavisi daha başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu derlemenin amacı, palyatif onkolojide ağrı ve fizyoterapisi ile ilgili bilgileri ele almaktır.

Anahtar Kelimeler: Palyatif bakım, kanser, ağrı, fizyoterapi

ABSTRACT

The palliative care services that have recently got into the health system are becoming more common in our country. Pain is the most important symptom that affects the quality of life of the patients in palliative care units. Cancer-related pain can be easily categorized based on nerve damage or sensory-type mechanism, but most pain is actually complicated. Therefore, reliable information on the patient and the cause of pain should be provided immediately, and accepted pain scales should be used to assess pain. Except from the various pharmacological and invasive procedures in palliative oncology, physiotherapy applications that have been shown to be effective in the treatment of pain should also be used. Pain therapy involves a multimodal approach. Physiotherapy can include many methods such as therapeutic exercises, manual therapy techniques, relaxation, postural re-training, positioning, mobility, TENS, hot or cold application and massage. In addition, for active participation in pain therapy, the patient and his / her family should be educated. Pain treatment in palliative oncology can be performed more successfully with these applications. The aim of this review is to determine the knowledge about pain and physiotherapy in palliative oncology.

Keywords: Palliative care, cancer, pain, physiotherapy

GİRİŞ

Palyatif bakım, çeşitli kronik hastalıklar nedeniyle iyileşemeyen veya yaşamının son zamanlarında desteğe ihtiyaç duyan hastalara yardım etmeyi amaçlamaktadır ve önemi son zamanlarda giderek artmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre palyatif bakım; yaşamı tehdit eden hastalıkla karşı karşıya kalan genç ve yaşlı hastaların ve ailelerinin yaşam

kalitesini artıran bir yaklaşımdır. Böylece, hastaların ağrı ve diğer fiziksel, psikososyal ve ruhsal problemlerinin erken teşhisi, değerlendirilmesi ve tedavisi ile acı çekmenin önlenmesi veya azaltılması sağlanır. Her yıl 40 milyon insanın palyatif bakıma ihtiyacı bulunmaktadır, ancak palyatif bakım ihtiyacı olan insanların sadece % 14'ü şu anda bu hizmetten faydalanabilmektedir (2).

Hem kanser insidansının artması hem de çeşitli tedavi seçeneklerinin denenmesi ile kanser tanılı bireylerin yaşam sürelerinin uzaması, kanserli hastaların palyatif bakıma olan ihtiyacını artırmıştır.

Ağrı nörofizyolojisi, değerlendirmesi ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, kanser hastalarında, özellikle metastazı bulunan hastalarda en çok bildirilen semptomlardan biridir (4,5). Bu problem, ağrı ve kanser prevalansının evrensel olarak yükselmesi nedeniyle artmaya devam etmektedir. DSÖ, kanser ağrısının 5,5 milyon insanı etkilediğini tahmin etmektedir (5). İlerlemiş kanserde ağrı prevalansı yaklaşık % 70'tir, ancak bu oranlar hem kanser tipi hem de hastalık evresine göre değişmektedir (4).

DSÖ'nün analjezik merdiven yöntemi kanser ağrısı olan hastalarda en çok kabul gören ve yaygın olarak kullanılan ağrı yönetimi stratejisidir. Kanser ağrılı hastalarda opioidler, halen en çok tercih edilen ilaç terapisisidir (6). Ağrı yönetimi ve palyatif bakım alanlarındaki büyük ilerlemelere rağmen kanserle ilişkili ağrının tedavisi hala yetersizdir (7). Toplum temelli bir çalışmada, ağrı tedavisinin kanser hastalarının % 42'sinde yetersiz olduğunu göstermiştir (8). Analjezikler ile birlikte kullanılan farmakolojik olmayan yöntemler, kanserli hastanın fonksiyonelliğini korumayı ya da geliştirmeyi ve ağrılı durumlar üzerindeki psikolojik kontrol duygusunu yeniden sağlamayı hedeflemektedir. Palyatif bakımda ağrı tedavisi için fizyoterapistler tarafından uygulanan çeşitli terapötik yöntemler, farmakolojik olmayan müdahalelerin bir bölümünü oluşturmaktadır (9).

