

Bax Gene Polymorphism in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Evaluation of Apoptosis with Conventional Dose-Prednisolone Treatment

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Bax Gen Polimorfizmi ve Konvansiyonel Doz Prednisolon Tedavisi ile Apoptozun Değerlendirilmesi

Elif Güler Kazancı¹, Ferah Genel², Hüseyin Onay³, Ferda Özkinay³, Canan Vergin⁴

¹Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Bursa

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunoloji Kliniği, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 09.09.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.29981

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanser tedavisinde kullanılan ajanların apoptozu artırarak hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda BAX gen ekspresyonunu etkileyen G-248A nukleotid polimorfizminin ve apoptozun risk sınıflandırılmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki önemi araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada apoptoz indeksi (0-11) yaş aralığındaki, yeni tanı 25 ALL' li hastanın kemik iliği aspirasyon örneklerinde 0, 3 ve 8.gün Annexin V- FITC kiti kullanılarak yapıldı. Bax gen polimorfizmi 60 ALL 'li hasta ve 96 sağlıklı kontrol grubunun kan örneklerinde DNA izolasyonu FUJİ QuickGene 810 otomatik nükleik asit pürifikasyon sistemi ile çalışıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 4.9 olup %28' i standart risk, %44'ü orta risk, %28'i yüksek risk grubundaydı. Spontan apoptoz indeksi (Aİ) ile 3.gün Aİ arasında anlamlı bir fark ve pozitif korelasyon saptandı (18.3±13.7, 19.4±12.7 p= 0,007 r= +0.548). Erken steroid yanıtı kötü olan olgularda 8.gün Aİ anlamlı olarak yüksek gözlemlendi (p<0.05). Pre-B ALL olgularında 0.gün, 3.gün ve 8. gün Aİ anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Hastaların %84'ünde CD 10 pozitifliği saptanmış olup CD10 ekspresyonu yoğun olan olgularda 3.gün Aİ anlamlı olarak yüksek görüldü (p<0.05). BAX gen polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda değişiklik göstermediği tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda konvansiyonel doz prednisolonun apoptozu belirgin bir şekilde indüklediği ve erken steroid yanıtı kötü olan olgularda 8.gün Aİ yüksekliğinin blast yüküyle ilişkili olduğu düşünüldü. CD10 ekspresyonu yoğun olgularda apoptoz oranındaki anlamlı artışın Pre B ALL'de prognoz açısından değerli olduğu kanısına varıldı.

BAX gen polimorfizminin ALL'nin patogenezi, klinik seyir ve prognozdaki etkisinin daha fazla olgu sayısı ile değerlendirilmesi ve apoptoz yolağında rol oynayan diğer proteinlerin de araştırılmasının gerekli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Prednisolon, Apoptoz indeksi, BAX gen polimorfizmi

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is known that the agents used in cancer treatment increase apoptosis and cause cell death. In this study, the importance of G-248A nucleotide polymorphism affecting the BAX gene expression and apoptosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was investigated in the risk classification and the evaluation of the treatment response.

METHODS: Apoptosis index was performed by Annexin V- FITC kit for bone marrow aspiration samples of 25 newly-diagnosed (0-11) years old ALL patients on 0th, 3rd and 8th day. Bax gene polymorphism was studied on blood samples of 60 ALL patients and 96 healthy control group, and DNA isolation was studied by FUJİ QuickGene 810 automatic nucleic acid purification system.

RESULTS: The mean age of the patients was 4.9, and %28 had a standard risk, %44 had a moderate risk, %28 had high risk. A significant difference and a positive correlation were found between the spontaneous apoptosis index (AI) and the 3rd day AI (18.3±13.7, 19.4±12.7 p= 0,007 r= +0.548). The 8th day AI was found to be significantly higher in patients with poor early steroid response (p<0.05). Apoptosis index; was significantly high on 0th, 3rd and 8th day for PreB ALL cases. 84% of the patients were found to have CD 10 positivity and in

cases with intense CD10 expression, AI was significantly higher on the third day ($p < 0.05$). It was determined that the BAX gene polymorphism did not differ in the patient and control groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the present study, conventional dose prednisolone was thought to induce apoptosis significantly, and the 8th day AI elevation was associated with blast load in patients with poor early steroid response. It was concluded that the significant increase in apoptosis ratio in cases with intense CD10 expression was a valuable marker in terms of prognosis in Pre B ALL. It was considered necessary to evaluate the effect of BAX gene polymorphism on the pathogenesis, clinical course and prognosis of ALL with more cases, and to investigate other proteins that play a role in the apoptosis pathway.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, Prednisolone, Apoptosis index, BAX gene polymorphism

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), son 40 yılda tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış, çocukluk çağıının en sık görülen maliyn bir hastalığıdır. Halen ALL'li çocukların 2/3'ünden fazlasında tam kür sağlanabilmektedir. 1980'li yıllarda, prognoz kriterleri özellikle sitogenetik bulgular ile birlikte değerlendirilerek riske göre tedavi gündeme gelmiştir. Uzun süreli olaysız sağkalım, 1965'den önce sadece %5 iken, günümüzde %80-85'in üzerine çıkmıştır (1-3). Akut lenfoblastik lösemide cinsiyet, tanı sırasındaki yaş, organomegali ve lenf nodlarının büyüklüğü, santral sinir sistemi tutulumu, mediastende kitle, hemoglobin (Hb), lökosit ve trombosit sayısı, FAB sınıflaması, immünofenotip, immünooglobülin düzeyi, lösemik hücrelerde myeloid antijen ekspresyonu, glukokortikoid reseptör düzeyi, HLA tipi, hastanın nutrisyonel durumu gibi özelliklerin hastalığın seyrini etkileyen önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (4). Son yıllarda, lösemik hücrelerin biyolojik davranışlarının sınıflandırılmasında bazı spesifik kromozomal translokasyonların varlığında (t(1:19), t(9:22), t(4:11)) prognozun kötü olduğu saptanmıştır. Aksine, sitogenetik olarak hiperdiploidinin (tetraploidi hariç) ve flowsitometrik olarak DNA indeksinin 1.16'nın üzerinde saptanmasının, iyi prognoz kriteri olduğu bildirilmiştir (5-7). Son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan ajanların apoptozu artırarak hücre ölümüne yol açtığı görülmektedir. Apoptozu bloke eden sinyaller antikanser ilaçlara direncin gelişmesinde önemli bir mekanizmadır. Farklı neoplastik hastalıkları olan hastalardan alınan hücre kültürlerinden yapılan doku kültürü çalışmalarında apoptotik indeksin belirgin prognostik faktör olduğu söylenmektedir (8). Glukokortikoidlerin (GC) indüklediği apoptoz klinik ve biyolojik öneme sahiptir. İn vitro ve

invivo GC sensitivitesi ALL'li çocuklarda major prognostik faktördür (9,10).

Çalışmalarda kemoterapötik ilaçlara artmış direnç ve apoptozu uğrama kapasitesinde azalma arasında bir ilişkiyi gösterilmiştir (11-13). Sonuç olarak; apoptozu yatkınlık antineoplastik tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir faktördür. Bu yanıtın ortasında BCL-2, BAX, p53 gibi apoptozu sağlayan proteinler ve son zamanlarda tanımlanan BCL-XL gen ürünü vardır. BAX geninin 5'-UTR de tek bir nukleotid polimorfizmi olan G-248A, BAX ekspresyonunu etkileyerek birçok kanser türünde progresyona neden olur. BAX' taki mutasyonlarla apoptoz geriler ve tümör büyüme faktörlerinde artış olur (14,15).

Bu çalışmada akut lösemilerde BAX gen polimorfizmi ve indüksiyonun ilk haftasında uygulanan konvansiyonel doz prednizolon tedavisi sonrası apoptoz değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Apoptoz indeksi 0-11 yaş aralığındaki 25 ALL' li hastanın 0, 3. ve 8. gün kemik iliği aspirasyonu (KİA) örneklerinde çalışıldı. BAX gen polimorfizmi ise apoptoz çalışma grubundan 22 hasta ile poliklinik izlemindeki 38 hasta dahil edilerek toplam 60 hasta da değerlendirildi. Sağlıklı 96 birey ise kontrol grubu olarak dahil edildi.

Çalışma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu (Sayı: 04) tarafından onaylandı. Tüm yaş gruplarını içerecek şekilde hastaların ailelerinden yazılı ve sözel onam alındı.

Akım sitometri ile apoptozun değerlendirilmesi; KİA örneklerinde 0.gün ve prednizolon tedavisinin 3. ve 8.günü " Annexin V- FITC Apoptoz Tespit Kiti" kullanılarak yapıldı. KİA örneğinden histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılarak mononükleer hücreler izole edildi. Hücreler

fosfat tamponlu solüsyon eklenerek yıkandı. Son yıkamadan sonra hücrelere binding buffer ilave edilerek hücre süspansiyonu hazırlandı. Annexin V-FITC apoptos detection kiti (PN IM3546 Becman Coulter, Fransa) ve hazırlama prosedürü uygulanarak 100 µL hücre süspansiyonuna 1 µL annexin V-FITC solüsyonu ve 5 µL propidium iodide eklendi. Akım sitometri cihazında (Epics XL-MCL, Coulter) okuması yapıldı ve analizi için EXPO 32 ADC software kullanıldı.

Annexin V pozitif ve propidyum iyodür negatif olan hücreler apoptotik hücre olarak alındı. Apoptoz indeksi (Aİ) aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$Aİ(\%) = \frac{\text{Apoptotik hücre sayısı}}{\text{incelenen toplam hücre sayısı}} \times 100$$

BAX gen polimorfizminin değerlendirilmesi; periferik kan örneklerinde DNA İzolasyonu

FUJİ QuickGene 810 otomatik nükleik asit pürifikasyon sistemi ile "DNA Whole Blood Kit" kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon için 200 µl kan kullanılarak 30-40 ng/µl konsantrasyonunda DNA elde edildi. BAX geninde polimorfizmleri içeren bölgeler primerler yardımıyla çoğaltıldı. PCR ürünleri amplifikasyonun kontrolü %3'lik agaroz jelde yapıldı. G-248A polimorfizmini içeren PCR ürünleri WAVE Denatüran Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (DHPLC) sistemine yüklenerek analiz edildi.

Hastaların hepsi BFM-TR ALL 2000 protokolüne göre tedavi edildiğinden sınıflamaları, klinik, biyolojik özellikleri ve tedaviye yanıtları bu protokole göre değerlendirildi (Tablo 1).

Kriterler	Standart Risk Grubu (SRG)	Orta Risk Grubu (MRG)	Yüksek Risk Grubu (HRG)
Lökosit sayısı	<20000 / mm ³	≥20000 / mm ³	≥20000 / mm ³
Yaş	≥ 1 ve <6	<1 veya ≥ 6	<1 veya ≥ 10
8.gün PY blast sayısı	<1000/mm ³	<1000/mm ³	≥ 1000/mm ³
T immunolojisi	-	-	+
t(4;11) ve/veya t(9;22)	-	-	+
33. gün kemik iliği yanıtı	M1=Blast <%5	M1=Blast <%5	M2=Blast %5-20 M3= Blast>21

Tablo 1.BFM- TR ALL 2000 protokolüne göre risk grubu kriterleri.

Apoptoz indeksi değerlendirilen tüm hastalarda steroid tedavisi standart dozda başlandı. Tedavinin 8.günü ≥ 1000 blast /mm³ hastaların prednisolona cevabı kötü olarak kabul edildi (16).

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPPSS 15 programı kullanıldı. Verilerin frekans ve yüzde dağılımları, ortalamaları ve normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca değerleri verildi. Gruplardaki verilerin normal dağılım göstermesi durumunda parametrik yöntemler, normal dağılım göstermediği durumlarda ise grup karşılaştırmaları için nonparametrik yöntemler kullanılarak (Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis Test) analizler yapıldı. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında Ki kare ve Fischer Testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Apoptoz indeksi çalışılan hastaların % 60'ı kız (n=15) % 40'ı erkek (n=10) ve ortalama yaşı 4.9±2.9 yıl, yaş aralığı 20 gün-11 yaş olarak bulundu. Akut lösemili olguların demografik özellikleri Tablo 2 de sunuldu. Yirmi günlük ve 3 aylık T-ALL'li olgular indüksiyon tedavisinin 24. ve 45. günü sepsis ve multiorgan yetmezliği ile kaybedildi.

Apoptoz indeksi değerlendirildiğinde; 0. gün ortalama Aİ ile 3.gün Aİ arasında anlamlı bir fark ve orta derecede pozitif korelasyon gözlemlendi (18.3±13.7, 19.4±12.7 p= 0.007 r= +0.548). Sıfırıncı ve 8.gün ortalama Aİ ile 3. ve 8.gün ortalama Aİ arasında anlamlı bir fark ve korelasyon saptanmadı (18.3±13.7 ve 16.4±7.8 p=0.510 r= 0.145, 19.4±12.7 ve 16.4±7.8 p=0.352 r=0.194). 8.gün steroid yanıtı kötü olan olgularda 8.gün Aİ anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.02). Lökosit sayısı

(≥ 20000 ile < 20000) ile 0, 3. ve 8.gün Aİ arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.4$, $p=0.1$, $p=0.2$) (Tablo 3).

Pre-B ALL olgularında diğer immünofenotiplere göre 0, 3. ve 8. gün Aİ anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.04$, $p=0.002$, $p=0.03$). Akım sitometri ile blastik hücrelerde CD10 ekspresyonu yüksek olan ($\geq \%20$) olgularda düşük olanlara ($< \%20$) göre 3.gün Aİ anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.004$) (Tablo 3). Standart risk grubundaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte spontan apoptozun daha yüksek olduğu görüldü. Tüm risk grupları ile Aİ arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3). Apoptoz indeksinin remisyona girme zamanı, cinsiyet-yaş, tanıdaki lökosit sayısı, blastik hücre morfolojisi ile değişmediği belirlendi. Apoptoz indeksi ve uzun dönem (10 yıllık) sağkalım oranları analiz edildiğinde 0.gün, 3. ve 8.gün Aİ arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Relaps görülen olgularda ($n=6$) uzun dönem sağkalım $\%16.6$, relaps gözlenmeyen olgularda ($n=19$) oran $\%94.7$ olarak saptanmıştır. Uzun dönem sağkalım oranı $\%76$ olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

ALL’li toplam 60 hasta ile 96 kontrol grubu BAX gen polimorfizmleri yönünden değerlendirildiğinde; hastaların 34’ünde ($\%56.7$) GG, 23’ünde ($\%38.3$) GA, 3’ünde ($\%5$) AA genotipi, sağlıklı kontrol grubunun ise 63’ünde ($\%65.6$) GG, 31’inde ($\%32.3$) GA ve 2’sinde ($\%2.1$) AA genotipi saptandı. ALL ve kontrol grubu arasında genotipik (GG, GA, AA) ve allelik (G,A) sıklık açısından anlamlı bir fark belirlenmedi ($p=0.39$). ALL’li olgularda immünofenotip ve risk grupları ile genotipik ve allelik sıklık yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların 0., 3. ve 8. gün Aİ ile BAX gen polimorfizmleri arasında da anlamlı fark görülmedi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinin anormal hücreler ile dolması ve bu hücrelerin kana ve tüm dokulara yayılması sonucu belirti veren malign bir hastalıktır. Çocukluk çağı lösemileri içinde ALL $\% 80$ oranıyla en sık görülen lösemi şeklidir (17,18).

Tablo 2. Akut lösemili olguların demografik özellikleri

ÖZELLİK	SAYI	%
Cinsiyet / Yaş (ortalama $X \pm SD$)		
Erkek / (5.8 ± 2.6)	10	40
Kız / (4.4 ± 3.1)	15	60
Lökosit sayısı		
$< 20000/\text{mm}^3$	17	68
$\geq 20000/\text{mm}^3$	8	32
FAB sınıflama		
L1	22	88
L2	3	12
8.gün tedavi yanıtı		
iyi	19	76
kötü	6	24
Risk grubu		
SRG	7	28
MRG	11	44
HRG	7	28
İmmünofenotip		
PreB	20	80
Pre B dışı	5	20
33.gün K.İ. yanıtı		
M1	23	92
M2	1	8
M3	0	0
Relaps / Sağ kalım		
Relaps (+)	6/1	24/16.6
Relaps (-)	19/18	76/94.7
Sağ Kalım (10 yıllık)	19	76

Glukokortikoidler tüm ALL tedavi protokollerinde önemli bir role sahiptir. Çalışmalar düşük doz prednizolonun lenfoid hücre hatları üzerinde proliferatif etkiye, yüksek dozlarında apoptotik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Apoptozun indüklenmesi, anti-kanser terapisi için anahtar bir mekanizmadır. Glukokortikoid kaynaklı apoptoza direnç, kötü prognoz ile ilişkilidir (19,20).

Malinowska ve arkadaşlarının akut lösemili 38 çocukta spontan ve indüksiyon tedavisi sonrası blastlardaki apoptoz indeksi ve intrasellüler PH’in prognostik önemi çalışmasında tedavi yanıtı ile Aİ arasında korelasyon bulunmamıştır. Bununla birlikte spontan apoptozu ortanca değerin altında olan hastalarda tüm istenmeyen olaylar (tedaviye direnç, relaps ve ölüm) izlenmiştir. Ayrıca

intrinsik hücrel duyarlılığın bir ölçüsü olan spontan apoptozun sitotoksik ajanların neden olduğu apoptozdan farklı olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Yıldırım ve arkadaşlarının ALL’li çocuklarda yüksek doz metilprednisolon (YDMP) ile indüklenmiş myeloid seri hücre proliferasyonu bu bulgular kısa kür YDMP tedavisinin lenfoblast apoptozu ve myeloid proliferasyonu arttırdığını göstermiştir (22).

ve lenfoblast apoptozu çalışmasında blastik hücrelerin ortalama apoptoz yüzdeleri 0 ve 7. günle karşılaştırıldığında 3. gün anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir. Myeloid seri hücrelerinin K.İ.’deki ortalama yüzdesi 7. günde anlamlı olarak yüksek saptanmış olup

Tablo 3: Lökosit sayısı, 8. gün prednisolon yanıtı, immunfenotip, antijen ekspresyonu ve risk grupları ile 0., 3. ve 8.gün apoptoz indeksleri

	0.gün % Aİ	3.gün % Aİ	8.gün % Aİ
Lenfoblast (KİA)			
Ortalama	18.3±13.7	19.4±12.7	16.4±7.8
Ortanca	15.3	16.1	14.3
Minimum-maksimum	2.9-64.7	3.1-50.5	7-34.8
Lökosit sayısı (mm³)			
≥20000 (n=8)	14.1	11.2	11.7
<20000 (n=17)	16.1	17.7	15.4
P	0.4	0.1	0.2
8. gün prednisolon yanıtı			
İyi yanıt (n=19)	14.7	16.1	13.3
Kötü yanıt (n=6)	16.1	17.3	28.1
P	0.7	0.8	0.02
İmmunfenotip			
Pre B (n=20)	16.1	19.9	15.7
Pre B dışı (n=5)	9.2	6.9	10.5
P	0.04	0.002	0.03
Antijen ekspresyonu			
CD10 ≥%20 (n=21)	16.1	17.7	15.6
CD10 <%20 (n=4)	7.9	5.0	10.7
P	0.1	0.004	0.138
Risk grupları			
SRG (n=7)	26.1	16.7	15.4
MRG (n=11)	12.7	13.6	13.1
HRG (n=7)	16.2	12.4	27.4
P	0.4	0.5	0.1

Tablo 4: Kontrol ve ALL grubunda BAX geni G(-248)A polimorfizminin genotipik sıklığı, immunfenotip, risk grupları ve apoptoz indeksleri

	GG	Genotipik sıklık % GA	AA	p
Grup				
Kontrol (n=96)	65.6 (n=63)	32.3 (n=31)	2.1 (n=2)	>0.05
ALL (n=60)	56.7 (n=34)	38.3 (n=23)	5 (n=3)	>0.05
İmmunfenotip				
Pre B (n=46)	52 (n=24)	43 (n=20)	5 (n=2)	>0.05
Diğer (n=14)	80 (n=11)	33 (n=2)	17 (n=1)	>0.05
Risk Grupları				
SRG (n=23)	43.5 (n=10)	56.5 (n=13)	0 (n=0)	>0.05
MRG (n=27)	66.7 (n=18)	22.2 (n=6)	11.1 (n=3)	>0.05
HRG (n=10)	60 (n=6)	40 (n=4)	0 (n=0)	>0.05
Aİ % (Ortanca)				
0.gün (n=22)	14.3 (n=15)	18.9 (n=7)	0 (n=0)	>0.05
3.gün (n=22)	15.7 (n=15)	16.6 (n=7)	0 (n=0)	>0.05
8.gün (n=22)	15.4 (n=15)	15.9 (n=7)	0 (n=0)	>0.05

2006' da Erduran ve arkadaşlarının ALL'li çocuklarda YDMP ve konvansiyel dozda prednizolon tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada; iki grup arasında 3.gün lenfoblastlardaki apoptoz yüzdesi 0. ve 7. günden anlamlı olarak yüksek saptanmış olup en yüksek apoptoz YDMP kullanılan grupta 3. gün gözlenmiştir. Bu çalışmada lenfoblast apoptozunda YDMP' nun konvansiyonel dozdaki prednisolona göre daha efektif olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da prednisolon tedavisinin 3.gününde apoptoz indeksinde anlamlı bir artış saptanmış olup spontan apoptoz ile 3.gün Aİ arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu

sonuç literatürle uyumludur (23). Erken steroid yanıtı kötü olan olgularda 8.gün Aİ yüksekliğinin blast yüküyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Singh ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik lösemili vakalarda prognostik belirleyici olarak apoptozun önemine işaret eden ilginç noktalar ileri sürülmüştür. Düşük spontan Aİ ile yüksek lökosit sayısı, T-ALL ve yüksek risk grubu arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (24).

Yayınlarda Pre B ALL'de prognoz daha iyi olmasının bu grupta tanıda beyaz küre sayısının düşüklüğü, 50'nin üzerinde hiperdiploidi gözlenmesi ve CD 10 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(25,26). Literatürde Pediatrik Onkoloji Grubu tarafından 1300'e yakın ALL olgusuna ait verilerle yapılan araştırmalarda CD45 ve CD20 pozitifliğinin kantitatif tayininin özellikle prognoz ile ilgili yönlendirici bilgi sağladığı bildirilmektedir. Bu araştırmaya göre CD45 pozitifliğinin düşük yoğunlukta olması iyi prognoz göstergesi iken, CD20 kantitatif tayininde yüksek değerler elde edilmesinin kötü prognoz belirtisi olduğu bildirilmektedir (27).

Çalışmamızda %84 vakada CD 10 pozitifliği saptanmış olup CD 10 ekspresyonu yoğun olan olgularda Aİ yüksekliğinin Pre B ALL'de iyi prognoz göstergesi sayılabileceği düşünülmüştür.

Apoptoza yatkınlık, antineoplastik tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir faktördür. BCL-2 ailesi üyeleri apoptozun santral regülatörü olarak düşünülür. BCL-2 ve BAX apoptozun dengelenmesinde en önemli proteinlerdir. Bu proteinler anti-apoptotik ve proapoptotik özelliklere sahiptir. Lenfoid lösemide bu denge bozulmuştur. BCL-2/BAX oranının yüksekliği kötü prognozu gösterir (28). Çalışmalarda yüksek BAX seviyesi AML'de iyi prognoz ile bağlantılı iken BCL-2'nin artmış ekspresyonu kronik lösemi ve lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (29).

Ghasemi ve arkadaşlarının çalışmasında Gc dirençli olan CCRF-CEM hücrelerinde farklı zamanlarda yüksek doz prednisolonun (YDP) BAX gen ekspresyonunda artışa, diğer yandan BCL-2 ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Özellikle relaps pediatrik ALL'de YDP'nun BCL-2 ve BAX gen ekspresyonunu değiştirerek apoptoza yatkınlığı arttırdığı sonucuna varılmıştır (30).

Moazami ve arkadaşlarının ALL'de BCL-2 ve BAX gen promotor bölge polimorfizminin prognostik skorlamadaki güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalarında BAX G-248A'da ALL ve sağlıklı kontrol grubunda farklılık

saptanmazken, BCL-2 C-938A polimorfizminde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Aynı zamanda sağ kalım oranı ve süresinde de anlamlı bir fark gözlenmiş olup BCL-2 promotör bölgesi polimorfizminin puanlama sistemi içinde BAX gen promotor polimorfizmine göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (31).

Pediatrik lösemilerde apoptozun prognostik önemi ile ilgili Singh ve arkadaşlarının çalışmasında düşük spontan Aİ ile yüksek risk grubu arasında ilişki olmasına karşın 0. gün ve 35.gün Aİ ile Bax/Bcl-2 oranında farklılık bulunmamıştır (24). Çalışmamızda apoptozun G-248A polimorfizmi ile değişmediği, tanıda lökosit ve blast sayısı ile G ve A allel sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4).

Sonuç olarak çalışmamızda konvansiyonel doz prednisolonun apoptozu belirgin bir şekilde indüklediği, Pre B ALL'de ve CD10 ekspresyonu yoğun olgularda apoptoz indeksindeki artışın prognoz açısından değerli olduğu düşünülmüştür. Lökosit sayısı ile Aİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da tanıdaki yüksek lökosit sayısının spontan Aİ'nin düşük oluşu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu gözlem daha çok hasta sayısı ile desteklenmelidir.

G-248A polimorfizminin çocukluk çağı ALL'nin patogenezinde, klinik seyir ve prognozunda belirgin rol oynamadığı, BCL-2 ailesi üyelerinin çok faktörlü bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiği, bu verilerin daha büyük örneklerden oluşan ileri çalışmalar ile tekrarlanması ve apoptoz yolağında rol oynayan diğer proteinlerin de araştırılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

FİNANSAL DESTEK

Bu çalışmadaki finansal destek İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulunun (Sayı: 04) onayı ile Novonordisk firmasının katkısı ile gerçekleştirilmiştir.

REFERANSLAR

1. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: A EURO CARE Working Group study. J Clin Oncol 2005 23: 3742-51.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating

- socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61 : 212-36.
3. Aref S, Salama O, Al-Tonbary Y, Mansour A. Assessment of Bcl-2 expression as modulator of fas mediated apoptosis in acute leukemia. Hematology 2004; 9 : 113-21.
4. Smith M, Arthur D, Camitta B et al. Uniform approach to risk classification and treatment

- assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
5. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109 : 926-35.
 6. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Moskowitz N, Raetz EA. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the age of genomics. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 : 570-8. 6
 7. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 551-65.
 8. Martinez-Lorenz MJ, Gamen S, Etzeberria J et al. Resistance to apoptosis correlates with a highly proliferative phenotype and loss of FAS and CPP32 (Caspase-3) expression in human leukemia cells: *Int J Cancer*, 1998;75:473-81.
 9. Banker DE, Groudine M, Norwood T, Appelbaum FR. Measurement of spontaneous and therapeutic agent-induced apoptosis with BCL-2 protein expression in acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 89 : 243-55.
 10. Erduran E, Tekelioğlu Y, Karakaş T, Gedik Y and Mert MF. Comparison of the apoptotic effects on lymphoblasts and on increase of myeloid lineage cells of a short-time, high dose methylprednisolone and the conventional-dose prednisolone treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *June 5, 2006*
 11. Bhushan B, Ahuja D, Verma S, Saluja S, Siddiqui S, Kapur S, et al. Relation of cell viability and apoptosis with clinical remission following induction chemotherapy in ALL and AML. *J Exp Clin Cancer Res* 2007; 26 : 313-21. 6
 12. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE: p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, 1993; 74:957,
 13. Keane R W, Kraydieh S, Lotocki G, Bethea J R, Krajewski S, Reed J C, Dietrich W D. Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 422-429.
 14. C. Yin, C.M. Knudson, S.J. Korsmeyer, T. Van Dyke, Bax suppresses tumorigenesis and stimulates apoptosis in vivo, *Nature* 385 (1997) 637–640.
 15. Hogarth LA, Hall AG. Increased BAX expression is associated with an increased risk of relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93 : 2671-8.
 16. Yüksel-Soycan L for the Turkish BFM Group. BFM-TR ALL 2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2006; 47:426-427.
 17. Hossain T, Mannan M, Nahar S, et al (2016). Effectiveness of dexamethasone compared with Prednisolone in induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Paediatr Surg Bangladesh*, 6, 3-9.
 18. Aghvami M, Ebrahimi F, Zarei MH, et al (2018). Matrine induction of ROS mediated apoptosis in human aLL B-lymphocytes via mitochondrial targeting. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19, 555-60.
 19. Hulleman E, Kazemier KM, Holleman A, et al (2009). Inhibition of glycolysis modulates prednisolone resistance in acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*, 113, 2014-21.
 20. Zhang S-F, Wang X-L, Yang X-Q, et al (2014). Autophagy-associated targeting pathways of natural products during cancer treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 10557-63
 21. Malinowska I, Stelmaszczyk A, Wasik M, Milewska RR: Apoptosis and pH of blasts in acute childhood leukemia. *Med Sci Monit*, 2002;8(6):441-447.
 22. Yıldıran A, Erduran E, Tekelioğlu Y, Dilber E, Gedik Y. Proliferation of myeloid lineage cells and apoptosis of lymphoblastic leukemic cells induced by short -course high-dose methylprednisolone in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Turkish Journal of Pediatrics* 2002;44:116-121.
 23. Erduran E, Tekelioğlu Y, Karakaş T, Gedik Y and Mert MF. Comparison of the apoptotic effects on lymphoblasts and on increase of myeloid lineage cells of a short-time, high dose methylprednisolone and the conventional-dose prednisolone treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *June 5, 2006*
 24. Singh A, Bhatia P, Trehan A, Bansal D, Singh A, Bhatia A. Low spontaneous apoptosis index at diagnosis predicts a high-risk phenotype in paediatric acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Res*. 2018;147:248–55
 25. Pui CH, Rivera GK, Hancock ML et al. Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993;7:35-40.
 26. Borowitz MJ, Shuster JJ, Civin CL et al. Prognostic significance of CD34 expression in childhood B precursor acute lymphocytic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1389-1398.
 27. Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, Nash M, Look AT, Camitta B, Mahoney D, Lauer SJ, Pullen DJ. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1997;89(11):3960-6.
 28. Azimi A, Majidinia M, Shafiei-Irannejad V, et al . Suppression of p53R2 gene expression with specific siRNA sensitizes HepG2 cells to doxorubicin. *Gene*. 2018; 642, 249-55.
 29. Ong YL, McMullin MF, Bailie KE, Lappin TR, Jones FG, Irvine AE, et al. High bax expression is a good prognostic indicator in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;111:182–9.
 30. Ghasemi A, Khanzadeh T, Heydarabad MZ et al. Evaluation of BAX and BCL-2 Gene Expression and Apoptosis Induction in Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line CCRFCM after High- Dose Prednisolone Treatment . *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018;19 (8), 2319-2323
 31. Moazami-Goudarzi M, Farshdousti-Hagh M, Hoseinpour-Feizi A, et al. The acute lymphoblastic leukemia prognostic scoring whether it is Possible by BCL-2, BAX gene promoter genotyping *Caspian J Intern Med* 2016; 7(2): 105-113.

Outcomes of prophylactic intramedullary fixation for benign bone lesions

İyi huylu kemik lezyonlarında profilaktik intramedüller fiksasyon sonuçları

Çağrı Neyişçi, Yusuf Erdem, Ahmet Burak Bilekli

Gülhane Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 29.09.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.64325

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada benign kemik lezyonu sebebiyle profilaktik intramedüller tespit ameliyatı yaptığımız hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2008-2017 yılları arasında benign kemik lezyonu nedeni ile küretaj, greftleme ve profilaktik intramedüller tespit ameliyatı yaptığımız 22 hasta dâhil edilmiştir. Lezyonlar preoperatif dönemde Mirels sınıflamasına göre incelenerek patolojik kırık riski belirlenmiştir. Tüm hastaların tedavisinde küretaj, greftleme ve intramedüller tespit yöntemi kullanılmıştır. Kontrol muayenelerinde hastalar; eklem hareket açıklıklarına, ağrı durumuna, lezyonun ve implantın radyolojik görüntüsüne göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 24,8 (aralık, 7-38) yıldır. Hastalar ortalama 35,8 (aralık, 13-80) ay takip edildi. Çalışmaya dâhil edilen 21 hastanın ilk başvuru nedeni ağrı olup 2 hastada ağrı fonksiyon kaybına neden olmaktaydı. Patolojik humerus kırığı olan bir hasta akut ağrı ve fonksiyon kaybı ile başvurdu, iki ay konservatif olarak takip edildi ve ardından profilaktik cerrahi yapıldı. Hastaların ortalama Mirels skoru 9,3 (aralık, 9-10)'tü. Takiplerde tüm hastaların ekstremiteleri fonksiyonları tamdı. Ameliyat sonrası ortalama VAS 8,09'dan 2,54'e gerilemiştir.

Sonuç: 9 veya daha fazla Mirels skoruna sahip olan iyi huylu kemik lezyonları için profilaktik fiksasyonun, olası patolojik kırık riskini azalttığı, VAS skorlarını azalttığı, ayrıca fonksiyon kaybını önlediği ve daha erken normal aktivitesine geri dönüşe olanak sağladığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Benign kemik lezyonu, intramedüller tespit, profilaksi.

ABSTRACT

Background: In this study, we aimed to present the results of patients who underwent prophylactic intramedullary fixation for benign bone lesions.

Materials and Methods: Twenty-two patients who underwent curettage, grafting and prophylactic intramedullary fixation for benign bone lesions between 2008 and 2017 were included in this study. The lesions were examined according to the Mirels' classification in the preoperative period and the pathological fracture risk was determined. Curettage, allografting and intramedullary fixation were used in the treatment of all patients. In the follow-up examination, patients were evaluated according to the range of motion, pain, radiological appearance of the lesion and the implant.

Results: The mean age of the patients was 24.8 (7-38) years. The mean follow-up period was 35.8 (13-80) months. The initial complaint of twenty-one patients was pain which caused loss of function in two patients. One patient with pathological humerus fracture was admitted with acute pain and loss of function. He was followed conservatively for two months, then prophylactic surgery was performed. The mean Mirels' score of the patients was 9.3 (9-10). In the follow-up examination, the range of motion was full in all patients. The mean VAS score decreased from 8.09 to 2.54 postoperatively.

Conclusions: We conclude that prophylactic fixation for benign bone lesions which has 9 or more Mirels' score reduces the risk of impending pathological fractures, reduces VAS scores, and also prevents loss of function and enables to return normal activity earlier.

Key Words: Benign bone lesion, intramedullary fixation, prophylaxis.

INTRODUCTION

Benign bone lesions have a heterogeneous nature as “true bone tumors” and “tumor-like lesions” (1,2). Most of the benign bone lesions

are asymptomatic and their incidence is unknown. Their location, the tissue which they originate from, clinical presentation and their progression differ significantly. They are usually encountered in children and young

adults which may be asymptomatic or present with clinical signs such as pain, swelling, compression of surrounding tissues and pathological fracture. Diagnosis is made by using radiological methods carefully blended with the clinical presentation. The definitive diagnosis is made by biopsy. Most benign bone lesions are diagnosed incidentally. Treatments are controversial and the risk of recurrence is high (3,4,5).

The treatment includes surgical methods such as resection, curettage only, curettage and grafting. The aim of treatment is to achieve high recovery rate, low probability of recurrence and early return to normal activity (6).

Pathological fracture is a common cause for clinical admission in benign bone lesions and also an important cause of morbidity. The most common benign bone lesions which cause pathological fractures are simple bone cyst, non-ossifying fibroma, aneurysmal bone cyst, and fibrous dysplasia (7). Furthermore, the most common initial presentation of simple bone cyst in children and adolescents has been reported as pathological fracture (8).

Various surgical methods are used in the treatment of pathological fractures and preventive procedures. Prophylactic surgery will eliminate the loss of function after impending fracture. In this study, we aimed to present the clinical and radiological results of twenty-two patients who underwent allografting and prophylactic intramedullary fixation for benign bone lesions between 2008 and 2017.

MATERIALS and METHODS

Twenty-two patients (15 male, 7 female) who underwent curettage, allografting and prophylactic intramedullary fixation for benign bone lesion between 2008 and 2017 were included in this study. Patients with benign bone lesions which did not require prophylactic surgery according to the Mirels classification were excluded (7). Demographic characteristics of the patients, their initial symptoms, localization and radiological appearance of the lesions, histological findings and postoperative morbidity data were evaluated. The lesions were scored preoperatively according to Mirels

classification (Table 1) (7) and pathological fracture risk was determined. According to this classification, the risk of pathological fracture is between 33% and 100% for the patients with a total score of 9 or more and thus prophylactic fixation is recommended (7).

After curettage of the lesion, bone cavity was filled with allografts and intramedullary fixation was utilized. Postoperatively, physiotherapist-controlled passive range of motion (ROM) and isometric exercises were initiated at days 1-3. At days 15-30, active ROM exercises were introduced, and at days 30-45 active strengthening exercises were initiated. Postoperative follow up examinations were performed for three months interval for the first year, biannual for second year and then annually. Patients evaluated clinically via range of motion and VAS scores. For radiologic evaluation, anteroposterior and lateral radiographs were obtained to examine the appearance of the lesion, presence of any recurrence or pathological fracture, the position or any mechanical complications of the implants.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. A written informed consent was obtained from each patient.

RESULTS

The mean age of the patients was 24.8 (7-38) years. The mean follow-up period was 35.8 (13-80) months. The initial symptom of twenty-one patients was pain and it caused function loss in two patients. One patient was admitted to emergency department with acute pain and loss of function and diagnosed with pathological humerus fracture. He was followed conservatively and prophylactic surgery was performed two months later. In twelve patients benign bone lesions were localized in the humerus and in the femur in remaining ten. Of the twenty-two patients, fourteen had simple bone cyst (8 humerus, 6 femur) (Figure 1), four had enchondroma at the humerus (Figure 2), and four had fibrous dysplasia at the femur (Figure 3) (Table 2). The mean Mirels' score of the patients was 9.3 (9-10). At the postoperative period, one patient who had titanium elastic nailing of the

humerus sustained a non-displaced pathological fracture at the second month and was followed conservatively. There were no additional pathological fractures or complications in the other patients. For twelve humeral lesions, titanium elastic nailing (TEN) was performed for eight patients and intramedullary nailing (IMN) for four patients. For ten femoral lesions, IMN was performed for six patients and proximal femoral nail (PFN) was performed for four patients (Table 2). The mean VAS decreased from 8.09 to 2.54 postoperatively. Postoperatively, there were no loss of ROM and extremity functions compared to the preoperative period.

DISCUSSION

Benign bone lesions have a wide spectrum according to their histological structure. They are classified according to the tissue they are derived from. Usually they do not present any symptoms and the diagnosis is made incidental. The main diagnostic method used in bone tumors and tumor-like lesions is plain radiographs and most of them can be diagnosed only by plain radiographs. Cross-sectional imaging (CT, MRI) is used to evaluate some lesions that cannot be diagnosed by direct radiography. Radiological appearance of benign bone lesions shows cortical thinning, enlargement of the medulla and loss of normal trabecular pattern. Ultimately, the lesion changes the bone geometry (1-4).

Simple bone cyst was first described by Virchow in 1876 and its etiology has not been revealed in every aspect (9). The most popular theory trying to explain its etiology is the obstruction of venous return and increased interosseous pressure within the bone (10). A simple bone cyst can involve any bone and can be seen in any age group. It is most commonly seen in the first decade (11). In our study, the mean age of fourteen patients diagnosed with simple bone cyst was 19.8 (range, 7-38) years. The most common symptom is pathological fracture (12). It presents with 75% pathological fracture in the pediatric age group (13). In our study, the only patient who had preoperative pathological fracture was diagnosed with simple bone cyst. Literature reveals that the most common affected bones are the humerus (55-65%) and the femur (25-30%), respectively. Occasionally tibia, fibula, radius,

ulna and rarely pelvis are affected (14). In our study, eight of the fourteen simple bone cysts were located at the humerus and six of them were located at the femur, which is consistent with the literature. Previous studies determined the cyst activity by measuring its size (15). Recent studies have shown that the size of the cyst alone is not sufficient (16,17,18). Therefore, not only the cyst size, but also the other parameters of the Mirels' classification (Table 1) (7) were evaluated in our study. For the treatment of the simple bone cysts, follow-up, intralesional injections, curettage, curettage and grafting, internal fixation or combination of these methods are used. Steroids, bone marrow aspirate, demineralized bone matrix (DBM), calcium sulfate are the choices for intralesional injections (16,17,18). Intralesional steroids cause degeneration of the cyst wall, decrease the fluid in the cyst and increase the osteoblastic activity (19). The long-term results of percutaneous methylprednisolone administration are not satisfactory (20). In the adolescent group, curettage and grafting yields 55-65% improvement (21). But the recurrence in 35-45% of patients necessitates additional surgical interventions (22). Therefore, these treatment modalities alone may not be sufficient (23) and the lesions should be evaluated thoroughly for pathological fracture risk.

Enchondroma is a benign tumor originating from hyaline cartilage. It constitutes 12-24% of all benign bone tumors. It is most commonly located in the metaphysis of the bones. It is seen equally among men and women. The most common locations are the proximal humerus (13%), distal femur (7%) and the proximal tibia (7%) (24). In our study, all of the four enchondromas were located at the humeral metaphysis, which is consistent with the literature. It is generally asymptomatic, and when the patient is symptomatic, the most common complaint is pain, and it should be kept in mind that the patient presenting with pain is an important marker for the pathological fracture risk (24-27). In our study, all our patients with enchondroma presented with pain. Direct radiography, MRI and bone scans are generally utilized for diagnosis. Follow-up, curettage and graft or cement application and internal fixation are occasionally used for the treatment. However, most authors recommend

curettage only. The rationale behind this technique is that mesenchymal cells in the blood filled into the bone cavity after curettage of the lesion will differentiate into osteoblasts and fill the cavity (24, 25). Enchondromas may recur after treatment and may even differentiate into sarcomatosis form (26). The recommended treatment is conservative and patient is followed at 3 or 6-month intervals. (27). In our study, a patient who presented with pain had a preliminary diagnosis of enchondroma and was followed conservatively at 3-month intervals. Mirels' score was calculated as 6 at the time of admission. Nine months after the onset of symptoms, the Mirels' score increased to 9 and curettage, allografting and prophylactic TEN fixation was applied. Other patients with enchondroma had a Mirels' score of 9 at the time of their admission and curettage, allografting and prophylactic fixation was the first choice of treatment.

Fibrous dysplasia is a benign intramedullary fibro osseous lesion. It constitutes 5-7% of all benign bone tumors (30). The bone marrow is replaced with fibrous tissue and abnormal bone development occurs. Although the etiology is uncertain, genetic factors are thought to be responsible. Mutations in 20q13.2-13.3 genes on chromosome 20 have been reported (28). Fibrous dysplasia can occur in a single bone or in multiple bones. In addition to long bones, it can also settle in the head of bones. Proximal femur, maxilla and the tibia are the most commonly involved bones. It's followed by humerus, ribs, radius, and iliac bones (29). In our study, one of the four cases was located at the proximal femur; the other three patients had lesions at the femur and tibia. Involvement of multiple bones could be a manifestation of systemic diseases. McCune-Albright syndrome is an endocrinopathy which affects skin, endocrine tissues and the bones (polyostotic fibrous dysplasia). Another syndrome associated with fibrous dysplasia is Mazabraud syndrome. It is characterized by single or multiple intramuscular myxomas seen along with fibrous dysplasia (31, 32). None of our cases had concomitant endocrinopathy. Pain is the most common cause of admission and can be aggravated during pregnancy and menstrual period. It is thought to be related with the estrogen receptors detected in fibrous dysplasia

(33). The initial complaint of four fibrous dysplasia patients in our study was pain and it caused function loss in one patient. All of the patients' Mirels score was 10. Ground- glass appearance on X-rays is typical for fibrous dysplasia (34). Malignant transformation is very rare and below 1% (35). The most common transformation is osteosarcoma, followed by fibrosarcoma and chondrosarcoma (36). Fibrous dysplasia can localize at the load bearing regions of long bones and cause deformities during bone development. The most common deformity is the "shepherd's crook deformity" which is encountered at the fibrous dysplasia lesions located proximal to the femur (30,35). Although the lesions were located in the proximal femur in all of our cases, no deformity was observed.

Pain is the most common symptom in benign bone lesions and micro fractures should be suspected in the patients presenting with pain. CT and/or MRI can be used for evaluation. Pain is a parameter used to estimate the risk of pathological fracture (37). Pathological fracture depends on the fragility and load bearing limits of the bone (38). Benign bone lesions may cause skeletal deformities. This is thought to be caused by recurrent micro fractures. The greatest difficulty of preventing pathological fractures is late diagnosis. Most cases present with pathological fracture at initial presentation (13). In our study, the mean VAS score decreased from 8.09 to 2.54 postoperatively. This significant decrease in VAS scores suggests that micro-fractures may be present at our patients at the time of their admission.

The need of surgery is controversial and has not been fully clarified yet in which lesions should be operated or followed (37-40). The "undesirable result" is that the patient presents with a pathological fracture. Traditionally, the size of the lesion has been emphasized to determine the risk of pathological fracture (15). At the present, lesion size alone is not sufficient to reveal this risk. The localization and the radiological appearance of the benign bone lesion, degree of pain and the patient's age are the other factors that predispose to pathological fracture. In 1989, Mirels defined a classification of 4 parameters to reveal the risk of pathological fracture (7). This classification has been a guide in terms of surgical decision.

Although many methods have been described for the treatment of benign tumors and tumor-like lesions of the bone, fixation may be required after decompression/curettage (1-4). Guille et al. reported recurrence and micro fractures in 66% of patients who underwent curettage and grafting for fibrous dysplasia (39). Aggressive debridement to be performed in benign bone lesions has many complications and may cause infection, intraoperative fractures, increased intraoperative blood loss, physeal damage and epiphyseal premature closure, limb length discrepancy and long-term immobilization (40,41). One patient who had titanium elastic nailing of the humerus sustained a non-displaced pathological fracture at the second month and was followed conservatively. There were no additional pathological fractures or complications in the other patients. No loss of function developed in any of our cases.

Pathological fractures in the axial and appendicular skeleton cause pain and loss of function, so the first goal should be to prevent fracture. Simple bone cyst and non-ossified fibroma could spontaneously heal and the pathological fracture risk should be evaluated thoroughly (1-4,37,41). With the help of a reliable method, the risk should be determined. If it is considered high, it should be decreased with an appropriate treatment method.

Currently, there is no proven clinical or radiological guide to accurately assess the risk of pathological fracture. Previous studies have attempted to assess the pathological fracture risk based on the patient age; anatomical location, activation, the size and the cortical deformation of the lesion (6-8,13,21,22,27,30,34,35,37,38,42,43). Based on these parameters, the progression of the lesion should be evaluated and the approximate pathological fracture risk and the need for prophylactic fixation should be performed. Catier et al. applied flexible intramedullary nails after curettage of simple bone cysts located at the proximal femur of two cases (42). Most authors consider the use of intramedullary nails is an easy, minimally invasive and complementary method for healing in simple bone cysts. In addition, early stabilization after decompression allows early mobilization and low risk of complications (43).

With this surgical technique, we achieved rapid return to normal activity and prevented the loss of function after pathologic fracture in the treatment of benign tumors and tumor-like lesions of the bone.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Table 1: Mirels' Classification.

Variable	Score		
	1	2	3
Site	Upper limb	Lower limb	Intertrochanteric
Lesion	Blastic	Mix	Litic
Size ¹	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Pain	Mild	Moderate	Functional ²
Total Score	Fracture Risk (%)	Recommendations	
≥9	33-100	Prophylactic fixation recommended	
=8	15	Clinical status should be evaluated	
≤7	<4	Observation and radiotherapy	

¹Size of lesion relative to bone diameter ²Pain limiting limb function

Table2: Histopathologic diagnosis of the patients, affected extremity and the applied surgical fixation methods in our study.

	Humerus		Femur	
	TEN	IMN	PFN	IMN
Simple bone cyst	6	2	4	2
Enchondroma	2	2	-	-
Fibrous dysplasia	-	-	-	4

(TEN: Titanium elastic nail, IMN: Intramedullary nail, PFN: Proximal femoral nail)

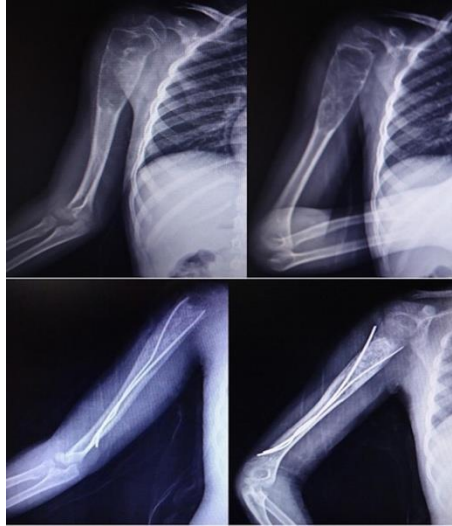


Figure 1: Preoperative and postoperative anteroposterior and lateral radiographs of a patient with a simple bone cyst located proximal right humerus.



Figure2: Preoperative and postoperative anteroposterior and lateral radiographs of a patient with an enchondroma located in the left humerus diaphysis.



Figure 3: Preoperative and postoperative radiographs of a patient with fibrous dysplasia at the right proximal femur.

REFERENCES

1. Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone: radiographic principles. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*. Saunders, Philadelphia, 1995. 3613–3627
2. Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*. Saunders, Philadelphia, 1995. 3628–3938
3. Enneking WF. *Musculoskeletal tumor surgery*. 1 st ed. Churchill Livingstone, 1983
4. Springfield D, Simon MA (eds). *Surgery of bone and soft tissue tumors*. 2nd ed. Lippincott-Raven, 1998
5. Weinstein SL, Buckwalter JA. *Turek's orthopedics principles and their application*. 5th ed. 1994
6. Malek F, Krueger P, Hatmi ZN, Malayeri AA, Faezipour H, O'Donnell RJ. Local control of long bone giant cell tumor using curettage, burring and bone grafting without adjuvant therapy. *Int Orthop*. 2006;30:495-8
7. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Dec;249:256-64
8. Sung AD, Anderson ME, Zurakowski D, Hornicek FJ, Gebhardt MC: Unicameral bone cyst: a retrospective study of three surgical treatments. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(10):2519-26
9. Virchow R. On the formation of bony cysts. *Über die Bildung von Knochencysten* Berlin: S-B Akad Wiss. 1876;369-81
10. Cohen J. Simple bone cysts. Studies of cyst fluid in six cases with a theory of pathogenesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1960;42-A:609-16
11. Cottalorda J, Kohler R, Sales de Gauzy J, Chotel F, Mazda K, Lefort G, Louahem D, Bourelle S, Dimeglio A. Epidemiology of aneurysmal bone cyst in children: a multicenter study and literature review. *J Pediatr Orthop B*. 2004;13(6):389-94
12. Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop*. 1986;204:25-36
13. Beaty JH, Kasser JR. *Rockwood & Wilkins' Fractures in Children*, 6th Edition; Chapter 6: Pathologic fractures associated with tumors and unique conditions of the musculoskeletal system by John P. Dormans and John M. Flynn. Lippincott, Williams & Wilkins 2001
14. Hammoud S, Weber K, McCarthy EF. Unicameral bone cysts of the pelvis: a study of 16 cases. *Iowa Orthop J*. 2005;25:69-74
15. Ahn JJ, Park JS. Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. *Int Orthop*. 1994;18:20-22
16. Lokiec F, Ezra E, Kherrmash O, Weintraub S. Simple bone cyst treated by percutaneous autologous marrow grafting. *J Bone Joint Surg*. 1996;78:934-7
17. Rougraff BT, Kling TJ. Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A:921-9
18. Dormans JP, Sankar WN, Moroz L, Erol B. Percutaneous intramedullary decompression, curettage, and grafting with medical grade calcium sulfate pellets for unicameral bone cysts in children: a new minimally invasive technique. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:804-11
19. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 1979;61:200-204
20. Hashemi-Nejad A, Cole WG. Incomplete healing of simple bone cysts after steroid injections. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(5):727-30
21. Neer CS, Francis KC, Marcove RC, Terz J, Carbonara PN. Treatment of unicameral bone cyst. A follow-up study of one hundred seventy-five cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1966;48(4):731-45
22. Oppenheim WL, Galleno H. Operative treatment versus steroid injection in the management of unicameral bone cysts. *J Pediatr Orthop*. 1984;4:1-7
23. Connolly JF. Clinical Use of Marrow Osteoprogenitor Cells to Stimulate Osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;355:257-266
24. Kuur E, Hansen SL, Lindequist S. Treatment of solitary enchondromas in fingers. *J Hand Surg (Br)*. 1989;14B:109-12
25. Dalhin DC. General aspects and data on 8542 cases. In: *Bone Tumors*. 4th sub edition Charles CT Thomas pub ltd; 1986, p. 33—51
26. Yochum TR, Rowe LJ. Tumors and tumorlike processes. In: Yochum TR, Rowe LJ, editors. *Essentials of skeletal radiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, 975-1191
27. Marco RA, Gitelis S, Brebach GT, Healey JH. Cartilage tumors: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8:292-304
28. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;968:173-197
29. Campanacci M, Bertoni F, Bacchini P. *Bone and Soft Tissue Tumors*. Notini S, translator. New-York : Springer- Verlag : Translation of Tumori delle ossa e delle parti molli ; 1990, pp 391-417
30. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg*. 2005;87-A:1848-1864
31. Wirth WA, Leavitt D, Enzinger FM. Multiple intramuscular myxomas. Another extraskeletal manifestation of fibrous dysplasia. *Cancer*. 1971;27:1167-73
32. Henry A. Monostotic fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg*. 1969;51-B:300-306
33. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, Schmidt R, Senior M, Haddad JG. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *N Engl J Med*. 1988;319:421-5
34. Stephenson RB, London MD, Hankin FM, et al. Fibrous dysplasia: an analysis of options for treatment. *J Bone Joint Surg*. 1987;59A:400
35. Huvos AG. *Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991, pp 41-48
36. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer*. 1994;73:1411-1424
37. Drennan DB, Maylahn DJ, Fahey JJ. Fractures through large non-ossifying fibromas. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;103:82-8
38. Hayes WC. Biomechanics of cortical and trabecular bone: implications for assessment of fracture risk. In:



- Mow VC, Hayes WC, editors. Basic orthopaedic biomechanics. New York: Raven Press; 1991. p 93-142
39. Guille JT, Kumar SJ, MacEwen GD. Fibrous dysplasia of the proximal part of the femur. Long-term results of curettage and bone-grafting and mechanical realignment. J Bone Joint Surg Am. 1998;80:648-58
40. Chaves D. Treatment of solitary cysts of the humerus. Treated by diaphyseal resection and bone grafting. Int Orthop. 1980;3(4):253-6
41. MacKenzie DB. Treatment of solitary bone cysts by diaphyseal my and bone grafting. S Afr Med J. 1980;58(4):154-8
42. Catier P, Bracq H, Canciani JP, Allouis M, Babut JM. The treatment of upper femoral unicameral bone cysts in children by Ender's nailing technique. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1981;67(2):147-149
43. Santori F, Ghera S, Castelli V. Treatment of solitary bone cysts with intramedullary nailing. Orthopedics. 1988;11:873-878

Prognostic Significance Of Dynamic Inflammatory Indexes in Cases Renal Cell Cancer Treated By Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) İle Tedavi Edilmiş Böbrek Hücreli Kanser Hastalarında Dinamik İnflamatuar İndekslerin Prognostik Önemi

Cem Mirili¹, Semra Paydas², Ali Yılmaz¹, Ali Oğul², Mahmut Büyüksimsek², Abdullah Evren Yetisir², Mert Tohumcuoğlu²

¹Ataturk University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Oncology, Erzurum

²Çukurova University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Oncology, Adana

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12/02/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 21/06/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.08760

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Metastatik böbrek hücreli kanser (MBHK) sıklığı giderek artmaktadır ve temel tedavisi anti-angiogenik tirozin kinaz inhibitörleridir (TKİ). Sistemik inflamasyonun karsinogeneze önemli bir rollerinden biri de pro-angiogenik faktörlerin salınımını arttırmaktır. Biz de bu yazımızda TKİ tedavisi alan MBHK olgularında sistemik inflammatuar indekslerinden nötrofil lenfosit oranı (NLO), sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ve tedavi sürecinde değişen SII değerlerinin prognostik önemini ortaya çıkarmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza TKİ tedavisi alan 28 MBHK hastası retrospektif olarak dahil edilmiştir. Kaplan–Meier ve log-rank testleri kullanılarak klinikodemografik verilerle yaşam süreleri arasındaki ilişki belirlenmiştir. NLO (2,73), SII (832) ve PNI (39) için en sensitif ve spesifik değerler ROC analizi ile saptanıp prognostik önemleri tekli ve multi faktöriyel analizler yapılarak tespit edilmiştir.

BULGULAR: Yüksek NLO ($\geq 2,73$) ve SII (≥ 832) ile düşük PNI (< 39) daha kısa progresyonsuz yaşam süresi (PYS) ve genel sağkalım (GS) ile ilişkili olup TKİ tedavisinin 1. Ayındaki azalmış SII'ye sahip olan hastaların ise daha uzun PYS ve GS'ye sahip olduğu tespit edilmiştir. GS için yapılan univariate analizlerde ECOG performans durumu, NLR, SII, SII değişimi ve PNI prognostik olmakla beraber multifaktöriyel analizlerde sadece SII değişimi bağımsız prognostik faktördür.

TARTIŞMA ve SONUÇ: TKİ tedavisi alan MBHK hastalarında tedavi ile azalmış SII daha uzun GS için tek bağımsız prognostik faktördür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli kanser (BHK), sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI), tirozin kinaz inhibitörü (TKİ)

ABSTRACT

INTRODUCTION: The frequency of metastatic renal cell cancer (RCC) is increasing and main drugs in management are anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors (TKI). Systemic inflammation has an important role in carcinogenesis and increase the secretion of pro-angiogenic factors. Here prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI) and also change in SII during TKI therapy have been evaluated in cases with RCC treated with TKI.

METHODS: Twenty eight cases with RCC treated with TKI were evaluated retrospectively. Kaplan–Meier and log-rank tests were used to detect the association between clinical/demographic findings and survival times. The most sensitive and specific values were found by ROC analysis: Prognostic significance of NLR (2,73), SII (832), SII changes and PNI (39) were detected.

RESULTS: High NLR ($\geq 2,73$) and SII (≥ 832) and low PNI (< 39) were found to be associated with shorter PFS and OS. Decreased SII after TKI therapy was found to be associated with longer PFS and OS. In univariate analyses, ECOG performance status, NLR, SII, SII change and PNI were prognostic for OS, whereas in multivariate analyzes only SII change found to be independent factors for OS.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Decreased SII after TKI therapy was the only independent prognostic factor in cases with TKI treated with TKI.

Keywords: Renal cell cancer (RCC), systemic immune-inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI), tyrosine kinase inhibitor (TKI)

INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common renal cancer in adults [1]. The incidence of RCC is increasing in recent years and it is expected to be as high as 35 per 100.000 persons [2]. RCC is seen more frequently in males and is seen in 50-70 years [3]. The majority of renal cancer originates from renal parenchyma and less frequently from renal pelvis. Clear cell cancer originates from tubule epithelium and accounts 80% of RCCs [3]. Inactivation of Von Hippel Lindau (VHL) tumor suppressor gene and increase in hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF-1a) are critical roles in the development of RCC. Increase in HIF-1a causes increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) and also abnormal cell proliferation and angiogenesis [4-6]. For this reason anti-angiogenic TKIs such as sunitinib, pazopanib, sorafenib and axitinib are the most frequently used drugs [7]

Inflammation has very important role carcinogenesis. Systemic inflammation induces tumor proliferation and angiogenesis but inhibits apoptosis [8]. Proinflammatory cytokines and circulating immune-inflammatory cells such as neutrophils, platelets and lymphocytes mediate this axis. Immune-inflammation based prognostic indexes including neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), prognostic nutritional index (PNI) are predictive for progression and overall survival in various solid tumors including RCC [9-12]. Additionally in recent times it is thought that systemic immune-inflammation index (SII) developed with the combination of platelet, neutrophil and lymphocyte numbers reflects the balance between inflammatory and immune status of the patients. SII is an promising index in cancers such as hepatocellular cancer, pancreas, small and non-small cell lung cancer, gastric and esophageal cancers [13-16]. There is limited data about the prognostic value of SII in RCC. Here we wanted to show the prognostic significance of NLR, SII, PNI and also change in SII during TKI treatment in RCC.

METHODS

Twenty eight cases with RCC treated by TKI were evaluated retrospectively. Demographic variables including age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, histopathologic subtype, interferon using, surgical status were taken from patients' files. Hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, calcium, albumin, LDH levels at diagnosis and first month of the TKI treatment were recorded. NLR was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes. SII was calculated by division of multiplying platelet and neutrophil to lymphocyte. PNI was calculated by $10 \times \text{Albumin (g/L)} + 5 \times \text{total lymphocyte count}$ formula. The most sensitive and specific values were detected by ROC analysis: cut off was 2.73 for NLR, 832 for SII and 39 for PNI. The participants were informed of the study and they provided written consents and Ethics committee approval was not taken as a retrospective study.

Statistics

OS was calculated from the use of TKI to death or last follow up. PFS was calculated from the use of TKI to recurrence, death or last follow up. Kaplan-Meier analysis and log-rank tests were used to compare the association between OS/PFS and clinical/demographic variables. Prognostic significance of NLR, SII, PNI and changes in SII were detected by univariate and multivariate analyses. Odds ratio and 95% confidence interval were detected by cox regression analysis. SPSS 21 (SPSS IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used for statistical analyses and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

Median age was 59,5 (range 31-76) and 8 of the 28 cases were female. ECOG performance status was 0-1 in 19 cases and ≥ 2 in 9 cases. Histologically 22 cases had clear cell histology, papillary in 4 and chromophobe in 2 cases. Sarcomatoid differentiation was detected in 3 cases and Fuhrmann grade was 1, 2, 3 and 4 in 1, 1, 17, 9; respectively. Only three cases had good while 21 and 4 cases had intermediate and poor risk disease according to

the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) index. Eleven cases had been treated by pazopanib and 17 cases by sunitinib. Half of the cases had been treated by interferon before TKI. Metastatic sites were more than one in 13 cases while single metastasis had been detected in 15 cases. Nephrectomy had been performed in 25 cases. Clinical and demographic findings have been shown at Table 1.

Table 1. Baseline Clinic And Demographic Characteristics

	n (%)
Age	
Median (range)	59,5 ± 11 (31-76)
Gender	
Female	8 (28,5)
Male	20 (71,5)
ECOG	
0-1	19 (67,9)
≥ 2	9 (32,1)
Histologic subtype	
Clear cell	22 (78,6)
Papiller	4 (14,3)
Chromofob	2 (7,1)
Sarcomatoid differentiation	
Yes	3 (10,7)
No	25 (89,3)
Fuhrmann Histologic Grade	
1-2	2 (7,1)
3	17 (60,7)
4	9 (32,1)
MSKCC	
Favorable	3 (10,7)
Intermediate	21 (75)
Poor	4 (14,3)
Surgery	
Yes	25 (89,3)
No	3 (10,7)
Interferon	
Yes	14 (50)
No	14 (50)
Number of metastatic site	
1	16 (57,1)
≥2	12 (42,9)
TKI Type	
pazopanib	11 (39,2)
sunitinib	17 (60,8)
First response	
Regression	5 (17,9)
Stable	14 (50)
Progression	9 (32,1)
Progression	
No	7 (25)
Yes	21 (75)
Status	
Alive	10 (35,7)
Death	18 (64,3)

Progression was detected in 21 cases and 18 cases died as of November 2018. Median follow up time was 14 months (range 1-58). Median PFS and OS times were 11 (range 4,6-17,3) and 20 (range 3,8-36,186) months; respectively. The association between clinical and pathological variables and PFS/OS times were shown at Table 2. Sex, histologic subtype, sarcomatoid differentiation, fuhrmann grade, MSKCC status, interferon using, nephrectomy status were not found to be associated with PFS (p:0.975, p:0.615, p:0.469, p:0.544, p:0.285, p:0.504, 0.216, respectively) and OS (p:0.855, p:0.963, p:0.228, p:0.822, p:0.139, p:0.716, p:0.782, respectively). Patients with better ECOG score (ECOG 0-1) had longer median PFS/OS times (36/42 months) as compared with poorer ECOG PS (>2) (5/5 months) (p:0.001, p:0.004, respectively). PFS/OS times were found to be longer in cases with one metastatic site than more than one site (PFS: 19 vs 5 ay, p:0.022, OS: 48 vs 8, p:0.03).

Median PFS was found to be shorter in cases with higher NLR ($\geq 2,73$) and SII (≥ 832) as compared with lower NLR and SII: NLR $<2,73$ vs $\geq 2,73$: 37 vs 8 months (p:0.008), SII <832 vs ≥ 832 , 30 vs 5 months (p:0.035). Similarly OS was found to be shorter in cases with higher NLR and SII: NLR $<2,73$ vs $\geq 2,73$: 42 vs 13 months (p:0.015), SII: <832 vs ≥ 832 , 42 vs 8 months (p:0.011) (Figure 1). Decreasing scores for SII during TKI therapy were found to be associated with longer PFS/OS times as compared cases without decreased SII score: 42/30 months vs 3/3 months (p:0.000, p:0.000, respectively) (Figure 2). Lower PNI (≥ 39) was found to be associated with shorter survival times: PFS: 5 vs 36 months (p:0.008), OS: 8 vs 42 months (p:0.009) (Figure 1). The association between PFS/OS times and NLR, SII, PNI and SII changes have been shown at Table 3.

Independent prognostic factors for OS were evaluated with Cox regression analysis and for this aim ECOG performance status, the number of metastatic sites, NLR, SII, SII change and PNI were included (Table 4). ECOG performance status, NLR, SII, SII change and PNI have been found to be prognostic for OS in univariate analyses (p:0,009, p:0,024, p:0,020, p:0,006, p:0,015, respectively). However in multivariate analysis

only change in SII has been found to be independent prognostic factor (HR: 18,073, %95 CL 2,923-111,753, p: 0,002).

Table 2. Overall and Progression-free survival times according to clinical parameters

	Total (n)	Total (%)	PFS Median	p*	OS Median	p
Gender				0.975		0.855
Female	8	28,5	10		15	
Male	20	71,5	11		30	
ECOG				0.001		0.004
0-1	19	67,8	36		42	
2	9	32,2	5		5	
Histologic subtype				0.615		0.963
Clear cell	22	78,5	11		20	
Non-clear cell	6	21,5	8		11	
Sarkomatoid differentiation				0.469		0.228
No	25	89,2	13		20	
Yes	3	10,8	5		5	
Fuhrmann grade				0.544		0.822
1-2	2	7,1	5		11	
3	17	60,7	19		30	
4	9	32,2	9		13	
MSKCC index				0.285		0,139
Favourable	3	10,7	NR		NR	
Intermediate	21	75	13		30	
Poor	4	14,3	1		1	
Interferon				0.504		0.716
No	14	50	9		18	
Yes	14	50	13		20	
Surgery				0.216		0.782
No	3	10,8	5		NR	
Yes	25	89,2	13		20	
Number of metastatic site				0.022		0.003
1	16	57,1	19		48	
≥2	12	42,9	5		8	
Overall	28	100	11		20	

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center index

DISCUSSION

Surgery is the main therapeutic option in cases with localized RCC while TKIs are main therapeutic agents in cases with metastatic RCC[17]. Predictive factors determining predictive factors to TKIs are very important in clinical practice to detect rational drug use. In this study we wanted to explore the prognostic

significance of immune-inflammatory indexes in cases with RCC treated with TKIs. We found that change in SII during therapy was independent risk factor for OS. This finding is important to understand the association between inflammatory process and angiogenesis.

Table 3. Overall and Progression-free survival times according to NLR, SII, PNI and changes of these parameters after therapy (n=28)

	Total (n)	Total (%)	PFS Median	p	OS Median	p
NLR				0.008		0.015
<2,73	13	46,5	37		42	
≥ 2,73	15	53,5	8		13	
SII				0.035		0.011
<832	15	53,5	30		42	
≥ 832	13	46,5	5		8	
SII Change				0.000		0.000
Decrease	20	71,4	30		42	
Increase	8	18,6	3		3	
PNI				0.008		0.009
<39	14	50	5		8	
≥ 39	14	50	36		42	
Overall	28	100	11		20	

NLR: neutrophil lymphocyte ratio, SII: Systemic immun-inflammation index, PNI: Prognostic Nutritional Index

Table 4. Univariate and Multivariate Analysis of Potential Prognostic Factors for Overall Survival

Parameters	Univariate HR	p	Multivariate HR	p
ECOG performance score	4,453 (1,450-13,671)	0,009	3,967 (0,380-41,412)	0,250
Number of metastatic site (0-1 vs ≥2)	1,732 (0,883-3,401)	0,110	-	-
NLR (<2,73 vs ≥2,73)	3,495 (1,183-10,321)	0,024	3,388 (0,631-18,184)	0,155
SII (<832 vs ≥832)	4,084 (1,248-13,371)	0,020	1,042 (0,083-13,007)	0,975
SII Change (Decrease vs Increase)	7,627 (1,796-32,384)	0,006	18,073 (2,923-111,753)	0,002
PNI (<39 vs ≥39)	0,272 (0,095-0,781)	0,015	0,751 (0,173-3,256)	0,702

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group, NLR: neutrophil lymphocyte ratio, SII: Systemic immun-inflammation index, PNI: Prognostic Nutritional Index

Although survival times have been found to be increased according to Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 5 years OS is 12,3%[18]. Increase in survival times is especially associated with therapies targeting angiogenesis which is main pathway in abnormal angiogenesis causing progression in RCC. Pazopanib and Sunitinib inhibit VEGFR and PDGFR subtypes and main drugs proposed by ESMO and NCCN and used as first line therapy in metastatic RCC[19]. Sunitinib and pazopanib have been found to be beneficial in cases with metastatic RCC and have been approved by FDA[20-21]. We found similar PFS and OS times reported in available literature in cases treated with sunitinib/pazopanib median PFS was 11 months and OS was 20 months.

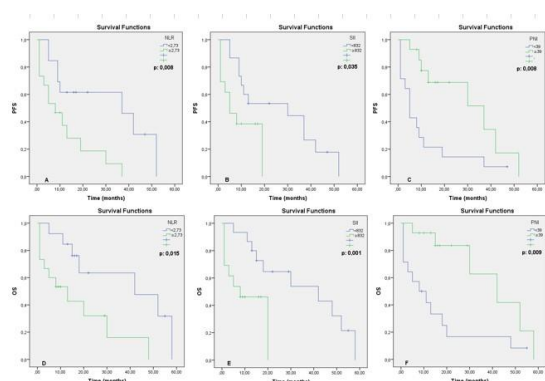


Figure 1:PFS and OS Kaplan-Meier Survival Curves; A-D; NLR, B-E; SII C-F; PNI.

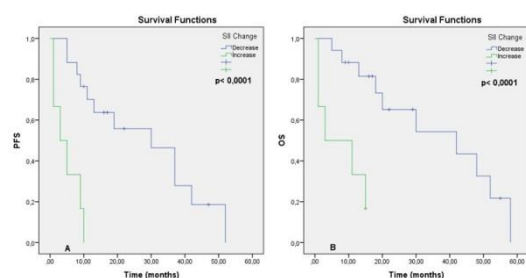


Figure 2:PFS and OS Kaplan-Meier Survival Curves; A-B; SII Change

Synergistic activity between angiogenesis and inflammation has been reported many times[22]. It is very well known that inflammation areas in tumors are hypoxic and this hypoxia causes secretion of some pro-angiogenic factors such as VEGF and FGF. Additionally peripheral blood cells such as neutrophils, platelets, macrophages contribute

to secretion of systemic inflammatory cytokines. Lymphocytes are also show anti-tumoral properties[23].It has been shown in many studies that higher NLR, DNLR and PLR and lower LMR are associated with an increase in inflammation and poor prognosis. Inflammatory markers are predictive for poor prognosis also in RCC and with these indexes we may detect the success of inhibition of angiogenesis in RCC with TKI treatment[24]. Higher NLR has been found as poor prognostic indicator and decrease in NLR in early treatment period has been found to be associated with survival advantage by Park et al in 109 cases teated with sunitinib [25]. In another study lower NLR (<3) has been found associated with longer PFS and OS in cases with metastatic RCC treated with sunitinib [26]. We found also longer PFS and OS in cases with lower NLR and our cut off was 2.73.SII is another inflammatory marker and more powerful index due to inclusion of platelet in addition to NLR and this index is found to be more informative for inflammation in recent times. In a metaanalysis covering 15 studies higher SII has been found to be associated with shorter OS in cases with HCC, urinary system cancers, gastrointestinal cancers, small cell cancers and acral melanomas[27].There is only one study exploring the prognostic significance of SII in RCC and higher SII has been found to be associated with shorter PFS and OS: 355 cases treated by sunitinib have been incuded in this study and cases with higher SII at sixth month of TKI therapy had shorter survival[28]. Similar to Lolli's study we found shorter PFS and OS in cases with high SII and cases showing decrease in SII in first month of TKI therapy had longer survival. We also found change in SII as the only independent prognostic factor. With this finding we can say that inflammation status at the beginning of TKI therapy is important but also change in SII at early period of TKI therapy is more predictive for the success of anti-angiogenic effect of the TKI. However this is the first study showing the predictive significance of change in SII at first monthof TKI therapy and it must be confirmed with larger studies.

PNI is a new inflammation index and has been defined by Onodera et al. It includes serum albumin and lymphocyte counts and its

prognostic significance has been shown in various cancers including HCC, pancreatic cancer, gastric cancer and pleural mesothelioma [29]. Studies about PNI in RCC are limited. Prognostic significance for OS of PNI in RCC has been shown in 125 metastatic RCC cases treated with TKI. Pre-operative PNI has been found to be prognostic for DFS [30]. In our study PNI was found as prognostic for PFS and OS but was not found as independent factor in multivariate analysis. This may be due to the limited number of our cases and also cutoff value of PNI which is different from other studies: it has been found as 44 and 41 in other studies it was 38 in our study. There are highly variable results in literature.

Although our study showed interesting predictive markers in cases with RCC treated by TKI, main limitations of our study is retrospective nature and low number of the patients. For this reason these indexes must be studied and confirmed by larger patient groups.

CONCLUSION

Systematic inflammation is important in carcinogenesis associated with RCC as reported in many malignant tumors. This study is important. Because decreasing SII has been found to be the only prognostic factor as the first time. It seems that SII change in early period of TKI therapy may be predictive for disease recurrence and survival times and must be confirmed in larger studies.

Acknowledgements

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015; 65(2), 87-108.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013; 49(6), 1374-1403.
3. Shanks JH. Pathology of renal cell carcinoma: recent developments. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1999; 11(4), 263-268.
4. Leisz S, Schulz K, Erb S, et al. B. Distinct von Hippel-Lindau gene and hypoxia-regulated alterations in gene and protein expression patterns of renal cell carcinoma and their effects on metabolism. *Oncotarget* 2015; 6(13), 11395.
5. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(18), 6290S-6295S.
6. Piva F, Giulietti M, Occhipinti G, et al. Computational analysis of the mutations in BAP1, PBRM1 and SETD2 genes reveals the impaired molecular processes in renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6(31), 32161.
7. Dabney R, Devine R, Sein N, George B. New agents in renal cell carcinoma. *Target Oncol*. 2014; 9(3), 183-193.
8. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10(11), 1045-1052.
9. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev*. 2015; 41(10), 971-978.
10. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br. J. Cancer*. 2012; 107(4), 695.
11. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2014; 23(7); 1204-12
12. Okada S, Shimada J, Kato D, Tsunozuka H, Teramukai S, Inoue M. Clinical significance of prognostic nutritional index after surgical treatment in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104(1), 296-302.
13. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann. Surg.* [Epub ahead of print] 2018; doi.org/10.1097/SLA.0000000000002660
14. Geng Y, Shao Y, Zhu D et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Sci. Rep*. 2016; 6, 39482.
15. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J. Exp. Med*. 2015; 236(4), 297-304.
16. Huang L, Liu S, Lei Y et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget*. 2016; 7(28), 44185.
17. Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Therapeutic advances in urology*, 2013; 5(6), 338-353.
18. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. In *Seminars in interventional radiology*. 2014; 31(01): 003-008

19. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2017; 67(6), 507-524.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2013; 369(8), 722-731.
21. Lalani AKA, Li H, Heng DY, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience. *Canadian Urological Association Journal*, 2017; 11(3-4), 112.
22. Rocchi L, Caraffi S, Perris R, Mangieri D. The angiogenic asset of soft tissue sarcomas: a new tool to discover new therapeutic targets. *Biosci Rep*. 2014; 34(6): e00147
23. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008; **454**: 436–444
24. Fox P, Hudson M, Brown C, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *British journal of cancer*, 2013; **109**: 147–153
25. Park YH, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma receiving sunitinib as first line therapy. *Springerplus*, 2014; **3**:243
26. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 2012; 48(2):202-208
27. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017; 8:75381-75388
28. Lolli C, Basso U, Derosa L, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*, 2016; 7:54564-54571
29. Hofbauer SL, Pantuck AJ, de Martino M, et al. The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2015; 33(2):68.e1-7
30. Kwon WA, Kim S, Kim SH, et al. Pretreatment prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Clinical genitourinary cancer*, 2017; 15(1):100-111

Surgical Outcomes of Synovial Osteochondromatosis: An Evaluation of 15 Cases

Sinovyal Osteokondromatoziste Cerrahi Sonuçlarımız: 15 Olgunun Değerlendirilmesi

İsmail Burak Atalay, Aliakber Yapar, Recep Öztürk, Coşkun Ulucaköy, Ethem Toptaş, Yaman Karakoç

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15/10/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 23/10/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.27147

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada sinovyal osteokondromatozis nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan 15 hasta değerlendirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sinovyal osteokondromatozisli 15 hastanın (9 erkek, 6 kadın; ort. yaş 43; dağılım 16-72 yaş), tutulum yerleri sıklık sırasına göre diz (n=6), omuz (n=3), kalça (n=2), dirsek (n=2) ve ayak bileği (n=2) idi. On üç hastaya açık cerrahi ile total sinovyektomi ve serbest fragman eksizyonu uygulandı. Tanılar bütün hastalarda histopatolojik olarak doğrulandı. İki hasta operasyonu kabul etmedi ve konservatif tedaviye alındı. Ortalama takip süresi 71 aydı. (dağılım 12-204 ay).

BULGULAR: On üç hastanın birinde on altı ay sonra nüks görüldü. Hastaya yeniden total sinovyektomi yapıldı ve sonraki takiplerinde ikinci bir nükse rastlanmadı. Hiçbir hastada malign transformasyon gözlenmedi. Cerrahi sonrası hastaların ağrı şikayetlerinde belirgin düzelme gözlemlendi. Konservatif tedavi ile takip edilen hastalarda ağrı ve hareket kısıtlılığının devam ettiği görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda diz ekleminin en sık tutulan eklem olduğu ve görülme sıklığı açısından cinsiyet farkının olmadığı görüldü. Hastaların cerrahi sonrası nüks açısından takip edilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda fizik tedavinin sinovyal kondromatoziste etkinliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Olgular sıklıkla spesifik olmayan klinik semptomlarla başvurduğundan ağrı ve şişlik ile başvuran hastalarda sinovyal osteokondromatozisin mutlaka akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteokondromatozis, sinovyal, cerrahi, fizik tedavi ve rehabilitasyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we evaluated 13 patients who were treated and followed-up for synovial chondromatosis in our clinic.

METHODS: Fifteen patients (9 males, 6 females; mean age 43 years; range 16 to 72 years) had synovial chondromatosis localized in the knee (n=6), shoulder (n=3), hip (n=2), elbow (n=2), and ankle (n=2). Joint loose bodies were removed together with total synovectomy by open surgery in thirteen patients. Histopathologic confirmation was obtained in all the patients. Two patients refused surgical treatment and were treated conservatively. The mean follow-up period was 71 months (range 12 to 204 month).

RESULTS: One patient developed recurrence sixteen months after surgery, for which repeat total synovectomy was performed in the shoulder and no other recurrences were observed. No malignant transformation was observed in any patient. Symptomatic improvement was obtained in all the patients with treated surgically. Pain and limitation of motion were observed in the patients who were followed up conservatively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a result of our study, it was found that the knee joint was the most commonly involved joint and there was no gender difference in terms of incidence. All patients must be followed-up with regard to recurrence. Further studies are needed on the efficacy of physical therapy in synovial chondromatosis in patients without surgical treatment. Patients often present with non-specific clinical symptoms. Therefore, synovial osteochondromatosis should be kept in mind in patients presenting with pain and swelling.

Keywords: Osteochondromatosis, synovial, surgery, physical therapy and rehabilitation

GİRİŞ

Sinovyal osteokondromatozis, sinovyal membranin kartilajinöz proliferasyonu sonucu

sinovyumda kondral veya osteokondral odakların oluşması ile gelişen nadir bir eklem içi yerleşimli benign tümördür (1). Etyolojisinde travma ya da enfeksiyona bağlı

sinovyal irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Kartilajinöz lezyonlar eklem içinde serbest cisimler haline dönüşüp sekonder dejeneratif değişikliklere neden olabilir. Çoğunlukla 30-50 yaşlar arasında erkeklerde görülür. En sık tutulum diz eklemine sonrasında daha az sıklıkla dirsek, omuz, kalça ve ayak bileği eklemlerinde görülmektedir (2,3). Klinik olarak hastalarda eklem yüzeyindeki hasarla ilişkili olarak progresif artan eklem ağrısı bulunmaktadır. Bazı olgularda ağrıya eklemde effüzyon, kilitlenme ve instabilite de eşlik edebilmektedir (4).

Çalışmamızda sinovyal osteokondromatozis nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan 15 hasta değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2002-2018 yılları arasında primer sinovyal osteokondromatozis tanısı alan 15 hasta (9 erkek, 6 kadın; ortalama yaş 43; dağılım 16-72 yaş) alındı. Tutulum yerleri altı hastada diz (Şekil 1), üç hastada omuz (Şekil 2), iki hastada dirsek (Şekil 3), iki hastada kalça ve iki hastada ayak bileği eklemi idi. Hastaların tamamına radyolojik tetkik (düz radyografi, manyetik rezonans görüntüleme) uygulaması yapıldı. On üç hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Tanılar eksizyonel biyopsi ve total sinovyektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulandı. Ayak bileği yerleşimli bir olgu ve kalça yerleşimli bir olgu cerrahi kabul etmedi. Hastaların ortalama takip süresi 71 aydı. (dağılım 12-204 ay)

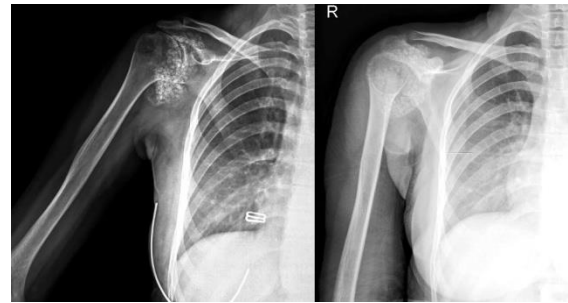
BULGULAR

Total sinovyektomi ve serbest cisim eksiyonu yapılan 13 hastanın birinde on altı ay sonra nüks görüldü. Hastanın omuz eklemine yönelik total sinovyektomi yenilendi ve takiplerinde ikinci bir nükse rastlanmadı. Hiçbir hastada malign transformasyon gözlenmedi. Cerrahi tedavi yapılan 13 hastanın tamamında tanılar histopatolojik inceleme ile doğrulandı. Cerrahi sonrası hastaların ağrı şikayetlerinde belirgin düzelme gözlemlendi. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda takiplerde radyolojik olarak eklem dejenerasyon bulguları gözlenmedi. Konservatif tedavi ile takip edilen hastalarda

ağrı ve hareket kısıtlılığının devam ettiği görüldü.



Şekil 1: Sağ diz synovial osteokondromatozisli olgunun preoperatif (A) ve postoperatif (B) radyolojik görüntüleri. Sol diz suprapatellar sinovial osteokondromatozis; direk grafi (C) ve MRG (D)



Şekil 2: Sağ omuz sinovyal osteokondromatozis, direk grafi görüntüsü



Şekil 3: Dirsek osteokondromatozisi, direk grafi görüntüsü

TARTIŞMA

Sinovyal osteokondromatozis, sinovyal membranin kartilajinöz metaplazisi sonucu gelişen, nadir görülen, sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. Genellikle tek ve büyük eklem tutulumu görülür. Primer sinovyal osteokondromatoziste en sık diz eklemi tutulmakta olup, oluşum mekanizmasında travma ve enfeksiyonlar suçlansa da etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (3,5,6). Sinovyal kondromatozis dejeneratif eklem hastalığına, osteokondritis dissekansa, tüberküloz artritis ve osteokondral kırıklar gibi diğer eklem hastalıklarına bağlı olarak da gelişebilir. Bu durumda sekonder sinovyal osteokondromatozis olarak adlandırılır (3,5).