Ülkemizde sağlık sistemine yakın zamanda giren palyatif bakım hizmetleri giderek yaygınlaşmaktadır. Palyatif bakım ünitelerinde, hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen semptom olan ağrının kontrolü oldukça önemlidir. Terminal dönem kanser hastalarında ağrının tedavisinde, farmakolojik ve cerrahi seçeneklerin yanı sıra etkinliği kanıtlanmış fizyoterapi gibi nonfarmakolojik tedaviler de kullanılmalıdır. Eğitimler ile hastanın ve ailesinin tedaviye aktif katılımı muhakkak sağlanmalıdır. Bu şekilde palyatif bakımda ağrı, daha başarılı şekilde tedavi edilebilir (10).

KANSER AĞRISININ MEKANİZMASI

Kanser ağrısında; kanser hücreleri, periferik ve merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır. Kanser hücreleri ve lokal bağışıklık hücreleri, nosiseptörleri aktive eden ve hassaslaştıran aracı maddeler üretir ve salgılar (11). Ağrı algısının nosiseptörlerle doğrudan ilişkisi olmayan faktörlere (anksiyete, depresyon, dikkat dağınıklığı) bağlı olarak değişebileceğinin gözlemlenmesi, transdüksiyonu ve yanıtı modüle eden ek mekanizmaların varlığına işaret etmektedir. Kanser ağrısı, sinir hasarı veya duyu tipi mekanizmasına dayanarak kolayca kategorize edilebilir, ancak çoğu ağrı aslında karışıktır. (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Kanserde Sık Karşılaşılan Ağrı Tipleri

Ağrı Tipi	Neden	Karakteristik
Nosiseptif ağrı	Sinirler üzerine baskı	Derin, sıkıcı, acı şeklinde, sürekli ve zamanla kötüleşen
Viseral ağrı	Organın gerilmesi	Kramp, şişkinlik ağrısı, aralıklı şekilde
Nöropatik ağrı	Kanserden/tedaviden ya da her ikisinden sinirlere direkt hasar Kemoterapi kaynaklı nöropatik ağrı, reseptör hasar, sinir lif yoğunluğu kaybı, uzun sinirlere doğrudan hasar	Lokal ağrı, sızlama, yanma, bıçak saplanır tarzda ağrı, allodini, hiperaljezi Uyuşma, karıncalanma ve ağrı; uzun sinirler en çok etkilenir, Çorap - eldiven nöropatisi
Bir olay veya harekete bağlı ağrı	Patolojik kırıklar, kansere bağlı kemik hasarı, kanserden sonra kalan hasar	Dinlenmede minimal ağrı, hareketle birlikte ağrı artar, kontrol etmek çok zordur.

Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. Mayo Clin Proc. 2015;90(10):1428-1439

KANSER AĞRISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrı subjektiftir ve sadece fiziksel bir deneyim değildir. Ağrı ifadesi; rahatsızlık, fonksiyonel gerileme, bağımlılık, ailesel problemler ve yaşam kalitesini tehdit eden maddi yüklerden etkilenir (13). Dame Cicely Saunders, terminal dönem hastalarında ağrının fiziksel, emosyonel, sosyal ve manevi bileşenlerini tanımlamak için toplam ağrı terimini kullanmıştır. Bu dört boyut, tek başlarına veya kombinasyon halinde hastaların ağrı algılayışını etkiler ve bu sebeple tüm

terminal dönem hastalarında muhakkak araştırılmalıdır (14).

Palyatif bakımda ağrının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Ağrı subjektif bir semptom olduğu için hastaları her yönüyle tanıma, hikayenin doğru alınması, hastayı sürekli gözlemleme ve değerlendirmede uygun yöntemlerin kullanılması gerekmektedir (3). Ayrıca, ağrının özelliklerinin, çeşitli problem kaynaklarının (fiziksel, psikolojik, manevi ve sosyal), etiyoloji ve muhtemel mekanizmanın, yaşam kalitesinin, bireysel hedeflerin, risk faktörleri ve engellerin belirlenmesi önem arz etmektedir (15). Hastaya ve ağrı nedenine ilişkin güvenilir bilgiler hemen sağlanmalı ve herkes tarafından kabul görmüş ve farklı yorumlara sebep olmayan ağrı ölçekleri kullanılmalıdır (3).