Milgram (7) tarafından hastalığın 3 evresi tanımlanmıştır. Erken dönem olarak tanımlanan Evre I hastalık, eklemden serbest cisimlerin olmadığı aktif intrasinovyal dönemdir. Geçiş dönemi olarak tanımlanan Evre 2 hastalıkta, eklem içinde aktif intrasinovyal hastalık ve serbest cisim mevcuttur. Geç dönem olan Evre 3'te ise eklem içinde intrasinovyal tutulum olmaksızın çok sayıda serbest cisim vardır. Hastalığın tanısı ağrı ve şişlik gibi spesifik olmayan klinik semptomlardan ötürü sıklıkla gecikir. Tanı konduğunda 2 hastamızda Evre 2 diğer hastalarda Evre 3 hastalık mevcuttu.

Literatürde sinovyal osteokondromatozisin klinik semptomları en sık ağrı (%85-100) sonrasında şişlik (%42-58) ve eklem hareket açıklığında kısıtlanma (%38-55) olarak bildirilmiştir (8). Fizik muayenede eklemden diffüz şişlik (%42-58), hassasiyet (%20-41), krepitasyon (%20-33), kilitlenme (%5-12) ve palpabl kitle (%3-20) saptanabilmektedir (8,9). Olgularımızda en sık başvuru şikayeti ağrı, en sık fizik muayene bulgusu ise şişlik ve krepitasyon olarak saptanmıştır.

Sinovyal osteokondromatozisin tanısında klinik muayene, düz radyografiler, ultrasonografi, BT ve MRG kullanılabilmektedir. Radyolojik olarak nodüllerdeki kalsifikasyon ya da ossifikasyon varlığı tanıda önemli olmakla birlikte %30 oranında nodülün kalsifikasyon içermemesinden dolayı direk grafide görülemeyeceği unutulmamalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kalsifiye cisimler ve henüz mineralize olmamış nodüller

de kolaylıkla tespit edilebilmektedir (9,10). Aynı zamanda ayırıcı tanıda yer alan hemanjiom, pigment villonodüler sinovitis, kondrosarkom ve sinovyal sarkom gibi tümörlerden ayırımı da manyetik rezonans görüntüleme ile kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu nedenle, hastalığın erken tanısında MRG en yararlı yöntemdir (9,10,11).

Anract ve ark. (12) uzun süreli takiplerde malign dönüşümün oldukça nadir olduğunu söylemişler ve hastada kemik tutulumu ile klinik tabloda hızlı ilerleme varlığında malign transformasyondan şüphelenilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hiçbir hastada takiplerde malign transformasyona rastlanılmadı.

Sinovyal osteokondromatozisin tedavisi total sinoviyektomi ile birlikte eklem içi serbest cisimlerin eksizyonudur (3,5,13). Cerrahi açık ya da artroskopik olarak yapılabilmektedir. Son yıllarda bazı merkezlerde uygun vakalarda, hastalığın tutulum lokalizasyonu göz önüne alınarak daha az morbiditeye yol açması nedeniyle artroskopik tedavi tercih edilmektedir (3,14).

Literatürde sinovyal osteokondromatoziste cerrahi dışı konservatif tedavi uygulanan ve tek başına fizik tedavi ve rehabilitasyonun etkinliğini gösteren yayınlar da mevcuttur. McFarland ve ark. (15) omuz osteoartritine sekonder sinovyal osteokondromatozisi olan iki hastalarına aktivite kısıtlaması, non-steroid antiinflamatuar ilaç ve buz tedavisi uygulamışlar, sonrasında iki olgunun da cerrahi tedaviye ihtiyacı kalmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizden bildirilen bir olgu sunumunda ise Taştaban ve ark. (8) diz yerleşimli sinovyal osteokondromatozisli hastalarına soğuk paket, kesikli ultrason, magnetoterapi ile dizlere ılımlı germe, eklem hareket açıklığı, düz bacak kaldırma ve kuadriseps kas güçlendirme egzersizlerinden oluşan fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulamışlar, tedavi sonrasında hastanın klinik ve fonksiyonel değerlendirme skorlarında anlamlı iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalarında sinovyal osteokondromatozisli hastalara cerrahi öncesi fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulaması için şans verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Biz de cerrahi tedaviyi kabul etmeyen iki hastamızı fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulanması amacıyla ilgili kliniğe

yönlendirdik. Ancak takiplerde iki hastanın da şikayetlerinde belirgin bir düzelme saptayamadık.

Literatür incelendiğinde nadiren nüks olguları da bildirilmiştir (16). Cerrahi tedavi ettiğimiz hastalarımızın yalnızca birinde sinovyektomi ve serbest cisim eksizyonu sonrası on altıncı ayda nüks görüldü. Hastamızda ikinci kez yapılan total sinovyektomi sonrası takiplerinde nüks gözlenmedi.

Sonuç olarak, literatür bilgileriyle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da diz eklemının en sık tutulan eklem olduğu ve görülme sıklığı açısından cinsiyet farkının olmadığı görüldü. Total sinovyektomi uygulaması sonrası bir hastamızda nüks görülmesi nedeniyle, sinovyal osteokondromatozisli hastaların cerrahi sonrası nüks açısından takip edilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda konservatif tedavi olarak fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulanabilir. Ancak fizik tedavinin sinovyal kondromatoziste etkinliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Olgular sıklıkla ağrı ve şişlik gibi spesifik olmayan klinik semptomlarla başvurduğundan bu tür durumlarda sinovyal osteokondromatozisin mutlaka akılda tutulması gerekmektedir

REFERENCES

1. Jonathan K, Schumacher HR. Miscellaneous arthropathies including synovial tumors and foreign body synovitis and nephrogenic systemic fibrosis. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier; 2011.p.1676-88.
2. Ackerman D, Lett P, Galat DD Jr, Parvizi J, Stuart MJ. Results of total hip and total knee arthroplasties in patients with synovial chondromatosis. J Arthroplasty 2008;23:395-400.
3. Kerimoğlu S, Aynaci O, Saracoglu M, Synovial Chondromatosis: An Evaluation Of 13 Cases. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2007; vol.18, pp.121-5.
4. Khan Z, Yousri T, Chakrabarti D, Awasthi R, Ashok N. Primary sy-novial osteochondromatosis of the first metatarsophalangeal joint, literature review of a rare presentation and a case report. Foot Ankle Surg 2010;16:1-3.
5. Chillemi C, Marinelli M, de Cupis V. Primary synovial chondromatosis of the shoulder: clinical, arthroscopic and histopathological aspects. Knee Surg SportsTraumatol Arthrosc 2005;13:483-8
6. Güngör BŞ, Ekşioğlu MF, Atalay İB. Eklem içi yerleşim gösteren tümör ve tümör benzeri oluşumların cerrahi tedavisinde güncel yaklaşımlar. Atik OŞ, editör. Eklem Hastalıkları Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.80-5.
7. Milgram JW. Synovial osteochondromatosis: a histopathological study of thirty cases. J Bone Joint Surg [Am] 1977;59:792-801.
8. Tastaban, Engin, et al. "Knee joint synovial osteochondromatosis: a case/Diz eklemi sinovyal osteokondromatozisi: bir olgu. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation vol. 2014; 60, no. 1.
9. Murphey MD, Vidal JA, Fanburg-Smith JC, Gajewski DA. Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2007;27:1465-88
10. Goel A, Cullen C, Paul AS, Freemont AJ. Multiple giant synovial chondromatosis of the knee. Knee 2001; 8:243-5.
11. Joseph S. Musculoskeletal Imaging: Case Review Series. 2nd ed. Mosby Elsevier; 2008.p.81-2.
12. Anract P, Katabi M, Forest M, Benoit J, Witvoet J, Tomeno B. Synovial chondromatosis and chondrosarcoma. A study of the relationship between these two diseases. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1996; 82:216-24.
13. Jeon IH, Ihn JC, Kyung HS. Recurrence of synovial chondromatosis of the glenohumeral joint after arthroscopic treatment. Arthroscopy 2004;20:524-7.
14. Bruggeman NB, Sperling JW, Shives TC. Arthroscopic technique for treatment of synovial chondromatosis of the glenohumeral joint. Arthroscopy 2005;21:633.
15. McFarland EG, Neira CA. Synovial chondromatosis of the shoulder associated with osteoarthritis: conservative treatment in two cases and review of the literature. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2000;29:785-7.
16. Loonen MP, Schuurman AH. Recurrent synovial chondromatosis of the wrist: case report and literature review. Acta Orthop Belg 2005;71:230-5

Assessment of Clinical Course, Prognostic Features, and Treatment Response of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Center Experience

Kronik Lenfositik Lösemi Tanılı Olguların Klinik Seyir, Prognostik Özellikler ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Hacer Berna Afacan Öztürk, Murat Albayrak, Çiğdem Pala, Senem Maral, Abdulkadir Yıldız, Osman Şahin, Pınar Cömert

University Of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training And Research Hospital, Department Of Hematology, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17/09/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 06/11/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.41033

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Merkezimizde kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı ile takipte olan hastaların genel klinik özellikleri, ilk sıra tedavileri, olguların yaşam süreleri ve bu yanıtlara etkili olabilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada 2009-2018 yılları arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümünde KLL tanısı ile izlenen 188 hastanın dosyalarına ulaşılabilen 169'u retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 169 hastadan 90'ı erkek, 79'u kadın, median yaş 65 (min37-max 89) idi. Tanı anında Rai evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre 0 %33,7 (n: 57), evre I % 17,2 (n: 29), evre II % 40,2 (n: 68), evre III % 2,4 (n: 4), evre IV % 6,5 (n: 11) olduğu tespit edildi. Takip süresi ortalama 42,57 aydı ve bu süreçte 134 hasta (%79,2) hiç tedavi almazken, 35 hasta (%20,7) tedavi aldı. İlk sıra tedaviler incelendiğinde tedavi alan 35 hastanın; 16'si (%45,7) Rituksimab-Fludurabin ve Siklofosfamid (R-FC), 5'i (%14,2) Fludarabin,Siklofosfamid (FC), 3'ü Klorambucil (% 8,5), 5'i Rituksimab-Klorambucil (%14,2), 2'si Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristine, ve Prednisone kombinasyonu (R-CHOP) (%5,7), 2'si Rituksimab-Bendamustin (%5,7), 1'i Siklofosfamid, Vinkristine, ve Prednisone kombinasyonu (CVP) ve 1'i CVP (%2,8) aldığı görüldü. Tedavi almayan hastaların ortalama yaşam süresinin 99,4 ay, tedavi alan hastaların ortalama yaşam süresinin 89,7 ay olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 38'in de (%22,5) mortalite izlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastalarımızın demografik özelliklerinin diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Tedavi alma durumuna göre sağ kalım süresi incelendiğinde yaşam sürelerinin tedavi almayan grupta, tedavi alan gruba göre önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Klinik Özellikler, Tek Merkez Deneyimi

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to assess patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with respect to their general clinical features, first-line treatments, survival time, and factors affecting treatment response.

METHODS: This study retrospectively enrolled 169 patients with available medical records of 188 patients who were under follow-up with CLL at Training and Research Hospital, Department of Hematology between 2009 and 2018.

RESULTS: Among 169 patients enrolled in the study, 90 were male and 79 were female; the study population had a median age of 65 (min 37-max 89) years. An analysis of Rai staging at the time of diagnosis revealed that fifty-seven (33.7%) patients had stage 0 disease; twenty-nine (17.2%) stage 1 disease; sixty-eight (40.2%) stage 2 disease; four (2.4%) patients stage 3 disease; and eleven (6.5%) patients stage IV disease. The mean duration of follow-up was 42.57 months; during that period, 134 (79.2%) patients received no therapy, and 35 (20.2%) patients received therapy. The first-line therapy was administered to 35 patients, of whom 16 (45.7%) received Rituximab-Fludarabin and Cyclophosphamide (R-FC); 5 (14.2%) Fludarabin and Cyclophosphamide (FC); 3 (8.5%) chlorambucil; 5 (14.2%) Rituximab-Chlorambucil; 2 (5.7%) the combination of Rituximab,

Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP); 2 (5.7%) Bendamustine; 1 (2.8%) the combination of cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP) and 1 (2.8%) Rituximab-CVP. The mean survival time of the untreated patients and treated patients were 99.4 months and 89.7 months, respectively. Thirty-eight (22.5%) patients died.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The demographic features of our patients were similar to those reported in previous studies. An analysis of treatment-based survival time revealed that it was significantly longer in the untreated patients than the treated ones.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Clinical Features, A Single Center Experience

INTRODUCTION

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), the most common type of leukemia of adulthood in the Western countries, is characterized by the proliferation of mature-looking neoplastic B lymphocytes in lymphoid tissues such as peripheral blood, bone marrow, lymph nodes, spleen, and liver. Its diagnosis is made by a B-lymphocyte count greater than 5000/mm³ in peripheral blood, and those lymphocytes having specific immunophenotypic features for CLL in flow cytometry. The characteristic phenotype contains CD5, CD19, and CD23 whereas they contain few or no CD20, surface immunoglobulin, CD79b, or FMC7 (1). CLL is diagnosed by flow cytometric examination from hemogram, peripheral blood, and peripheral smear. Unlike other leukemias, routine bone marrow examination is not recommended unless unexplained cytopenia exists.

The mean expected survival of patients with CLL is 10 years, although survival time ranges between months and years. Some patients have a long survival while others suffer an accelerated course and early death. Rai and Binet staging systems are simple but reliable prognostic systems that are based on physical examination and full blood count results. However, the fact that some low-stage patients have poor prognosis necessitates the use of other prognostic factors for staging (2,3). Apart from staging systems, a variety of studies have been performed to determine the prognosis of the disease. Independent parameters other than stage have been shown to carry prognostic implications. Among poor prognostic markers are a bone marrow involvement of >80%; a peripheral blood prolymphocyte ratio of >10%; a leukocyte count of >50x10⁹/L at the time of diagnosis, elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) level; elevated beta-2 microglobulin level; and a short lymphocyte count doubling time

(LDT). Additionally, thymidine kinase, sCD23, and sCD44, cytogenetic anomalies; IgVH mutation status; CD38 expression rate; and ZAP70 expression can be regarded as poor prognosticators (4,5,6).

We aimed to contribute to the existing literature by retrospectively reviewing the demographic data, clinical features, prognostic markers, applied treatments, survival status of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who were under the follow-up at Training and Research Hospital, Department of Hematology.

MATERIALS and METHOD

Our study retrospectively assessed demographic and clinical features, prognostic markers, first-line therapies, and the effect of therapy on survival time among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), who were diagnosed and followed at Training and Research Hospital, Department of Hematology. Information about patient demographics, full blood count parameters, flow cytometry features, splenomegaly status, deletion 17p, bone marrow infiltration, applied treatments and treatment responses, and survival status were obtained from personal medical and hospital records. Statistical analysis was performed with SPSS 20.0 for windows software package. Kaplan-Meier test was used to calculate overall survival time.

RESULTS

Among 169 patients enrolled in the study, 90 were male and 79 were female; the study population had a median age of 65 (min 37-max 89) years. Laboratory tests at the time of diagnosis revealed a mean hemoglobin count of 12,86gr/dl±2,13, a mean leukocyte count of 3,8x10⁴/μL, and a mean thrombocyte count of 1,99x10⁵/μL (Table 1). All patients were diagnosed with flow cytometry. An analysis of

Rai staging at the time of diagnosis revealed that fifty-seven (33.7%) patients had stage 0 disease; twenty-nine (17.2%) stage 1 disease; sixty-eight (40.2%) stage 2 disease; four (2.4%) patients stage 3 disease; and eleven (6.5%) patients stage IV disease.

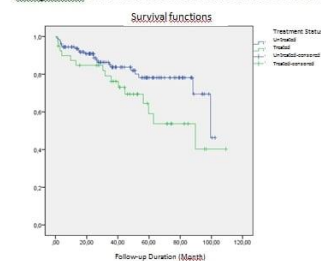
Table 1. Distribution of findings of the study population

Variables (N=169)	n	%	Mean $\pm$ S.D.	Median [Min-Max]
Sex				
Female	79	46,7		
Male	90	53,3		
Age (years)			64,73 $\pm$ 11,82	65,0 [37,0-89,0]
Splenomegaly				
Yes	74	43,8		
No	95	56,2		
Treatment status				
Untreated	127	75,1		
Treated	42	24,9		
17p				
Negative	45	86,5		
Positive	7	13,5		
Autoimmune Cytopenia				
Yes	12	7,1		
No	157	92,9		
Secondary Tumor				
Yes	15	8,9		
No	154	91,1		
Bone Marrow infiltration				
Present	78	46,2		
Not performed	91	53,8		
LDH (U/L)			238,39 $\pm$ 108,81	205,5 [119,0-884,0]
Beta 2 Microglobulin (mg/L)			4,33 $\pm$ 3,29	3,4 [0,1-20,4]
Hemoglobin (gr/dl)			12,86 $\pm$ 2,13	13,2 [6,8-18,2]
Leukocyte (number /ul)			38589,23 $\pm$ 48777,11	23500,0 [3620,0-343200,0]
Thrombocyte (number /ul)			199402,37 $\pm$ 83946,64	193000,0 [13000,0-524000,0]
Lymphocyte (number/ul)			29415,33 $\pm$ 40336,71	16600,0 [5000-277720,0]
RAI Stage				
0	57	33,7		
1	29	17,2		
2	68	40,2		
3	4	2,4		
4	11	6,5		
Survival status				
Deceased	38	22,5		
Surviving	131	77,5		
Follow-up duration (months)			42,57 $\pm$ 28,13	37,0 [0,5-109,3]

At the time of diagnosis 83 (49.1%) patients had splenomegaly but 86 (50.9%) did not. During their follow-up, 12 (7.1%) patients developed immunocytopenia; of these, 8 developed autoimmune hemolytic anemia, 3 immune thrombocytopenia, 1 both autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia. Fifteen (8.9%) patients developed a secondary malignancy anytime during follow-up. Of 52 patients having undergone deletion 17p analysis, 45 (86.5%) were negative and 7 (13.5%) were positive. The mean duration of follow-up was 42,57 $\pm$ 28,13 months; during that period, 134 (79.2%) patients received no therapy but 35 (20.2%) patients received therapy. The first-line therapy was administered to 35 patients, of whom 16 (45.7%) received Rituximab-Fludurabin ve Cyclophosphamide (R-FC); 5 (14.2%) Fludarabin and Cyclophosphamide (FC); 3 (8.5%) chlorambucil; 5 (14.2%) Rituximab-Chlorambucil; 2 (5.7%) the combination of

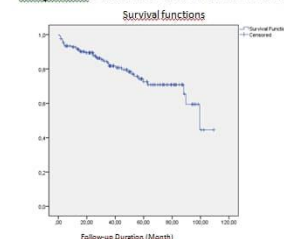
Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP); 2 (5.7%) Bendamustine; 1 (2.8%) the combination of cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP); and 1 (2.8%) Rituximab-CVP. An analysis of treatment-based survival time showed significantly different survival times [$\chi^2=3,887$; $p=0,049$, Log Rank (Mantel-Cox)] test). The median overall survival of the untreated patients and treated patients were 99.4 months and 89.7 months, respectively (Graphics 1). The median survival time of the whole study group was 99.4 months(81.1-117.8) (Graphics 2). Thirty-eight (22.5%) patients died.

Graphics 1. Assessment of treatment-based survival functions



Variable	χ^2 (Degree of freedom)	Probability	Treatment status		Overall Survival time
			Untreated	Treated	
Log-Rank (Mantel-Cox)	3,887 (1)	0,049	99,4 (months)	89,7 (months)	99,4 (months)

Graphics 2. Assessment of survival functions



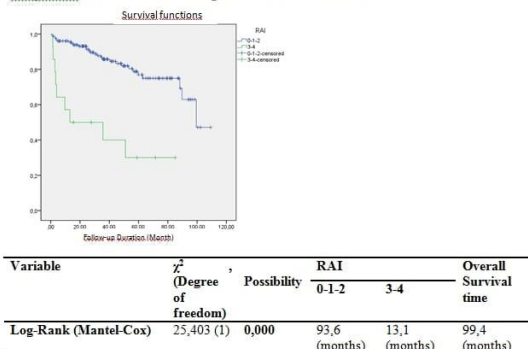
Survival time	Total	%95 Confidence interval	
		Lower border	Upper border
Median	99,4 (months)	81,1 (months)	117,8 (months)

A Rai staging-based survival analysis showed significant differences between the survival times ($\chi^2=25,4$; $p<0,001$, Log Rank (Mantel-Cox) test). Patients with a Rai stage "0-1-2" had a mean survival time of 93.6 ay; those with a Rai stage of "3-4" had a mean survival time of 13.1 months. Patients with a Rai stage "0-1-2" had a significantly longer mean survival time than those with a Rai stage of "3-4" (Graphics 3).

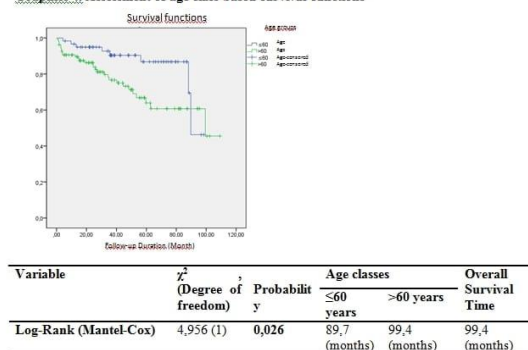
An age-based survival analysis showed significant differences between the age groups [$\chi^2=4,956$; $p=0,03$ Log Rank (Mantel-Cox)

test]. Patients aged ≤ 60 years had a mean survival time of 89.7 months; those with a mean age of >60 years had a mean survival time of 99.4 months (Graphics 4).

Graphics 3. Assessment of Rai stage-based survival functions



Graphics 4. Assessment of age class-based survival functions



DISCUSSION

CLL is the most common leukemia type and usually affects elderly. The median age at onset was reported 63 years by a study and 64 years by another (7,8). The median age of patients was 64 years in our study, which was consistent with the previous studies (9). CLL has a variable course, and survival time after diagnosis may vary greatly. The prognosis of CLL is assessed by clinical staging systems, albeit with some limitations. Today, although 80% of patients are diagnosed early, it cannot be predicted if the disease will have an aggressive or benign course, or at which stage treatment will be necessary (10). Our study demonstrated that patients ≤ 60 years of age had a mean survival time of 89.7 years and those > 60 years of age had a mean survival time of 99.4 years. The number of patients with stage 3 and stage 4 at the time of initial diagnosis was 15, but the number of patients who had no treatment indication at the time of

diagnosis but required treatment at any time of the follow-up period was 42 patients.

It is well known that as the disease stage is increased, survival time is shortened and prognosis becomes worse. Our study demonstrated that the patients with an early Rai stage had a mean survival of 93.6 months while those with a later stage that required treatment had a mean survival time of 13.1 months. It was found that patients with early Rai stage had a longer mean survival time than those with later Rai stages, and this finding was in agreement with the literature data. The median lymphocyte count at the time of diagnosis was $16,6 \times 10^4/\mu\text{L}$. In a study reported from England the lymphocyte count of CLL patients at the time of diagnosis was $<20 \times 10^4/\mu\text{L}$ (11), which was in agreement with our findings. In two studies reported from Turkey the mean lymphocyte counts were $75,57 \times 10^4/\mu\text{L}$ (12) and $34 \times 10^4/\mu\text{L}$ (8). Close correlation of our patients mean lymphocyte count with those reported by former foreign studies may have stemmed from an early referral of patients presenting with lymphocytosis to our center. An increase in the incidence of secondary malignancies have been reported in CLL patients (13). Our study revealed that 15 (8.9%) patients developed secondary malignancies during their follow-up. 10 of them were in the untreatment group, 5 were in the treatment group.

CONCLUSION

There is a limited number of studies about CLL patients in Turkey. Our findings are almost similar wit those reported by previous studies. In CLL patients diagnosis should be made at the right time; prognostic indexes should be determined; and the patient's risk group should be clearly ascertained. In case of treatment requirement, treatment plan should be made under the guidance of available guidelines. We aimed to review the clinical information about our CLL patients to contribute our country's overall CLL data.

REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National

- Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
2. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 279284.
 3. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 341-345.
 4. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2004;363(9403):105-11.
 5. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(18): 1764-75
 6. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2351-64.
 7. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoglu B, Aydın Y, Ulkü B, Aktuğlu G, Akman N. Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. *South Med J*. 2004 Mar;97(3):240-5.
 8. Demir V, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, et al. Kronik Lenfositik Lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;26(1):9-19.
 9. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:279-87.
 10. Hamblin TJ. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2007; 3:455-68.
 11. Oscier DG, Gardiner AC, Kalp SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002;100: 1177-1184.
 12. Medeni ŞS, Çetintepe T, Namdaroğlu S, Sarı R, Koçar M, Özden E, Bilgir O. Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2016; 20(3):87-94.
 13. Kyasa MJ, Hazlet L, Rudolph SP, et al. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 507-513.
 14. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 116: 4771-4776

CALR, JAK2 and MPL Genes Mutations in Myeloproliferative Neoplasms, Single Center Experience

Myeloproliferatif Neoplazilerde CALR, JAK2 ve MPL Gen Mutasyonlarının Sıklığının ve Birlikteliğinin Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

Taha BAHSİ¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu²

¹Sbü Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

²Sbü Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17/10/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 23/10/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.03521

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Philedelphia negatif Ph(-) myeloproliferatif neoplazilerin (MPN) tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının yanında genetik testler çok önemlidir. Bunlar arasında JAK2 genindeki V617F mutasyonu en sık görülen genomik varyasyondur. Bunlara ek olarak MPL geninde W515L/K mutasyonunun ve CALR genindeki mutasyonların araştırılması da önem taşımaktadır. Çalışmamızda, MPN tanısı almış olan hastalarda retrospektif olarak JAK2 V617F, MPL W515L/K ve CALR mutasyon dağılımı ve sıklığı araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: MPN grubu hastalık tanısı ile başvuran 41 hastanın JAK2 V617F mutasyonu, MPL W515L/K mutasyonu ve CALR gen mutasyonlarına yönelik test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Genetik parametreler real-time PCR cihazı ile analiz edildi.

BULGULAR: Tüm hastalarda JAK2 V617F mutasyon sıklığı %36, CALR mutasyon sıklığı %17 olarak bulunurken, MPL W515L/K mutasyonu hiçbir hastada gözlenmedi. MPN'nin alt gruplarını oluşturan; polisitemi vera, esansiyel trombositoz ve primer myelofibrosis gruplarında JAK2 V617F mutasyon sıklığı sırasıyla %67, %33 ve %25 olarak bulunurken; CALR mutasyon sıklığı ise %8, %29 ve %8 olarak bulundu. MPL W515L/K ise hiçbir grupta gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Daha önce yapılan çalışmalarda Ph(-) MPN grubu hastalıklarda JAK2 V617F, MPL W515L/K ve CALR mutasyon sıklığının çok geniş aralıklarda olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, mutasyonların dağılımında etnisite ve epigenetik faktörlerin yanı sıra sigara, rakım gibi çevresel faktörlerin de etkisinin olduğunu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Myeloproliferatif Neoplazi, JAK2, MPL, CALR

ABSTRACT

INTRODUCTION: Genetic tests are very important for the diagnosis of Philedelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN), in addition to clinical findings and laboratory results. JAK2 V617F mutation is the most common genomic variaton among these group of diseases. Otherwise, analysis of W515L/K mutation in MPL gene and CALR gene mutations is crucial. In this study, prevalence of JAK2 V617F, MPL W515L/K mutations and, spectrum and prevalence of CALR gene mutations were investigated in MPN patients.

METHODS: Genetic test results of JAK2 V617F mutation, MPL W515L/K mutation and CALR gene mutations of 41 MPN patients were analysed, retrospectively. Genetic parameters were performed with real-time PCR.

RESULTS: While the frequency of JAK2 V617F mutation was 36% and CALR mutation was 17% in all patients, MPL W515L/K mutation was not detected in any patient. In terms of subgroups of MPN; in polycythemia vera, essential thrombocytosis and primary myelofibrosis groups, the incidence of JAK2 V617F mutation was 67%, 33% and 25%, respectively; and the incidence of CALR mutation was 8%, 29% and 8%, respectively. MPL W515L/K was absent in all groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Previous studies have reported that the frequency of JAK2 V617F, MPL W515L/K and CALR mutations in Ph (-) MPN group diseases is very variable. As conclusion, it is thought that environmental factors such as smoking and altitude have an effect besides epigenetic factors such as ethnicity in distribution of mutations.

Keywords: Myeloproliferative Neoplasm, JAK2, MPL, CALR

GİRİŞ

Myeloproliferatifneoplazmlar (MNP); myeloid serinin bir ya da birden fazla hücre tipinin kontrolsüz çoğalımı ile karakterize olanklonalhmatopoeitik kök hücre hastalığıdır. MNP grubu hastalıklar; kronik myelositer lösemi (KML), polisitemivera (PV), esansiyeltrombositopeni (ES) ve primermyelofibrozisdir (PMF) (1). KML’de ‘‘Philedelphia Kromozomu’’ adı verilen 9. ve 22. Kromozomlar arasında kitranslokasyon sonucu oluşan bir füzyon geni mevcuttur ve bu hastalık için sitogenetik bir belirteçtir (2). Bundan dolayı KML’yephiledelphia pozitif MPN’de denilmektedir. Philedelphia negatif-Ph(-) veya diğer adıyla BCR-ABL negatifMPN’ler ise;polisitemivera (PV), esansiyeltrombositopeni (ES) ve primermyelofibrozisdir (PMF) (1,3).Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında myeloproliferatifneoplazilerin tanı ve tedavi kılavuzunu yeniden düzenlemiştir ve günümüzde de halen bu kılavuz kullanılmaktadır (4,5). Bu kılavuza göre klinik ve rutin laboratuvar bulguları ile myeloproliferatifneoplazi düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için bazı moleküler testlerin yapılması gerekmektedir (4,5). İlk olarak JAK2 V617F mutasyon araştırılması yapılması önemlidir (4,5). JAK2 V617F mutasyonu pozitifse PV, ET veya PMF tanısı yüksek olasılıklıdır ve DSÖ kriterlerine göre MPN alt tipi belirlenir (4,5). JAK2 V617F mutasyonu negatif çıkması ve klinik bulguların MPN’yi işaret etmesi durumunda ise CALR, MPL ve JAK2 ekzon 12 mutasyon araştırılması önerilmektedir (4,5).

JAK2 V617F mutasyonu PV’li hastaların yaklaşık %95’inde, ET veya PMF’li hastaların %50-60’ında pozitifdir (6). JAK2 ekzon12 mutasyonu PV’li hastaların az bir kısmında saptanmakla birlikte JAK2 mutasyonu saptanmayan ET veya PMF’li hastaların yaklaşık %5-10’unda MPL gen mutasyonu saptanmaktadır (6).Böylece hemen

hemen tüm PV’li hastalarda JAK2 mutasyonu bulunurken, ET ve PMF’li hastaların yaklaşık üçte birinde JAK2 veya MPL genlerinde herhangi bir mutasyon bulunmamaktadır. İşte JAK2 ve MPL genlerinde mutasyon bulunmayan Ph (-) MPN hastalarına CALR mutasyon araştırılması önerilmektedir (7,8).

CALR geni 19p13.2 de lokalize 9 ekzondan oluşan bir gendir (9). CALR proteinin en önemli fonksiyonu endoplazmikretikulumdaCa⁺⁺ bağlayıcı bir şaperon görevi yapmasıdır (10).CALR geninde meydana gelen mutasyonlar birçok hücrel fonksiyonun kaybına neden olmaktadır; bunların en önemlilerinden olanı daapoptotik hücrelerin ve kanser hücrelerinin fagositozunun azalmasıdır (11).

CALR mutasyonlarının hemen hemen tamamı 9. ekzondadır (12) . En sık görülen mutasyonlar ise; c.1092_1143del52 ve c.1154_1155insTTGCT’dir. CALR c.1092_1143del52 mutasyonuna Tip1, CALRc.1154_1155insTTGCT mutasyonuna ise Tip2 adı verilmektedir. Tip1’de 52 bazlık (52 bç) bir delesyon tip2’de ise 5 bazlık (5 bç) insersiyon mevcuttur (12).Bu çalışmada; Türk toplumunda PV, ET ve PMF tanılı hastalardaJAK2 V617F, MPL W515L/K veCALR mutasyon dağılımını araştırdık.JAK2 V617F ve MPLW515L/K genleri ile ilgili çalışma sayısıCALR mutasyon sıklığı ile ilgili çalışmalara göre daha fazladır. Yaptığımız çalışma ile hastanemize başvuran Türk popülasyonuna ait hastalarda ki CALR mutasyon sıklığını ve CALR mutasyonu ile JAK2 V617F ve MPL W515L/K mutasyon sıklığını ve birlikteliğini göstermeyi hedefledik.

MATERYAL METOD

Kliniğimize ET, PV ve PMF ön tanısı ile konsülte edilen 41erişkin hastaya JAK2 V617F, MPL W515L/K, CALR geni Tip1 ve Tip2 mutasyon araştırılması yapıldı. Hastaların 17 tanesi ET, 12 tanesi PMF ve 12

tanisi de PV klinik tanısı ile başvurmuştu. Hastalardan ilk olarak periferik kandan DNA eldesi yapıldı. Daha sonra JAK2 V617F mutasyon analizi yapıldı. Bunun için Qiagenreal time PCR kiti kullanıldı. JAK2 V617F negatif çıkan hasta grubuna ise ipsogenMPL W515L/K ve CALR Tip1 ve Tip2 real time PCR kitleri kullanıldı. Her üç kit kullanılarak yapılan çalışmalar Qiagene Rotor-Gene Real Time PCR cihazı ile gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar Rotor-Gene Assay Manager v2.1 Gama Plug-in analiz programı ile analiz edildi.

BULGULAR

Yapılan analizler sonrasında; toplamda ki 41 hastanın 15'inde (%36) JAK2 V617F, 7'sinde (%17) CALR mutasyonu tespit edildi. Hastaların hiçbirisinde MPL W515L/K mutasyonu tespit edilmedi. JAK2 V617F mutasyonu tespit edilen hastaların 8 tanesi PV, 3 tanesi PMF, 4 tanesi ise ET klinik tanısına sahipti. CALR mutasyonu tespit edilen hastaların 5 tanesi ET, 1 tanesi PV ve 1 tanesi de PMF tanısına sahipti. Bir hasta da Tip2 mutasyon tespit edildi ve bu hasta ET tanısına sahipti. Diğer 6 hastada ise Tip1 mutasyon belirlendi (Tablo 1). JAK2 V617F mutasyonu PV'li hastaların %67'sinde, ET'li hastaların %33'ünde ve PMF'li hastaların %25'inde görüldü. CALR mutasyonu ise ET'li hastaların %29'unda, PMF'li ve PV'li hastaların ise %8'inde görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Myeloproliferatif neoplaziler hematopoeitik sistemin önemli bir hastalık grubudur. Kronik myelositer lösemi philedelphia pozitif MPN olarak adlandırılırken BCR-ABL translokasyonu görülmeyen polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve primer myelofibrosis ise philedelphia negatif MPN olarak adlandırılmaktadır (1,3). Bu hastalıklarda tanı için ilk basamak genetik test JAK2 V617F mutasyon analizidir (13).

Tablo 1. Genel hasta grubunda mutasyonların dağılımı

Hasta	Tanısı	JAK2 V617F	CALR
Hasta 1	ET	Mutasyon yok	Tip2 pozitif
Hasta 2	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 3	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 4	PRV	%73 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 5	PRV	%91 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 6	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 7	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 8	PRV	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 9	MF	%89 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 10	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 11	MF	%71 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 12	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 13	PRV	%11 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 14	ET	%94 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 15	ET	Mutasyon yok	Tip1 pozitif
Hasta 16	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 17	PRV	%23 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 18	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 19	PRV	Mutasyon yok	Tip1 pozitif
Hasta 20	ET	%22 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 21	PRV	%94 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 22	ET	Mutasyon yok	Tip1 pozitif
Hasta 23	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 24	PRV	%83 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 25	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 26	ET	%86 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 27	MF	%28 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 28	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 29	ET	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 30	PRV	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 31	ET	%9 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 32	ET	Mutasyon yok	Tip1 pozitif
Hasta 33	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 34	PRV	%32 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 35	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 36	PRV	%23 pozitif	Mutasyon yok
Hasta 37	PRV	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 38	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 39	MF	Mutasyon yok	Mutasyon yok
Hasta 40	ET	Mutasyon yok	Tip1 pozitif
Hasta 41	MF	Mutasyon yok	Tip1 pozitif

Tablo 2. Mutasyonların hastalıklara göre görülme yüzdesi

Hastalık	JAK2V617F görülme yüzdesi	CALR görülme yüzdesi
PV	%67	%8
ET	%33	%29
PMF	%25	%8

PV'li hastaların %95'inde JAK2 V617F mutasyonu pozitif beklenmektedir (6). Bizim çalışmamızda PV'li hastaların %67'sinde JAK2 V617F mutasyonu pozitif saptanmıştır. Bu durumun hemogloblin düzeyini yükseltensekonder sebeplere bağlı

olabileceğini düşünmekteyiz. Bunların başında da; ülkemizde sigara içme oranının oldukça fazla olması ve ülkemizin ortalama rakım seviyesinin dünya ortalamasına göre yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca 2016 yılına kadar DSÖ tanı kriterlerinde PV tanısı için hemoglobin düzeyi erkeklerde 18.5 g/dl kadınlarda ise 16.5 g/dl üzerinde olması şeklindeydi (14). 2016 yılında yayımlanan kılavuza göre ise bu değerler erkeklerde 16.5 g/dl kadınlarda ise 16 g/dl olarak uygulanmaya başlandı (4,5). Dolayısıyla sigara içme oranının ve ortalama rakım değerinin dünya ortalamalarına göre oldukça fazla olduğu ülkemizde rölatif hemoglobinin yüksekliğine bağlı klinik ön tanı nedeniyle JAK2 V617F mutasyon oranının literatürün altında olduğunu düşünüyoruz. ET'li hasta grubunda ise JAK2 V617F mutasyon oranı %33 olarak saptandı. Genel olarak ET'li hastalarda JAK2 V617F mutasyon oranı %50-60 arasında beklenirken literatürde ki bazı çalışmalarda çok geniş bir aralıkta mutasyon görülme oranı bildirilmiştir (15). Carobbio ve ark. yaptıkları çalışmada ET tanısı almış olan hastaları çeşitli gruplara ayırdıklarında JAK2 V617F mutasyon görülme oranının %27-77 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada ki sonuçlar bizim çalışmamızda görülen %33'lük JAK2 V617F pozitiflik oranını desteklemektedir. PMF'li hasta grubunda JAK2 mutasyon oranı %25 olarak saptandı. PMF'li hastalarda genel olarak JAK2 mutasyon oranı %50 civarında beklenmekle birlikte yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (15). Ebid ve ark. yaptıkları çalışmada myelofibrozisli hastalarda JAK2 mutasyon oranını %12.5 olarak bildirmişlerdir (17). Yine Jaradat ve ark. ise yaptıkları çalışmada PMF'li hastalarda JAK2 V617F mutasyon oranını %45 olarak bildirmişlerdir (18). Bütün bu literatür verilerinin dışında Ochoa ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında JAK2 V617F mutasyon oranını PV'li grupta %46.7-100 aralığında, ET'li hasta grubunda %31.3-72.1 aralığında ve PMF'li hasta grubunda ise %25-85.7 aralığında

olduğunu bildirmişlerdir (15). Bu meta-analiz çalışmasında da görüldüğü üzere JAK2V617F mutasyon oranı Ph(-) MPN grubunda büyük değişkenlikler göstermektedir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda diğer literatür verileriyle uyumludur.

Çalışmamızda hiçbir hasta grubunda MPL W515L/K mutasyonu saptamadık. Yine Ochoa ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında belirtildiği üzere 14 farklı çalışmada MPL W515L/K mutasyon görülme sıklığı; PV'da %0, ET'de %0.9-12.5 ve PMF'de ise %0-17.1 olarak belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızın da bu literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda CALR mutasyon oranları incelendiğinde PV'live PMF'li hasta grubunda CALR mutasyon oranı %8 olarak görüldü. ET'li hasta grubunda ise CALR mutasyon oranını %29 olarak saptadık. Ochoa ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında benzer sonuçlar ortaya koyulmuştur (15). Dolayısıyla çalışmamızda ki CALR mutasyon oranları da literatür verileri ile benzerdir.

Ph(-) neoplazilerin tanısı halen klinik bulgular, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar bulguları ve genetik testler ile konulmaktadır. Elbette hepsinin ayrı bir önemi olmakla birlikte özellikle genotipik değişikliklerden JAK2 V617F değişimi en sık gözlenmektedir. Dolayısıyla JAK2 V617F mutasyon araştırılması genetik testler içinden birinci basamak olarak değerlendirilmektedir. MPL W515L/K ve CALR mutasyon sıklığının daha az oranda görülmesi ise tanıdan çok belki prognoz değerlendirmede önemli olacaktır.