Ağrı Karakteristiği ve Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Hastalara ağrının şiddeti, niteliği, yeri, zamansal ilişkisi, günlük değişimi, süresi gibi özellikleri ve ağrıyı artırıcı/hafifletici faktörler muhakkak sorulmalıdır. Ağrılı bölgeler hastanın üzerinden ya da vücut diyagramı kullanılarak lokalize edilebilir. Hastaların ağrılarının niteliği ile ilgili açıklayıcı sözleri nedene ilişkin ipuçları sağlayabilir.

Sayısal Derecelendirme Ölçeği (The Numeric Pain Rating Scale (NRS)), Görsel Analog Skala (VAS) ve Resim Ölçeği (The Picture Scale) ağrı şiddetini belirlemek için kullanılan geçerli ölçeklerdir. Tutarlılık için tedavi boyunca hasta aynı ölçekle değerlendirilmelidir. Her ölçeğin hastanın yaşına, iletişim becerilerine ve kognitif durumuna göre avantaj ve sınırlılıkları vardır. NRS, Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği gibi çok parçalı değerlendirme ölçeklerine de dahil edilmiştir. Sözel Derecelendirme Ölçeği (The Verbal Rating Scale), hastaların “yok”, “hafif”, “orta” veya “şiddetli” gibi kelimeleri kullanarak ağrı şiddetini derecelendirmelerini gerektirir. Wong-Baker FACES Ağrı Değerlendirme Ölçeği, mutludan mutsuza doğru çeşitli yüz ifadelerini içeren bir dizi çizimden oluşur (13).

Ağrı şiddeti, ağrının hastaya ve tedavi sürecine olan etkilerini belirleyen dominant faktördür. 4-5 veya daha yüksek ağrı şiddeti skorlarının tedaviyi zorlaştırdığı ve yaşam kalitesini bozduğu gösterilmiştir (16). Ancak bazen hastalar hafif ağrıyı şiddetli, şiddetli

ağrıyı hafif şeklinde tanımlayabilir. Bu durumlarda ağrı şiddetini ve fonksiyonelliğe etkisini doğrulayan *Memorial Ağrı Değerlendirme Kartı* (Memorial Pain Assessment Card) ve Kısa Ağrı Envateri (Brief Pain Inventory) kullanılabilir (13,17).

Kognitif Bozuklukları Olan Hastalarda Ağrı Değerlendirmesi

İleri düzey kanserli hastalarda deliryum % 28 ile % 40 oranları arasında görülmektedir (18,19). Deliryum; farkındalığın azalması, algısal bozukluklar, akut başlangıç ve dalgalı seyri gibi diğer özelliklerin yanı sıra, bilişsel bozulma ve özellikle düzensiz dikkatle teşhis edilir. Hiçbir objektif bilişsel test yapılmadığında deliryum gözden kaçabilir ve yanlış değerlendirme ve tedaviye yol açabilir. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, kognitif bozukluklar ve hasta öz-bildirim puanlarının güvenilirliğine ilişkin yararlı bilgiler sağlar (13). Ayrıca, deliryum şiddetini ölçmek için Memorial Delirium-Değerlendirme Ölçeği’de kullanılabilir (20).

Hafif ile orta dereceli kognitif bozukluğu olan hastalar genellikle ağrı ölçeklerine kendileri cevap verebilirler. Ancak, şiddetli bozukluğu olan hastalarda, sadece birkaç soru sormak, davranışları gözlemlemek ve aileden bilgi toplamak mümkün olabilir. Bakıcılar ağrıya işaret edebilecek davranışları bildirmek için eğitilmelidir (13). Yüz, Bacak Hareketliliği, Aktivite, Ağlama, Teselli Edilirlik Skalası (FLACC) demanslı hastalarda davranışsal ağrı değerlendirme araçları olarak kullanılmaktadır (21).

KANSER AĞRISINDA FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

Fizyoterapi kanser ağrılı hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu hastalarla “kansere yolculuğunda” çeşitli aşamalarda karşılaşabilmektedir. Kanserde rehabilitasyon gün geçtikçe artan bir şekilde ilgi görmektedir ve günümüzde bakımın sağlanmasında önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir.