Ayrıca her üç hastalık grubu için bu üç farklı genotipik değişim sıklığının oldukça farklı oran aralıklarında görülmesinin sebebi olarak; farklı etnisite faktörleri ve özellikle PV için sigara, rakım gibi çevresel faktörlere bağlı rölatif Hb düzeyi yüksekliğinin rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu çevresel faktörlerin dışında henüz bilinmeyen modifiye edici genler ve

epigenetik faktörlerde bu farklılıklara sebep olabilir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680-691
2. Press RD, Love Z, Tronnes AA et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*. 2006;107:4250-4256
3. Van Etten RA, Koschmieder S, Delhommeau F et al. The Ph-positive and Ph-negative myeloproliferative neoplasms: some topical pre-clinical and clinical issues. *Haematologica*. 2011;96:590-601
4. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in depth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018;8:1-11
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405
6. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29:573-582
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Eng J Med*. 2013;369:2379-2390
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Eng J Med*. 2013;369:2391-2405
9. Stein H, Bob R, Erck C et al. A new monoclonal antibody (CAL2) detects Calreticulin mutations in formalin-fixed and paraffin-embedded bone marrow biopsies. *Leukemia*. 2016;30:131-135
10. Guglielmelli P, Nangalia J, Green AR, Vannuchi AM. CALR mutations in myeloproliferative neoplasms: Hidden behind the reticulum. *AJH*. 2014;89:453-456
11. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nature Medicine*. 2007;13:54-61
12. Giannopoulos A, Roukala N, Loupis T et al. Detection of CALR Mutations Using High Resolution Melting Curve Analysis (HRMA); Application on a Large Cohort of Greek ET and MF Patients. 2019;11:1-7
13. Tefferi A, Noel P, Hanson CA. Uses and Abuses of JAK2 and MPL Mutation Tests
In Myeloproliferative Neoplasms. 2011;13:461-466
14. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. Uses and Abuses of JAK2 and MPL Mutation Tests
In Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer*. 2009;115:3842-3847
15. Ochoa MM, Toro PAA, Arias JAC. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. *BMC Cancer*. 2019;590:1-15
16. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*. 2018;112:3135-3137
17. Ebid GT, Ghareeb M, Salaheldin O, Kamel MM. Prevalence of the frequency of JAK2 (V617F) mutation in different myeloproliferative disorders in Egyptian patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(9):11555-11559
18. Jaradat SA, Khasawneh R, Kamal N et al. Analysis of JAK2V617F mutation in Jordanian patients with myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015;8(4):160-166

Crizotinib Extends Survival in ALK-Positive Advanced NSCLC: Single Center Experience

Crizotinib ALK-Pozitif İleri Evre KHDAK'lerinde Sağkalıma Etkisi: Tek Merkez Deneyimi

Erdem Çubukçu¹, Nizameddin Koca², Turgut Kaçan³, Adem Deligönül¹

¹Uludag University Medical School, Department Of Medical Oncology, Bursa

²SBU Bursa Yüksek İhtisas Training & Research Hospital, Department Of Internal Medicine, Bursa

³SBU Bursa Yüksek İhtisas Training & Research Hospital, Department Of Medical Oncology, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10/12/2018 Dergiye Kabul Tarihi: 15/10/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.59254

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında, konvansiyonel, birinci basamak sitotoksik kemoterapi (platin çiftler veya platin olmayan çiftler) 7-8 ay ortanca sağkalım platosuna ulaşmıştır. Crizotinib tedavisi, PROFILE 1014 ve PROFILE 1007 çalışmalarında standart birinci ve ikinci sıra kemoterapilere kıyasla daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım elde etmiş ve dünya çapında ALK-pozitif ileri KHDAK tedavisi için kabul görmüştür.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada, crizotinib tedavisi alan, klinik olarak ileri evre ALK-pozitif olan 11 hasta (6 erkek ve 5 kadın; ortalama yaş: 50,29 ± 12,72 yıl; yaş aralığı 30-66 yıl) retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 11 hasta alındı. Ortalama yaş 50,29 ± 12,72 (dağılım: 30-66 yıl) idi. Hastaların tamamı tanı anında Evre 4'te idi. Tüm hastalar daha önce platin rejimleri almıştı. Crizotinib tedavisi altında toplam 3 hastada, beyin metastazı, sürrenal metastaz ve primer kitle progresyonu olmak üzere progresyonu gözlemlendi. Crizotinib tedavisinin 6. ayında sürrenal metastaz ile progresyonu olan bir hasta öldü. Progresyonsuz sağkalım 25,46 ± 6,56 ay (%95 CI: 12,59-38,33 ay) idi ve genel sağ kalım 104,17 ± 13,72 aydı (%95 CI: 77,23-131,04 ay).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastalarımızın Crizotinib tedavisini iyi tolere ettiği ve ALK-pozitif ileri evre KHDAK olan hastalarda ümit verici etkinlik gösterdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Crizotinib, Sağkalım, tolerans

ABSTRACT

INTRODUCTION: Conventional, first-line cytotoxic chemotherapy (platinum doublets or nonplatinum doublets) has reached a plateau of a median survival of 7- 8 months in NSCLC patients. Crizotinib treatment achieve higher response rates and progression free survival compared to standard first-line and second-line chemotherapy in PROFILE 1014 and PROFILE 1007 studies and now accepted worldwide for treating ALK-positive advanced NSCLC.

METHODS: A total of 11 patients (6 males and 5 females; mean age: 50.29 ± 12.72 years; age range 30–66 years) with ALK-positive clinically advanced NSCLC who received crizotinib treatment were retrospectively evaluated in the study.

RESULTS: A total of 11 patients were enrolled in the study. Characteristics of patients are given in Table 1. Mean age was 50.29 ± 12.72 (range: 30–66 years). All patients were at stage 4 at the time of diagnosis and had previously received platin doublet regimens. A total of 3 patients had disease progression under crizotinib treatment, including brain metastasis, surrenal metastasis and primary mass progression. One patient who progressed with surrenal metastasis was died at the 6th month of crizotinib treatment. Progression free survival was 25.46±6.56 months (95% CI: 12.59-38.33 months) and overall survival was 104.17 ± 13.72 months (95% CI: 77.23-131.04 months).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Crizotinib was well tolerated and showed promising efficacy in patients with ALK-positive, advanced NSCLC.

Keywords: Crizotinib, survival, tolerance

INTRODUCTION

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related death worldwide[1]. NSCLC accounts for the majority (approximately 85 percent) of lung cancers with the remainder as mostly small cell lung cancer. Despite new chemotherapeutic, immunomodulating and molecularly targeted agents, patients with locally advanced or metastatic disease still have a poor prognosis, with the median survival in this population less than a year. Only 16% of patients diagnosed with lung cancer are expected to live 5 years[2].

NSCLC is divided into the following three major histological subtypes from most to less frequent: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma. Conventional, first-line cytotoxic chemotherapy (platinum doublets or nonplatinum doublets) has reached a plateau of a median survival of 7- 8months.

The treatment of advanced NSCLC has undergone a paradigm shift since the early 2000s. The identification of molecular subtypes of the disease, based on oncogenic drivers, has led to the development of personalized medicine and the ability to deliver molecularly targeted therapies to patients.

In 2007, Soda et al.[3] first identified the EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein 4) fusion oncogene in a patient with NSCLC[3]. A group of patients with NSCLC have tumors that contain an inversion in chromosome 2 that juxtaposes the 5' end of the echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) gene with the 3' end of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene, resulting in the novel fusion oncogene EML4-ALK [4]. Rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene are present in 3 to 5% of NSCLC [3, 5]. They define a distinct subgroup of NSCLC that typically occurs in younger patients who have never smoked or have a history of light smoking and that has adenocarcinoma histologic characteristics.

Crizotinib is an oral selective inhibitor of ALK and mesenchymal epithelial growth factor (c-Met)/hepatocyte growth factor receptor (HGFR) kinases[6]. In a randomized phase 3 trial involving patients with advanced

ALK-positive NSCLC who had received previous platinum-based chemotherapy, crizotinib showed efficacy superior to that of single-agent second-line chemotherapy with either pemetrexed or docetaxel.

In this study, the efficacy and safety of crizotinib in treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC was investigated.

MATERIALS and METHODS

A total of 11 patients (6 males and 5 females; mean age: 50.29 ± 12.72 years; age range 30–66 years) with ALK-positive NSCLC who received crizotinib Department of Oncology, Uludağ University Medical School, were retrospectively enrolled in the study. We reviewed each medical record and collected demographic and clinicopathologic characteristics including age, sex, degree of differentiation, distant metastasis and prior chemotherapy history.

Lesion staging was performed according to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual for lung cancer. All patients were histologically diagnosed and staged as clinically advanced (stage IV) NSCLC.

Fluorescence in situ hybridization (FISH) were used for ALK detection. All the patients had adenocarcinoma that was negative for EGFR mutations.

Crizotinib treatment, response and Toxicity Assessment

All patients received oral crizotinib 250 mg twice daily in 28-day cycles. Toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Tumor response was graded according to the World Health Organization (WHO) criteria.

Statistical Method

Patients, who received at least two months of therapy, were considered assessable for response. Patients who received at one dose of therapy were assessable for toxicity. Time to progression was considered from the beginning of therapy to the date of disease progression. Overall survival was measured from the date of the first course of therapy to the date of death or last follow-up examination. Survival

curves were plotted according to the Kaplan Meier method.

RESULTS

A total of 11 patients were enrolled in the study. Characteristics of patients are given in Table 1. Mean age was 50.29 ± 12.72 (range: 30–66 years). All patients were at stage 4 at the time of diagnosis. Cough, hemoptysis and shortness of breath are the main presenting symptoms and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score was 0 in six patients. Most of the patients had visceral metastases including brain, liver and lung involvement and 3 patients had multiple distant metastasis at the time of diagnosis. Radiological evaluation reveals upper lobe predilection (72.82%, Table 1).

Table 1: Characteristics of the Patients

Age of Dx	50.29 ± 12.72 years
Sex	
Male	6 (54.54%)
Female	5 (45.45%)
Stage at Dx	
Stage 4	11 (100%)
Symptoms	Number of patients; n (%)
Cough	2 (18.18%)
Hemoptysis	1 (9.09%)
SOB	1 (9.09%)
Weight loss	0 (0%)
Pain	0 (0%)
ECOG Score	Number of patients; n (%)
0	6 (54.54%)
1	5 (45.45%)
2	0 (0%)
3	0 (0%)
4	0 (0%)
Metastasis site at Dx	Number of patients; n (%)
Distant Lymphadenopathy	4 (36.36%)
Bone	3 (27.27%)
Brain	2 (18.18%)
Liver	1 (9.09%)
Lungs	1 (9.09%)
Adrenal	1 (9.09%)
Stomach	1 (9.09%)
Pleura	1 (9.09%)
Radiological evaluation of the tumors	
Tumor Diameter	3.70 ± 0.95 cm
Location	Number of patients; n (%)
Right upper lobe	5 (45.45%)
Left upper lobe	3 (27.27%)
Left lower lobe	2 (18.18%)
Right middle lobe	1 (9.09%)
Other specifications	Number of patients; n (%)
With Cavity	2 (18.18%)
With Effusion	2 (18.18%)

Dx= Diagnosis, SOB= Shortness of breath

All patients had previously received platin doublet regimens (Table 2) and had improvement in quality of life due to relief of lung cancer-related symptoms. These symptoms include dyspnea, cough, anorexia and fatigue. Most patients improved during the first cycle of treatment. While, 6 of 11 (54.5%) patients achieved a partial remission (PR) after the first cycle of treatment, no complete remissions (CR) were documented. A 54-year-old man maintained a PR for 3 years and is still on treatment.

Table 2: Chemotherapy protocols received by the patients

Patient	1. Line	2. Line	3. Line	4. Line
1	Carbo+Pacl	Platin+Pemt	Docetaxel	Crizotinib
2	Platin+Pemt	Crizotinib		
3	Carbo+Pacl	Docetax+Gemsi	Crizotinib	
4	Carbo+Pacl	Crizotinib		
5	Carbo+Pacl	Pemetrexed	Docetaxel	Crizotinib
6	Carbo+Pacl	Crizotinib		
7	Platin+Pemt	Crizotinib		
8	Carbo+Pacl	Platin+Pemt	Crizotinib	
9	Pemetrexed	Capbo+Pacl	Crizotinib	
10	Carbo+Pacl	Crizotinib		
11	Platin+Pemt	Docetax+Gemsi	Crizotinib	

Carbo= Carboplatin, Pacl= Paclitaxel, Pemtd= Pemetrexed, Gemsi=Gemcitabine,

Crizotinib treatment was well tolerated (Table 3). The most common adverse effects (AE) observed with crizotinib were fatigue, nausea, muscle cramps and vomiting. Elevated creatine (27.27%), peripheral edema (18.18%) and elevated liver transaminase levels (9.09%) observed during the crizotinib treatment. The most common Grade 3/4 AEs associated with crizotinib included elevated creatine (27.27%) and transaminase levels (9.09%). Two patients paused Crizotinib treatment until laboratory results return to normal levels.

A total of 3 patients had disease progression under crizotinib treatment, including a case with brain metastasis, a patient with surreal metastasis and a patient with primary mass progression. One patient who progressed with surreal metastasis was died at the 6th month of crizotinib treatment. Progression free survival was 25.46 ± 6.56 months (95% CI: 12.59-38.33 months, figure

1a) and overall survival was 104.17 ± 13.72 months (95% CI: 77.23-131.04 months, figure 1b).

Table 3: Signs and symptoms that seen during Crizotinib treatment

Symptoms	Number of Patients; n (%)
<i>Nausea</i>	3 (27.27%)
<i>Vomiting</i>	1 (9.09%)
<i>Muscle Cramps</i>	2 (18.18%)
<i>Fatigue</i>	3 (27.27%)
PE and Laboratory results	Number of Patients; n (%)
<i>Transaminase elevation</i>	1 (9.09%)
<i>Creatinine elevation</i>	3 (27.27%)
<i>Hyperlipidemia</i>	1 (9.09%)
<i>Venous thrombosis</i>	1 (9.09%)
<i>New pleural effusion</i>	1 (9.09%)
<i>Peripheral edema</i>	2 (18.18%)

PE= Physical examination

DISCUSSION

Crizotinib treatment achieve higher response rates and PFS compared to standard first-line and second-line chemotherapy in PROFILE 1014 and PROFILE 1007 studies[7, 8] and now accepted worldwide for treating ALK-positive advanced NSCLC[9].

The findings of this study suggest that crizotinib is well tolerated and has promising efficacy in ALK-positive, advanced NSCLC in our patients, with an objective response rate (ORR) of more than 50%. In the PROFILE 1007 study of previously treated patients with ALK-positive, advanced-stage NSCLC, crizotinib more than doubled the median PFS compared with standard chemotherapy[7]. In our study, all patients had received 2nd–3rd lines of chemotherapy, and 8 of them derived clinical benefit (PR or SD) from crizotinib treatment. The median PFS in our study population was over 2 years. Duruisseaux et al found median PFS as 6.8 months (95% CI: 5.6-8.3) in the evaluation of the 267 patients. Their ORR was similar (50.2% (95% CI: 44.2-56.2)) as in our results [9]. The possible reason for higher PFS may be including the fact that our

study was a single-center study with a relatively small sample size.

Crizotinib seemed to be well tolerated in our study, the adverse events observed in patients treated with crizotinib in this retrospective study were generally consistent with the drug's known adverse event (AE) profile. However, most adverse events were mild and transient. The most common Grade 3/4 AEs associated with crizotinib included elevated transaminases and elevated creatine. In a study, conducted by Xing et al.[10] a total of 428 ALK-positive NSCLC patients were evaluated. The PFS was observed as 14.4 months for all participants and 15.5 months for the first-line crizotinib therapy. OS was calculated as 53.4 months from the initiation of crizotinib treatment. Our study shows a single center, limited number of patients taking Crizotinib at any line except first-line. Our PFS (25.46 ± 6.56 months) and OS (104.17 ± 13.72 months) was observed longer than the literature. Our small sample size may be considered as a limitation. Statistical analysis would be more reliable with larger sample size. In conclusion, crizotinib was well tolerated and showed promising efficacy in patients with ALK-positive, advanced NSCLC.

REFERENCES

1. Dimou, A., K. Harrington, and K.N. Syrigos, From the bench to bedside: biological and methodology considerations for the future of companion diagnostics in nonsmall cell lung cancer. *Patholog Res Int*, 2011. 2011: p. 312346.
2. Noone AM, H.N., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). , SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015., 2017.
3. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561-6.
4. Shaw, A.T. and B. Solomon, Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(8): p. 2081-6.
5. Rikova, K., et al., Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*, 2007. 131(6): p. 1190-203.
6. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(18): p. 1693-703.
7. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2385-94.
8. Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2167-77.



9. Duruisseaux, M., 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): p. 21903-21917.
10. Xing, P., et al., Impact of crizotinib on long-term survival of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: A Chinese multicenter cohort study. *Chin J Cancer Res*, 2019. 31(3): p. 481-488.

Comparison of Radiation-induced Secondary Malignancy Risk Between Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy with Simultaneous Integrated Boost in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

Eş Zamanlı Ek Doz Yöntemi ile Tedavi Edilen Nazofarenks Kanseri Tanılı Hastalarda Radyasyona Bağlı İkincil Kanser Riskinin Belirlenmesi: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ve Volümetrik Ayarlı Ark Terapi Tekniklerinin Karşılaştırılması

Emel Hacisismoğlu

Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Trabzon

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24/07/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 23/08/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.49379

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmanın amacı, eş zamanlı ek doz (simultaneous integrated boost, SIB) fraksiyon şeması ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) ve volümetrik ayarlı ark terapi (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) teknikleri kullanılarak radyoterapi (RT) alan nazofarenks kanseri tanılı hastalarda, organ eşdeğer doz (organ equivalent dose, OED) kavramı kullanılarak, belirlenen organlar için RT'ye bağlı ikincil kanser risklerini hesaplamak ve karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Erken evre nazofarenks kanseri tanılı 5 hastaya ait bilgisayarlı tomografi setleri kullanılarak, IMRT-SIB ve VMAT-SIB tedavi planları oluşturulmuştur. Her bir hasta için üç ayrı PTV (planning target volume, PTV) tanımlanmış; PTV1, PTV2 ve PTV3. PTV'lere sırasıyla 52.8 Gray (Gy), 59.4 Gy ve 69.3 Gy tedavi dozu 33 fraksiyonda verilmiştir. IMRT-SIB ve VMAT-SIB planları oluşturulurken, PTV'ler ve risk altındaki organlar (organs at risk, OARs) için aynı doz hedefleri kullanılmıştır. Planlara ait diferansiyel doz-volüm histogram (dose-volume histogram, DVH) verileri ile Schneider'in "full mechanistic" ve "specific mechanistic sarcoma" modelleri kullanılarak OED değerleri ve ikincil kanser gelişim riskini ifade eden aşırı mutlak risk (excess absolute risk, EAR) değerleri hesaplanmıştır. OED ve EAR'ler beyin sapı, spinal kord, oral kavite, parotis, farenks, submandibular bez, mandibula ve yumuşak doku için hesaplanmıştır.

BULGULAR: IMRT-SIB ve VMAT-SIB teknikleri kullanılarak oluşturulan tedavi planlarının tümünde PTV'ler ve OAR'ler bakımından klinik olarak kabul edilebilir planlar elde edilmiştir. VMAT-SIB tekniği kullanılan planlarda, ikincil kanser riski parotis için istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. İkincil kanser riskleri hesaplanan diğer organlar için teknikler arasında fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: IMRT-SIB ve VMAT-SIB teknikleri ile RT uygulanan erken evre nazofarenks kanseri tanılı hastalar için tedavi sonrası teorik olarak hesaplanan radyasyona bağlı ikincil kanser riskleri çoğu organ (parotis hariç) için benzerdir. Parotis için ise, VMAT-SIB kullanıldığında ikincil kanser riski yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı mutlak risk, yoğunluk ayarlı radyoterapi, organ eşdeğer doz, ikincil kanser riski, volümetrik ayarlı ark terapi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: To compare intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) with simultaneous integrated boost (SIB) in terms of secondary cancer risk after radiotherapy (RT) of nasopharyngeal cancer using the concept of organ equivalent dose (OED).

METHODS: IMRT-SIB and VMAT-SIB plans were generated with identical objective functions for 5 patients with nasopharyngeal cancer of early stage. Three different planning target volumes (PTVs); PTV1, PTV2 ve

PTV3 were delineation for each patient and the prescribed doses were 52.8 Gray (Gy), 59.4 Gy and 69.3 Gy delivered in 33 fractions, respectively. Differential dose-volume histograms (DVHs) were used to calculate the OEDs with Schneider's "full mechanistic" and "specific mechanistic sarcoma" dose-response models. Calculations of OED and excess absolute risks (EAR) were applied to the brain stem, spinal cord, oral cavity, parotid, pharynx, mandibular glands, mandible and soft tissue.

RESULTS: Clinically acceptable plans were achieved for all the IMRT-SIB and VMAT-SIB plans. OED-based secondary cancer risk for parotids was significant higher when VMAT-SIB was used. No significant difference was found in terms of the OED and EAR for other organs, including the brain stem, spinal cord, oral cavity, pharynx, mandibular glands, mandible and soft tissue.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The most OED-based secondary cancer risks were similar when IMRT-SIB and VMAT-SIB were applied. However, the second cancer risk for the parotids was slightly higher when VMAT-SIB was used.

Keywords: Excess absolute risk, intensity-modulated radiotherapy, organ equivalent dose, secondary cancer risk, volumetric-modulated arc therapy.

GİRİŞ

Nazofarenks kanseri dünyanın birçok yerinde nadir görülen bir malignitedir. Nazofarenks kanserinin küratif tedavisinde ana tedavi yöntemi radyoterapi (RT)'dir ve evre-I hastalık sadece RT ile tedavi edilir (1-3).

Nazofarenks, lokalizasyonu nedeniyle optik kiazma, optik sinirler, temporal loblar, parotis, beyin sapı ve spinal kord gibi birçok organa komşudur ve bu nedenden dolayı nazofarenks RT planları yapılırken kritik organ dozları büyük önem taşımaktadır. Konvansiyonel RT tekniklerinde bu organların tolerans dozları nedeniyle hedef hacimde dozun artırılması mümkün olmamaktadır. Anatomik olarak karmaşık bir RT alanından oluşan nazofarenks kanserisinin tedavisinde, son 20 yıldır yoğunluk ayarlı RT (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) ve volümetrik ayarlı ark terapi (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) gibi modern RT teknikleri, lokal kontrol oranlarını artırma ve aynı zamanda risk altındaki organ (organ at risk, OAR) dozlarını azaltmadaki üstünlükleri nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (4-6).

IMRT ve VMAT tekniklerinde eş zamanlı ek doz (simultaneous integrated boost, SIB) yöntemi ile farklı hedef hacimlere aynı anda farklı fraksiyon şemaları uygulanabilir. Primer hedefe 2.1–2.3 Gray (Gy) fraksiyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyun bölgesine konvansiyonel fraksiyon dozları veya primer hedefe konvansiyonel fraksiyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyuna 1.8 Gy veya daha düşük fraksiyon dozları ile tedavi uygulanabilir (7, 8).

Pek çok farklı anatomik bölgenin RT'sinde IMRT ve VMAT tekniklerinin planlanan hedef hacmin (planning target volume, PTV) doz homojenliğini ve konformalitesini arttırdığı ve aynı zamanda OAR dozlarını düşürdüğü gösterilmiş olmasına rağmen, 3-boyutlu konformal RT ile karşılaştırıldıklarında sağlıklı dokulardaki düşük doz hacimlerini artırdıkları da bilinmektedir (9-12). Yoğunluk ayarlı RT teknikleri kullanıldığında düşük doz hacimlerinin artması, ikincil kanser riski açısından olumsuz bir etki yaratabilir (13,14).

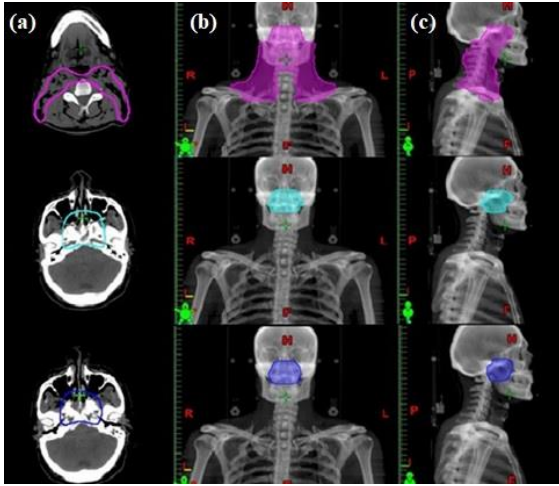
Göreceli olarak genç hasta grubunu etkilemesi ve sağ-kalım beklentisinin yüksek olmasından dolayı, nazofarenks kanserinin RT'sinde hastaların yaşam kalitesi ve tedavi sonrası radyasyona bağlı ikincil primer kanser gelişme riskine yönelik endişeler ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, organ eşdeğer doz (organ equivalent dose: OED) kavramı kullanılarak, IMRT-SIB ve VMAT-SIB teknikleri ile RT alan nazofarenks kanseri tanımlı hastalarda, belirlenen organlar için RT'ye bağlı ikincil kanser riskini teorik olarak hesaplamak ve karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hedef hacimler, risk altındaki organlar ve tedavi planları:

Çalışmamızda, orjinal RT tedavilerinde IMRT-SIB tekniği kullanılan, ortalama yaşları 45 olan Evre-1 veya 2 nazofarenks kanseri tanımlı 5 hastaya ait bilgisayarlı tomografi setleri kullanılmıştır. Her bir hasta için 3 ayrı PTV konturlanmıştır; PTV₁, PTV₂ ve PTV₃. Magnetik rezonans görüntülemeye izlenen gross tümör hacmine 1 cm marj verilerek

klirik hedef hacim (clinical target volume, CTV), daha sonra CTV'ye 3 mm marj verilerek PTV₃, PTV₃'e nazofarenks, klivusun 1/3 anterioru, nazal kavite ve maksiller sinüsün ¼ posterioru eklenerek PTV₂, PTV₂'ye bilateral retrofarengeal, level 2,3,4 ve 5 lenf nodları dahil edilerek PTV₁ oluşturulmuştur (Şekil.1). PTV hacimleri oluşturulurken tüm CTV hacimlerine 3 mm marj verilmiştir. Beyin sapı, spinal kord, parotisler, optik kiazma, optik sinirler, lensler, hipofiz, oral kavite, farenks, submandibular bez, mandibula ve yumuşak doku ise OAR'ler olarak tanımlanmıştır.



Şekil.1 Konturlanan planlanan hedef hacimlerin (PTV) (pembe PTV₁, açık mavi PTV₂ ve koyu mavi PTV₃) sırasıyla (a) transvers, (b) frontal ve (c) sagittal düzlemde gösterimi

Çalışmada kullanılmak üzere her bir hasta için 2 ayrı tedavi planı (IMRT-SIB ve VMAT-SIB) oluşturulmuştur (toplam 10 tedavi planı). Planlar oluşturulurken SIB şeması ile PTV₁'e 33 fraksiyonda 1.6 Gy dozla toplam 52.80 Gy; PTV₂'ye 33 fraksiyonda 1.8 Gy dozla toplam 59.40 Gy ve PTV₃'e 33 fraksiyonda 2.1 Gy dozla toplam 69.30 Gy tedavi dozu verilmiştir. IMRT-SIB ve VMAT-SIB tedavi planları oluşturulurken PTV'ler ve OAR'ler için aynı doz hedefleri uygulanmıştır. PTV'ler için en az %95'lik hacimlerinin, tedavi dozunun en az %95'i ile sarılması kriter olarak alınmıştır. Kritik organ dozları belirlenirken Radyoterapi Onkoloji Grubu'nun (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 0225 numaralı protokolü kullanılmıştır (15).

İkincil kanser riski, beyin sapı, spinal kord, parotis, farenks, oral kavite, submandibular bez, mandibula ve yumuşak doku için hesaplanmıştır. İkincil kanser riski hesaplanan organlardan sadece beyin sapı, spinal kord ve parotis optimizasyon sürecine dahil edilerek doz sınırlaması uygulanmıştır. Farenks, oral kavite, submandibular bez, mandibula ve yumuşak doku için ise herhangi bir doz sınırlaması uygulanmamıştır.

Tüm tedavi planları 6 MV foton enerjisi ve Varian marka Eclipse tedavi planlama sistemi kullanılarak oluşturulmuştur. IMRT-SIB planlarında eşit açı aralıklı toplam 9 dinamik IMRT alanı, VMAT-SIB planlarında ise 2 adet 360° dinamik ark kullanılmıştır.

İkincil kanser riskinin hesabı:

İşinlanmış organlardaki ikincil kanser risklerinin tahmini için, Schneider ve ark. tarafından OED kavramı ortaya konulmuştur (16,17). OED kavramına göre, bir organdaki herhangi iki farklı doz dağılımı, radyasyona bağlı aynı kanser insidansına neden olurlarsa bu iki doz dağılımının eşdeğer olduğu varsayılır (16).

Çalışmamızda, ikincil kanser riski hesaplanacak olan organların OED değerlerinin hesaplanması için organlara ait diferansiyel doz-volüm histogram (dose-volume histogram, DVH) verileri, tedavi planlama sisteminden alınmıştır. Beyin sapı, spinal kord, oral kavite, farenks, parotis ve submandibular bez için OED hesaplamalarında, Schneider'in ikincil kanser gelişiminde kullanılan ve 1 numaralı eşitlik ile verilen, "full mechanistic dose-response model" i kullanılmıştır (18);

$$OED_{mechanistic} = \frac{1}{V_T} \sum_i V_{Di} \frac{e^{-\alpha D_i}}{\alpha R} \left(1 - 2R + R^2 e^{\alpha D_i} - (1 - R)^2 e^{-\frac{\alpha R}{1-R} D_i} \right) \quad (1)$$

Burada; V_T toplam organ hacmi, V_{Di} ise D_i dozu ile işinlanan organ hacmidir. R parametresi, fraksiyonlar arasındaki repopülasyonu ve tamir yeteneğini açıklar. Atom bombası sonrası hayatta kalanlar ve 2-40 Gy'lik dozlarla tek fraksiyonda tedavi edilen Hodgkin hastalarının verilerinin birleştirilmesiyle elde edilen ve her organa özel

olarak belirlenen α değerleri Tablo 1.'de verilmiştir (18).

Mandibula ve yumuşak doku için radyasyona bağlı ikincil kanser riski ise, 2 numaralı eşitlik ile verilen, Schneider'in sarkomlar için özel mekanik modeli "specific mechanistic sarcoma dose-response model" ile hesaplanmıştır (18);

$$OED_{sarkom} = \frac{1}{V_T} \sum_i V_{Di} \frac{e^{-\alpha D_i}}{\alpha R} \left(1 - 2R + R^2 e^{\alpha D_i} - \alpha R D_i - (1 - R)^2 e^{-\frac{\alpha R}{1-R} D_i} \right) \quad (2)$$

RT sonrası ikincil kanser riski genellikle aşırı mutlak risk (excess absolute risk, EAR) ile tanımlanır (18). EAR, d radyasyon dozuna maruz kalan ve doğal radyasyon dozu dışında herhangi bir bir doza maruz kalmayan kişilerin kanser oranlarındaki mutlak farkı tanımlar (18). EAR değerleri 3 numaralı eşitliğe göre hesaplanmıştır;

$$EAR = EAR_0 \cdot OED \cdot e^{(\gamma_e[e-30] + \gamma_a \ln[\frac{a}{70}])} \quad (3)$$

Burada, EAR_0 doz-cevap eğrisinin ilk eğimi, γ_e ve γ_a yaş modifikasyon faktörleridir. "e" hastanın ışınlama yaşını, "a" ise hastanın ışılandıktan sonra ulaştığı yaşı temsil eder. Yaş modifikasyonu yapılmadığı sürece EAR formülü 30 yaşında ışılanıp ($e = 30$), 70 yaşına ulaşan ($a = 70$) hasta grubu için geçerlidir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 45 olduğundan $e = 45$ alınarak yaş modifikasyonu yapılmıştır ($a = 70$ olarak alınmıştır). EAR hesaplamaları için kullanılan parametreler Tablo 1.'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Tüm organlar için kullanılan risk parametreleri.

Organlar	$\alpha(Gy^{-1})$	R	EAR_0	γ_e	γ_a
Beyin Sapı ve Spinal Kord	0.018	0.93	0.70	-0.024	2.38
Oral Kavite ve Farenks	0.043	0.97	0.73	-0.024	2.38
Parotis ve Submandibular Bezler	0.087	0.23	0.73	-0.024	2.38
Mandibula	0.067	0.50	0.20	-0.013	-0.56
Yumuşak Doku	0.060	0.50	0.60	-0.013	-0.56

Kısaltmalar: R fraksiyonlar arasında repopülasyonu ve tamir yeteneği, EAR_0 doz-cevap eğrisinin ilk eğimi, γ_e ve γ_a yaş modifikasyon faktörleri, Gy Gray.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizde SPSS (versiyon.18) programı kullanılmıştır. Planların karşılaştırılmasında, eğer parametrik koşullar sağlanıyorsa ANOVA, sağlanmıyorsa Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. ANOVA testinde varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmaları yapılmıştır. p-değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ortalama PTV hacimleri PTV₁ için 624.96 cm³ ± 112.17, PTV₂ için 177.58 cm³ ± 6.96, PTV₃ için 123.44 cm³ ± 27.49'dur. Her iki teknik ile PTV'ler ve OAR'ler bakımından klinik olarak kabul edilebilir planlar elde edilmiştir.

5 hasta için toplam parotisin (sol parotis + sağ parotis) ortalama hacmi 47 cm³ ± 13.28'dir. IMRT-SIB planlarında toplam parotisin ortalama dozu 25.78 Gy ± 88.71, VMAT-SIB planlarında ise 23.18 Gy ± 110.18 bulunmuştur. VMAT-SIB planları için DVH'lerden elde edilen parotis ortalama dozları IMRT-SIB planlarından daha düşük olmasına rağmen, hesaplanan OED dozları daha yüksek bulunmuştur (4.06 Gy ± 0.06 > 3.96 Gy ± 0.04). Hesaplanan yüksek OED'lere bağlı olarak parotis için ikincil kanser riskinin, VMAT-SIB tekniğinde daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p-değeri = 0.038). Beyin sapı, spinal kord, oral kavite, farenks, submandibular bez, mandibula ve yumuşak doku için teknikler arasında OED ve EAR değerleri bakımından fark yoktur (p-değeri > 0.05). İkincil kanser riski hesaplanan tüm organlar için OED ve EAR değerleri Tablo 2.'de verilmiştir.

Tablo 2. IMRT-SIB ve VMAT-SIB planlarına ait OED ve EAR değerlerinin karşılaştırılması.

Organ	Model	IMRT-SIB	VMAT-SIB	p-değeri
Beyin Sapı	OED ^a	18.7 ± 1.62	21.4 ± 2.25	0.094
	EAR ^b	7.58 ± 0.66	8.70 ± 0.92	0.095
Spinal Kord	OED ^a	15.3 ± 2.34	16.4 ± 1.52	0.470
	EAR ^b	6.21 ± 0.95	6.65 ± 0.62	0.469
Oral Kavite	OED ^a	17.48 ± 0.42	17.27 ± 0.41	0.490
	EAR ^b	7.40 ± 0.18	7.31 ± 0.17	0.505
Farenks	OED ^a	20.39 ± 0.33	20.25 ± 0.35	0.583
	EAR ^b	8.63 ± 0.14	8.58 ± 0.15	0.595
Parotis	OED ^a	3.96 ± 0.04	4.06 ± 0.06	0.030
	EAR ^b	1.68 ± 0.02	1.72 ± 0.03	0.038
Submandibular Bez	OED ^a	2.95 ± 0.09	3.07 ± 0.14	0.222
	EAR ^b	1.25 ± 0.04	1.30 ± 0.06	0.239
Mandibula	OED ^a	3.87 ± 0.32	3.33 ± 0.33	0.054
	EAR ^b	0.67 ± 0.05	0.57 ± 0.06	0.055
Yumuşak Doku	OED ^a	2.74 ± 0.11	2.58 ± 0.17	0.174
	EAR ^b	1.41 ± 0.06	1.33 ± 0.09	0.169

Kısaltmalar: **IMRT-SIB** eş zamanlı ek doz ile yoğunluk ayarlı radyoterapi, **VMAT-SIB** eş zamanlı ek doz ile volümetrik ayarlı ark terapi, **OED** organ eşdeğer doz, **EAR** aşırı mutlak risk. ^aBirimi Gray (Gy), ^bBirimi vaka/10.000 kişi/yıl/Gy'dir.

TARTIŞMA

RT'deki teknolojik gelişmeler, nazofarenks kanserinin tedavisinde sadece tümör kapsanmasını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda OAR'leri geleneksel iki-boyutlu RT'ye kıyasla daha iyi koruyan yoğunluk ayarlı tekniklerin kullanılmasına olanak sağlamıştır (11,12,19,20). Yoğunluk ayarlı tekniklerin uygulanabilirliğinde hedef organ hareketliliği çok önemlidir. IMRT veya VMAT gibi yoğunluk ayarlı tedaviler sırasında hedef organdaki hareket ile normal doku bölgelerinde öngörülemeyen yüksek doz alanları veya hedef hacimde düşük doz alanları oluşabilir. Nazofarenks, fizyolojik hareketlerinin kısıtlı olması ve orta hatta

yerleşimli olması nedeniyle IMRT veya VMAT teknikleri için oldukça uygundur.

Radyasyona bağlı ikincil kanser riski, RT ile tedavi edilecek kanser hastalarının tedavilerinde uygulanacak olan tekniğe karar verme sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Radyasyona bağlı ikincil kanserlerin gelişimine, ışınlanan alanın hacmi ve dozu, ışınlanan organ ve doku tipi, kullanılan RT tekniği, RT'nin verildiği yaş, bireysel ve aile kanser öyküsü gibi faktörler katkıda bulunur. IMRT ve VMAT gibi yoğunluk ayarlı RT tekniklerinin, 3-boyutlu konformal RT'ye kıyasla ikincil kanser riskinde potansiyel olarak bir artışa sebep oldukları ile ilgili teorik endişeler ortaya konulmuştur (13,21,22).

Literatürde, IMRT tekniği ile karşılaştırıldığında VMAT'ın hedef hacmi kapsama, doz homojenliği ve OAR'lerde daha iyi koruma sağlama gibi avantajları gösterilmiştir (23,24). Johnston ve ark.'ları nazofarenks ve orofarenks kanserli hastaların VMAT ve IMRT planlarını karşılaştırdıklarında; karşı taraf parotis bezinin maksimum ve ortalama dozu ile V₃₀ değerinin VMAT planlarında daha düşük olduğunu göstermişlerdir (24). Benzer şekilde Lee ve ark.'larının, nazofarenks tedavisinde SIB şeması kullanarak ikincil kanser riski açısından IMRT ve VMAT tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, parotis ortalama dozları VMAT-SIB tekniğinde daha düşük bulunmuştur (25). Çalışmamızın sonuçları, parotisin ortalama dozları bakımından bu iki çalışmayı desteklemektedir.

Çalışmamızda, DVH'lerden elde edilen parotis ortalama dozları VMAT-SIB planlarında IMRT-SIB'e kıyasla daha düşük olmasına rağmen, DVH verileri kullanılarak hesaplanan OED değerleri daha yüksek çıkmıştır. Bu ters ilişki OED dozu hesabının, organ veya dokuda oluşan düşük ve yüksek doz hacimlerinin büyüklüğü ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Yani çalışmamızdan çıkan sonuca göre, IMRT-SIB planları parotis için, daha yüksek ortalama doz nedeniyle akut toksisite bakımından dezavantajlı iken, parotis içindeki düşük ve yüksek doz dağılımları farklılıkları nedeniyle, geç yan etki olarak bilinen ikincil kanser riski bakımından VMAT-SIB'dan daha avantajlı hale geldiği görülmüştür. Lee ve ark.'nın sonuçları, bizim çalışmamızın aksine ikincil kanser riski

bakımından parotis için teknikler arasında fark olmadığını göstermiştir (25). Onların sonuçlarına göre sadece oral kavite ve mandibula için VMAT-SIB tekniğinde ikincil kanser riski yüksek çıkmıştır (25). OAR dozları bakımından VMAT-SIB, IMRT-SIB tekniğine kıyasla daha üstün sonuçlar vermesine rağmen, hesaplanan hemen hemen tüm organlar için ikincil kanser risk faktörleri her iki teknik için benzerdir. Hatta daha yüksek ortalama doz değerine rağmen IMRT-SIB tekniğinde parotis için risk faktörü daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, VMAT-SIB planlarına göre daha yüksek parotis ortalama dozlarına sahip olmasına rağmen, IMRT-SIB planlarının da parotis için tolerans doz değerlerini sağlayabildiği ve erken evre nazofarenk kanseri gibi uzun yaşam beklentisi olan hastaların tedavi tekniğinin kararında hem akut hem de geç yan etkilerin birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca kullanılan modellerin geçerliliğini test etmek için, farklı tedavi teknikleri ile ikincil kanser riski arasındaki ilişkiyi belirleyen ek çalışmalara ve daha çok sayıda hastanın uzun süreli klinik takibine ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

1. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA, Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT. Management of the neck for squamous cell carcinoma. In Million RR, Cassisi NJ (editors). Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach (2nd ed). Philadelphia; JB Lippincott;1993:75-142.
2. Chan A, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2012; 23: 83-5.
3. Lee YL, Ho CY. Headache as the sole symptom of nasopharyngeal carcinoma and its clinical implications. The Scientific World Journal. 2012;5.
4. Lee TF, Chao PJ, Ting HM, et al. Comparative analysis of SmartArcbased dual arc volumetric-modulated arc radiotherapy (VMAT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma. J Appl Clin Med Phys. 2011;12(4):3587.
5. EHN Pow, DLW Kwong, AS McMillan et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(4):981-91.
6. AbdElWahab AS, Mohammed DA, Gaballah AM, Abdallah MM. Three-Dimensional Conformal versus Intensity Modulated Radiation Therapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2018;71 (7):3492-3499.
7. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(2):312-21.
8. Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. Int J Cancer. 2000;90(2):92-103.
9. Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment techniques. Acta Oncol. 2009;48(4):495-503.
10. 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;53(1):92-9.
11. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional twodimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2012; 104:286-293.
12. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensitymodulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56:145-157.
13. Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:83-88.
14. Kry SF, Salehpour M, Followill D, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:1195-1203.
15. Lee NY, Harris J, Garden A, et al. Phase II multi-institutional study of IMRT chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0225): preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(Suppl.):S13.
16. Schneider U, Zwahlen D, Ross D, Kaser-Hotz B. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(5):1510-1515.
17. Schneider U, Walsh L. Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. Radiat Environ Biophys. 2008; 47(2):253-263.
18. Schneider U, Sumila M, Robotka J. Site-specific doseresponse relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin

- cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model.* 2011; 8:27.
19. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4873-4879.
 20. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensitymodulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for earlystage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66:981-991.
 21. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38(3): 667-72.
 22. Kry SF, Followill D, White RA, Stovall M, Kuban D A, Salehpour M. Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(4):1265-71.
 23. Bedford JL. Treatment planning for volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2009; 36(11):5128-38.
 24. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(8):503-11.
 25. Lee HF, Lan JH, Chao PJ, et al. Radiation-induced secondary malignancies for nasopharyngeal carcinoma: a pilot study of patients treated via IMRT or VMAT. *Cancer Manag Res.* 2018;10:131-141.