Tedavinin temel amacı, mevcut olan kanıtlara dayalı tedavileri kullanarak ağrıyı azaltmak ve yaşam kalitesini ve fonksiyonunu iyileştirmektir. Tedavi hasta merkezli olmalıdır. Belirlenen hedeflere ulaşmak için tedaviye aile ve bakıcılarda dahil edilmelidir. Erken tedavi sadece palyatif bakım hastalarında değil aynı

zamanda kronikleşmeyi ve tahmin edilen problemleri önlemek için diğer hastalarda da büyük önem arz etmektedir (22).

Ağrı tedavisi çok modlu bir yaklaşımı içerir. Fizyoterapi; terapötik egzersizler, manuel tedavi teknikleri, gevşeme, postüral re-egitim, pozisyonlama, mobilite, TENS, sıcak veya soğuk uygulama ve masaj gibi yöntemleri içerebilir (23).

Sıcak ve Soğuk Uygulama

Sıcak ve soğukun çeşitli fizyolojik süreçler üzerinde belirgin etkileri vardır. Bu nedenle ana kullanımları yararlarının desteklendiği kas iskelet sistemi üzerine odaklanmış ağrı kontrolü için olmuştur (24). Metabolik ve enzimatik süreçler sıcaklığa oldukça duyarlıdır. Sadece birkaç °C değişiklik sinir iletimini, kan akışını ve kollajen uzayabilirliğini değiştirebilir (25). Soğuk uygulama, periferik ve merkezi sinir sistemi mekanizması aracılığıyla ağrı algılamasını azaltmaktadır. Lokal olarak vazokonstriksiyon sağlayarak nosiseptörlerin duyarlılığını azaltır (26). Isıtma ajanları farklı olmasına rağmen çoğunluğu analjezi veya hiperemiyi indükleyerek veya kas tonusunu azaltarak etkilerini gösterirler. Sıcak ve soğukun etkililiği üzerine yapılan araştırmalar incelenen koşulların çeşitliliği ve kullanılan tekniklerin özellikleri ile sınırlanmıştır. Ancak kanıtlar, inanıldığı gibi sıcak ve soğukun tek başlarına da faydalı olduğunu, iyi planlanmış bir egzersiz ve mobilizasyon programı ile birleştirildiğinde faydalarının daha büyük olduğunu göstermektedir (27).

TENS

TENS öncelikle A-beta sinir liflerinin stimülasyonu yoluyla ağrı algısını değiştirir ve bu da A-delta ve C-liflerinin aracılık ettiği bir nosiseptif uyarının iletimini engelleyebilir. A-alfa liflerinin uyarımı da (motor stimülasyonu veya akupunktur benzeri TENS) nosiseptif yolların benzer inhibisyonunu sağlayabilir, ancak daha yoğun stimülasyon gerektiği ve tolerasyonu zayıf olduğu için genellikle aktif kanser hastaları için önerilmemektedir. TENS'in kanser popülasyonunda ki etkisi tartışmalıdır. Tümör büyümesi anjiyogenez ve kan akışına büyük ölçüde bağımlıdır ve kan akışının artması tümörlere oksijen ve besin maddeleri sağlar. Son çalışmalar, TENS uygulanan bölgede yüksek kan akımının sebebinin kas aktivitesinin artması olduğunu ve

motor eşiğin altındaki yüksek frekans veya düşük frekanslı TENS'in kan akışı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Ancak, yüksek frekanslı TENS (80 Hz üzeri) kan akışı üzerinde minimal etkiye sahip olduğu için daha güvenlidir (28).

Düşük Seviyeli Lazer

Düşük seviyeli lazer (DSL)'nin nontermal etkileri; adenosin trifosfat üretiminin uyarılması, ribonükleik asit ve kollajen üretiminin artırılması, inflamatuvar sitokinlerin modülasyonu, bakteriyel üremenin inhibisyonu, vazodilatasyon ve endotel rejenerasyonun artırımı, fibroblast aktivitesinin uyarılması, sinir iletim hızının değişimi ve nöral rejenerasyonun artırılması şeklindedir. Düşük seviyeli lazer tedavisinin, mukozitin şiddetini azalttığı yönünde zayıf kanıtlar vardır (29). Göğüs kanseri ilişkili lenfödemli hastalarda yapılan bir sistematik incelemeden orta düzey kanıtlara ulaşılmış ve DSL tedavisinin kol hacminde ve ağrıda klinik olarak anlamlı azalma sağladığı belirtilmiştir (30).

Ultrason

Terapötik olarak ultrason, ağrıyı azaltmak için fizyoterapistler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır ve şu anda kanser tedavisinde kullanımı için araştırmalar devam etmektedir. Teorik olarak terapötik ultrason, doku sıcaklığının artması ve hücre geçirgenliği ve hücre büyümesi gibi fizyolojik değişiklikleri indükleyerek etki gösterir. Bu etkiler ile yumuşak doku iyileşmesini ve kas relaksasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Kas iskelet sistemi problemleri palyatif bakım popülasyonunda önemli bir ağrı nedenidir. Ultrason, terminal dönem hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında rol oynayabilir ancak, ağrının giderilmesinde ultrasonu destekleyen çok az kanıt vardır (31).

Masaj Terapisi

Kanser hastalarında semptomların giderilmesi için, eller ya da mekanik cihazların yardımıyla yapılan masaj terapisinin kullanımı giderek artmaktadır (32). Birçok kanser hastası masajı sadece fiziksel rahatlatma ve ağrıdan kurtulmak için değil aynı zamanda duygusal problemler, fonksiyonel yetenek ve genel yaşam kalitesine yardımcı olması içinde tercih etmektedir (33).

Masaj, dokularda gevşeme sağlar, dolaşımı artırır ve kas spazmını azaltır. Bazı masaj yöntemleri ise serotonin ve opioidlerin

serbestleşmesini aktive ederek ağrıyı inhibe etmektedir (34). Yapılan bir sistematik incelemeye göre, masaj terapisi özellikle ameliyatla ilişkili ağrılar olmak üzere kanser ağrısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Çeşitli masaj türleri arasında ayak refleksolojisi vücut ya da aroma masajından daha etkili olabilir (32).

Desensitizasyon Eğitimi

Desensitizasyon eğitimi, ağrı yoğunluğunu azaltmak için benign afferent duysal uyarıların kullanıldığı çeşitli rehabilitasyon tekniklerini içerir. Periferik desensitizasyon teknikleri, özellikle kemoterapi kaynaklı hiperaljezi ve allodini gibi periferik nöropatiler ve karmaşık bölgesel ağrı sendromları olan hastalar için kullanılabilir (35,36). Hafif dokunmaya karşı aşırı duyarlılığı olan alanlar, yoğunluğu tolerasyon ölçütünde artırılacak şekilde derin basınçla duyarsızlaştırılabilir (36).

Manuel Terapi

Manuel terapi bugüne kadar muhtemelen hastanın tolere edebilirliği ve güvenliğiyle ilgili kaygılardan dolayı pek tercih edilmemiştir, ancak akut yanıklı hastalara hipertrofik kontraktürü önlemek için manuel tedavi verildiği göz önüne alındığında, kanserde uygun şekilde uygulanırsa bu teknikler ağrıyı, kontraktil yapıların gerginliğini, inflamasyonu ve hipoksiyi azaltma potansiyeline sahiptir. Yapılan bir çalışmada manuel terapinin; ağrıyı kısa süreli, fibrozis sonuçlarını ise uzun süreli azalttığı ancak lenf ödem, deri dökülmeleri ve eritem durumunda uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir (37).

Sinir mobilizasyonu (SM) manuel terapinin bir parçasıdır. SM, nörojenik ağrıda hiperaljeziyi kalıcı bir etki ile azaltır, motor gücün daha çabuk iyileşmesini hızlandırır, nörotrofik faktörlerin salınmasını sağlayarak iskelet kasını elektrik stimülasyonuna veya aktif egzersize benzer şekilde uyarır, sinir rejenerasyonunu hızlandırır ve vasküleriteyi artırır. SM teknikleri, inflamatuvar atıkların uzaklaştırılması ve fibroblastik aktivitenin sınırlandırılmasında rol oynayarak hipoaljezik etkiler meydana getirir (38).