Assessment of Hematological Parameters Before and After Adjuvant Chemotherapy in Patients with Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapi Öncesi ve Sonrasında Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Fevzi Coşkun Sökmen¹, Benan Kasapoğlu², Ahmet Yozgat², Hüseyin Engin³

¹University of Health Sciences, Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Education and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Ankara, Turkey

³Bulent Ecevit University Practice and Research Hospital, Medical Oncology, Zonguldak, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21/08/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26/09/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.20982

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi tedavisi sonrasında hematolojik parametrelerdeki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kolorektal kanser tanısı konan toplam 140 vakada değerlendirilmiş ve bu hastalardan 57'sine adjuvan kemoterapi verilmiştir. Adjuvan kemoterapi sonrası tam kan sayımı parametrelerindeki değişiklikler değerlendirildi.

BULGULAR: Katılımcıların 67'si (% 47.9) kadın, 73'ü (% 52.1) erkek idi, yaş ortalamaları 62.13 ± 1.11 yıl idi. En sık görülen tümör yerleşimi rektumdu (% 45.7). Bu hastalardan 57'si adjuvan kemoterapi (% 40.7) aldı, en sık uygulanan kemoterapi rejimi Mayo rejimi (% 84.2) idi. Olgularımızın % 27.9'unda tanı anında metastaz vardı. Klinik takip sırasında hastaların % 10.7'sinde lokal nüks ve % 7.8'inde metastaz vardı. Hemogloblin (HGB) düzeyleri hem kan transfüzyonu yapılan hastalarda hem de yapılmayanlarda anlamlı bir düşüş gösterdi, ancak bu daha önce transfüzyonu olmayan hasta grubunda daha belirgindi ($p = 0.002$). Yardımcı kemoterapiyi takiben, beyaz kan hücresi değerleri (WBC), ortalama eritrosit hacimleri (MCV) ve trombosit (PLT) seviyelerinin, modifiye edici bileşenlerle (metastaz gelişimi, kemoterapi uygulama süresi, kan transfüzyonu) herhangi bir etkileşim olmadan önemli ölçüde azaldığı bulundu. (Sırasıyla p değerleri 0.002, 0.001 ve 0.001), ayrıca kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) önemli ölçüde artmıştır ($p = 0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hgb, MCV, WBC ve trombosit seviyelerinde anlamlı bir azalma ve adjuvan kemoterapi sonrası RDW'de anlamlı bir artış vardı ve bu değişiklikler metastaz varlığından veya kemoterapi süresinden etkilenmedi. Kan parametrelerinde bu değişikliklerin hastaların prognozu ile ilişkisi ileriki çalışmalarda araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, beyaz kan hücresi değerleri, ortalama eritrosit hacmi, trombosit, kırmızı hücre dağılım genişliği

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to evaluate the alterations in hematological parameters due to the adjuvant chemotherapy treatment in patients with colorectal cancer.

METHODS: In a total of 140 cases diagnosed with colorectal cancer were evaluated and among those patients 57 received adjuvant chemotherapy. Alterations in complete blood count parameters after adjuvant chemotherapy were evaluated.

RESULTS: Among participants, 67 (47.9%) were women and 73 (52.1%) were men with a mean age of 62.13 ± 1.11 years. The most common tumor localization was rectum (45.7%). Among these patients 57 received adjuvant chemotherapy (40.7%), the most frequently implemented chemotherapy regimen was Mayo regimen (84.2%). 27.9% of our cases had metastasis at the time of diagnosis. During clinical follow-up 10.7% of the patients had local relapse and 7.8% had metastasis. Hemoglobin (HGB) levels displayed a significant decrease both in patients who received blood transfusion or not, however this was more evident in the group of patients

with no previous transfusion ($p=0.002$). Following the adjuvant chemotherapy, white blood cell values (WBC), mean erythrocyte volumes (MCV) and thrombocyte (PLT) levels were found to decrease significantly without any interaction with modifying components (metastasis development, chemotherapy implementation duration, blood transfusion) (p values 0.002, 0.001 and 0.001 respectively) while red cell distribution width (RDW) had increased significantly ($p=0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: There was a significant decrease in Hgb, MCV, WBC and platelet levels and a significant increase in RDW after adjuvant chemotherapy and these alterations were not affected by the presence of metastasis or duration of chemotherapy. The association of these alterations in blood parameters with the prognosis of patients should be investigated in further studies

Keywords: colorectal cancer, white blood cell values, mean erythrocyte volume, thrombocyte, red cell distribution width

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide. Fortunately, in localized disease the 5-year survival rate is about 90% (1). Chemotherapy-induced alterations in complete blood count may cause many significant problems in clinical practice. Anemia, neutropenia and thrombocytopenia induced by chemotherapy regimens may cause life-threatening complications such as severe infections and hemorrhagic complications. Moreover, these side effects may also necessitate dose reduction and/or delay in schedules of chemotherapy treatment (2,3).

In this study we aimed to evaluate the alterations in hematological parameters due to the adjuvant chemotherapy treatment in patients with colorectal cancer.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective study, socio-demographic and clinical characteristics of 140 patients with colorectal cancer who were admitted to Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty Practice and Research Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic were evaluated. The study was approved by the local ethics committee (Date: 31.05.2007, No: B.30.2.ZKÜ 0.70.10.00/001-462-6059).

In a total of 140 cases diagnosed with colorectal cancer were evaluated. Among these patients 57 received adjuvant chemotherapy (40.7%), and the most frequently implemented chemotherapy regimen was Mayo regimen (84.2%), 5-fluorouracil-folinic acid + Folinic acid (5 FU-FA) for 6 cycles. Patients' demographic characteristics, localization and size of the tumor, local recurrence and / or metastasis location and date, in patients who

had received adjuvant chemotherapy complete blood count values before and after treatment were recorded.

Statistical analyses

Descriptive statistics of the data are given as number, % frequency and mean $\pm$ Standard Deviation (SD) or median value. Kolmogorov-Smirnov test was used in the normality test of the variables. The differences in whole blood count parameters before and after chemotherapy and changes in tumor markers were examined by repeated covariance analysis. In this analysis, whether or not metastasis developed, whether or not blood transfusion was performed and the duration of chemotherapy were taken as the common variables. Data analyzed using SPSS software for windows (IBM SPSS 11.5, IBM Corp, NY). The significance level was set at $p<0.005$.

RESULTS

In a total of 140 patients (73 male and 67 female) with colorectal cancer were investigated. The ages of the patients ranged from 29 to 89 years, and the mean age of the patients was 62.13 ± 1.11 years. Among patients 47.9% were smoking. Localizations of the tumors are summarized in Table 1.

Table 1. Localizations of the tumors

Localization	Number	%
Rectum	64	45.7
Cecum and ascending colon	30	21.4
Sigmoid colon	21	16.4
Descending colon	19	13.6
Transverse colon	6	4.3

When our cases were examined according to local recurrence and metastasis during diagnosis or follow-up; it was determined that local recurrence developed in 15 (10.7%) of 140 cases, metastasis was detected at the time of diagnosis in 39 (27.9%), and metastasis developed during clinical follow-up in 11 cases (7.8%).

When the latest cases of our cases were examined; of the 140 cases, 89 (63.6%) were in remission, 20 (14.3%) were in relapse stage and 31 (22.1%) died due to various reasons. When our cases were evaluated in terms of overall follow-up, overall survival and disease-free survival; mean follow-up duration was 23.46 ± 2.16 months, mean overall survival was 103.83 ± 14.53 months and median overall survival was 66.00 ± 7.21 months, mean disease-free survival was 27.2 ± 4.1 months and median disease-free survival time was 13.0 ± 1.5 months.

Serum hemoglobin (HGB) levels, white blood cell (WBC), platelet (PLT) count, red blood cell distribution width (RDW), and mean erythrocyte volume (MCV) values of 57 patients who received adjuvant chemotherapy before and after treatment were investigated (Table 2).

Table 2. Alterations in hematological parameters after adjuvant chemotherapy

		Before adjuvant chemotherapy	After adjuvant chemotherapy	p
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		7.46 ± 0.53	5.75 ± 0.36	0.001
MCV (fL)		83.98 ± 1.35	81.66 ± 1.38	0.001
RDW (%)		17.38 ± 0.80	19.08 ± 0.81	0.001
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		352.12 ± 23.58	226.75 ± 14.51	0.001
HGB (g/dL)	Metastasis(-)	11.98 ± 0.17	11.37 ± 0.16	0.47
	Metastasis(+)	11.47 ± 0.44	10.96 ± 0.42	0.12
	Transfusion(-)	12.36 ± 0.29	11.41 ± 0.27	0.002
	Transfusion(+)	11.08 ± 2.86	10.92 ± 0.27	0.68

When the changes in hemoglobin (HGB) levels after adjuvant chemotherapy were examined; it was determined that HGB levels were decreased in patients with and without blood transfusion and this decrease was significant in the group without blood transfusion ($p = 0.002$). In other words, the decrease in hemoglobin levels due to chemotherapy in blood transfusions is partially preserved. The decrease in HGB in the metastatic and non-metastatic groups was similar and there was no significant effect of metastasis on blood HGB levels ($p = 0.776$). There was no significant effect of chemotherapy duration on HGB levels ($p = 0.476$).

There was a significant decrease in WBC levels after adjuvant chemotherapy ($p = 0.002$) and this decrease was not affected by metastasis ($p = 0.576$); In other words, WBC values were significantly decreased in all patients with or without metastasis, after adjuvant chemotherapy. While the effect of blood transfusion on WBC levels was not significant ($p = 0.589$), the effect of the duration of chemotherapy on WBC levels was also not significant ($p = 0.796$).

Mean erythrocyte corpuscular volume levels decreased significantly after adjuvant chemotherapy ($p = 0.001$), this decrease remained the same in patients with and without metastasis ($p = 0.230$), and in patients with and without blood transfusion ($p = 0.563$). There was no significant relationship between the duration of chemotherapy and MCV levels ($p = 0.200$).

It was found that erythrocyte distribution width (RDW) levels increased significantly after adjuvant chemotherapy ($p = 0.001$), this increase remained the same in patients with and without metastasis ($p = 0.935$), and this increase was similar in patients with and without blood transfusion ($p = 0.222$). There was no significant relationship between chemotherapy duration and RDW levels ($p = 0.522$).

When the changes in PLT levels were evaluated in patients receiving adjuvant chemotherapy; there was a significant decrease in PLT levels calculated after chemotherapy without considering the modifying factors ($p = 0.001$). This decrease was similar in the group with and without metastasis ($p = 0.082$) and in the group with and without blood transfusion

($p = 0.067$). In this case, we can say that metastasis and blood transfusion have no significant effect on PLT levels. In addition, there was no significant relationship between the duration of chemotherapy and PLT levels ($p = 0.626$).

DISCUSSION

There was a significant decrease in WBC, Hgb, MCV and PLT levels after adjuvant chemotherapy and this decrease was not affected by metastasis, duration of chemotherapy and blood transfusions. It was observed that MCV levels decreased significantly after adjuvant chemotherapy, and this decrease was found to be the same in patients with and without metastasis, and in those with and without blood transfusion. RDW levels were found to be significantly increased after adjuvant chemotherapy, this increase was found to be the same in patients with and without metastasis, and in those with and without blood transfusion. There was no significant relationship between chemotherapy duration and RDW levels. These data were also in agreement with the bone marrow suppressing properties of adjuvant chemotherapy. In addition elevated RDW values after chemotherapy may be showing the inflammatory response of the body.

Adjuvant chemotherapy has been shown to be beneficial on recurrence and survival in patients with colorectal cancer (4,5). The mostly prescribed chemotherapy regimen was FUFA in this group of patients. FUFA is known to be well-tolerated with mild toxicities (6). Myelosuppression and gastrointestinal side effects are the main side effects associated with FUFA treatment (7). Unfortunately, chemotherapy induced anemia and or thrombocytopenia is a common problem in oncology clinics (8). Severe neutropenia or anemia is not common associated with FUFA and we also did not determine severe clinical alterations in hemoglobin and WBC count levels in patients treated with FUFA (9). However, we determined a significant decrease in WBC levels after adjuvant chemotherapy which was not affected by the presence of metastasis, blood transfusions or the duration of chemotherapy.

Chemotherapy-induced thrombocytopenia is one of the most important causes of

thrombocytopenia in patients with cancer. Persistent and severe thrombocytopenia may cause life-threatening complications. Ten et al (10) reported that the overall thrombocytopenia frequency was 21.8% in 614 patients receiving different chemotherapy regimens and the highest frequencies of thrombocytopenia were defined in patients receiving carboplatin therapy. Hitron et al (11) investigated the results of 254 patients receiving 278 chemotherapy regimens and reported that, the incidence of clinically significant chemotherapy induced thrombocytopenia was present in 10.1% of patients. Inanc et al (12) reported a decrease in platelet count and mean platelet volume, but an increase in MCV levels in patients who received oxaliplatin (XELOX) and Bevacizumab combination therapy for colorectal cancer. In our study, we also determined a significant decrease in PLT levels calculated after chemotherapy regardless of the duration of chemotherapy, metastasis or blood transfusion effects.

Recently MCV has been studied in patients treated for colon cancer. Inanc et al reported a significant increase in MCV levels after Capecitabine- based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer which can be considered as a predicting factor for treatment response (13). Scarabelli et al (14) also reported similar results with a significant increase in MCV levels in patients with breast or colon ca who were treated with Capecitabine. However we determined a significant decrease in MCV levels in patients with colon cancer who were treated with FUFA.

Red cell distribution width is known to be associated with systemic inflammation (15). Increase in RDW values have been suggested as a diagnostic and prognostic tool in colon cancer patients (16,17). Very recently, in a meta-analysis of 49 studies, elevated pretreatment RDW level was suggested as a negative predictor for cancer prognosis (18). We determined a significant increase in RDW values after chemotherapy which may be associated with increased inflammatory response.

There are some limitations of this study that should be mentioned. First is the low number of patients and secondly we did not analyze the association of these alterations in

blood parameters with the prognosis of patients.

In conclusion, chemotherapy induced alterations in complete blood count parameters are obvious and should be taken into account by the clinicians. The association of these alterations in blood parameters with the prognosis of patients should be investigated in further studies.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5):E359-86.
2. Lopes-Serraio MD, Ussery SM, Hall RG 2nd, Shah SR. Evaluation of chemotherapy-induced severe myelosuppression incidence in obese patients with capped dosing. *J Oncol Pract*. 2011 Jan;7(1):13-7.
3. Ades S. Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. *Oncology (Williston Park)*. 2009 Feb;23(2):162-7.
4. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S J et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-1743.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
6. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, Apolone G, Cifani S, Tinazzi A. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2135-44.
7. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1383-93.
8. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, Bulutlar G, Camlica H, Aydinler A, Topuz E. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol*. 2002 Aug;25(4):371-9.
9. Glimelius B, Ristamaki R, Kyaer M et al: Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil and folinic acid Nordic schedule as I line therapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 13: 1868- 1873, 2002 .
10. Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, Bennett D, Voest EE, Huisman A, van Solinge WW, Egberts TC. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf*. 2011 Dec 1;34(12):1151-60.
11. Hitron A, Steinke D, Sutphin S, Lawson A, Talbert J, Adams V. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 Dec;17(4):312-9.
12. Inanc M, Duran AO, Karaca H, Berk V, Bozkurt O, Ozaslan E, Ozkan M. Haematologic parameters in metastatic colorectal cancer patients treated with capecitabine combination therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):253-6.
13. Inanc M, Duran AO, Karaca H, Berk V, Bozkurt O, Ozaslan E, Ozkan M. Haematologic parameters in metastatic colorectal cancer patients treated with capecitabine combination therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):253-6.
14. Scarabelli L, Giovanardi F, Gervasi E, Prati G, Pezzuolo D, Scaltriti L. Increased mean corpuscular volume of red blood cells in patients treated with capecitabine for advanced breast and colon cancer. *Chemotherapy*. 2013;59(5):369-72.
15. Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 21;23(27):4879-4891.
16. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):753-6.
17. Yang D, Quan W, Wu J, Ji X, Dai Y, Xiao W, Chew H, Sun Z, Li D. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Apr;479:98-102.
18. Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. *J Cancer*. 2019 Jul 10;10(18):4305-4317.

How Does Posterior Rhabdosfinter Reconstruction Affect the Results of Robotic Radical Prostatectomy?

Posterior Rhabdosfinkter Rekonstrüksiyonu Uygulanması Robotik Radikal Prostatektomi Sonuçlarını Nasıl Etkiler?

Murat Keske¹, Erem Asil², Bahri Gök³, Nurullah Hamidi⁴, Abdullah Erdem Canda⁵, Ali Fuat Atmaca³

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kayseri

²Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

⁵Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23/03/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 28/03/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.15013

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Üretrovezikal anastomoz öncesi posterior rhabdosfinkter rekonstrüksiyonu uygulanmasının özellikle kontinans üzerine etkisi konusunda çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada yüksek volümlü robotik cerrahi yapan cerrahlara ait veriler değerlendirilerek posterior rhabdosfinkter rekonstrüksiyonu uygulanmasının robotik radikal prostatektomi (RARP) sonuçları üzerine etkisini araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: RARP prosedürleri üç cerrah tarafından gerçekleştirildi (AFA, AEC, EA). Cerrahların gerçekleştirdiği ilk 50 operasyon öğrenme eğrisi nedenli çalışma dışı bırakıldı. Hastalar grup 1 (posterior rhabdosfinkter rekonstrüksiyonu uygulanan) (n=133) ve grup 2 (posterior rhabdosfinkter rekonstrüksiyonu uygulanmayan) (n=439) olarak 2 gruba ayrıldı. Ortalama hasta yaşı sırasıyla grup 1'de 63.6±6.5 grup 2 de 63.1±6.9 (p=0.505) ve serum PSA düzeyi grup 1'de 10.9±8.7 grup 2'de 10.1±8.7 (p=0.454) olarak tespit edildi.

Grup 1 ve 2 de sırasıyla 97 (%72.9) ve 311 (70.8%), hastada bilateral nörovasküler demet (NVB) koruma, 20 (%15.0) ve 72 (%16.4) hastada unilateral NVB koruma ile operasyon uygulandı. Sırasıyla grup 1 ve grup 2 de 16 (%12.0) ve 56 (%12.7) hastada NVB korunamadı.

BULGULAR: Ortalama prostat ağırlığı 65.7±31.7 gr ve 62.2±30.7 gr olarak bulundu(p=0.259). Ortalama konsol süresi, intraoperatif kan kaybı, hastanede yatış süresi ve üretral kateter çekim süresi grup1 ve grup 2 için sırasıyla 143.8±37.4 vs 143.1±37.6 dakika (p=0.886); 93.4±68.3 vs 101.2±72.1 cc (p=0.277); 3.8±1.7 vs 4.2±2.1 gün (p=0.027) ve 8.6±2.9 vs 8.9±3.7 gün (p=0.447), olarak saptandı.

En az 1 yıllık takip süresi olan hastalardan, erken kontinans (sonda çekilmesini takiben kontinan) oranları grup 1(n=103) ve grup 2(n=322) de sırasıyla %68.9 ve %55.9 olarak bulundu(p=0.019). Postoperatif 1. ay total kontinan hasta sayısı grup 1 ve grup 2 de sırasıyla %78.6 and % 72.6 olarak bulundu (p=0.230). Postoperatif 3. ay total kontinan hasta sayısı grup 1 ve grup 2 de sırasıyla %90.2 and %87.5 olarak bulundu (p=0.414). Postoperatif 6. ay total kontinan hasta sayısı grup 1 ve grup 2 de sırasıyla %95.1 and %94.4 olarak bulundu(p=0.612).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Posterior rhabdosfinkter rekonstrüksiyonu uygulanan hastalarda RARP postoperatif erken kontinans kazanılmasında avantaja sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Robotik prostatektomi, prostat kanseri, posterior rekonstrüksiyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are studies investigating the effect of posterior rhabdosfinkter reconstruction on urinary continence before uretrovesical anastomosis. In this study, we investigated the effect of posterior rhabdosfinkter reconstruction on the results of robotic radical prostatectomy in a high-volume robotic surgery center.

METHODS: Procedures were included by 3 surgeons surgeon (AFA,AEC,EA) after having an experience of >50 cases.Group-1: posterior rhabdosfinkter reconstruction suture was performed, n=133.Group-2: posterior rhabdosfinkter reconstruction suture was not performed, n=439. Mean patient age and preoperative serum PSA were 63.6±6.5 vs 63.1±6.9 years (p=0.505); 10.9±8.7 vs 10.1±8.7 ng/ml in Groups 1 and 2, respectively (p=0.454).Bilateral neurovascular bundle (NVB) sparing, unilateral NVB-sparing and non-NVB sparing were

performed in 97 (72.9%), 20 (15%) and 16 (12%) Group-1 and 311 (70.8%), 72 (16.4%) and 56 (12.7%) in Group-2 patients, respectively.

RESULTS: Mean prostate weights were 65.7 ± 31.7 gr and 62.2 ± 30.7 gr in Groups 1 and 2, respectively ($p=0.259$). Mean console time, intraoperative blood loss, duration of hospital stay and urethral catheter removal time in Groups 1 and 2 were 143.8 ± 37.4 vs 143.1 ± 37.6 min ($p=0.886$); 93.4 ± 68.3 vs 101.2 ± 72.1 cc ($p=0.277$); 3.8 ± 1.7 vs 4.2 ± 2.1 days ($p=0.027$) and 8.6 ± 2.9 vs 8.9 ± 3.7 days ($p=0.447$), respectively. Full continence was defined as no pad usage (0 pad/day). Of the available 103 and 322 patients, following removal of the catheter, immediate continence rate was 68.9% and 55.9% in Groups 1 and 2, respectively ($p=0.019$). On postop 1st-month, 78.6% and 72.6% of the patients in Groups 1 and 2, respectively were fully continent ($p=0.230$). On postop 3rd-month, 90.2% and 87.5% of the patients in Groups 1 and 2, respectively were fully continent ($p=0.412$). On postop 6th-month, 95.1% and 94.4% of the patients in Groups 1 and 2, respectively were fully continent ($p=0.612$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We conclude that, due to our experience RARP procedure with posterior rhabdosphincter reconstruction has an advantage in terms of gaining postoperative early urinary continence.

Keywords: Robotic prostatectomy, prostate cancer, posterior reconstruction

GİRİŞ

Prostat kanseri erkek popülasyonunda anlamlı morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardandır (1). Radikal prostatektomi lokalize prostat kanserli hastalarda 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi mevcut ise temel tedavi yöntemlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Stres üriner inkontinans radikal prostatektomi sonrası sık görülen bir komplikasyondur. 1 yıllık takiplerde açık, laparoskopik ve robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) serilerinde birbirine benzer kontinans oranları elde edilmiştir (3-5). Robotik ve laproskopik radikal prostatektomi sonrası erken dönemde kontinansın sağlanması amacıyla çeşitli teknikler tarif edilmiştir. Bunlar arasında mesane boynu koruyucu teknikler, puboprostatik ligaman koruyucu teknik, anterior puboprostatik doku rekonstrüksiyonu ve posterior rhabdosphinkter rekonstrüksiyonu sayılabilir (6-10).

Posterior rhabdosphinkter rekonstrüksiyonunun özellikle erken dönem(sonda çekilir çekilmez ve 1. ay) kontinans üzerine olumlu etkiler oluşturduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi erken ve geç dönem kontinans üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (10-11).

Bu çalışmada radikal prostatektomi sırasında posterior rhabdosphinkter rekonstrüksiyonu yapılmasının operasyon sonuçları üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYA ve METOD

Şubat 2009 ile Eylül 2018 arasında 3 cerrah tarafından gerçekleştirilen toplam 722 RYRP ameliyatının verileri retrospektif olarak incelendi. Öğrenme eğrisini tamamlayana kadar olan, cerrahların ilk 50 vakaları çalışma dışı bırakıldı. RYRP prosedürleri da Vinci (S,Si,Xi®) robotik cerrahi sistemi kullanılarak uygulandı. Standart olarak RYRP vakaları daha önce tanımladığımız transperitoneal teknikle uygulandı (12). D'Amico sınıflamasına göre orta ve yüksek risk grubundaki hastalara RYRP sırasında pelvik genişletilmiş lenfadenektomi uygulandı. Tüm hastalara postoperatif 7. gün sistografi çekildi. Üriner ekstravazasyon saptanmaması halinde transüretral kateter çekildi. Ekstravazasyon saptanması halinde 1'er hafta ara ile sistogram çekilerek kaçak saptanmayan hafta transüretral kateter çekildi. RYRP sonrası hastalar; birinci ayda ve sonrasında ilk iki yıl 3 ayda bir takiplere çağrıldı.

Hastaların demografik (yaş, vücut kitle indeksi, serum total PSA düzeyi, prostat volümü), patolojik (Gleason skorları, patolojik tümör evresi, cerrahi sınır pozitifliği), intraoperatif (cerrahi süresince kan kaybı, konsol süresi, nörovasküler demet korunma, mesane boynu koruma ve intraoperatif komplikasyon) ve postoperatif (hastanede yatış ve kateter kalış süresi, postoperatif komplikasyon) verileri kaydedildi. Ayrıca takip süresi boyunca hastaların adjuvan tedavi alıp almadıkları, fonksiyonel (erektil fonksiyon ve üriner inkontinans) ve biyokimyasal nüks gelişimi gibi verileri de retrospektif olarak incelendi.

Preoperatif ve postoperatif erektil fonksiyon durumu uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF-5) ile değerlendirildi (13). IIEF skoruna göre hastalar ağır (1-7), orta (8-11), orta-hafif (12-16) ve hafif (17-21) erektil disfonksiyon ve normal (>21) olarak 5 gruba ayrıldı. Preoperatif olarak impotansı olan ve operasyon sırasında nörovasküler demet korunmayan hastalar erektil fonksiyon değerlendirmesinden çıkarıldı.

Perioperatif komplikasyonlar modifiye Clavien-Dindo sınıflamasına (MCDS) göre değerlendirildi (14). İntraoperatif ve postoperatif 0-30 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken dönem, 31-90 gün içinde gelişen komplikasyonlar geç dönem olarak sınıflanmıştır. MCDS'ye göre 1 ve 2. derece komplikasyonlar minör olarak sınıflandırılırken; 3, 4 ve 5. derece komplikasyonlar majör olarak sınıflandırılmıştır.

RYRP sonrası ardışık 2 PSA düzeyinin 0.2 ng/mL'nin üzerinde olması biyokimyasal nüks olarak kabul edildi.

Fonksiyonel sonuçlardan kontinans erken (sonda çekilir çekilmez), birinci, üçüncü ve altıncı aydaki takiplerinde değerlendirildi. Hiç ped kullanmayan hastalar tam kontinan olarak kabul edildi.

Erektil fonksiyon durumu postoperatif altıncı ve on ikinci ayda değerlendirildi. Hastaların fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanıp kullanmamasına bakılmaksızın vajinal penetrasyonu sağlayabilecek düzeyde ereksiyon sağlanabilmesi olarak tanımlandı. Erektil fonksiyon değerlendirilirken en az 1 yıl takibi bulunan ve preoperatif erektil disfonksiyonu olmayan hastalar ele alındı.

Tüm hastalar radikal prostatektomi sırasında posterior rhabdosfiker reknstrüksiyonu (PRR) uygulanıp uygulanmamasına göre 2 gruba ayrıldı. PRR uygulanan hastalar grup 1 (n=133), PRR uygulanmayan hastalar grup 2 (n=439) olarak ele alındı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 16 (IBM, Illionis, USA) programı kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik, gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklem T testi veya Mann Whitney U testi, kalitatif veriler için ise Pearson χ^2 , Yates χ^2 veya Fisher's χ^2 testleri

kullanıldı. $P < 0.05$ için sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Preoperatif hasta karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş, Vücut kitle indeksi (VKİ), prostat volümü gibi postoperatif kontinansı etkileyebilecek veriler her iki grupta benzer olarak saptandı.

Peroperatif ve postoperatif hasta karakteristikleri tablo 2'de belirtilmiştir. Postoperatif hastanede kalış süresi grup 2 de anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Sonda süresi, peroperatif kan kaybı grup 2 de daha yüksek olmakla birlikte gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir. Cerrahi süresi grup 1 de daha uzun olmakla birlikte gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 1. Preoperatif hasta karakteristikleri (PSA:Prostat spesifik antijen, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ED: Eretil Disfonksiyon).

	Tüm hastalar (n=572)	Grup 1 (n=133)	Grup 2 (n=439)	P
Hasta yaşı ortalama (yıl)	63.2±6.8	63.6 ± 6.5	63.1±6.9	0.505
Serum PSA (ng/mL)	10.3±8.6	10.9±8.7	10.1±8.7	0.454
Prostat volümü (cc)	63.0±30.9	65.7±31.7	62.2±30.7	0.259
VKİ(kg/m ²)	27.03±3.2	26.5±3.8	27.1±2.9	0.125
Biyopsi Gleason skoru: n (%)				
3 +3		87 (%65.4)	256(%58.3)	
3 +4		19	88(%20.0)	
4 +3		(%14.2)	36(%8.2)	
≥8		10 (%7.5)	59(%13.4)	
		17 (%12.7)		

Postoperatif pT0, pT2, pT3a, T3b ve pT4 hastalığı içeren patolojik evreler grup 1 de sırasıyla in 2 (%), 86 (%), 33 (%), 11 (%) ve 1 (%) , grup 2 de ise 5 (%), 277 (%), 106 (%), 49 (%) ve 2 (%) hasta olarak saptandı. Pozitif cerrahi sınır oranı grup 1 de %23.3 grup 2 de %27.1 olarak saptandı. Toplam 229 (%40) hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Ortalama çıkarılan lenf nodu

miktarı grup 1 ve grup 2 de sırasıyla 13.6 ± 7.5 ve 12.3 ± 8.1 olarak bulundu ($p=0.320$).

Grup 1 ve grup 2 için ortalama takip süresi 24.5 ± 17.5 ve 21.3 ± 12.8 ay olarak bulundu. Grup 1 de en az 1 yıl takiplerine devam eden ($n=103$) hastaların 16'sında, grup 2'de en az 1 yıl takiplerine devam eden ($n=322$) hastaların 60'ında biyokimyasal rekürrens tespit edildi ($p=0.476$). Grup 1 de adjuvan olarak bu hastaların 6'sı pelvik radyoterapi, 4'ü MAB, 6'sı her iki tedaviyi birden gördü grup 2 deki hastaların 23'ü MAB, 21'i pelvik radyoterapi 12'si her iki tedaviyi birden gördü.

Tablo 3'de hastaların fonksiyonel sonuçları gösterilmiştir. Grup 1 ve 2'de postoperatif kontinans değerlendirilmesi erken dönemde (sonda çekilmesini takiben) (%68.9 ve %55.9, $p=0.041$), 1. ayda (%78.6 ve %72.6, $p=0.230$) 3. ayda (%90.2 ve %87.5, $p=0.414$) ve 6. ayda (%95.1 ve %94.4, $p=0.612$) yapılmış ve erken kontinans oranları PRR uygulanan grup 1 de anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır.

Komplikasyonlara bakıldığında, modifiye claviens sınıflama sistemine göre perioperatif süre içinde (0-30 gün) grup 1 de 5 minör (üriner sistem enfeksiyonu ($n=1$), prerenal aby ($n=1$), parolitik ileus ($n=1$), üriner ekstrevasiyon ($n=1$), derin ven trombozu ($n=1$)) ve 1 major (mesane perforasyonu) grup 2 de 14 minor (üriner sistem enfeksiyonu ($n=4$), atrial fibrilasyon ($n=1$), skrotal ödem ($n=1$), kan transfüzyonu ($n=2$), derin ven trombozu ($n=1$), anastomoz kaçağı ($n=2$), postop yoğun bakım ünitesinde takip ($n=3$)) and 4 major (yara evisserasyonu ($n=1$), mesane perforasyonu ($n=1$), ileal yaralanma ($n=1$), lenfosel ($n=1$)) komplikasyon meydana geldi. Postoperatif 31-90 gün içerisinde komplikasyon izlenmemiştir.

Postoperatif 6. (%48.4 ve %46.7, $p=0.273$) ve 12. (%57.8 ve %53.2, $p=0.133$) aylarda grup 1 ve grup 2'de erektil fonksiyon oranları benzer olarak saptanmıştır.

Tablo 2. Peroperatif ve postoperatif hasta özellikleri. (NVD:Nörovasküler demet ADT:Androjen Deprivasyon Tedavisi)

	Grup 1	Grup 2	P
Cerrahi (konsol) süresi (dakika)	143.8 ± 37.4	143.1 ± 37.6	0.886
Kan kaybı (cc)	93.4 ± 68.3	101.2 ± 72.1	0.277
NVD-koruyucu teknik: n (%)			
Uygulanmadı	16 (%12.0)	56 (%12.7)	
Tek taraflı	20 (%15.0)	72 (%16.4)	
Çift taraflı	97 (%72.9)	311 (%70.8)	
Mesane boynu koruyucu teknik	111 (%83.4)	389 (%88.6)	0.117
Hastanede yatış süresi, gün	3.8 ± 1.7	4.2 ± 2.1	0.027
Sonda çekilme süresi, gün	8.6 ± 2.9	8.9 ± 3.7	0.447
Perioperatif komplikasyon (0-30 gün) (Claviens-Dindo sınıflaması), n (%)			
Grade 1	2 (%1.5)	2 (%0.4)	
Grade 2	3 (%2.2)	12 (%2.7)	
Grade 3a	0 (%0)	1 (%0.2)	
Grade 3b	1 (%0.7)	3 (%0.6)	
Grade 4	0 (%0)	0 (%0)	
Grade 5	0 (%0)	0 (%0)	
Postoperatif komplikasyonlar (30-90 gün), n (%)			
Patolojik Gleason skorları, n (%)			
3 + 3	56 (%42.1)	170 (%38.7)	
3 + 4	37 (%27.8)	146 (%33.2)	
4 + 3	14 (%10.5)	56 (%12.7)	
4 + 4	15 (%11.2)	21 (%4.7)	
3 + 5	1 (%0.7)	9 (%2.0)	
$\geq 4 + 5$	8 (%6.0)	32 (%7.2)	
Pozitif cerrahi sınır, n (%)	31 (%23.3)	119 (%27.1)	
Toplam	8 (%25.8)	46 (%38.6)	
pT2	22 (%70.9)	72 (%60.5)	
pT3	1 (%3.2)	1 (%0.8)	
pT4			
Patolojik T evresi, n (%)			
pT0	2 (%1.5)	5 (%1.1)	
pT1	86 (%64.6)	277 (%63.0)	
pT2	33 (%2.2)	106 (%24.1)	
pT3a	11 (%8.2)	49 (%11.1)	
pT3b	1 (%0.7)	2 (%0.4)	
pT4			
Patolojik N evresi, n (%)			
pNx	0 (%0)	0 (%0)	
pN0	128 (%96.2)	426 (%97)	
pN1	5 (%3.7)	13 (%2.9)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı, n	13.6 ± 7.5	12.3 ± 8.1	0.320
Biyokimyasal rekürrens n (%)	16 (%15.5)	60 (%18.6)	0.476
Adjuvan ADT n(takibi olan) (%)	6 (%37.5)	23 (%38.3)	
Adjuvan radyoterapi n(takibi olan) (%)	4 (%25)	21 (%35)	
Adjuvan ADT+Radyoterapi n(takibi olan)(%)	6 (%37.5)	12 (%20)	

Tablo 3. Hastaların postoperatif fonksiyonel sonuçları

	Grup 1	Grup 2	P
Kontinans, n(%), Takibi olan	103(%100)	322(%100)	
Erken kontinans (sonda çekilmesini takiben), n(%)	71(%68.9)	180 (%55.9)	0.041
1.ay, n(%)	81(%78.6)	234(%72.6)	0.230
3. ay, n(%)	93(%90.2)	282(%87.5)	0.412
6. ay, n(%)	98(%95.1)	304(%94.4)	0.612
Potens (IIEF≥17), n(%) Preoperatif potent hastalar	64(%62.1)	186(%57.7)	
6 ay, n(%)	31(%48.4)	87(%46.7)	0.273
12 ay, n(%)	37(%57.8)	99(%53.2)	0.133

TARTIŞMA

PRR ilk olarak 2001 yılında Rocco tarafından tarif edilmiş ve bu günden sonra da birçok çalışmada tarif edilen tekniğin versiyonları ile değişik sonuçlar elde edilmiştir (15). Günümüzde robotik üroloji ile ilgilenen cerrahların %50 sinden fazlası bu tekniği RYRP sırasında kullanmaktadır (16).

Hasta yaşı, prostat volümü ve VKİ gibi parametrelerin radikal prostatektomi sonrası kontinans üzerine bağımsız olarak etkili olduğu bilinmektedir (17-19). Çalışmamızda her iki grup hasta arasında yaş, prostat volümü ve VKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Radikal prostatektomi sonrası PRR yapılmasının postopertif kontinans üzerine etkisi tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda PRR'nun erken kontinans üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmekle birlikte (8-9) anlamlı etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (11).

Patel ve arkadaşları RYRP sırasında anterior rekonstrüksiyon tekniğini tariflemiş olup anterior suspansiyon sütürü atılan 237 hasta ile atılmayan 94 hastayı karşılaştırmışlardır. Kontinans oranları süspansiyon sütürü atılan grupta 1, 3, 6 ve 12. ayda daha iyi olmakla beraber sadece 3. ayda iki grup arasında anlamlı fark saptamışlardır (20). Atug ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da hem anterior hem de posterior rekonstrüksiyon uyguladıkları 125 hasta ile rekonstrüksiyon uygulanmayan 120 hastayı karşılaştırmışlar postoperatif 1. hafta ve 1. ayda rekonstrüksiyon uygulanan grupta kontinansın anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir. Sonraki aylarda iki grup arasında

anlamlı fark saptanmamıştır (21). Yine Kaliakos ve ark. yaptıkları prospektif randomize çalışmada 23 hastayı total rekonstrüksiyon grubuna 24 hastayı da standart anastomoz grubuna randomize etmişlerdir. Sonda çekimi sonrası ve 7 hafta sonra total rekonstrüksiyon uygulanan grupta %39 ve %65 lik kontinans oranları elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise %12.5 ve %33 lük kontinans oranları elde edilmiştir (22). Çalışmamızda posterior rabdosfinkter rekonstrüksiyonunun radikal prostatektomi sonrası erken dönem kontinansa olumlu etkisi görülmüştür.

Mesane boynu koruyucu yaklaşımın da kontinans üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. Mesane boynu koruyucu yaklaşım ile birlikte posterior rekonstrüksiyon uygulanan hastaların araştırıldığı çalışmada Bartoletti ve ark. hem mesane boynu korunan hem de posterior rekonstrüksiyon uygulanan hastaların erken ve geç dönem kontinans oranlarının daha iyi olduğunu saptamışlardır (23). Çalışmamızda mesane boynu koruyucu yaklaşım uygulanan hastalar her iki grupta benzer olarak bulunmaktadır.

PRR sırasında kullanılan sütür çeşidi de erken ve geç dönem kontinans üzerine etkili olabilir. Çakıcı ve ark yaptığı çalışmada posterior rekonstrüksiyon sırasında hafızalı çift iğneli 3-0 PGA-PCL sütür kullanılan 50 hasta ve 3-0 poliglikapron sütür kullanılan 50 hastayı karşılaştırmışlar ve çift iğneli hafızalı sütür kullanılan hastalarda erken dönem kontinans ve anastomoz süresinin daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır (24).

Postoperatif komplikasyonlara bakıldığında PRR yapılmasının özellikle bu yöntemin kullanılması ile ilgili olabilecek anastomoz darlığı veya akut üriner retansiyon gibi komplikasyon oranlarını artırmadığı görülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ilk olarak retrospektif tasarımı sayılabilir. Ayrıca operasyonlar farklı cerrahlar tarafından uygulandığından 3 değişik cerrahın teknik farklılıkları operatif sonuçlara özellikle de kontinans üzerine etkili olmuş olabilir. Ayrıca kontinans üzerine etkili olabilecek olan, kullanılan sütür çeşidi değerlendirilmemiştir.

SONUÇ

Erken dönem kontinans üzerine PRR'nun olumlu etkisi birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir ancak PRR'nun faydasını göstermek için kontinansa etki edebilecek diğer faktörler elimine edilerek yapılacak çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–1092.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71: 618–629.
3. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, et al. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42:104–111.
4. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol* 2004;14:75–82.
5. Krambeck AW, DiMarco DS, Rangel LJ. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: A matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009;103:448–453.
6. Deliveliotis C, Protogerou V, Alargof E, Varkarakis J. Radical prostatectomy: Bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing—effects on continence and positive margins. *Urology* 2002;60:855–858.
7. Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Rabenalt R, et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy—effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. *Eur Urol* 2006;49: 103–112.
8. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, et al. Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: A novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology* 2007;69:726–731.
9. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;175:2201–2206.
10. Rocco B, Gregori A, Stener S, et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recover of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51:996–1003.
11. Menon M, Muhlethaler F, Campos M, Peabody JO. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: Results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol* 2008;180:1018–1023.
12. Canda AE, Atmaca AF, Akbulut Z, et al. Results of robotic radical prostatectomy in the hands of surgeons without previous laparoscopic radical prostatectomy experience. *Turk J Med Sci*. 2012;42(Suppl 1):1338–46.
13. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11: 319–326.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–213.
15. Rocco F, Gadda F, Acquati P et al. [Personal research: reconstruction of the urethral striated sphincter]. *Arch Ital Urol Androl* 2001; 73: 127 – 37
16. Ficarra V, Wiklund PN, Rochat CH et al. The European Association of Urology Robotic Urology Section (ERUS) survey of robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2013; 4: 596 – 603
17. Kim JJ, Ha YS, Kim JH, et al. Independent predictors of recovery of continence 3 months after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2012;26:1290–5. 17.
18. Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate-volume analysis of data from the CaPSURE data base. *JUrol*. 2007;177:1423–6.
19. Kumar A, Samavedi S, Bates AS, et al. Continence outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in patients with adverse urinary risk factors. *BJU Int*. 2015;116:764–70.
20. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 2009;56:472–478.
21. Fatih Atug, Ali Riza Kural, Ilter Tufek, Sudesh Srivastav, Haluk Akpınar. Anterior and Posterior Reconstruction Technique and Its Impact on Early Return of Continence After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol*. 2012 Apr;26(4):381-6. doi: 10.1089/end.2010.0654. Epub 2012 Jan 25.
22. Koliakos N, Mottrie A, Buffi N, et al. Posterior and anterior fixation of the urethra during robotic prostatectomy improves early continence rates. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:5–10.
23. Riccardo Bartoletti, Andrea Mogorovich, Francesco Francesca, Giorgio Pomara and Cesare Selli. Combined bladder neck preservation and posterior musculo-fascial reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: effects on early and long term urinary continence recovery. *BMC Urol*. 2017 Dec 15;17(1):119. doi: 10.1186/s12894-017-0308-1.
24. Ozer Ural Cakici, MD, FEBU and Abdullah Erdem Canda, MD. Bidirectional Barbed Only vs Poliglecaprone Suture with Rhabdosphincter Reconstruction for Urethrovesical Anastomosis During Robotic Radical Prostatectomy: Does It Make Any Difference? *J Endourol*. 2018 Oct;32(10):944-949. doi: 10.1089/end.2018.0386. Epub 2018 Sep 5.

Magnetic Resonance and Diffusion Weighted Imaging Findings of Head and Neck Paragangliomas

Baş ve Boyun Paragangliomlarının Manyetik Rezonans ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Bulguları

Altan Güneş¹, Burce Ozgen², Elif Bulut², Nilda Süslü³, Anil Barak Dolgun⁴, Gaye Guler Tezel⁵, Kader Oguz²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi:18.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.19971

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Baş ve boyun bölgesinde yerleşimli paragangliomlarının manyetik rezonans, difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulgularını değerlendirmek ve görünür difüzyon katsayısı değerlerini karşılaştırmak.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı. Ocak 2011 ile Ocak 2017 tarihleri arasında ardışık 39 hastanın (erkek/bayan=7/32; ortalama yaş±standar sapma=52,9±13,8 yıl, 19–79 yıl) klinik ve görüntüleme bulguları retrospektif değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntüleri, tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, sinyal intensitesi ve homojenitesi, tuz-biber görünümünün varlığı, kontrastlanma derecesi, görünür difüzyon katsayısı değerleri bakımından değerlendirildi. Paragangliomlar, baş (glomus jugulare [13 hasta], timpanikum [2 hasta], jugulotimpanikum [11 hasta]) ve boyun (karotid cisim tümörleri [12 hasta], glomus vagale [1 hasta]) lezyonları olarak gruplandırıldı. Paragangliomların manyetik rezonans-difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulguları gruplar arasında karşılaştırıldı. Görünür difüzyon katsayısı değerleri bakımından gözlemciler arası uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Tuz-biber görünümünün izlendiği paragangliomların boyutları, bu görünümün izlenmediği paragangliomlardan daha büyüktü ($p<0,001$). Baş bölgesinde yerleşimli olan paragangliomların boyutları, boyun bölgesinde yerleşimli olanlara göre daha büyük, T2 sinyalleri daha düşük, difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyalleri ise daha yüksekti ($p\leq 0,033$). Paragangliomların ortalama görünür difüzyon katsayısı değeri ($0,89\pm 0,50\times 10^{-3}$ mm²/s), yerleşim yerlerine göre paragangliomlar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0,127$). Gözlemciler arası uyum iyi-mükemmeldi (sınıf içi korelasyon katsayısı 0,78–0,89).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Paragangliomların lokalizasyonları, boyutları, T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyallerini, tuz-biber görünümü göstermelerini etkilemektedir. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme bulguları yanında görünür difüzyon katsayısı değerleri, paragangliomların diğer baş-boyun lezyonlarından ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Paraganglioma, görünür difüzyon katsayısı değeri, tuz-biber görünümü

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate magnetic resonance (MRI) and diffusion weighted imaging (DWI) characteristics of head and neck paragangliomas and to compare the apparent diffusion coefficient values (ADCV) of the paragangliomas.

METHODS: The study was approved by the local ethics committee. We retrospectively reviewed the medical and imaging records of 39 consecutive patients (male/female=7/32; mean age=52.9±13.8 years, range 19–79 years) with paragangliomas between January 2011 and January 2017. All MRI were evaluated for tumor location, size, signal intensity and homogeneity, the presence of salt and pepper (S&P) appearance, contrast enhancement degree, and the ADCV. The paragangliomas were grouped as neck (carotid body tumor [n=12] and glomus vagale [n=1]) and head (glomus jugulare [n=13], tympanicum [n=2], and jugulotympanicum [n=11]) lesions and MRI features were also compared between these groups. Inter-observer agreements for ADCVs were estimated by using the intraclass correlation coefficient.

RESULTS: The paragangliomas showing S&P appearance had larger diameters than those did not ($p<0.001$). The paragangliomas located in the head had larger diameters and lower T2 signal intensity than those located in

the neck ($p \leq 0.023$). DWI signal intensity of tumors located in the neck were lower than those located in the head ($p = 0.033$). The mean ADCV of all paragangliomas was $0.89 \pm 0.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, with no significant differences identified among the paragangliomas ($p = 0.127$). Inter-observer reliability was found to be substantial to excellent (intraclass correlation coefficient range, 0.78–0.89).

DISCUSSION and CONCLUSION: The localization and sizes of paragangliomas affect the presence of S&P appearance, DWI and T2 signal intensity. The addition of ADCV of paragangliomas to conventional MRI findings may increase the accuracy of imaging in distinguishing other head and neck lesions.

Keywords: Paraganglioma, apparent diffusion coefficient, salt and pepper appearance

INTRODUCTION

Paragangliomas of the head and neck (H&N) are noncapsulated, hypervascular, slowly growing tumors of neural crest origin (1, 2). They may be classified as hereditary and nonhereditary, and the hereditary forms tend to be multicentric and bilateral, with an earlier onset of symptoms (3). Despite their benign histopathological features, paragangliomas behave as locally aggressive neoplasms and may occasionally manifest a malignant course with local nodal or distant metastases (4). Unlike several neck lesions, biopsy is not preferred for the diagnosis of paragangliomas because of their tendency to bleed. The diagnosis of paragangliomas is usually based on clinical and imaging findings. Although digital subtraction angiography was considered as the primary diagnostic modality for paragangliomas previously, nowadays computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have become the preferred modalities for diagnosis (5–7).

The aims of this study were to evaluate conventional MR and diffusion weighted imaging (DWI) characteristics of paragangliomas of the H&N and to compare the apparent diffusion coefficient (ADC) values of the paragangliomas with tumors in the differential diagnosis of paragangliomas.

MATERIALS and METHODS

Patients

The study was approved by the local ethics committee (ethics reference number: 16969557–717). This retrospective study included 39 consecutive patients (male/female = 7/32, ratio 1:4.6, mean age = 52.9 ± 13.8 years, range, 19–79 years) who were referred with the diagnosis or suspicion of paraganglioma from the Department of Otorhinolaryngology, between January 1, 2006, and January 1, 2017. The patients having

clinical&radiological diagnosis of paragangliomas and having nasopharynx/neck MRI studies with DWI were included in the study. The exclusion criteria were as follows: missing clinical data ($n = 2$), irregular follow-up of patients ($n = 3$) and technically inadequate MRIs due to motion artifacts ($n = 3$). Medical records were reviewed to determine patients' clinical history, presentation, and outcome by an otorhinolaryngologist (N.S., with 14 years of experience in otorhinolaryngology).

Magnetic resonance imaging technique

All MR imaging were performed on a 1.5T scanners (Symphony [24 patients], Siemens, Germany; Achieva [7 patients], Philips Healthcare, the Netherlands, or GE [8 patients] Healthcare, WI) with head and neck coil. The imaging technique included spin-echo (SE) T1-weighted imaging (WI) (repetition time (TR)/echo time (TE) = 550–600/12–15 ms) in 3 planes, axial and coronal turbo SE T2WI (TR/TE = 4000–4200/70–80 ms), post-gadolinium (intravenous 0.1 mmol/kg) SE axial and coronal T1WI (TR/TE = 400–620/14–20 ms) or 3D T1 magnetization-prepared rapid gradient-echo (TR/TE = 897/4.55 ms, inversion time = 600 ms), and single-shot echo-planar DWI (applied with 3 b-values with a maximum of 1000 s/mm^2 , TR/TE = 4000–5000/60–70 ms). All studies were performed with 3-mm section thickness and fat suppression on T2W and post-gadolinium images.

Image evaluation

All MRI studies were evaluated with respect to tumor location, size (long- and short-axis diameters measured on the postcontrast T1WI, signal intensity (compared to muscle) and texture, the presence of flow voids (salt and pepper [S&P] appearance, salt refers to high signal foci of hemorrhage and/or slow flow on

T1WI, and pepper refers to the low signal due to high flow), degree of contrast enhancement (none, mild, moderate, and marked), diffusion characteristics (compared to brain parenchyma), and ADC values by 1 neuroradiologist (A.G.). Tumor enhancement similar to muscle was considered as moderate, those less than muscle was considered as poor, and the enhancement approaching the vessels was considered as marked. The paragangliomas were grouped as neck (carotid body tumor and glomus vagale) and head (glomus jugulare, tympanicum, and jugulotympanicum) lesions and MRI features were also compared between these groups.

Freehand region of interest (ROI) measurements were performed on the ADC maps and ROIs were drawn on the darkest area of the tumor with the guidance of T1- and T2WI to identify the most cellular areas. ADC measurement was also obtained from the pons with the same-size ROIs as an internal quality check to assess the validity of our measurements. Three separate measurements with similar ROI size were made from each tumor, and then the mean ADC for tumors and the ADC tumor/pons ratios were calculated. To establish the reproducibility and the reliability of the ADC values, the inter-observer variability was assessed by 2 observers (A.G. and B.M., with 8 and 12 years of experience in H&N imaging, respectively) for 20 patients who were selected at random. The measurements of the ADC values were performed using the software available on workstations provided by the corresponding manufacturer (Leonardo workstations, Siemens; View Forum workstations, Philips Healthcare; Infinity workstations, GE Healthcare).

Statistical analysis

The numerical variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, or median (interquartile range [IQR]), and a comparative analysis of these variables was performed using *t*, Mann-Whitney U, or Kruskal-Wallis tests. The categorical variables were expressed as number and percentage. The χ^2 or Fisher's exact test was used for a comparative analysis of the categorical variables. The inter-observer agreement was estimated using the intraclass correlation coefficient (ICC, range = -1 to +1),

which was interpreted as follows: < 0.40, poor-to-fair agreement; 0.41–0.60, moderate agreement; 0.61–0.80, substantial agreement; and 0.81–1.00, almost perfect agreement. Bland–Altman plots were used to demonstrate the relationship between the results of 2 observers. Statistical analysis was conducted with statistical software (SPSS, version 21.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

There were 13 glomus jugulare, 11 jugulotympanicum, 2 tympanicum, 1 vagale, and 12 carotid body tumors. No significant difference was found between ages of the males (45.1 ± 19 years) and females (54.6 ± 12 years) ($p = 0.100$). The most common symptoms were painless neck mass (10/39, 25.6%), pain (3/39, 7.7%), pulsatile tinnitus (10/39, 25.6%), and vertigo (6/39, 15.3%).

The paragangliomas located in the head had larger long- and short-axis diameters than those located in the neck ($p = 0.003$, $p = 0.001$, respectively). The S&P appearances were seen in 76.9% (30/39) of tumors and those showing the S&P appearance had larger long- and short-axis diameters than those did not ($p < 0.001$) (Figure 1a). No significant difference was found in S&P appearance between the paragangliomas located in the neck and those located in the head ($p = 1$). No significant difference was found in T1 and T2 signal intensity among the paragangliomas ($p = 0.404$, $p = 0.051$, respectively). The tumors located in the head had lower T2 signal intensity than those located in the neck ($p = 0.023$). All paragangliomas had a heterogeneous texture on T2WI and showed marked contrast enhancement (Figure 1b). The signal intensity of tumors located in the neck were lower than those located in the head on DWI ($p = 0.033$) (Figure 1c). Regardless of the localization, the mean ADC value ($0.89 \pm 0.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) of the paragangliomas and ADC lesion:pons ratio (1.54 ± 0.44) show no significant differences among the paragangliomas ($p = 0.127$, $p = 0.572$, respectively), and between the paragangliomas located in the neck and those located in the head ($p = 0.061$, $p = 0.475$, respectively) (Figure 1d). The mean ADC value of pons was $0.58 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, with no significant

difference identified between the scanners ($p = 0.704$) (Figure 1e). Inter-observer reliability was found to be substantial (ADC values of paragangliomas [ICC = 0.78]) to excellent (ADC values of pons [ICC = 0.89], ADC lesion:pons ratios [ICC = 0.81]) ($p < 0.001$) (Figure 2). The details of the imaging findings were presented in Tables 1, 2.

Of the 33 paragangliomas, 15 were treated with radiotherapy and 12 were treated with surgery. Endovascular embolization was used preoperatively in 3 patients (carotid body tumors [$n = 2$], glomus vagale [$n = 1$]) and prior to radiotherapy in 2 patients (glomus jugulare [$n = 1$] and jugulotympanicum [$n = 1$]). Neither radiotherapy nor surgical treatment was performed in 6 patients as they were managed conservatively by monitoring. A histological diagnosis was available for 12 patients (carotid body tumors [$n = 8$], glomus jugulare [$n = 1$] and jugulotympanicum [$n = 3$]). The mean clinical follow-up was 4.4 years (range, 1–10 years).

DISCUSSION

Paragangliomas may arise in various locations of the H&N; however, they are most commonly observed in the carotid bifurcation and the jugular fossa, as found in our study (8). Typically, paragangliomas manifest between the third and sixth decades of life, with a marked female predominance, and the majority of patients have a painless mass or a pulsatile tinnitus at presentation (2, 3, 9). Our results were in agreement with these findings. All our cases were sporadic and no multifocal or metastatic lesions were found (4).

van den Berg R et al. have reported that the combination of imaging features with the typical localization and vessel displacements, enlarged feeding vessels, and intratumoral flow-related signal helps in the diagnosis of paragangliomas (10). The conventional MRI findings for the paragangliomas include low- to-intermediate signal and the S&P appearance on T1WI, hyperintense signal on T2WI, and marked contrast enhancement, as observed in our study (11). The displacement and relative position of the carotid arteries could be used as an efficient tool for differential diagnosis of paragangliomas. Besides paragangliomas, schwannoma of the cervical sympathetic chain

may cause displacement of the internal and common carotid arteries in an anterior and lateral direction (12). Although they could occur at similar locations, the carotid body tumors tend to separate the internal and external carotid arteries by filling the crotch of the bifurcation, whereas glomus vagale displace the carotid arteries anteriorly and the internal jugular vein posteriorly due to the course of the 10th nerve (13–15). In our study, all paragangliomas located in the neck, except one glomus vagale, filled the crotch of the bifurcation. The small size of glomus vagale presumably did not cause mass effect on these vessels in our study.

The imaging appearance reflects the hypervascular nature and the flow characteristics of the paragangliomas, resulting in enlarged feeding vessels, S&P appearance, high relative cerebral blood volume, and early contrast uptake on dynamic CT and MR angiography. These findings besides the S&P appearance can be assessed by different MR angiography techniques (i.e., contrast-enhanced 3D time-of-flight, 4D time-resolved angiography with keyhole) and perfusion MR imaging (6, 7, 16). The S&P appearance, which is a variable finding in the paragangliomas, was not detected in 23% of the tumors in our study. It has been reported that this appearance is especially observed in larger paragangliomas, and it may also be found in schwannoma, other vascular tumors, and metastatic lesions (5, 16). In our study, the average long- (2.6 cm) and short-axis (1.9 cm) diameters of the paragangliomas that showing the S&P appearance was higher than those did not, similar to the previous report by van den Berg R et al (10). This result shows that the S&P appearance is not a reliable finding alone for detecting paragangliomas.

In our study, there was variability in ADC values within H&N paragangliomas. The mean ADC value of the paragangliomas located in the neck was higher than those located in the head, the difference did not reach a significant level. The reason for this finding may be that the paragangliomas located in the neck were larger in size compared to those located in the head. The increased tumor vasculature associated with the increased tumor size may affect the ADC values of paragangliomas due to incoherent motion (17, 18). In the literature, there is a little

information available regarding DWI and ADC values of paragangliomas (19). Ying Yuan et al. reported the mean ADC value of the 10 paragangliomas, which had mainly involved the carotid body tumors, was $1.12 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and this value was lower than our result ($1.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (19).

DWI has gained increasing importance in the differentiation of benign and malignant H&N lesions (20, 21). There have been several studies investigating the ability of ADC values to differentiate between benign and malignant H&N lesions. Wang et al. (21) demonstrated that ADC threshold value of $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ may be helped to distinguish benign from malignant tumors in the H&N region. This threshold value was reported as $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ by Abdel Razek AA et al (22). Regardless of the localization, the mean ADC value of the all paragangliomas ($0.89 \pm 0.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and the paragangliomas located in the head ($0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were lower than the previous studies (21, 22). Our results show that although DWI shows the potential in

characterizing and differentiating head and neck lesions, there are also exceptions and overlaps.

Our study has some limitations as follows: a) its retrospective nature, b) the follow-up period of 3 patients was less than one year and these patients are still in follow-up at the time of reporting the study, c) we did not analyze the MR angiography of all patients because some of the patients were evaluated with CT angiography. Also, the majority of patients did not have any perfusion MR studies.

In conclusion, the localization and sizes of paragangliomas affect the presence of salt and pepper appearance, DW trace and T2 signal intensity. The addition of ADC values of paragangliomas to conventional MRI findings may increase the accuracy of imaging in distinguishing other H&N lesions.

Conflict of interest: None

Table 1: The table showed demographic and imaging findings of the patients with paragangliomas.

	CBT (n=12)	GV (n=1)	GJ (n=13)	GT (n=2)	GJT (n=11)	Total (n=39)
Sex (M/F), n	3/9	0/1	3/10	0/2	1/10	7/32
Long-AD, mm	28	12	20	19.5	22	25.6±11.6*
(median, IQR)	21.5–30		17–29	13–26	17–32	12–69
Short-AD, mm	21.5		17	14.5	18	21.3±11.7*
	16.5–27		14–21.5	11–18	14–26	10–67
S&P appearance, n	10	0	10	0	10	30
T1 SI, n						
low-isointense	12	1	10	2	9	34
hyperintense	–	–	3	–	2	5
T2 SI, n						
mild hyperintense	2	1	8	1	7	19
moderate hyperintense	10	–	5	1	4	20
DW trace SI, n						
similar to BP	4	1	9	2	9	25
higher than BP	8	–	4	–	2	14
ADC lesion ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.20	1.31	0.80	0.15	0.98	0.89±0.50*
(median, IQR)	0.73–1.45		0.15–1.22	0.10–0.19	0.67–1.29	0.86–1.66
ADC lesion:pons ratio	1.58	2.08	1.57	1.70	1.54	1.57
(median, IQR)	1.22–1.84		1.14–1.85	1.40–2.01	1.33–1.62	1.28–1.84

M: male, **F:** female, **CBT:** carotid body tumors, **GV:** glomus vagale, **GJ:** glomus jugulare, **GT:** glomus tympanicum, **GJT:** glomus jugulotympanicum, **AD:** axis diameters, **mm:** millimeter, **S&P:** salt and pepper appearance, **SI:** signal intensity, **DW:** diffusion weighted, **BP:** brain parenchyma, **ADC:** apparent diffusion coefficient, **IQR:** interquartile range, ***:** mean $\pm$ standard deviation, ranges.

Table 2: The table showed the imaging findings and statistical analysis of paragangliomas.

	Paragangliomas located in the head (n=26)	Paragangliomas located in the neck (n=13)	p
Long-AD, mm (median, IQR)	20 (16.7–24)	30 (27.5–39)	0.003
Short-AD, mm	16 (14–18)	27 (19.5–29)	0.001
S&P appearance, n	20	10	1
T1 SI, n			
low-isointense	21	13	0.404
hyperintense	5	–	
T2 SI, n			
mild hyperintense	16	3	0.023
moderate hyperintense	10	10	
DW trace SI, n			
similar to BP	20	5	0.033
higher than BP	6	8	
ADC lesion, ($\times 10^{-3}$ mm²/s) (median, IQR)	0.93 0.19–1.24	1.31 0.81–1.43	0.061
ADC lesion:pons ratio (median, IQR)	1.55 1.26–1.83	1.59 1.29–1.95	0.475

S&P: salt and pepper appearance, **SI:** signal intensity, **AD:** axis diameters, **mm:** millimeter, **IQR:** interquartile range, **DW:** diffusion weighted, **BP:** brain parenchyma, **ADC:** apparent diffusion coefficient.

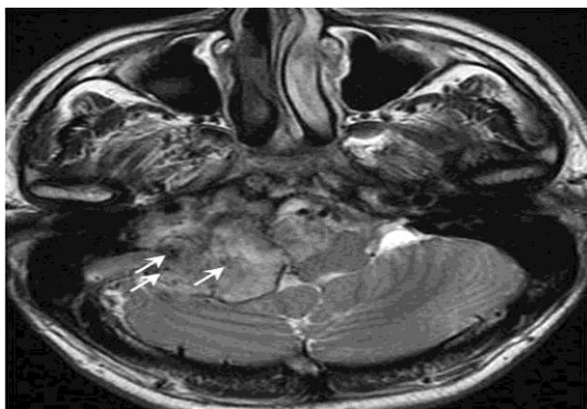


Figure 1a: 63-year-old man with right-sided glomus jugulare. Axial fat-suppressed turbo spin-echo T2-weighted image shows punctuate areas of low signal consistent with flow voids (arrow) within a large soft tissue mass extending to the cerebellopono

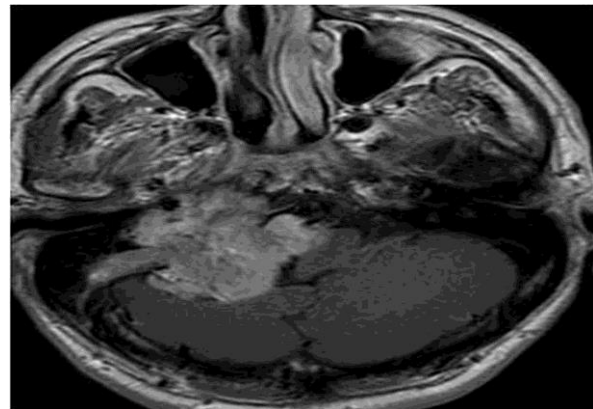


Figure 1b: The post-contrast T1-weighted image shows marked contrast enhancement of glomus jugulare

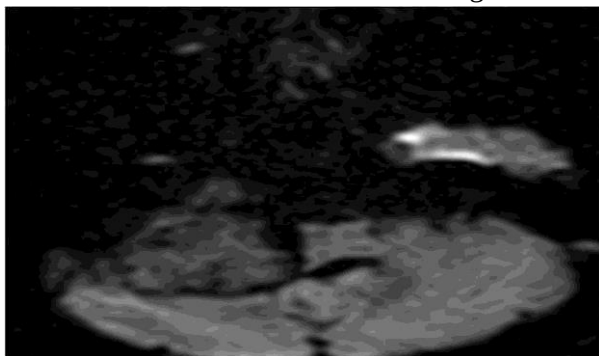


Figure 1c: The glomus jugulare shows similar or lower signal than brain parenchyma on diffusion weighted imaging

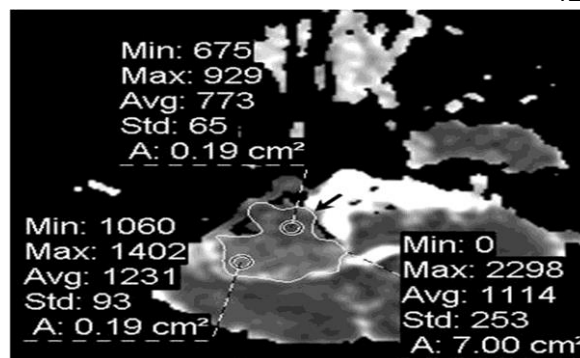


Figure 1d: Apparent diffusion coefficient (ADC) map image demonstrates the freehand region of interest (ROI) measurements. The ROI is placed in the darkest portion of the glomus jugulare on the ADC map (arrow, $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$).

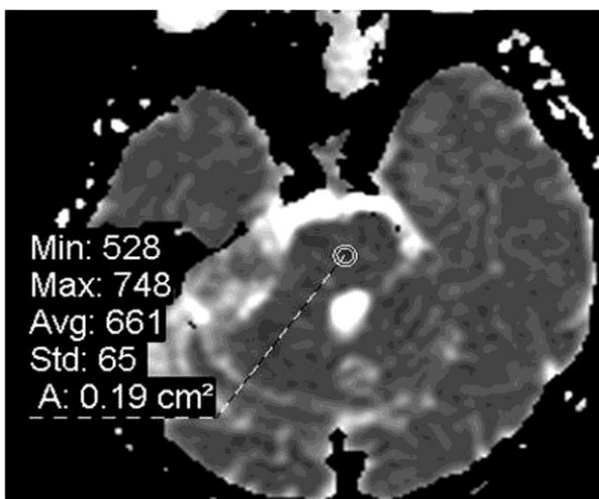


Figure 1e: ADC map image shows the ROI measurement of pons

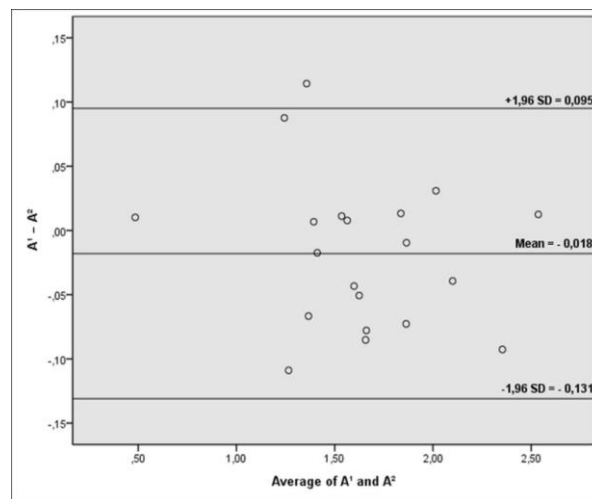


Figure 2: Bland-Altman plot shows interobserver variability for ADC lesion: pons ratios. The 95 confidence limits of agreement are between 0.8722;0.131 and 0.095.

REFERENCES

1. Murphy TE, Huvos AG, Frazell EL. Chemodectomas of the glomus intravagale; vagal body tumors, nonchromaffin paragangliomas of the nodose ganglion of the vagus nerve. *Ann Surg.* 1970;172:246–5.
2. Mafee MF, Raofi B, Kumar A, Muscato C. Glomus faciale, glomus jugulare, glomus tympanicum, glomus vagale, carotid body tumors, and simulating lesions: role of MR imaging. *Radiol Clin N Am.* 2000;38:1059–76.
3. van der Mey AG, Jansen JC, van Baalen JM. Management of carotid body tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:907–24.
4. da Silva AD, O'Donnell S, Gillespie D, Goff J, Shriver C, Rich N. Malignant carotid body tumor: a case report. *J. Vasc Surg.* 2000;32:821–3.
5. van den Berg R. Imaging and management of head and neck paragangliomas. *Eur Radiol.* 2005;15:1310–18.
6. van den Berg R, Schepers A, de Bruine FT, et al. The value of MR angiography techniques in the detection of head and neck paragangliomas. *Eur J Radiol.* 2004;52:240–5.
7. Bonneville F, Savatovsky J, Chiras J. Imaging of cerebellopontine angle lesions: an update. Part 1: enhancing extra-axial lesions. *Eur Radiol.* 2007;17:2472–82.
8. Garcia MAS, Pendàs JLL, Tapia JPR, et al. Head and Neck Paragangliomas: Revision of 89 cases in 73 patients. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2007;58:94–100.
9. Jackson CG. Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:941–70.
10. van den Berg R, Verbist BM, Mertens BJA, van der Mey AGL, van Buchem MA. Head and neck paragangliomas: improved tumor detection using contrast-enhanced 3D time-of-flight MR angiography as compared with fat-suppressed MR imaging techniques. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:863–70.

11. Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MR imaging of paragangliomas. *Am J Roentgenol.* 1987;148:201–4.
12. Harnsberger HR, Osborn AG. Differential diagnosis of head and neck lesions based on their space of origin. 1. The suprahyoid part of the neck. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:147–54.
13. Anil G, Tan TY. Imaging characteristics of schwannoma of the cervical sympathetic chain: a review of 12 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1408–12.
14. Som PM, Curtin HD. Parapharyngeal space. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and Neck Imaging* (3rd ed). St Louis;Mosby;1996:915–51.
15. Arya S, Rao V, Juvekar S, Dcruz AK. Carotid body tumors: objective criteria to predict the Shamblin group on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1349–54.
16. Som PM, Braun IF, Shapiro MD, Reede DL, Curtin H, Zimmerman R. Tumors of the parapharyngeal space and upper neck: MR imaging characteristics. *Radiology.* 1987;164:823–9.
17. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Crenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986;161:401–7.
18. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988;168:497–505.
19. Yuan Y, Shi H, Tao X. Head and neck paragangliomas: diffusion weighted and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging characteristics. *BMC Med Imaging.* 2016;16:12.
20. Surov A, Ginat DT, Sanverdi E, et al. Use of diffusion weighted imaging in differentiating between malignant and benign meningiomas. A multicenter analysis *World Neurosurg.* 2016;88:598–602.
21. Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and Neck Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging. *Radiology.* 2001;220:621–30.
22. Abdel Razek AA, Gaballa G, Elhawarey G, Megahed AS, Hafez M, Nada N. Characterization of pediatric head and neck masses with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2009;19:201–8.

Cytogenetic Anomalies in Pediatric Leukemia Patients

Çocukluk Çağı Lösemi Tanılı Hastalarda Sitogenetik Anomaliler

Süreyya Bozkurt¹, Şule Ünal², Turan Bayhan³, Fatma Gümrük², Mualla Çetin²

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.B.D., İstanbul, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.03.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 22.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.86648

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Konvansiyonel sitogenetik analiz, çocukluk çağında görülen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) hastalarında hem tanı hem de hastalık seyrinin izlenmesinde oldukça yol göstericidir. Bazı kromozomal anomaliler spesifik olarak belirli lösemi alt gruplarında görülebilmektedir. Ayrıca hastaların taşıdığı sayısal ve kromozomal anomalilerin bazıları iyi prognoz belirteci iken bazıları da kötü prognoz belirteçleridir. Sunduğumuz bu çalışmada kromozomal anomali tespit edilmiş 10 AML ve 16 ALL olmak üzere toplam 26 pediatrik lösemi hastasının sitogenetik analiz sonuçları ile hastaların klinik parametreleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastalara ait konvansiyonel analizler, uyarılmamış kemik iliği örneklerinden, Giemsa-tripsin (GTG bantlama) yöntemi ile elde edilmiş metafaz kromozomlarının incelenmesi ile oluşturuldu.

BULGULAR: Hem AML hem de ALL hastalarında çeşitli yapısal ve sayısal anomaliler tespit edilmiştir. Bu anomaliler literatür ile uyumlu olup, hastaların lösemi tipleri ile de uyumluluk göstermiştir. Kompleks karyotipler AML hasta grubunda, ALL hasta grubundan daha fazla bulunmuştur. Ayrıca 1 ALL ve 2 AML tanılı hastada, nadir olarak görülen kromozomal anomaliler tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günümüzde gelişmiş moleküler sitogenetik tekniklerin varlığına rağmen, konvansiyonel sitogenetik analiz halen oldukça önemli bir yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Sitogenetik anomaliler, pediatrik lösemiler, pediatrik akut myeloid lösemi, pediatrik akut lenfoblastik lösemi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Conventional cytogenetic analysis is very helpful in monitoring both the diagnosis and the course of the disease in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML). Some chromosomal abnormalities can be seen in specific subgroups of leukemia. In addition, some of the structural and numerical chromosomal abnormalities carried by the patients are good prognosis indicators, while others are bad prognosis indicators. In this study, we investigated the correlation between the cytogenetic analysis results and clinical parameters of the 26 pediatric leukemia patients diagnosed with AML and ALL.

METHODS: Conventional cytogenetic analyzes of patients were made by examining metaphase chromosomes obtained from non-induced bone marrow samples by Giemsa-trypsin (GTG banding) method.

RESULTS: Various structural and numerical anomalies were detected in both AML and ALL patients. These abnormalities were compatible with the literature, and they were also compatible with the types of leukemia of the patients. The complex karyotypes were found more in the AML patients group than in the ALL patients group. In addition, three chromosomal abnormalities which are seen very rarely were detected in 1 ALL and 2 AML patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: Despite the presence of advanced molecular cytogenetic techniques, conventional cytogenetic analysis still has an important value.

Keywords: Cytogenetic anomalies, pediatric leukemia, pediatric acute myeloid leukemia, Pediatric. acute lenfoblastic leukemia.

GİRİŞ

Çocukluklarda görülen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (1). Bu hastaların karyotiplerini belirlemek amacı ile yapılan konvensiyonel sitogenetik analizler hem tanı hem de hastalık seyrinin izlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Çocukluk çağı ALL ve AML tanısı almış hastalarda, tanısal ve prognostik önemi olan çeşitli yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler görülebilmektedir. Bu nedenle kromozomal anomalilerin doğru bir şekilde belirlenmesi oldukça önemlidir (2,3). Çocukluk çağı B hücreli ALL’lerde en sıklıkla görülen sayısal anomali hiperdiploidi olup iyi prognoz belirteçidir. Kromozom sayısının 40’ın altında olduğu hipodiploidiler ise kötü prognoz işaretidir. ALL’de sayısal olduğu kadar çeşitli yapısal anomaliler de görülmektedir. Örneğin t(12;21)(p13;q22) iyi prognoza işaret ederken, t(11;19)(q23;p13.3) ve t(4;11)(q21;q23) kötü prognoz göstergeleri olan kromozomal anomalilerdir (4,6). ALL hastalarında olduğu gibi AML hastalarında da karyotipik analizler klinik öneme sahiptir. Örneğin t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q21) ve inv(16)(p13q22) / t(16;16)(p13;q22) anomalileri sırasıyla AML-M2, AML-M3 ve AML-M4 alt tiplerinde görülmekte ve iyi prognoz belirteci olmakta iken del5q/Monozomi 5 ve del7/Monozomi 7 kötü prognoz belirteçleridir (7).

Bu çalışmada, karyotip analizi sonucu kromozomal anomali tespit edilen 10 AML ve 16 ALL olmak üzere toplam 26 pediatrik lösemi hastasının sitogenetik analiz sonuçları ile hastaların klinik parametreleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2011-2015 yılları arasında ALL ve AML tanısı almış ve çeşitli kromozomal anomaliler tespit edilmiş 26 çocuk hasta dahil edilmiştir. Tüm işlemler Helsinki beyanına uygun olarak yapıldı ve yerel etik kurul tarafından onaylandı (Karar No: GO 13/21-07). Bu hastaların demografik özellikleri, sitogenetik ve immünofenotiplendirme sonuçlarının klinik ile korelasyonu ve bulunan kromozomal anomaliler tartışılmıştır. Hastaların konvensiyonel sitogenetik

analizleri, hastalara ait 24 saatlik uyarılmamış kemik iliği örneklerinden elde edilen metafaz kromozomlarının incelenmesi ile gerçekleştirildi. Yöntemde önce, alınan kemik iliği örnekleri üridin ve fluorouridin eklenerek 37 °C’lik etüve kaldırıldı. Ertesi gün timidin eklenerek 24 saatlik senkronize kültür elde edildi. Ardından kolşemid (0.05 g / mL) yarım saat süreyle kültüre eklendi. Daha sonra hücreler 30 dakika hipotonik solüsyonu (0.075 M KCl) içinde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hücreler Carnoy solüsyonuyla (3 kısım metanol/ 1 kısım buzlu asetik asit) sabitlendi. Cam üzerine alınan örnekler tripsin ile muamele edilerek, ardından Giemsa ile boyandı (GTG bantlama). Analize hazır hale getirilen metafaz kromozomları görüntü analiz sisteminde (Metasistem/Almanya) incelendi. Her bir hasta için 20 metafaz analiz edilerek “2013 Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemi” (ISCN)’ne göre karyotipler oluşturuldu (8).

BULGULAR

Çalışmaya karyotip analizinde anomali saptanan ALL tanısı almış 16 çocuk hasta ile AML tanılı 10 çocuk hasta dahil edilmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi grubu

ALL hastalarının özellikleri Tablo 1’ de sunulmuştur. Hastaların üçü kız (%18.7) ve 13’ü (%81.3) erkek idi. Hastaların en küçüğü tanı sırasında 7 aylık, en büyüğü 11 yaş 5 aylık olmak üzere ortanca yaş 4 yıl olarak bulundu. Hastaların tanı sırasında en düşük beyaz küre sayısı 1800/mm³ ve en yüksek beyaz küre sayısı 202.400/mm³ olmak üzere, ortalama sayı 37.618 mm³ bulundu. Onaltı hastanın ikisinde (%12.5) merkezi sinir sistemi tutulumu tespit edildi. Yapılan immünofenotiplendirmeye göre, 15 hastaya B-hücre ALL, bir hastaya da T-hücre ALL tanısı konuldu. Hastalara StJudeTotalXVmodifiye protokolü verildi. Hastaların yedisi düşük risk grubunda, sekizi standart risk grubunda, bir hasta ise yüksek risk grubunda değerlendirildi.

Yapılan karyotip analizleri sonucu ALL hastalarında saptanan sitogenetik anomaliler Tablo 2’de sunulmuştur. Onaltı hastanın dördünde hiperdiploidkaryotip bulundu (Tablo 2: 1, 7, 12 ve 14 no’lu hastalar). Bu karyotiplerde, 2 ve 16.

kromozomlar dışında diğer tüm otozomal ve cinsiyet kromozomlarının trizomi ve tetrazomileri tespit edildi. Beş hastada (Tablo 2: 2, 3, 6, 9 ve 13 no'lu hastalar) kompleks karyotip belirlendi. 7 hastada ise (Tablo 2: 4, 5, 8, 10,11,15,16 no'lu hastalar) çeşitli sayısal ve yapısal anomaliler tespit edildi. Hiperdiploidi tespit edilen bu 4 hastanın 3'ünde (Tablo 2: 1, 7 ve 14 no'lu hastalar) hiperdiploidi hastaların geliş anında tespit edilirken, 1 hastada (Tablo 2: 12 no'lu hasta) 2. relaps sırasında tespit edildi. Bu hastaların 2-6 ay sonrasında kemik iliği örneklerinden tekrar edilen sitogenetik analizlerinde tüm hastalarda normal kromozom kurulumu tespit edildi. Düşük risk grubu içinde değerlendirilen ve relaps gözlenmeyen hiperdiploidkaryotipe sahip 2 hasta (Tablo 2: 1 ve 7 no'lu hastalar) izlemde ve hayatta iken, yüksek risk grubunda olan ve 2.kez relaps olan hiperdiploidkaryotipli hasta (Tablo 2: 12 nolu hasta) ve standart risk grubunda olan ve relapsı olmayan bir diğer hiperdiploidiye sahip hasta (Tablo 2: 14 no'lu hasta) kaybedildi. Kompleks karyotip tespit edilen 5 hastanın ise 4'ü hayatta olup, yalnız karyotipinde t(8;14)(q24;q32), dup(1q) ve trizomi 13 tespit edilen hasta kaybedilmiştir. Kompleks karyotipe sahip ve hayatta olan 4 hasta immünofenotiplendirmeye göre pre-B ALL iken, t(8;14)'e sahip hasta CALLA negatif B hücreli ALL'dir. ALL hasta grubunda iki hastada (Tablo 2: 10 ve 15 no'lu hastalar), bugüne kadar çoğunlukla AML ve MDS hasta grubunda görülmüş olan del7q, monozomi 7 ve trizomi 19 tespit edildi. del(7)(q31q36)'nın tespit edildiği hastada (Tablo 2'de 10 no'lu hasta) bu anomali hastanın gelişinin 48. Haftası tespit edilmiştir. Hasta düşük risk grubunda değerlendirilmiş olup hala izlemde ve sağdır. Monozomi 7 ve trizomi 19'un tespit edildiği hastada ise (Tablo 2'de 15 no'lu hasta) bu sayısal anomaliler hastanın kemik iliği nakli sonrası relapsın görüldüğü 1. ayda tespit edilmiştir ve sonrasında hasta kaybedilmiştir.

Akut myeloid lösemi grubu

Çalışmaya dahil edilen AML tanısı almış 10 hastanın özellikleri ise Tablo 3' de sunulmuştur. Hastaların beşi kız (%50), beşi erkek olup (%50), tanı anında ortalama beyaz küre sayısı 36.840 mm³ bulundu. Ortanca yaş 7 yıl idi. On hastanın ikisinde (%20) tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu tespit edildi.

AML hastalarının karyotipleri Tablo 4' de sunulmuştur. Buna göre 10 hastanın yedisinde (%70) kompleks karyotip bulundu (Tablo 4: 1-4, 6, 8, 9 no'lu hastalar). Bu kompleks karyotiplerde, 1, 22, 3, 8 ve 4. kromozomların kısa kollarında delesyon, der(10), der(6), der(2), der(1) ve der(17), 14, 22,19 ve 7. kromozomların monozomisi, 8, 19 ve 2. kromozomların trizomisi ve marker kromozomlar tespit edildi. Üç hastada ise (Tablo 4: 5, 7 ve 10 no'lu hastalar) farklı yapısal ve sayısal anomaliler bulundu. Toplam 10 AML tanılı hastanın 4 tanesi hayatta olup, 1 hasta izlem dışıdır. 5 hasta ise kaybedildi ve bu hastaların dört tanesi kompleks karyotipe sahipti.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı ALL hastalarının tedavisinde son yıllarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir ve 5 yıllık sağ kalım %90'lar seviyesine ulaşmış durumdadır. Ancak hastaların bir kısmı tedaviye dirençli olabilmekte veya tedavi sonrası hastalık tekrar edebilmektedir (1). ALL hastalarının sahip olduğu kromozomal anomalilerin etkilediği genler, hastalık oluşumunda rol almasının yanı sıra, tedaviye dirençte ve hastalığın tekrar etmesinde de etkili olabilmektedir. Bu nedenle bu kromozomal anomalilerin prognostik değeri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 16 ALL tanılı hastanın 4'ünde yüksek hiperdiploidkaryotip tespit edilmiştir. Yüksek hiperdiploidkaryotipler (kromozom sayısı 51-67 arası) çocukluk çağı B-hücreli ALL'lerde en sıklıkla (%30) görülen sayısal anomalilerdir ve iyi prognoz belirteçleri olarak kabul edilirler. Hiperdiploidkaryotiplerde sıklıkla X, 4, 6,10, 14, 17, 18 ve 21. kromozomların trizomileri ve tetrazomileri görülmektedir (9). Bizim çalışmamızda ise yüksek hiperdiploidi tespit ettiğimiz hastaların karyotiplerinde 2 ve 16. kromozomlar haricinde X kromozomu ve diğer otozomal kromozomların trizomileri ve tetrazomileri bulunmuştur. Hastaların tümünde ortak olarak 6, 14, 15 ve 21. kromozomların trizomi ve tetrazomileri saptanmıştır. Araştırmacılar hiperdiploidkaryotipte özellikle trizomi 4 ve trizomi 10 birlikteliğinin düşük relaps ve daha iyi prognoz belirteci olduğunu bildirmektedirler (10,11). Bizim çalışmamızda trizomi 4 ve trizomi 10 birlikteliği 2 hastada tespit edildi (Tablo 2: 7 ve 14 no'lu hastalar).