Ortezler

Kanser hastalarında ağrıyı önlemek amacıyla kullanılan ortezler genellikle boyun, gövde ve sırtı stabilize etmeye yöneliktir. Bununla birlikte, ayak-ayak bileği ortezleri ve el ve el bileği splintleri distal ekstremitte ağrısı

olan hastalar için faydalı olabilir (39). Deri bütünlüğü kanser hastalarında muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır. Beslenme problemlerine bağlı olarak subkutan yağ dokusunun azalması nedeniyle cildin basınca karşı tolerasyonu azalır. Bu sebeple hastalara ortez uygulaması sırasında ve sonrasında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca kullanılan steroid ilaçlar nedeniyle deri kolayca yaralanabilir, dökülür ve sonuçta ortez altında vücudun ısıyı yayma yeteneği azalır. İrrite olmuş deri alanında subkutan yapıların normal kaymasını engelleyen fibrotik değişiklikler oluşur. Bu alanların iyileşmesi geç olmaktadır ve enfeksiyon görülme ihtimali yüksektir (40).

Pozisyonlama

Yastıklar, destekler, hastane yastıkları ve adaptif ekipmanların stratejik kullanımı ağrısız eklem hareketini ve hastaları destekleyebilmeyi sağlamaktadır. Ancak bu etkili yaklaşımlar yeterince dikkat çekmemektedir. Şiddetli zayıflık ve motor defisiti olan hastaların dinlenme pozisyonunda stabilize edilmesi sadece ağrıyı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda savunmasız kemikli çıkıntılı vücut bölgelerini de korur (35).

Terapötik Egzersiz

Genellikle diğer modalitelerle birlikte spesifik amaçlara yönelik tasarlanan terapötik egzersizler en etkili tedavi olabilirler. Birçok değişik egzersiz yaklaşımının genel amacı; ağrıyı azaltmak, zayıf kasları güçlendirmek, vertebradaki mekanik yükü azaltmak, genel sağlığı geliştirmek, hipermobil segmentleri stabilize etmek, duruşu düzeltmek ve hareketi artırmaktır. Aktif ve pasif egzersizler; dolaşımın hızlanması, kontraktil yapıların gerginliğinin azalması ve kontraktür oluşumunun önlenmesi ile ağrının hafifletilmesine yardımcı olur.

Kuvvetlendirme ve germe egzersizlerinin ağrıların azalmasında rol aldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34). Ağrılı bir vücut bölümündeki kasların kuvvetini ve dayanıklılığını artırmayı amaçlayan terapötik egzersizler ağrının azaltılmasında önemli rol oynarlar (35). Omurgada instabiliteden kaynaklanan ağrıların giderilmesinde özellikle multifidus kaslarının omurgaya dinamik stabilizasyon sağlaması gerekmektedir.

Yürüme, bisiklet ve yüzme ya da su içi egzersizler gibi aerobik karakterdeki egzersizlerin, ağrı eşliğini yükselttiği ve ağrı

algılamasını azalttığı bildirilmektedir. Eğer düzenli şekilde orta şiddette aerobik egzersiz yapılırsa endojen opioidlerin üretimi artar ve sonuçta ağrı azalır (34). Su içi egzersizler sert eklemlerde hareketle oluşan ağrının hafifletilmesinde yararlı olabilir. Ayrıca su hareketleri masaj etkisi oluşturarak kasların gevşemesini ve anksiyetenin azalmasını sağlar (40). Yapılan bir sistematik incelemenin sonuçlarına göre, aerobik, dirençli ve alternatif egzersiz türlerinin (örn. Yoga) birleşiminden oluşan tedaviler hastalar için güvenli ve iyi tolere edilebilir. Kanser hastalarının fizyolojik ve hasta tarafından bildirilen sonuçlarında anlamlı gelişmeler sağlar (41).

Psikolojik ve Davranışsal Yaklaşımlar

İleri dönem kanser hastalarında ağrı deneyimi karmaşık bir yapı halini almıştır. Psikolojik faktörler hem ağrı deneyimini hem de tedaviye yanıtı etkilemektedir. Terminal dönem kanser hastalarında ağrıya kesin bir çözüm yolunun bulunması konusundaki kısıtlılıklar, psikolojik faktörlerin ve müdahalelerin ağrı deneyimi üzerindeki etkisine olan ilgiyi artırmıştır (42). Zaza ve ark. anksiyete, depresyon, duygusal sıkıntı, korku ve endişe ile kanser ağrısı arasındaki ilişkiyi bir sistematik incelemede ele almışlar ve yüksek düzeyde psikolojik sıkıntının daha şiddetli ağrı ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar elde etmişlerdir (43).

Ağrı ile karşı karşıya kalan çoğu hasta bununla başa çıkmak için yollar geliştirir. Terminal dönem kanser hastalarında ağrıyla baş etmek için; dikkat dağıtma, hayal kurma, gevşeme, aktivite kalıplarının değiştirilmesi ve dua gibi stratejiler vardır. Bu stratejilerin herhangi birinin ağrı şiddeti ile ilişkisinin sürekli olduğuna dair çok az kanıt vardır. Bununla birlikte, ilerlemiş kanseri olan hastalarda ağrıyla başa çıkabilme yeteneğine olan inançla ağrı arasında ilişkinin olduğuna dair kanıtlarda vardır. Örneğin, katastrofisi olan hastalar daha fazla ağrı bildirirken, öz-yeterliği ve ağrıyı kontrol etme yeteneği yüksek ve çaresizlik algısı düşük olan hastalar daha az ağrı bildirmektedirler.

Palyatif bakıma ihtiyacı olan hastalarda bu konu üzerine yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kognitif davranışsal terapinin bileşenleri, gevşeme ve hayal kurmayı içeren eğitim odaklı yaklaşım, terminal dönem kanser hastalarında ağrıyı yönetme becerilerini

öğretmek için etkin bir şekilde kullanılmaktadır (42). Yapılan bir meta-analiz bu tür becerilere dayalı müdahalelerin ağrı şiddetinde iyileşmeler sağladığını belirtmektedir (44).

SONUÇ

Palyatif bakım alan kanserli hastalarda ağrının kontrolü ile yaşam kalitesinin artırılması ve hasta yakınlarının desteklenmesi gerekmektedir. Bu sebeple, ülkemizde palyatif bakım hizmetlerinin sağlık sistemi ile bütünleşebilmesi önemlidir. Kanser hastalarında ağrı tedavisi için öncelikli yaklaşımlar iyi değerlendirme ve farmakolojik ajanlardır ancak, fizyoterapi ve rehabilitasyonun birkaç uygulamanın çok ötesine geçen sağlık hizmeti olduğunun ve ağrı tedavisi ve bakım kalitesini artırdığının da bilinmesi gerekmektedir. Palyatif bakımda sağlık hizmetleri maliyetlerini düşürmek, aynı zamanda hasta sonuçlarını ve bakım memnuniyetini artırmak için rehabilitasyon hizmetlerinin onkoloji bakımına daha iyi entegrasyonu gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Gökçinar D, Kahveci K. Dünyada ve Türkiye’de palyatif bakım. In: Palyatif Bakım, Gökçinar D, Kahveci K (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti; 2014;1-5.
2. WHO Definition of Palliative Care. <http://www.who.int/ncds/management/palliative-care/en/>.
3. Ovayolu Ö, Ovayolu N. Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarının Ağrı Yönetiminde İntegratif Yaklaşımlar. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2017; 4(3):54-64.
4. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids. *Acta Med Port*. 2015;28(3):376-81
5. Keenan A, Keithley JK. Integrative Review: Effects of Music on Cancer Pain in Adults. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(6):368-75.
6. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs*. 2001;61:955-77.
7. Myers J, Shetty N. Going beyond efficacy: Strategies for cancer pain management. *Curr Oncol*. 2008;15(1):41-9.
8. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain* 2007;132:312-320.
9. Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(2): 116-126.
10. Şenel G, Oğuz G, Koçak N, Karaca Ş, Kaya M, Kadioğulları N. Palyatif bakım kliniğinde yatan