Her iki hasta da relaps görülmedi ancak hastalardan biri (14 no'lu hasta) sepsis nedeni ile kaybedildi.

Çalışmaya alınan 16 ALL hastasının beşinde kompleks karyotip tespit edildi (Tablo 2: 2,3,6,9 ve 13 no'lu hastalar). Bu hastalarda 6q, 9p,12p delesyonları, derive 14, derive16, derive 18, derive 20, 20 ve 21.kromozomların monozomisi, marker kromozomlar, t(8;14)(q24;q32), dup(1q) ve trizomi13 tespit edildi. Kompleks karyotip yani 3 veya daha fazla kromozomal anomali bulunması, ALL hastalarında kötü prognoz belirteci olarak sayılmakta ve 5 yıllık hayatta kalım %20-25 olarak belirtilmektedir. Literatürde t(8;14)(q24;q32)'ninadölesanlardada yaygın olarak görüldüğü ve kötü prognoz belirteci olduğu belirtilmektedir (12). Bizim t(8;14) tespit ettiğimiz hasta da 14 yaşında olup, çalışmaya dahil edilen 16 ALL hastasından relaps olup kaybedilen 3 hastadan biridir. Bu hastanın taşıdığı anomali ve prognoz ilişkisi literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmaya dahil edilen 16 ALL hastasının ikisinde t(4;11)(q21;q23) tespit edildi. Bu translokasyon tipik olarak CD10 (CALLA negatif) immünofenotiplendirmeye sahip hastalarda görülmektedir ve bizim bu anomaliyi tespit ettiğimiz 2 hasta da literatüre uygun şekilde CD10 (CALLA negatif) idi. Bazı sitogenetik anomaliler özellikle bazı yaş gruplarında görülebilmektedir. t(4;11)(q21;q23) translokasyonunun da dahil olduğu 11.kromozomun q23 bölgesini içeren MLL geni yeniden düzenlenmeleri 1 yaşa kadar olan bebeklerde daha fazla görülmektedir (13). Bizim t(4;11) tespit ettiğimiz 2 hastadan biri 4 yaşında iken diğeri 7 aylık bir bebek hasta idi (Tablo 2: sırasıyla 8 ve16 no'lu hastalar). Bu hastaların ikisi de standart risk grubunda olup relaps izlenmemiştir ve her iki hasta da hayattadır. Bir ALL tanıli hastada (Tablo 2: 11 no'lu hasta) kırılma noktalarını kromozom kalitesi sebebi ile tam tespit edemediğimiz t(10;14) belirlendi. Bu T-hücreli ALL'ye spesifik bir anomalidir (13) ve bizim hasta grubumuzda da bu translokasyon, çalışmaya dahil edilen 16 ALL hastasının içinde, T-hücreli ALL tanısı alan tek bir hastada tespit edilmiştir.

Bir hastada da (Tablo 2: 4 no'lu hasta) analiz edilen metafazların tümünde t(7;9)(p15;p22) ve del(9)(p12p24) bulundu . Bu translokasyon bu kırılma noktaları arasında,

araştırılan veri tabanlarına göre bugüne kadar yalnız bir ALL tanıli çocuk hastada rapor edilmiştir. Bizim hastamız t(7;9)(p15;p22)'un tespit edildiği literatürdeki ikinci ALL olgusudur.

AML hasta grubuna bakıldığında ise 10 hastanın 7'sinde kompleks karyotip tespit edildiği görülmektedir (%70) (Tablo 4: 1,2,3,4,6,8,9 no'lu hastalar). Kompleks karyotipe sahip AML ve ALL hastalarının sayısı kıyaslandığında, AML hastalarının, ALL hastalarına kıyasla daha çok kompleks karyotipe sahip olduğu bulunmuştur. Kompleks karyotipe sahip AML hastalarında, 7, 14 ve 19.kromozomların klonal kaybı göze çarpmaktadır. Ayrıca iki hastada, AML olgularının %10-15'inde görülen trizomi 8 bulunmuştur (Tablo 4: 7 ve 8 no'lu hasta). Trizomi 8 her iki hastada da geliş anında değil, bir hastada 1. ayda, diğesinde de relaps anında tespit edilmiştir. Her iki hasta da diğer hastalardan daha fazla beyaz küre sayısına sahipti ve merkezi sinir sistemi tutulumu vardı. Hastalardan birinde (Tablo 4'de 7 no'lu hasta) trizomi 8'e del(13)(q14q22) eşlik etmekte idi. Delesyonlar hematolojik malignansilerde en sıklıkla karşımıza çıkan anomalilerdir ve del(13)(q14q22)'da myeloidmalignansilerde nispeten yaygın olarak görülür.13q14'de Retinoblastoma (RB) tümör baskılayıcı geni yerleşik olarak bulunmaktadır. RB geninin yapısal anomalileri özellikle de AML'nin M4 ve M5 alt gruplarında görülmektedir. 13q14 bölgesinde oluşan delesyon RB proteininin ifade edilmemesine yol açmaktadır. RB gen ifadesinin normal olduğu ve RB gen ifadesinin azaldığı hastalarda hayatta kalım açısından yapılan kıyaslama çalışmalarında, düşük RB ifadesinin negatif bir prognostik belirteç olduğu belirtilmektedir (14). Bizim olgumuzda del(13)(q14q22) trizomi 8 ile birlikte analiz edilen 20 metafaz da da tespit edildi, hasta literatüre uyumlu şekilde AML-M4 idi ve 6.ayda relaps sonrası kaybedildi.

Bir diğer hastada (Tablo 4'de 2 no'lu hasta) bulduğumuz del(1)(q32q44), araştırılan veri tabanlarına göre bugüne kadar sadece 8 hematolojik malignansili olguda tespit edilmiştir. Bu 8 olgudan 2 tanesi AML tanısı almış (AML-M1 ve AML-M3) erişkin hastalara aittir (14). Bizim hastamız AML-M5 idi ve bu anomali hastanın geliş ya da relaps anında değil 4. ayında tespit edildi. Relaps olan hasta kemik iliği nakli sonrası kaybedildi.

Bizim hastamız bugüne kadar del(1)(q32q44) anomalisinin tespit edildiği 3. AML olgusu olup, çocuk hastada bu anomalinin bulunduğu ilk olgudur.

Sonuç olarak çocukluk çağı akut lösemilerde görülen sitogenetik anomaliler, hem prognozun değerlendirilmesi hem de tedavinin belirlenmesi açısından klinik öneme sahiptir. Kromozomal anomalilerin ayrıntılı bir

şekilde belirlenmesi hastalıkların oluşum mekanizmalarının aydınlatılması yönünden de büyük önem taşımaktadır. Hastaların genetik patolojilerini moleküler düzeyde ortaya koyabilen gelişmiş moleküler sitogenetik teknikler bulunmasına rağmen klasik karyotip analiz halen çok önemli bir yere sahiptir.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: ALL hastalarının klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Flow Tiplendirme	Geliş Beyaz Küre (/mm ³)	Sitogenetik anormallik hangi safhada; geliş/relaps	Bos değerlendirme	Risk
1	6,5 yıl	E	ALL	pre B hücreli CD33 +	21700	geliş	Tutulum yok	Düşük
2	4 yıl 3 ay	E	ALL	pre B hücreli	16000	geliş	Tutulum yok	düşük
3	2 yıl 10 ay	K	ALL	pre B hücreli	47600	geliş	Tutulum yok	düşük
4	1.5 yıl	E	ALL	pre B hücreli	136400	geliş	Tutulum yok	standart
5	4 yıl	E	ALL	pre B hücreli + CD33 + CD13 +	11700	geliş	Tutulum yok	düşük
6	5 yıl	E	ALL	pre B hücreli + CD33 + CD13 +	3000	geliş	Tutulum yok	düşük
7	6 yıl	E	ALL	pre B hücreli CD13 +	5400	geliş	Tutulum yok	düşük
8	4 yıl	E	ALL	CALLA negatif B hücreli	23100	geliş	Tutulum yok	standart
9	2.8 yıl	K	ALL	Pre B hücreli	25600	7.hafta	travmatik	standart
10	4 yıl	E	ALL	Pre B hücreli	4400	48.hafta	Tutulum yok	düşük
11	1.6 yıl	E	ALL	T hücreli	91300	geliş	travmatik	standart
12	3.5 yıl	E	ALL	Relaps ALL	3200	2.relapsta	Tutulum yok	yüksek
13	14 yıl	E	ALL	CALLA negatif B hücreli	6300	geliş	var	standart
14	15 yıl	K	ALL	pre B hücreli CD33 + CD13 +	2000	geliş	Tutulum yok	standart
15	11 yıl 1 ay	E	Relaps ALL	B hücreli CD13+ 33+	1800	nakil sonrası relaps, 1. ay	Tutulum yok	standart
16	7 ay	E	ALL	CALLA negatif B hücreli	202400	2.ayda	Tutulum yok	standart

E:Erkek, K: Kız, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi.

Tablo 2: ALL hastalarına ait karyotipler

Hasta No	Sitogenetik bulgular	Sitogenetik anormallik hangi safhada; geliş/relaps	relaps (var/yok)	Hayatta kalım
1	63-65,XY,+X,+Y,+1,+1,+3,+5,+6,+6,+8,+9,+10,+11,+11,+13,+14,+15,+18,+19,+19,+20,+20,+21,+22[17]/46,X[13]	geliş	yok	Hayatta
2	46,XY,del(6)(q21),del(12)(p12),der(14)[10]/46,XY[10]	geliş	yok	Hayatta
3	47,XX,del(9)(p22p24),+der(9)(p)add(9)(p),-20,+21(30)/48,del(9)(p22p24),+der(9)(p)add(9)(p),-20,+21,+mar1[10]/46,XX[10]	geliş	yok	Hayatta
4	46,XY,t(7;9)(p15;p22),del(9)(p12p24)[30]	geliş	yok	Hayatta
5	46,XY,t(12;21)(p13;q21)[40]/46,XY[30]	geliş	yok	Hayatta
6	47,XY,-18,-20,-21,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4[15]/46,XY[5]	geliş	yok	Hayatta
7	52-55,XY,+X,+4,+6,+10,+12,+14,+15,+20,+20,+21,+22[17]/46,XY[13]	geliş	yok	Hayatta
8	46,XY,t(4;11)	geliş	yok	Hayatta
9	47,X,-X,der(16),+mar1,+mar2[4]/46,XX[46]	7.hafta	yok	Hayatta
10	46,XY,del(7)(q31q36)[9]/46,XY[31]	48.hafta	yok	Hayatta
11	46,XY,t(10;14)(q?:q?)[18]/46,XY[2]	geliş	yok	Hayatta
12	55,XY,+3,+6,+7,+8+12,+14,+15,+17,+21[2]/46,XY[18]	2.relaps	var	Eks
13	46,XY,dup(1)(q31;q42),t(8;14)(q24;q32),+13[7]/46,XY[23]	geliş	var	Eks
14	51-59,XX,+1,+4,+5,+6,+8,+10,+10,+13,+14,+15,+15,+21,+21[10]/46,XX[20]	geliş	yok	Eks
15	45,XY,-7(5)/47,XY,+19[20]/46,XY[5]	nakil sonrası relaps, 1. ay	var	Eks
16	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[43]/46,XY[16]	2.ayda	yok	Hayatta

Del: Delesyon, der: Derivatif, mar: Marker kromozom, dup: Dublikasyon ,t:Translokasyon

Tablo 3: AML hastalarının tanı anındaki özellikleri

Hasta No	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Tanı	Geliş Beyaz Küre (/mm ³)
1	11 yaş 5 ay	K	AML	20800
2	7 yıl	E	AML-M5	5500
3	11 yıl 4 ay	K	AML	6800
4	2 yıl	K	AML-M7	4100
5	2 ay	K	AML-M5	9200
6	2.5 yıl	E	MDS/AML	12200
7	3 yıl	E	AML-M4	165300
8	17 yıl	K	AML-M2	132000
9	7 yıl	E	AML	8900
10	11 yıl 2 ay	E	AML-M5	3600

E: Erkek, K: Kız, AML: Akut Myeloid Lösemi

Tablo 4: AML hastalarına ait karyotipler

Hasta No	Sitogenetik bulgular	Sitogenetik anormallik hangi safhada; geliş/relaps	Relaps (var/yok)	Hayatta kalım
1	47,XX,-7,+19,+21[2]/45,XX,-7[12]/46,XX[6]	geliş	-	-
2	46,XY,del(1)(q32q44),der(9),der(10)[9]/ 46,XY,der(5),-7,-9,+mar1,+mar2[9]/46,XY[2]	4. ayda	var	Kemik iliği nakli sonrası eks
3	45,X,-X,-2,del(8)(q13q22),-21,+mar1,+mar2[20]	geliş	yok	Hayatta
4	46,XX,der(6),-14,del(22)(q11.2),+mar1(1)/46,XX,der(2),der(6),-14,del(22)(q11.2),+mar1(3)/46,XX,der(6),-14,-14,-19,del(22)(q11.2),+mar1,+mar2,+mar3[14]/46,XX[12]	geliş	var	Kemik iliği nakli sonrası eks
5	46,XX,t(1;11)(p32;q23)(1)/46,XX(1)	geliş	-	Hayatta
6	49,XY,der(1),+2,del(3)(p14p26),-14,-22,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4[7]/46,XY[43]	geliş	var	Kemik iliği nakli sonrası eks
7	47,XY,+8,del(13)(q14q22)[20]	1. ayda	var	6. ayda relaps sonrası eks
8	47,XY,+8[9]/47,XX,del(4)(p16p14),+8,der(17),-19,+mar1[10]/46,XY[1]	Relaps anında	var	3. ayda sepsis sebebi ile eks
9	52-83,XY,+X,+X,+Y,+Y,-2,+3,-4,+5,+6,-7,+9,+11,-12,+13,+13,+14,+16,+17,+17,+18,+19,+19,+20,+20,+21,+21,+22,+22,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4,+mar5,+mar6,+mar7,+mar8,+mar9[8]/46,XY[12]	geliş	yok	Hayatta
10	47,XY,+15,der(20)[20]	geliş	yok	Hayatta

Del: Delesyon, der: Derivatif, mar: Marker kromozom, dup: Dublikasyon ,t:Translokasyon

REFERANSLAR

- 1- Annesley CE, Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2015; 6:61-79.
- 2- Braoudaki M, Tzortzou-Stathopoulou F. Clinical cytogenetics in pediatric acute leukemia: an update. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012; 12: 230-7.
- 3- Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015; 82: 817-24.
- 4- Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. *Exp Hematol Oncol*. 2014; 3:16.
- 5- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 381:1943-55.
- 6- Al-Mulla NA, Chandra P, Khattab M, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Middle East and neighboring countries: a prospective multiinstitutional international collaborative study (CALLME1) by the Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:1403-10.
- 7- Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2009; 83: 391-405.
- 8- Haffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. *ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Karger Publisher, 2013
- 9- Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2015; 47: 672-6.
- 10- Kato M, Imamura T, Manabe A, et al. Prognostic impact of gained chromosomes in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol*. 2014; 166: 295-8.
- 11- Aksu Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012; 12: 6-15.
- 12- Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012; 26: 123-35.
- 13- Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 118-25.
- 14- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/> 201

Maspin and GLUT-1 Expression in Endometrial Carcinomas and Prognostic Relevance

Endometriyum Kanserinde Maspin ve GLUT-1 Ekspresyonu ve Prognoz İlişkisi

Sadık Sözdinler¹, Mehmet Musa Aslan¹, Ahmet Yanar², Erkan Çağlıyan³,
Meral Koyuncuoğlu², Uğur Saygılı²

¹Muş Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Muş

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.55376

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hem maspin hem de GLUT-1 ekspresyonu, endometrioid karsinom gibi birçok insan kanserlerini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, bunların uzun dönemde hastalığın prognozuyla ilgisi belirlenmemiştir. Çalışmamızın amacı, malign endometrial dokularda maspin ve GLUT-1'in aşırı ekspresyonunu araştırmak, endometrioid karsinoma gibi neoplastik dokularda progresyondaki rolünü değerlendirmek, sağkalımı öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya endometrioid adenokarsinomlu 68 hasta ve iyi huylu endometrial dokuya sahip 68 hasta olmak üzere iki grup alındı. Maspin için immünohistokimyasal boyama nükleer (çekirdek) olarak kabul edildi. Tümör dokularının ve normal endometrial dokuların nükleer boyanması, hücre oranlarına göre şu şekilde skorlandı: negatif boyama <% 25; pozitif boyama % 25 - % 100. GLUT-1 için boyama modeli membranöz olarak kabul edildi. Doku örneklerinde pozitif boyanmış tümör hücrelerinin yüzdesi yarı nicel olarak <% 5 negatif boyama ve % 5 - % 100 pozitif boyama ile belirlendi. Takip süresi 6 ila 60 ay arasında ve ortalama 53,8 ay idi. Birincil son noktalar tüm nedenlere bağlı ölüm olarak belirlenmiştir.

BULGULAR: GLUT-1 ve Maspin'in immünohistokimyasal ekspresyonu endometrioid karsinomda belirgin bir şekilde daha yüksekti (p <0.001). Sağkalım ile GLUT-1 arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark yoktu. Maspin boyalı hastalarda sağkalım oranı düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p = 0,08). Maspin pozitif olan hastalarda prognoz çok daha kötüdür. GLUT-1, tümörlerin prognozunda ve metastazında önemli bir rol oynarken, aşırı eksprese maspinli dokularda aktivitesi gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: GLUT-1, tümör ilerlemesi ve metastazı için önemli bir immün boyama belirteci iken, maspin endometrioid karsinomda prognostik bir parametre olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: endometrioid karsinom, GLUT-1 ve maspin, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although the expression of both maspin and GLUT-1 have been shown to increase in many human cancers such as endometrioid carcinoma, their long-term prognostic relevance has not yet been established. The aim of our study is to investigate the overexpression of maspin and GLUT-1 in malignant endometrial tissues, to evaluate its role in the neoplastic progression to an endometrioid carcinoma, to establish prognostic clinical parameters and to predict survival.

METHODS: The sample participants comprised of 68 patients with endometrioid adenocarcinoma and 68 patients with benign endometrial tissues. The immunostaining pattern for maspin was accepted as nuclear. Nuclear staining of tumoral tissues and normal endometrial tissues were scored according to cell ratios as follows: negative staining <25%; positive staining 25% - 100%. The linear staining pattern for GLUT-1 was accepted as membranous. The percentage of positively stained tumor cells in the tissue samples were semi-quantitatively determined with negative staining <5% and positive staining 5% - 100%. The follow-up period ranged from 6 to 60 months with a mean of 53,8 months. Primary end points were determined as all-cause mortality.

RESULTS: The immunohistochemical expression of GLUT-1 and Maspin were significantly higher in

endometrioid carcinoma ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between survival and GLUT-1. Although the survival in patients with maspin staining was lower, statistical significance was not reached ($p = 0.08$). In patients with positive maspin staining, the prognosis is much worse. While GLUT-1 plays an important role in the progression and metastasis of tumors, its activity was not observed in tissues with overexpressed maspin.

DISCUSSION and CONCLUSION: While GLUT-1 is an important immunostaining marker for tumor progression and metastasis, maspin has been identified to be more effective as a prognostic parameter in endometrioid carcinoma.

Keywords: endometrioid carcinoma, GLUT-1 and maspin, prognosis

INTRODUCTION

Endometrioid carcinomas are the most common malignancy of the female genital tract and are usually diagnosed and treated at early stages of the clinical progression, which enables good prognosis (1). However, advanced stages and recurrence of the disease are significantly associated with increased mortality, making endometrioid cancer the sixth most common cause of cancer-related deaths in the female population (2).

Two classes of genes — proto-oncogenes (e.g., *ras*) and tumor-suppressor genes (e.g., *p53*) — play key roles in cancer induction. These genes encode many proteins that control cell growth and proliferation; while mutations in these genes can contribute to the development of endometrioid cancer (3). Maspin (mammary serine protease inhibitor) is a tumour suppressor gene located on chromosome 18q21.3, which is a serpin family of protease inhibitors (4). It has been evinced to have tumour-suppressive functions through its inhibitory actions on motility, invasion and angiogenesis via the *p53* gene (5). Cancer progression has been observed to correlate with the downregulation of maspin expression that is present in normal tissues such as the breast, prostate and intestines. However, the expression of maspin was also observed to paradoxically increase in several solid tumors (e.g. ovarian and pancreatic) where it is not normally or minimally expressed in normal tissues (6,7). Several studies have identified maspin to be highly expressed in endometrioid cancer tissues compared with normal endometrium (8,9), but the relationship between increased maspin and recurrence or survival has not yet been investigated.

Glucose transport protein (GLUT)-1 is a sodium-independent glucose transporter family member that is active in hypoxic

conditions and is primarily found in erythrocytes, peripheral nerves, renal tubulus, lymph nodes and the blood-brain barrier (10,11). Although Glut-1 expression is thought to be a high-potential marker of malignant transformation, the expression of endometrioid epithelial tissues in endometrioid cancer has not been clearly detected (12).

The aim of our study was to evaluate whether Glut-1 and Maspin are overexpressed in endometrioid cancers, and to establish the relationship between survival and recurrence in patients with this overexpression.

MATERIALS and METHODS

Study Population

This is a prospective cross-sectional study. All consecutive patients with endometrium carcinoma who had undergone surgery between 2011 and 2012 in the Department of Obstetrics and Gynecology (School of Medicine, 9 Eylül University, Izmir, Turkey) were considered eligible for the study. Our subjects comprised 68 patients with endometrioid adenocarcinoma and 68 patients with benign endometrial tissues (atrophic, proliferative and secretory endometrium). Endometrial hyperplasia was excluded because of the high ratio of maspin and GLUT-1 staining, especially in atypical form. All patients were surgically staged according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system of gynecological cancers. Tumors were grouped according to the World Health Organization (WHO) histopathologic grading criteria. Lymph node metastasis, positive-negative peritoneal cytology, lymphovascular space invasion (LVSI), recurrence, and the presence of distant metastases were recorded. The primary end point of the study was all-cause mortality.

Sample collection

The best representative tumor specimen was taken from each case. Sections 2-3 microns in thickness were cut for immunohistochemical staining on paraffin blocks with Poly-L-lysine-coated, positively charged lamellae and stained with hematoxylin and eosin. Tissue samples taken on poly-L-lysine-positively charged slides were placed overnight at 50°C for deparaffinization.

Immunohistochemical staining was performed automatically (VENTANA, Benchmark XT) using pre-diluted rabbit polyclonal concentrate antibody (Cell Marque, Santacruz Biotechnology, California, USA) for GLUT-1 (Figure-1) and a mouse anti-human maspin (Figure-2) antibody (1:50; Santacruz Biotechnology, California, USA). Sections were incubated with primary antibodies for 30 minutes, then kept in 70%, 80%, 95% alcohol and absolute alcohol for 2 minutes, consecutively. After drying in air, sections were kept in xyloid for 15 minutes and enclosed with entellan.

Immunohistochemistry assessment

The whole sections were scanned at 4X, 10X, 20X and 40X magnifications (NIKON Eclipse E600, Japan). The ratio of nuclear-positive stained cells was calculated by counting 1000 cells per tumor at 40X magnification. The immunostaining pattern for maspin was accepted as nuclear. Cytoplasmic and/or membranous staining, i.e. anything other than nuclear staining, was considered a negative result. Nuclear staining of tumoral tissues and normal endometrial tissues were scored according to cell ratios as follows: negative staining <25%; positive staining 25% - 100%. The linear staining pattern for GLUT-1 was accepted as membranous. The percentage of positively stained tumor cells from the samples were semi- quantitatively determined, with negative staining <5% and positive staining 5% - 100%.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows software, version 15 (Chicago, Illinois). Continuous variables are expressed as mean + standard deviation, whereas categorical variables are displayed as

numbers and percentages. Student's t-tests and nonparametric Mann-Whitney U tests were used to determine the differences between mean values for normally and nonnormally distributed variables, respectively. Categorical variables were reported as percentages and were analyzed by either the chi-square or Fisher exact test, as appropriate. All tests were 2 sided, and a significance level of 5% was used.

RESULTS

The clinical staging of 68 patients revealed 40 patients with FIGO stage I, 19 with FIGO stage II, and 9 with FIGO stage III carcinomas. For statistical analyses, stages I and II were considered low while stage III was considered high. The clinicopathologic characteristics of patients are presented in Table 1. The mean follow-up was 53,8 months (range, 6 to 60 months). In 6 of the patients, positive peritoneal cytology was detected, while in 62 patients, peritoneal cytology was negative. Fifty-eight of the patients had no recurrence; while 10 of the patients developed local recurrence.

Expression patterns of maspin and GLUT-1 in endometrium carcinoma are shown in Table 2. Although the increase in prevalence of nuclear staining of Maspin in advanced stages was statistically significant, there were no significant differences of maspin staining in myometrial invasion, peritoneal cytology, LVSI nor lymph node involvement. On the other hand, GLUT-1 expression was higher in patients with LVSI, and myometrial invasion of endometrium carcinoma.

Maspin and GLUT- 1 expression were found to be higher in endometrial cancers when compared to the control group ($p<0.001$). Although the 5-year survival in patients with maspin staining was lower, statistical significance was not reached ($p=0.08$). Meanwhile, GLUT-1 expresion was not associated with the 5-year survival in patients with endometrium carcinoma.

Table I. The clinicopathologic features of endometrium carcinoma

Clinical Characteristics	Number of cases
FIGO grade	
1	40 (58,8)
2	19 (27,9)
3	9 (13,2)
Histological grade	
1	50 (73,5)
2	16 (23,5)
3	2 (3)
Lymph node involvement	
Absent	55 (80,9)
Present	13 (19,1)
LVI	
None	40 (%58,8)
Positive	28 (%41,2)
Peritoneal cytology	
Negative	62 (%91,2)
Positive	6 (%8,8)
Myometrial invasion	
IA	25 (36,8)
IB	43 (63,2)

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics. LVI, lymphovascular invasion IA: $\leq$ %50 myometrial thickness IB: $>$ %50 myometrial thickness

DISCUSSION

Previous studies have shown increased expression of maspin and GLUT-1 genes in endometrial cancers, especially in several solid tumors, whereas it is not at all or minimally expressed in normal tissues (6,13,14). Long-term follow-up studies have not been performed. The increase in maspin and GLUT-1 expression in patients with endometrial cancer has been observed (8, 15). Our study demonstrated that there is upregulated expression of maspin and GLUT-1 in endometrial adenocarcinoma, with an associated worse 5-year prognosis in those with maspin expression.

Malignant tumors synergize with hypoxic conditions through various molecules. Hypoxia induces the neovascularization and glycolytic activity associated with invasiveness and metastatic capacity; numerous studies have

shown the presence of distinct hypoxic sites in multiple tumors (16).

Malignant tumor development is an energy-dependent process that is supported by an increase in glucose metabolism, which results in the increased expression of glucose transport proteins on the cell membrane. GLUT-1 mediates glucose uptake and thus facilitates anaerobic glycolysis. This protein is essentially undetectable in normal epithelium and benign tumors, but expression in various tumors, including in cervix, lung, stomach and colorectal cancers, has been reported to be associated with poor prognosis (17). Mendez et al. observed an overexpression of GLUT-1 in cervical squamous cell carcinoma. It was also determined that the staining intensity was significantly increased in all grades of carcinomas compared to dysplasia and normal epithelium (13). In an immunohistochemical study of glucose transporters (GLUT-1, GLUT-3 and GLUT-4) in 154 patients with epithelial ovarian carcinoma, GLUT-1 and GLUT-4 expressions were reported to correlate with disease progression (14). FIGO staging, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymph node dissection operations were performed in 100 cases of endometrioid type adenocarcinoma. An increase in GLUT-1 expression was observed with the progression of the disease stage (18). In our study, there was no statistically significant correlation between GLUT-1 expression and tumor stage ($p = 0.334$); this may be due to a small case number of advanced stages included in the study. A series of more homogeneous stage groups may yield different results.

Maspin, a protease inhibitor, has also been described as a type II tumor suppressor gene (19), and has been shown to localize in either or both the nucleus and/or the cytoplasm, varying with the type of malignancy (20-22). Li and colleagues investigated 34 patients with endometrioid endometrium adenocarcinoma (FIGO stage I and III) and 28 normal endometrium tissues, which showed higher maspin expression in stages I and III tumors compared to normal endometrium ($p < 0.01$). However, the same relationship cannot be shown between stages I and stage III (8). We did not find statistical significance between maspin expression and lymph node metastasis in our study. However,

as the tumor progressed, the expression of maspin significantly increased ($p = 0.019$).

Prognosis is an important marker of survival, and publications have different results. In a study of breast cancer cases conducted in 2007, it was shown that survival was statistically lower with maspin expression in univariate analysis (23). In a study evaluating immunohistochemical maspin expression in invasive breast carcinoma cases, it has been reported that maspin overexpression is associated with increased risk of death without involvement of the lymph node (24). In other study, there was no correlation between maspin expression and survival in patients with colorectal cancer (21). In addition, there was a statistically non-significant difference between 5-year survival and maspin over-expression ($p=0.08$). This value was thought to be significant in the series with larger patient numbers. The main limitation of the present study is the relatively small sample size; therefore, our data should be confirmed in future studies. These are also observational data from one institution.

In conclusion, GLUT-1 and Maspin immunohistochemical over-expressions were significantly higher in endometrial carcinoma. Although there was no statistically significant difference between survival and GLUT-1, maspin's over-expression effect on survival could be regarded as borderline significant. In patients with positive maspin staining, both prognosis and survival are determined to be worse. On the other hand, GLUT-1 plays an important role in the progression and metastasis of the tumor; however, its activity was not observed in those with maspin over expression.

Conflict of interest:None

REFERENCES

1. Rose PG. Endometrioid carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640–649.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
3. Iurlaro R, León-Annicchiarico CL, Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol*. 2014;542:59-80.
4. Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, et al. Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science*. 1994 Jan 28;263(5146):526-9.
5. Zou Z, Gao C, Nagaich AK et al. p53 regulates the expression of the tumor suppressor gene maspin. *J Biol Chem* 2000; 275: 6051–4.
6. Sood AK, Fletcher MS, Gruman LM, et al: The paradoxical expression of maspin in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 8: 2924-2932, 2002.
7. Maass N, Hojo T, Ueding M, et al. Expression of the tumor suppressor gene Maspin in human pancreatic cancers. *Clin Cancer Res*. 2001 Apr;7(4):812-7.
8. Li HW, Leung SW, Chan CS, et al. Expression of maspin in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Oncol Rep*. 2007 Feb;17(2):393-8.
9. Blandamura S, Alessandrini L, Saccardi C, et al. Maspin expression, subcellular localization and clinicopathological correlation in endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Histol Histopathol*. 2014 Jun;29(6):777-83.
10. Younes M, Lechago LV, Somoano JR, et al. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res*. 1996 Mar 1;56(5):1164-7.
11. Froehner SC, Davies A, Baldwin SA, et al. The blood-nerve barrier is rich in glucose transporter. *J Neurocytol*. 1988 Apr;17(2):173-8.
12. Noguchi Y, Saito A, Miyagi Y, et al. Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth. *Cancer Lett*. 2000 Jun 30;154(2):175-82.
13. Mendez LE, Mancini N, Cantuaria G, et al. Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecol Oncol*. 2002 Aug;86(2):138-43.
14. Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, et al. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep*. 2007 Aug;18(2):361-7.
15. Canpolat T, Ersöz C, Uğuz A, et al. GLUT-1 Expression in Proliferative Endometrium, Endometrial Hyperplasia, Endometrial Adenocarcinoma and the Relationship Between GLUT-1 Expression and Prognostic Parameters in Endometrial Adenocarcinoma. *Turk Patoloji Derg*. 2016;32(3):141-7.
16. Cooper R, Sarioğlu S, Sökmen S, et al. Glucose transporter-1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br J Cancer*. 2003 Sep 1;89(5):870-6.
17. Nishioka T, Oda Y, Seino Y, et al. Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. *Cancer Res*. 1992 Jul 15;52(14):3972-9.
18. Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, et al. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):603-8.
19. Sheng S, Truong B, Fredrickson D, et al. Tissue-type plasminogen activator is a target of the tumor suppressor gene maspin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 499–504.
20. Mhawech-Fauceglia P, Dulguerov P, Beck A, et al. Value of ezrin, maspin and nm23-H1 protein expressions in predicting outcome of patients with head and neck squamous-cell carcinoma treated



- with radical radiotherapy. *J Clin Pathol.* 2007 Feb;60(2):185-9.
21. Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, et al. Maspin expression was involved in colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence and liver metastasis of tumors. *Anticancer Res.* 2007 Jan-Feb;27(1A):259-65.
 22. Nakagawa M, Katakura H, Adachi M, et al. Maspin expression and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov;13(11):1517-23.
 23. Tsoli E, Tsantoulis PK, Papalambros A, et al. Simultaneous evaluation of maspin and CXCR4 in patients with breast cancer. *J Clin Pathol.* 2007 Mar;60(3):261-6.
 24. Lee MJ, Suh CH, Li ZH. Clinicopathological significance of maspin expression in breast cancer. *J Korean Med Sci.* 2006 Apr;21(2):309-14

Retrospective Evaluation of Sixty Five Year and Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Altmışbeş Yaş ve Üzeri Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Havva Yeşil Çinkır¹, Berna Öksüzöglü²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Gaziantep, Türkiye

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 26.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.57441

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, 65 yaş ve üzerinde metastatik kolorektal kanser (KRK) tanısı alan hastaların genel özelliklerini, performans durumunu, uygulanan tedavileri ve sağ kalım oranlarının değerlendirilmesi amacı ile planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Ekim 2010 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK tanılı 139 hastanın dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 73 (65-87) idi. Yaş aralığına göre değerlendirildiğinde hastaların 81' i (% 58,3) 65-74 yaş arasında, 53' ü (%38,1) 75-84 yaş arasında, 5' i (%3,6) 85 yaş ve üzerinde idi. Çoğunluğunu erkek (% 57) cinsiyet oluşturmaktaydı. Tüm hasta grubu için genel sağkalım (GSK) 12.09 ay (% 95 GA; 9.5-14.64) idi. Yaş aralığına göre ortalama GSK 65-74 yaş arası 16.39 ay (% 95 GA;10.3-22.4), 75 yaş ve üzeri 12.87 ay (% 95 GA; 9.2-16.5) (p: 0.906) idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kronolojik yaş tedavi planlamasında negatif bir faktör olarak düşünülmemelidir. Tanı ve evreleme sonrasında hastanın kişisel istekleri de gözönüne alınarak multidisipliner yaklaşım ile tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Karşılaşılabilecek toksisiteler için yakın ve dikkatli takip yapılmalı, gerekli durumlarda destek tedaviler uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, metastaz

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study was planned with the aim of assessing general characteristics, performance status, applied treatments and survival rates of patients diagnosed with metastatic colorectal cancer (CRC) over the age of 65 years.

METHODS: This study was conducted between October 2010 and October 2014 at Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology Clinic. The files in the archives were scanned retrospectively and 139 patients diagnosed with colorectal cancer, who were 65 years or older in the metastatic stage were identified.

RESULTS: The median age of the patients was 73 (65-87). When evaluated according to age range, 81 (58.3%) of the patients were aged between 65-74, 53 (38.1%) were between 75-84 years and 5 (3.6%) were over 85 years old. The majority (57%) were male.

Overall survival was 12.09 months (% 95 GA; 9.5-14.64). According to age range, median OS was 16.39 months between 65-74 years, 12.87 months (% 95 GA; 9.2-16.5) (p: 0.906) over 75 years.

DISCUSSION and CONCLUSION: Advanced age should not be considered as a negative factor in planning treatment. After diagnosis and staging, multidisciplinary approach and treatment options should be applied considering personal wishes of the patient. Close and careful follow-up should be performed for toxicities that may be encountered, and supportive care should be applied when necessary.

Keywords: Colorectal cancer, metastasis, elderly

GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Bu durumda koruyucu ve tedavi edici tıp alanındaki ilerlemeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmelerin etkisi büyüktür. Buna paralel olarak ortalama yaşam beklentisinin artması ile 65 yaş üstü grubun tüm nüfusa oranı giderek artmaktadır (1).

İlerleyen yaş kanser gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Tüm kanser vakalarının % 50'si 65 yaş üzerinde görülmekte ve 65 yaş üzeri ölüm nedenleri arasında kansere bağlı ölümler kardiyak nedenlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Yaş faktörü tedavi kararı verilmesinde genellikle ayırt edici bir faktördür. Yaşlı hastalar çoğu kez, sadece yaşları nedeni ile genç hastalar gibi kılavuzlar doğrultusunda ve yeterli tedavi edilmemektedir. Yaşlı hastalarda kanser tedavisi planlanırken her bireyin işlevsellik düzeyi ve sahip olduğu rezerv iyi değerlendirilmelidir. Organ sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucu oluşan yaşlanma ile hastalıklara bağlı bulgular birbirinden ayrılmalıdır. Birden fazla yandaş hastalığı ve kırılabilirliği olan yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonu yapılsa da genellikle yaşlı hastalar için de genç bireyler için belirlenen genel tedavi prensipleri geçerlidir. Bu çalışma, 65 yaş ve üzerinde metastatik kolorektal kanser (KRK) tanısı alan hastaların genel özelliklerini, performans durumunu, uygulanan tedavileri ve sağ kalım oranlarının değerlendirilmesi amacı ile planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2010 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği takibine girmiş veya bu klinikte tanı almış hastaların dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için yerel izinler ve etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK'li hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, performans durumu, tanı tarihi, tümörün yerleşim yeri, histolojisi, evresi, opere olmuş ise operasyon

tarihi, metastaz yerleri, RAS durumu, metastazektomi yapılmış ise yeri ve tarihi, metastatik evrede aldığı tedaviler, yan etkiler kaydedildi. Hastaların performans durumu değerlendirmesi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) değerlendirmesi ile yapıldı. Hastaların evrelemesi TNM AJCC 2010 sınıflamasına göre kaydedildi. Tedavi ilişkili yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 4.0'e göre değerlendirildi.

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS v15.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) software paket programında analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde yüzde, ortalama, ortalama değerleri hesaplandı. Sağkalım süreleri ve gruplar arasındaki sağ kalım farkları Kaplan-Meier ve log rank analizi kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05' den küçük olması olarak belirlendi.

SONUÇLAR

Kliniğimizde dosya numarası verilen 1444 KRK'li hastanın 512'si 65 yaş ve üzeri idi. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK tanılı 139 hasta dahil edildi. Hastaların metastatik evredeki ortalama yaşı 73 (65-87) idi. Yaş aralığına göre değerlendirildiğinde hastaların 81'i (% 58,3) 65-74 yaş arasında, 53'ü (%38,1) 75-84 yaş arasında, 5'i (%3,6) 85 yaş ve üzerinde idi. Hastaların çoğunluğunu erkek (%57) cinsiyet oluşturmaktaydı, erkek/kadın oranı: 1,3 olarak hesaplandı. Tablo 1'de hastaların klinik ve demografik özellikleri gösterilmektedir.

Hastaların 102'si (%73,3) tanı anında metastatik evrede idi. Bu hastaların 62'si evre 4A, 40' 1 evre 4B idi. 37 hasta tanı anında erken evre olup takiplerinde metastatik evrede 65 yaş ve üzerindeydi. Tablo 2'de metastatik KRK'li hastaların tümör özellikleri gösterilmektedir. Tümör lokalizasyonu en sık rektum (%46) idi. Histolojik alt tip en sık adenokarsinom idi.

Hastaların kolorektal bölgedeki primer lezyonun operasyon şekline göre; 47 (%33,8) hastaya palyatif, 45 (%32,4) hastaya küratif amaçla operasyon uygulanmıştı, 47 (%33,8) hastaya operasyon yapılmamıştı. Primer lezyonu opere edilen hastalarda operasyon için en sık neden obstrüksiyon bulguları idi. Hastaların %13,6' sına metastazektomi

uygulanmıştı. On yedi hastaya 1 kez, 1 hastaya 2 kez ve 1 hastaya da 3 kez uygulanmıştı. En sık metastazektomi yeri %89 oranında karaciğerdi.

34 hasta herhangi bir tedavi almadı. Tedavi alamamalarının nedenleri; performans düşüklüğü, yandaş hastalıklar ve hasta yakınlarının tedavi istememeleri idi. Metastatik evrede palyatif tedavi olarak 97 hasta bir sıra, 34 hasta iki sıra, 11 hasta üç sıra kemoterapi aldı. Metastazektomi sonrası 19 hastaya kemoterapi uygulandı. Hastaların aldığı kemoterapi protokollerine göre değerlendirildiğinde (Tablo 3) en sık olarak okzaliptin içeren (kapesitabin-okzaliptin, mFOLFOX6) tedaviler başlandı. Birinci sıra tedavide en sık kapesitabin-okzaliptin, ikinci sıra tedavide FOLFIRI-bevasizumab, üçüncü sıra tedavide FOLFIRI-bevasizumab tercih edilmişti.

Takip sırasında 48 (%34.5) hastada tedavi ilişkili yan etki gözlemlendi. Tüm derecelerde yan etkiler sırasıyla; halsizlik 40 (%28.7), anemi 42 (%30.2), lökopeni 38 (%27.3), bulantı-kusma 35 (%25.1), mukozit 30 (%21.5), diyare 20 (%14.3), trombositopeni 20 (%14.3), febril nötropeni 7 (%5), akut böbrek yetmezliği 1, periferik nöropati 15 (%10.7) ve derin ven trombozu 2 hastada gözlemlendi. En sık 3-4. derece hematolojik yan etki olarak lökopeni 12 (%8.6), anemi 7 (%5) ve trombositopeni 28 (%1.4) hastada; non-hematolojik yan etki olarak diyare 6 (%4.3), mukozit 5 (%3.5) ve halsizlik 2 (%1.4) hastada gözlemlendi. 38 (% 27.3) hastaya kemoterapi doz reduksiyonu uygulandı. Hiçbir hastada yan etkiye bağlı ölüm saptanmadı.