- kanser hastalarında ağrı tedavisi ve opioid kullanımı. *Ağrı*. 2016;28(4):171–176
11. Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox GL. Mechanism of cancer pain. *Mol Interv*. 2010;10(3):164-178.
 12. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1428-39
 13. Dalal S, Bruera E. Assessment and management of pain in the terminally ill. *Prim Care*. 2011;38(2):195-223.
 14. Saunders C. The management of terminal malignant disease. 1st edition. London: Edward Arnold; 1978.
 15. Dalal S, Bruera E. Assessing Cancer Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:314–324
 16. Wagner-Johnston ND, Carson KA, Grossman SA. High outpatient pain intensity scores predict impending hospital admissions in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):180–5.
 17. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, Houde RW, Holland JC, Foley KM. The memorial pain assessment card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer*. 1987;60(5):1151–8.
 18. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):786–94.
 19. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996;78(5):1131–7.
 20. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(3):128–37.
 21. Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(2):170–92.
 22. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med*. 2010;11(6):872-96.
 23. Guru K, Manoor UK, Supe SS. A comprehensive review of head and neck cancer rehabilitation: physical therapy perspectives. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(2):87-97
 24. Chou R, Huffman LH: Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):492-504.
 25. Denys EH: AAEM minimonograph #14: The influence of temperature in clinical neurophysiology. *Muscle Nerve*. 1991;14(9):795-811.
 26. Cameron MH. Physical Agents in Rehabilitation: From Research To Practice. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003:137-141.
 27. Almeida MO, Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Peccin MS. Conservative interventions for treating exerciserelated musculotendinous, ligamentous and osseous groin pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6(6):CD009565.
 28. Loh J, Gulati A. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in a major cancer center for the treatment of severe cancer-related pain and associated disability. *Pain Med*. 2015;16(6):1204-10.
 29. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4(8):CD001973
 30. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):287-304
 31. Chernack B, Knowlton SE, Kohler MJ. The Use of Ultrasound in Palliative Care and Hospice. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017;34(4):385-91
 32. Lee SH, Kim JY, Yeo S, Kim SH, Lim S. Meta-Analysis of Massage Therapy on Cancer Pain. *Integr Cancer Ther*. 2015;14(4):297-304.
 33. Boyd C, Crawford C, Paat CF, Price A, Xenakis L, Zhang W. The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med*. 2016;17(8):1553-1568
 34. Karaduman AA, Tunca Yılmaz Ö. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. (Cilt 1) Genel Fizyoterapi. Hipokrat Kitabevi & Pelikan Kitabevi, Ankara; 2016:120-123.
 35. Cheville AL, Basford JR. Role of Rehabilitation Medicine and Physical Agents in the Treatment of Cancer-Associated Pain. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1691–1702.
 36. Kumar SP, Saha S. Mechanism-based Classification of Pain for Physical Therapy Management in Palliative care: A Clinical Commentary. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(1):80-6.
 37. Krisciunas GP, Golan H, Marinko LN, Pearson W, Jalisi S, Langmore SE. A novel manual therapy programme during radiation therapy for head and neck cancer -our clinical experience with five patients. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(4):425-31
 38. Casanova-García C, Lerma Lara S, Pérez Ruiz M, Ruano Domínguez D, Santana Sosa E. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer. *Med Hypotheses*. 2015;85(6):791-7
 39. Utter A, Anderson ML, Cunniff JG, et al. Video fluoroscopic analysis of the effects of three commonly-prescribed off-the-shelf orthoses on vertebral motion. *Spine*. 2010; 35(12):525-529.
 40. Bruera ED, Portenoy RK. Cancer Pain: Assessment and Management. 2nd Edition, Cambridge University Press, 2010,364-366.
 41. Fairman CM, Focht BC, Lucas AR, Lustberg MB. Effects of exercise interventions during different treatments in breast cancer. *J Community Support Oncol*. 2016;14(5):200-9
 42. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and Behavioral Approaches to Cancer Pain Management. *J Clin Oncol*. 2014;32:1703-1711



43. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: A critical review of the literature. J Pain Symptom Manage. 2002;24(5):526-42.
44. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. J Clin Oncol. 2012;30(5):539-47