Ortanca takip süresi tüm grup için 11 ay (1-108) olarak bulundu. Bu takip süresinde toplamda 91 (% 65,5) hastanın öldüğü saptandı. 59 kadın hastanın 39' u, 80 erkek hastanın 52' si yaşamını yitirdi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde tüm hasta grubu için median genel sağkalım (GSK) süresi 12.09 ay (% 95 Güven aralığı (GA); 9.5-14.64; 0.36-46.3 ay) idi. Tedavi alanlarda median GSK 19.25 ay (% 95 GA; 13.9-24.5; 2.79-46.39), tedavi almayanlarda 3.3 ay (%95 GA; 2.1-4.6 ay) idi.

Yaş aralığına göre ortanca GSK 65-74 yaş arası 16.39 ay (% 95 GA;10.3-22.4), 75 yaş ve üzeri 12.87 ay (% 95 GA; 9.2-16.5) (p:0.906) idi (Şekil 1).

Yandaş hastalığı olanlarda ortanca GSK süresi 13.2 ay iken olmayanlarda 18.5 ay (p:0.703) idi.

Tümör lokalizasyonuna göre ortanca GSK süresi sağ kolon (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon 2/3 proksimali) yerleşimli olanlarda 12.09 ay (%95 GA; 8,4-15,7), sol kolonda (sigmoid kolon, inen kolon, splenik fleksura, transvers kolon distali, rektum) 16.39 ay (%95 GA; 10,9-21,8) (p:0.944) idi. Metastazektomi operasyonu yapılanlarda ortanca GSK süresine ulaşamadı, yapılmayanlarda ise 13.2 ay (%95 GA; 8,28-18,1) (p:0.001) idi.

Tablo 1. Metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı (%)
Ortanca Yaş	73 (65-87)
Yaş aralığı	
65-74 yaş arası	81 (%58,3)
75-84 yaş arası	53 (%38,1)
85 yaş ve üzeri	5 (% 3,6)
Cinsiyet	
Kadın	59 (%42,4)
Erkek	80 (%57,6)
Performans Statüsü (ECOG)	
PS 0-1	82 (%59)
PS 2	46 (%33,1)
PS 3	11 (% 7,9)
Yandaş hastalık	
Tek	49 (%39,2)
İki	25 (%17,9)
Üç veya daha fazla	5 (% 3,5)
Yok	50 (%35,9)

Tablo 2. Metastatik Evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK'li hastaların tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	Sayı (%)
Tümör Yerleşim Yeri	
Rektum	64 (%46)
Sigmoid kolon	37 (%26)
Çıkan Kolon	15 (%10)
İnen Kolon	11 (% 7,9)
Transvers Kolon	5 (% 3,6)
Çekum	7 (% 5)
Histolojik Alt Tip	
Adenokarsinom	130 (% 93,5)
Müsinöz	8 (% 5,8)
Taşlı Yüzük Hücreli	1 (% 0,7)
Histolojik Farklılaşma	
İyi Derece Diferansiye	13 (% 9,4)
Orta Derece Diferansiye	39 (%28,1)
Az-Kötü Derece Diferansiye	5 (% 3,6)
Belirtilmemiş	82 (%59)
Metastaz Yeri	
Karaciğer	114 (%82)
Akciğer	40 (%28)
Periton	24 (%17)
Kemik	13 (% 9)
Beyin	1
Metastaz Bölge Sayısı	
Tek Bölge	79 (%56)
İki Bölge	46 (%33)
Üç Bölge	14 (%10)
Metastazektomi Durumu	
Yapılan	19 (%13,6)
Yapılmayan	120 (%86,4)
RAS durumu	
KRAS	
Wild	40 (%28)
Mutant	42 (%30)
Belirtilmemiş	57 (%41)
NRAS	
Wild	9 (%6,5)
Mutant	1 (%0,7)
Belirtilmemiş	129 (%92,8)

Tablo 3. Hastaların metastatik evredeki kemoterapi uygulamaları

Hastaların aldığı tedaviler	Sayı (Yüzde oranı)
1. basamak tedaviler	
Okzalipatin içeren	48 (%49,4)
İrinotekan içeren	31 (%31,9)
Bevasizumab ile kombine	23 (%23,7)
Setuksimab ile kombine	14 (%14,4)
Panitumumab ile kombine	2 (% 2)
Aflibercept ile kombine	1 (% 1)
2. basamak tedaviler	
Bevasizumab ile kombine	13 (%38,2)
Setuksimab ile kombine	3 (% 8,8)
Ziv-aflibercept ile kombine	2 (% 5,8)
3. basamak tedaviler	
Bevasizumab ile kombine	5 (%45,4)
Setuksimab ile kombine	3 (%27,2)

TARTIŞMA

Yaşlı hasta psikolojik, sosyoekonomik, ailesel ve toplum sağlığı açılarından farklı bir yaş grubudur. Yaşa bağlı hemen hemen tüm değişiklikler fonksiyonel kayıplara yol açar. Fakat yaşlı nüfusun fonksiyonel bozulma oranı hem bireyler içinde hem de bireyler arasında belirgin bir değişkenlik gösterir (2). Son yıllarda tanı ve tedavide olan gelişmelere rağmen kolorektal kanser önemli sağlık sorunudur. KRK' li vakaların % 70'i altmışbeş yaş ve üzerinde görülmektedir. Metastatik KRK'de tedavinin amacı semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir. Geçmiş yıllarda anti-metabolit olan 5-fluorourasil ile yaşam süresi 12 aylar civarında iken yeni kemoterapötik ajanlar, cerrahi uygulamalar ve hedef biyolojik ajanların geliştirilmesi ile metastatik KRK' li hastaların tedavisinde başarı oranları artmıştır.

Evre 4B kolon kanseri tanılı 65 yaş üzeri 64 hastanın dahil edildiği çalışmada primer tümör rezeksiyonu yapılan grupta median GSK 12.43 ay iken opere edilmeyen grupta ise 3.58 ay olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (3). Çalışmamızda hastalar primer lezyona uygulanan operasyon şekline göre palyatif ve küratif amaçlı olarak analiz edildi. Küratif opere olan hasta grubunda tanı anında erken-lokal ileri evre olup takiplerde metastatik olan ve metastazektomi uygulanan hastalar mevcuttu. Sağkalım süresinin uzun saptanmasında bu etmenlerin katkısı olabileceği düşünüldü. Palyatif opere olan

hastalarda ise opere olmayanlara göre sağkalım süresinin uzun olmasında hastanın performans durumunun daha iyi olması, hastanın sonraki basamakta uygulanan kemoterapi tedavilerinin rolü olduğu düşünüldü. Fakat kemoterapi uygulamalarını kaldıramayacak olan hastalarda ise palyatif cerrahi uygulamalarının hastada sınırlı süre dahi olsa yaşam süresine etkisi olabilmektedir.

KRK'de karaciğer (KC) en sık metastaz bölgesidir. Bu durum gastrointestinal sistemin venöz drenajının doğrudan KC'e olmasından kaynaklanmaktadır. KRK' li hastaların tanı anında % 20 ve takipleri sırasında % 50'sinde KC metastazı gelişir (4). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak en sık metastaz yeri KC idi. KC metastazlı hastaların sadece % 10-20'lik kısmında metastazektomi şansı vardır (5). KC metastazlarının unrezektable olması kötü prognozu gösterir. Kolon kanseri tanılı ve KC'e cerrahi işlem uygulanmış, geniş hasta katılımı (7764 hasta) olan bir çalışmada genç ve yaşlı hastalarda metastazektomi sonuçları rapor edilmiştir. 70 yaş ve üzeri olan 1624 hastanın analizinde 3 yıllık median sağkalım süresi 43 ay olarak bildirilmiştir ve genç hastalar ile kıyaslandığında 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı %37 olup, iki grup arasında farklılık gösterilememiştir ($p:0.051$) (6). Bizim hastalarımızın %13,6'sına metastazektomi uygulanmıştı. Uygulanan hastalarda ortalanca sağkalım süresine ulaşamazken, uygulanmayanlarda ise 12 ay idi. Metastazektomi uygulanması yaşam süresini etkileyen bağımsız faktördür.

Metastatik KRK tedavisinde kemoterapi iyi tanımlanmış palyatif tedavi seçeneğidir. Kemoterapi bağımsız olarak yaşam süresi için prediktif belirteçtir. 22 klinik çalışmanın analizinde 70 yaş üzeri 629 hasta analiz edilmiştir (7). Çalışmada 5-FU içeren kemoterapi rejimlerinin genç ve yaşlı hastalarda benzer PFS (5.5 aya karşın 5.3 ay, $p:0.01$) ve OS (10.8 aya karşın 11.3 ay, $p:0.31$) sonuçları gösterdiği, ve toksisite açısından gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Metastatik KRK tedavisinde kullanılan irinotekan ile yapılan bir faz 3 çalışmada, PFS ve OS değerlerinin kronolojik yaştan etkilenmediği, fakat yaşlı hastalarda 3-4. derece diyare ve nötropeni açısından dikkatli olunması gerektiği rapor edilmiştir (8). 5-FU ve kapesitabine, okzaliptatin eklendiği MRC

FOCUS2 çalışmasında hastaların % 43'ü yetmiş beş yaş ve üzeri, % 13'ü ise seksen yaş üzeriydi. Bu çalışmanın sonucunda, doz redüksiyonu ile tedaviye başlama gibi uygun dizayn ile yaşlı ve frajil hastaların da klinik çalışmalara katılabileceği gösterilmiştir (9). Bu çalışmada 5-FU'ya doz azaltılmış okzaliptatin eklenmesi ile PFS'de anlamlı farklılık oluşturmadığı (5.8 aya karşın 4.5 ay, $p:0.07$), 5-FU'nun kapesitabin ile değiştirilmesinin de yaşam kalitesinde yükselme oluşturmadığı ve toksisite riskinde artış gösterdiği saptanmıştır. Yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesini azaltmak için 'stop and go' rejiminin veya 5-FU bazlı kemoterapinin idame olarak uygulanmasının daha yararlı olabileceği düşüncesi oluşmuştur. OPTIMOX-1 çalışmasında 76-80 yaş arası hastalarda 'stop and go' rejimi (6 kür FOLFOX-7, sonrasında 12 kür 5-FU ve takibinde yeniden FOLFOX-7 başlanması) uygulanmış olup progresyona kadar verilmiş olan FOLFOX-4 rejimi ile benzer etkililik ve tolerabilite gösterilmiştir (10).

Yaşlı hastalar yandaş hastalıklar, performans düşüklüğü ve uzun tedavi süreleri nedeni ile palyatif kemoterapi sırasında sıkıntı yaşamaktadırlar (3). Yaşlılarda yandaş hastalık insidansı yüksektir. Bu hastaların genel tıbbi durumlarındaki karmaşıklık, kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle daha da güç bir hal alır (11). Çalışmamızda hastaların % 64'ünde en az bir tane olmak üzere yandaş hastalık mevcuttu ve sağkalımı olumsuz etkilemekteydi.

Çalışmamızda hastaların %27.3'üne kemoterapi uygulaması sırasında doz redüksiyonu yapılmıştı. Genel olarak hastaların kemoterapi tolerasyonu iyiydi. Fakat çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi yan etki bilgilerinde eksikliklere yol açmış olabilir.

Metastatik KRK tedavisinde hedef biyolojik ajanlar geniş yer almaktadır. İlaçlar ile ilgili çalışmalar ve eşliğinde tartışmalar devam etmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonu üzerinden etki eden bevasizumabın yaşlı hastalarda kullanımını cesaretlendiren çalışmalar olmasına rağmen 70 yaş ve özellikle 75 yaş üzeri hastalarda kullanımı ile ilgili belirsizlik mevcuttur (12). Yapılan dört randomize çalışmanın analizinde >65 yaş hastalarda konvansiyonel kemoterapiye bevasizumab eklenmesinin PFS ve OS'de

belirgin yararı olduğu saptanmıştır (13). Fakat, ileri yaş hastalarda arteriyel tromboembolik olayların görülme sıklığında artış gözlenmiştir. BRİTE çalışmasında bevasizumab içeren 1. basamak kemoterapi sonuçlarında PFS açısından yaş grupları arasında farklılık saptanmamış. Fakat ilerleyen yaş ile birlikte OS'de düşüş rapor edilmiştir (< 65 yaş, 26.0 ay; 65-75 yaş, 21.1 ay; 75-80 yaş, 20.3 ay; ≥ 80 yaş, 16.2 ay) (14). AVEX, çok merkezli, faz 3 bir çalışma olup ileri yaş hastalarda kapesitabin tedavisine bevasizumabın eklenmesi ile OS'de değişiklik gözlenmezken PFS'de anlamlı artış saptanmıştır (9.1 aya karşın 5.1 ay; $p < 0.01$) (15). Ziv-aflibercept rekombinant füzyon proteinidir. Hem VEGF ve hem de plasental growth faktörü bağlar ve Vegf trap olarak adlandırılır. VELOUR çalışmasında genel sağkalımda 1,4 aylık yarar gözlenmiştir (13.5 aya karşın 12.1 ay, $p: 0.003$). Alt grup analizde daha önce bevasizumab almamış olan hastalarda sağkalım yararının daha belirgin olduğu gözlenmiştir (16). Merkezimizde yürütülen klinik çalışma nedeni ile üç hasta Ziv-aflibercept/FOLFIRI kombinasyon tedavisi aldı. Hastalarda yan etki olarak diyare, bulantı-kusma, stomatit ve nötropeni gözlemlendi.

RAS mutasyon durumu anti-epidermal growth faktör (EGFR) tedavilere yanıt için prediktiftir. PRIME ve FIRE-3 çalışmalarında anti-EGFR tedaviler için sadece KRAS kullanılmaması NRAS durumunun da bilinmesi gerektiği gösterildi (17,18). Bizim çalışmamızda hastaların % 41'inde K-RAS durumu bilinmemekteydi. Bir hastada KRAS mutant/ NRAS mutant olmayan, 1 hastada KRAS mutant/ NRAS mutant olarak saptandı. NRAS durumunun bilinme oranının düşük olmasındaki neden testin hastanemiz ve Türkiye koşullarında son zamanlarda uygulanması idi.

Primer tümör lokalizasyonun prognostik etkisi ilk olarak 1990 yılında rapor edilmiştir (19). Arnold ve arkadaşlarının çalışmasında sağ kolon yerleşimli olan hastalarda sol kolon yerleşimli olanlara göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha kötü idi (20). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda sol kolon yerleşimli olanlarda genel sağkalım süresi daha uzundu.

Retrospektif olarak dizayn edilmesi çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri idi. Bu nedenden dolayı hastaların tedavi ilişkili yan

etki bilgilerinde ve kapsamlı geriatrik değerlendirme skorlamalarında eksiklikler gözlenmiştir.

SONUÇ

Kronolojik yaş tedavi planlamasında negatif bir faktör olarak düşünülmemelidir. Tanı ve evreleme sonrasında hastanın kişisel istekleri de gözönüne alınarak multidisipliner yaklaşım ile tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Tedavinin temel taşı olan cerrahi gözüldü edilmemelidir. Kombinasyon kemoterapi rejimleri ve hedef tedavilerin uygulanmasından kaçınılmamalıdır. Karşılaşılabilecek yan etkiler için yakın ve dikkatli takip yapılmalı, gerekli durumlarda destek tedaviler uygulanmalıdır.

Conflict of interest:None

REFERANSLAR

1. Tuna S. Kanserli geriatrik hastalarda komorbidite ve klinik değerlendirme. Türk Onkoloji Dergisi 2007;4:192-96.
2. Kristjanson SR, Wyller TB. Introduction. Section 1 in: Schrijvers D, Aopro M, Zakotnik B, Audisio R, Van Haltet H, Hurria A. Esmo Handbook of Cancer in the Senior Patient. First published. London and New York: Informa Health Care. 2010:1-7.
3. Ahn HJ, Oh HS, Ahn Y, et al. Prognostic Implications of Primary Tumor Resection in Stage IVB Colorectal Cancer in Elderly Patients. Ann Coloproctol. 2014;30 (4):175-81.
4. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer. 1996;78:918-26.
5. Adam R. Chemotherapy and surgery: New perspectives on the treatment of unresectable liver metastasis. Ann Oncol 2003;14:13-16.
6. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. Br J Surg. 2010;97: 366-76.
7. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol. 2004;15:1330-38.
8. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:807-14.
9. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an openlabel, randomised factorial trial. Lancet. 2011;377:1749-59.

10. Figer A, Perez-Staub N, Carola E, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007;110:2666-71.
11. 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.
12. Hofheinz R, Petersen V, Kindler M, et al. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer*. 2014;14:761.
13. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:737-43.
14. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology*. 2010;78:329-39.
15. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1077-85.
16. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics* 2014;8:13-2.
17. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-75.
18. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346-55.
19. Bufill, J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990;113:779-8.
20. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28:1713-29.

Comparison of 10 and 12-Core Prostate Biopsy Efficiencies in Patients with PSA<20 ng/ml

PSA<20 ng/ml Hastalarda 10 ve 12 Kor Prostat Biyopsisi Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Gökhan Sönmez¹, Murat Keske¹, Fatih Demir¹, Nurullah Hamidi², Mert Ali Karadağ¹

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kayseri

²Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi:14.05.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.20438

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi (TRUS-B) prostat kanseri tanısını koymada kullanılan altın standart metottur. Ancak TRUS-B işleminde kaç kor örnek alınması gerektiği konusu hala tartışmalıdır. Bu çalışmada standart 10 kor ve 12 kor TRUS-B işlemlerinin kanser saptama oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif özellikteki bu çalışmaya prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği veya şüpheli dijital muayene bulgusu nedeniyle 10 kor (Grup-1) veya 12 kor (Grup-2) TRUS-B işlemi uygulanmış hastalar dahil edilmiştir. PSA>20 ng/ml olan ve daha önce negatif biyopsi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Grupların kanser tespit edilme oranlarının yanı sıra yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), serum PSA oranları ve prostat hacmi gibi demografik ve klinik verileri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 208 hasta dahil edildi (Grup-1: 98, Grup-2: 110). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda kanser tespit edilme oranı %43.2 idi. 10 kor ve 12 kor TRUS-B grupları için kanser tespit edilme oranları ise benzerdi (sırasıyla %41.8, %44.5, p=0.694). Bunun yanında grupların ortalama VKİ, ortalama yaş, prostat hacmi ve PSA değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Ateşli üriner sistem enfeksiyonu 12 kor TRUS-B uygulanan hastalarda daha yüksek oranda görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%3.06 ve %4.54, p=0.578).

TARTIŞMA ve SONUÇ: 10 kor prostat biyopsisi, hastadan daha az örnek alınması, benzer kanser tespit etme ve komplikasyon oranları nedeniyle 12 kor TRUS-B işlemine göre daha uygulanabilir bir biyopsi yöntemi gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: prostat, kanser, kor, biyopsi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-B) is the gold standard method used to diagnose prostate cancer. However, how many samples should be taken in TRUS-B procedure is still controversial. The aim of this study is to compare the cancer detection rates of standard 10-core and 12-core TRUS-B procedures.

METHODS: Patients who underwent 10-core (Group-1) or 12-core (Group-2) TRUS-B operations were included in this retrospective study for prostate specific antigen (PSA) elevation or suspicious digital examination findings. Patients with PSA>20 ng/ml and a history of negative biopsy were excluded from the study. In addition to cancer detection rates of groups, demographic and clinical data such as age, body mass index (BMI), serum PSA ratios and prostate volume were compared.

RESULTS: A total of 208 patients were included in the study (Group-1: 98, Group-2: 110). The rate of cancer detection was 43.2% in all patients included in the study. The rates of cancer detection for 10-core and 12-core TRUS-B groups were similar (41.8%, 44.5%, p=0.694, respectively). Besides, there was no significant difference between the mean BMI, median age, prostate volume and PSA values of the groups. Urinary tract infection with fever was found to be higher in 12 patients with TRUS-B but the difference was not statistically significant (3.06% and 4.54%, p=0.578).

DISCUSSION and CONCLUSION: The 10-core prostate biopsy appears to be a more applicable biopsy method than the 12-core TRUS-B procedure because of requires less sampling, similar cancer detection and complication rates.

Keywords: prostate, cancer, core, biopsy

GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradadır (1). Prostat kanseri taramasında serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ölçümü ve digitalrektal muayene kullanılmaktadır. Transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi (TRUS-B) ise prostat kanseri tanısını koymada kullanılan altın standart metottur (2).

TRUS-B ilk olarak Hodge ve ark. tarafından sistematik 6 kor biyopsi olarak tanımlanmış ve klinik kullanıma girmiştir (3). Sonraki yıllarda 10, 12, 18, 26 kor gibi farklı sayılarda örnekleme yapılan prostat iğne biyopsileri tanımlanmış ve sistematik bir prostat iğne biyopsisinin kaç kordan oluşması gerektiği konusu tartışmalı hale gelmiştir (4-6). Biyopsi kor sayısı arttıkça majör komplikasyonlarda olmasa bile hematüri gibi minör komplikasyonlarda artış bildiren çalışmaların yayınlanması, “en yüksek tanı oranlarını yakalarken mümkün olan en az sayıda örnek alınmalıdır” fikrini desteklemiştir (7). Günümüzde, standart bir sistematik prostat biyopsisinin kaç kor olması gerektiği konusunda fikir birliği olmayıp, en sık uygulanan yöntem sistematik 10-12 kor prostat biyopsisi yöntemidir (8).

Peki 10 kor ve 12 kor TRUS-B arasında kanser tespit etme yeteneği açısından fark var mıdır? Bu çalışmada standart 10 kor ve 12 kor prostat biyopsisi uyguladığımız hastaların kanser tespit edilme oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi ve çalışma dizaynı: Retrospektif özellikteki bu çalışmaya, Nisan 2018- Mayıs 2019 tarihleri arasında, XXX Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğinde PSA yüksekliği veya şüpheli DRM nedeniyle TRUS-B uygulanan hastalar dahil edilmiştir. PSA $\geq$ 20 ng/ml olan hastalar, daha önce negatif biyopsi öyküsü olan hastalar, 10 veya 12 kor dışında kor sayısı ile biyopsi uygulanmış hastalar ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 10 kor biyopsi alınan hastalar birinci grubu, 12 kor biyopsi alınan hastalar ise ikinci grubu oluşturmuştur. Hastaların histopatolojik değerlendirme sonuçlarının yanı sıra yaş, vücut

kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verileri ve serum PSA, toplam prostat hacmi, ateşli üriner sistem enfeksiyonu oranı gibi değerleri karşılaştırılmıştır.

Biyopsi hazırlığı ve biyopsi işlemlerinin uygulanması: Kliniğimizde biyopsi hazırlığı standart olarak uygulanmaktadır. Biyopsi işlemleri öncesi tüm hastalarda temiz idrar kültürü elde edilmiştir. Barsak hazırlığı veya işlem sırasında rektal temizlik uygulanmamıştır.

İşlemler poliklinik şartlarında lokal anestezi ile uygulanmıştır. Lokal anestezi için 0.2 gr lidokain içeren kayganlaştırıcı jel ve bilateralperiprostatik %2 prilokain enjeksiyonu (5 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak) kullanılmıştır. Biyopsi işlemleri, ultrasonografi cihazı (Toshiba Nemio XG, Japonya) ve transrektalprop (Toshiba, PVF-620ST) yardımıyla lateraldekübit pozisyonunda uygulanmıştır. 12 kor biyopsiler prostatın sağ ve sol olmak üzere apeks, mid ve base bölgelerinden standart olarak 2’şer kor alınarak uygulanmıştır. 10 kor biyopsilerde ise farklı olarak her iki tarafın apeks bölgelerinden 2 yerine 1’er kor biyopsi alınmıştır. Alınan parçalar farklı kaplarda numaralandırılarak histopatolojik değerlendirmeye gönderilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS.22.0 (IBM corp. USA) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ($\pm$ standart sapma [SS]) olarak ifade edilmiştir ve bağımsız örneklem t test ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (interquartelrange [IQR]) olarak ifade edilmiştir ve Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir ve bu verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. P değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan toplam 208 hastanın verileri incelendi. Bu hastaların 98 tanesine 10 kor TRUS-B (Grup 1) ve 110 tanesine 12 kor TRUS-B (Grup 2) uygulandığı tespit edildi. Çalışmaya dahil

edilen tüm hastaların yaş ortancaları 66.0 (IQR:61.0-70.0) idi. Bu hastalarla ilgili bazı demografik ve klinik veriler ile kanser saptama oranları tablo 1’de özetlenmiştir. Grupların yaş, VKİ, serum PSA düzeyleri, toplam prostat hacimleri benzerdi (Tablo 2). Kanser saptama oranları incelendiğinde ise 10 kor ve 12 kor biyopsi yapılan hastalarda, kanser saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.694$). Biyopsi tiplerine göre kanser saptama oranları tablo 3’te verilmiştir. Biyopsi sonrası ateşli üriner sistem enfeksiyon oranları Grup 1 ve Grup 2 için benzerdi (sırasıyla %3.06 ve %4.54, $p=0.578$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuç; düşük PSA düzeylerinde, transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda uygulanan 10 kor ve 12 kor prostat iğne biyopsilerinin kanser tespit etme oranları arasında anlamlı fark bulunmamasıdır.

Philip ve ark. 445 hasta ile uyguladıkları çalışmalarında 8-10 ve 12 kor prostat biyopsilerinin kanser yakalama oranlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar 10 kor biyopsi ile 12 kor biyopsinin kanser tespit etme oranlarını benzer bulmuş ve PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda standart biyopsi olarak 10 kor prostat iğne biyopsisini önermişlerdir (9). 2018 yılında 1211 hasta ile yayınlanan geniş bir retrospektif seride PSA<20 ng/ml olan hastalarda 12 kor TRUS-B ile 10 kor TRUS-B için benzer kanser tespit etme oranları bildirilmiştir (10). Aynı araştırmada PSA düzeyi 20 ng/ml ve üzeri olan hastalarda 6 kor biyopsi ile 8-10-12 kor biyopsilerin kanser tespit etme oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı raporlanmıştır. 2014 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada ise 354 hastanın biyopsi sonuçları incelenmiştir (11). Bu çalışmanın sonuçlarına göre 10-12 ve 16 kor TRUS-B kanser tespit etme oranları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiş ve bizim sonuçlarımızla da benzer şekilde, kor sayısı artışının kanser saptama oranlarını anlamlı olarak etkilemediği savunulmuştur. Bunun aksini savunan araştırmalarda mevcuttur. Wang ve ark. 12 ve 18 kor TRUS-B uygulanan toplam 1120 hastayı incelemişler ve

PSA<20ng/ml olan hastalarda 18 kor biyopsinin daha etkili sonuç verdiğini bildirmişlerdir (12).Literatürde konu ile ilgili çelişki sonuçlar bulunmakla birlikte genel kanı 10 ve 12 kor TRUS-B kanser tespit oranlarının benzer olduğu yönündedir ve bizim sonuçlarımızın literatür ile benzerlik gösterdiği söylenebilir.

10 ve 12 kor TRUS-B ile kanser tespit etme oranları üzerine de çeşitli değerler bildirilmiştir. Mohammed ve ark 2016 yılında 12 kor TRUS-B ile %53 oranında kanser yakalama oranları bildirmişlerdir (13). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece PSA<20 ng/ml olan hastalar değil tüm PSA grupları çalışmaya dahil edilmiştir. Hu ve ark. ise bu oranı %41.1olarak bulmuşlardır (10). Yapılan başka bir çalışmada ise 10 kor TRUS-B ile %29.06 oranında, 12 kor TRUS-B ile ise %28.21 oranında kanser tespit edilmiştir. Bizde literatürde belirtilen aralıklarla benzer şekilde tüm hastalar için %43.2 oranında prostat kanseri tespit ettik. 10 kor TRUS-B için oranımız %41.8 iken, 12 kor TRUS-B için bu oran %44.5 olarak bulunmuştur.

Biyopsi kor sayısının artması, biyopsiye bağlı komplikasyonlarda artış olup olmayacağı konusunu gündeme getirmektedir. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre 12 kor TRUS-B ile daha fazla oranda ateşli üriner sistem enfeksiyonu saptanmış olsa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.578$). Wang ve ark. 12 kor ve 18 kor TRUS-B komplikasyon (hematüri, ateş, ürinerretansiyon, ürosepsisvb) oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (12).Benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (14,15). Ancak kor sayısı arttıkça majör komplikasyonlarda olmasa bile hematüri gibi bazı minör komplikasyonlarda artış olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (7).

Çalışmamızın en önemli limitasyonları hasta sayısının az olması ve retrospektif özellikte bir çalışma olmasıdır. Bunun yanında biyopsi komplikasyonu olarak yalnızca ateşli üriner sistem enfeksiyonunun kaydedilmiş ve karşılaştırılmış olması, hematüri-ürinerretansiyon gibi sık görülen komplikasyonlar için yeterli veri bulunmaması çalışmamızın diğer bir eksik yönüdür. Prostat biyopsisi ve klinik anlamlı prostat kanseri

tanısı için önem taşıyan biyopsi kor uzunluğu, çalışmanın retrospektif özellikte olması nedeniyle net olarak değerlendirilemiştir. Ayrıca aynı nedenden ötürü kor sayısının ağrı ve hasta konforu üzerine etkisinin değerlendirilememiş olması da çalışmamızın eksik yönlerinden sayılabilir.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre PSA<20 ng/ml olan biyopsi naif hastalarda 12 kor TRUS-B yerine

10 kor TRUS-B; benzer kanser tespit etme oranları, benzer komplikasyon oranları ve daha az sayıda kor içermesi nedeniyle, uygulanabilir bir biyopsi yöntemi gibi görünmektedir. Konu ile ilgili yapılacak daha fazla hasta sayılı, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Çalışmaya katılan tüm hastaların bazı demografik ve klinik verileri

Parametre	Değer (n=208)
Yaş (yıl) *	66.0 (61.0-70.0)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) **	25.05 (± 2.94)
Prostat Hacmi (mm ³) *	58.0 (49.0-71.75)
PSA (ng/dl) *	8.4 (6.2-12.3)
Kor sayısı (n) *	12.0 (10.0-12.0)
Kanser tespit edilme oranı (n, %)	90/208 (%43.2)

* ortanca (25-75. yüzdeler)

** ortalama (± standart sapma)

PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 2: 10 kor ve 12 kor biyopsi yapılan hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup-1 (n=98)	Grup-2 (n=110)	P
Yaş (yıl) *	67.00 (62.75-71.25)	65.00 (61.00-69.00)	0.051 ^a
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) **	25.34 (± 3.11)	24.79 (± 2.76)	0.178 ^b
Prostat Hacmi (mm ³) *	58.0 (49.0-73.0)	58.0 (49.0-71.0)	0.748 ^a
PSA (ng/dl) *	9.1 (6.6-15.3)	7.8 (5.8- 11.7)	0.084 ^a

* ortanca (25-75. yüzdeler)

** ortalama (± standart sapma)

^a: Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılmıştır.

^b: Bağımsız örneklem T-test ile karşılaştırılmıştır.

PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 3: 10 kor ve 12 kor biyopsi yapılan hastaların kanser tespit edilme oranlarının karşılaştırılması

		Biyopsi Kor Sayısı		p ^a
		10 kor (n=98)	12 kor (n=110)	
Histopatoloji Sonucu	Malign (n, %)	41 (%41.8)	49 (%44.5)	0.694
	Benign (n, %)	57 (%58.2)	61 (%55.5)	

^a: kategorik verilerin analizi için ki-kare testi uygulanmıştır.

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359.
2. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64:876-92.
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-5.
4. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol* 2008;179:1327-31.
5. Guichard G, Larré S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430-5.
6. Peyromaure M, Ravary V, Messas A, Toubanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol* 2002;167:218-21.
7. Paul R, Schöler S, vanRandenborgh H, et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: Is there a relation to core number and sampling region? *Eur Urol* 2004;45:450-5.
8. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190: 419-26.
9. Philip J, Ragavan N, Desouza J, Foster CS, Javle P. Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8-, 10- or 12-core biopsy regimens. *BJU Int*. 2004;93:1218-20.
10. Hu Z, Wang J, Sun D, Cui L, Ran W. How Many Cores Does Systematic Prostate Biopsy Need?: A Large-Sample Retrospective Analysis. *J Ultrasound Med*. 2018 Oct 31.
11. Chambó RC, Tsuji FH, de Oliveira Lima F, Yamamoto HA, Nóbrega de Jesus CM. What is the ideal core number for ultrasound-guided prostate biopsy? *Korean J Urol*. 2014;55:725-31.
12. Wang BR, Chen CC, Zheng RH, Hu JC, Ou YC. Comparison of cancer detection between 18- and 12-core prostate biopsy in Asian patients with prostate-specific antigen levels of 4-20 ng/mL. *J Chin Med Assoc*. 2018;81:1044-51.
13. Mohammed W, Davis NF, Elamin S, Ahern P, Brady CM, Sweeney P. Six-core versus twelve-core prostate biopsy: a retrospective study comparing accuracy, oncological outcomes and safety. *Ir J Med Sci*. 2016;185:219-23.
14. Miyoshi Y, Furuya M, Teranishi J, et al. Comparison of 12- and 16-core prostate biopsy in Japanese patients with serum prostate-specific antigen level of 4.0-20.0 ng/mL. *Urol J*. 2014;11: 1609-14.
15. Rodríguez-Covarrubias F, González-Ramírez A, Aguilar-Davidov B, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol*. 2011;185: 2132-36.

Evaluation of efficacy and toxicity of anthracycline plus cyclophosphamide every three weeks followed by weekly paclitaxel: The Izmir Oncology Group (IZOG) Study

Üç haftada bir antrasiklin ve siklofosfamidi takiben haftalık paklitaksel rejiminin etkinlik ve toksisitesinin değerlendirilmesi: İzmir Onkoloji Grubu (İZOG) Çalışması

Halil Taşkınayan¹, Yılmaz Cankurtaran², Yüksel Küçükzeybek³, Ahmet Alacacıoğlu³, Yasar Yıldız³, Tarık Salman³, Utku Oflazoğlu³, Umut Varol⁴, Seray Sever³, Mustafa Oktay Tarhan⁵

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kahramanmaraş

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

⁴İzmir Demokrasi Üniversitesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

⁵İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.06.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 05.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.05668

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Doz yoğun kemoterapi (AC Q2 × 4 → P Q2 × 4), yüksek riskli meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, doz yoğun kemoterapi ile üç haftada bir antrasiklin ve siklofosfamidi takiben haftalık paklitaksel (AC Q3 × 4 → PW × 12) rejimini doğrudan karşılaştıran çalışma yoktur. Ayrıca, antrasiklin ve siklofosfamide haftalık paklitaksel ilave edildiğinde, doz yoğun AC' nin (AC Q2 x 4) konvansiyonel AC'den (AC Q3 x 4) daha üstün olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada AC Q3 × 4 → P W × 12 rejiminin etkinliğinin ve toksisitesinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2013 ve 2016 yıllarında meme kanseri tanısı konulan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya lenf nodu pozitif (tümör evresi T1, T2 veya T3 ve nodal evre N1, N2 veya N3) ya da yüksek riskli lenf nodu negatif (T2 veya T3, N0) uzak metastazı olmayan hastalar dahil edilmiştir. **BULGULAR:** Çalışmaya 150 hasta dahil edildi. Medyan 31 aylık takip süresinde 13 hastada uzak metastaz gelişti ve 6 hasta vefat etti. Beş yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla % 88.4 ve % 92 idi. Hastaların yüzde 38.6'sında ciddi nötropeni (grade 3,4) görülürken ciddi bir kardiyotoksikite gözlenmedi. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** AC Q3 × 4 → P W × 12, lenf nodu pozitif veya yüksek riskli lenf nodu negative erken evre meme kanserli hastalarda etkin ve iyi tolere edilebilir kemoterapi rejimidir. **Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, adjuvan kemoterapi, doxorubicin, siklofosfamid, paklitaksel.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dose-dense chemotherapy (AC Q2×4→P Q2×4) is widely used in the adjuvant treatment of high-risk breast cancer patients. However, there is no direct comparison of dose-dense chemotherapy consisting of anthracycline plus cyclophosphamide every three weeks followed by weekly paclitaxel (AC Q3 × 4 → P W × 12) regimen. Moreover, when weekly paclitaxel is added to anthracycline plus cyclophosphamide, it is unknown whether or not dose-dense AC (AC Q2×4) is superior to conventional AC (AC Q3×4). The study aimed to evaluate the efficacy and toxicity of AC Q3 × 4 → P W × 12 regimen.

METHODS: Patients diagnosed with breast cancer from 2013 to 2016 were retrospectively evaluated. The study included women who had histologically-involved lymph nodes (tumor stage T1, T2, or T3 and nodal stage N1, N2, or N3) or high-risk, axillary node-negative disease (T2 or T3, N0) without distant metastases.

RESULTS: This study included 150 patients with breast cancer. After a median follow up period of 31 months, 13 patients had developed distant metastases and 6 patients had died. The estimated 5-year disease-free survival and overall survival rates were 88.4% and 92%, respectively. Severe neutropenia (grade 3, 4) occurred in 38.6% of the patients whereas no severe cardiotoxicity was observed.

DISCUSSION AND CONCLUSION: AC Q3 × 4 → P W × 12 regimen is well-tolerated and effective in patients with node-positive or high-risk node-negative early-stage breast cancer.

Keywords: Breast cancer, adjuvant chemotherapy, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel

INTRODUCTION

In 2018, approximately 2.1 million new incidents of breast cancers were diagnosed worldwide, accounting for almost 1 in 4 cancer cases among women (1). Adjuvant chemotherapy significantly reduces the risk of recurrence and death among women with operable breast cancer (2). Compared to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) alone, anthracycline-containing regimens have slightly greater effects on recurrence and mortality (3). The addition of a taxane (paclitaxel or docetaxel) to an anthracycline-containing regimen reduces the risk of recurrence either after anthracycline treatment or concurrently (4).

In the early 1990s, taxanes were clinically administered in metastatic breast cancer (MBC) and later in the adjuvant setting (5,6). Preclinical and indirect clinical evidence has shown that docetaxel is more effective than paclitaxel and that weekly paclitaxel is more effective than three-week paclitaxel (6). A randomized controlled trial (RCT) conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in the adjuvant setting demonstrated that weekly paclitaxel (80 mg/m² every week x 12) is more effective than three weekly paclitaxel (175 mg/m² every three weeks x 4). The comparison of paclitaxel every week versus docetaxel every three weeks did not suggest a difference in terms of disease-free survival (DFS) or overall survival (OS) (7).

Administration of dose-dense chemotherapy became possible by using granulocyte colony-stimulating factor, which allowed administration of chemotherapy without causing unacceptable toxicity. A dose-dense chemotherapy schedule using concurrent doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel was evaluated in the pivotal Cancer and Leukemia Group B 9741 trial, a phase III prospective randomized trial of adjuvant treatment of women with node-positive early-stage breast cancer. This trial demonstrated a statistically significant improvement in terms of DFS and OS for the dose-dense chemotherapy arm (8). Dose-dense regimen has become the cornerstone for high-risk patients who are treated with adjuvant chemotherapy (9).

Results of a meta-analysis of dose-dense versus standard dosing, including data from 26 trials and over 37,000 women, demonstrate decrease in disease recurrence and improvement in 10-years breast cancer mortality for the dose-dense chemotherapy arm (10). However, there is no study comparing anthracycline plus cyclophosphamide every three weeks followed by weekly paclitaxel (AC Q3×4→P W×12) versus anthracycline plus cyclophosphamide every two weeks followed by weekly paclitaxel (AC Q2×4→P W×12) or two weekly paclitaxel (AC Q2×4→P Q2×4). Furthermore, when weekly paclitaxel is added to anthracycline plus cyclophosphamide, it is unknown whether or not the dose dense AC (AC Q2×4) is superior to conventional AC (AC Q3×4). In this retrospective study, we aimed to evaluate the efficacy and toxicity of AC Q3×4→P W×12 regimen.

MATERIALS and METHODS

Patients

Medical records of breast cancer patients with histologically confirmed adenocarcinoma who were admitted to the Medical Oncology Outpatient Clinic of Izmir Atatürk Training and Research Hospital between 2013 and 2016 were retrospectively evaluated. The study included women who had histologically-involved lymph nodes (tumor stage T1, T2, or T3 and nodal stage N1, N2, or N3) or high-risk, axillary node-negative disease (T2 or T3, N0) without distant metastases. Other inclusion criteria consisted of age between 18 and 80 years, Karnofsky performance status of ≥80%, and adequate organ and bone marrow function. Patients with history of invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ (in either breast), who had received any prior radiation, chemotherapy or hormonal therapy for their present breast cancer or had a history of prior malignancy other than specified in situ cancers or other cancers from which they were disease-free for ≥ 5 years were excluded from the study.

Treatment

Patients received doxorubicin (60 mg per square meter of body-surface area,

administered intravenously for 15 minutes) and cyclophosphamide (600 mg per square meter by intravenous infusion for 30 to 60 minutes) every 3 weeks for four cycles followed by 80 mg of paclitaxel per square meter by intravenous infusion for 1 hour weekly for 12 doses. In addition, patients with HER2-positive breast cancer received trastuzumab for one year. Treatment was discontinued if the patient experienced progressive disease or unacceptable toxicity.

End points, evaluation and toxicity assessment

The primary end point was disease-free survival, defined as the time of diagnosis to the date of disease recurrence, with histopathologic confirmation or radiologic evidence of tumor recurrence or death, whichever occurred first. Secondary end points included overall survival (i.e., the time from randomization until death from any cause) and toxic effects.

Blood counts and general biochemical and clinical assessments, including those for toxic effects, were performed in each cycle and then every three to six months for the first five years of follow-up, after which they were performed annually. Mammography was performed annually during follow-up. Echocardiography was evaluated in all patients before the start of treatment and was repeated every 3 months during treatment in patients receiving trastuzumab. Patients were evaluated for hematologic and non-hematologic toxicities using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Statistical analysis

Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Armonk, NY, USA) for Windows, version 20.0. Data were expressed as mean and standard deviation for continuous variables and as number and percentages for categorical variables. Probabilities of disease-free and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method. A p value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The present study included a total of 150 patients with breast adenocarcinoma. The median age of the patients was 55 years (range, 28–80 years). The general characteristics of the patients are presented in Table 1. Approximately 13% of the patients had no positive lymph nodes, 33% had N1 disease, and 36% had N2 disease. The tumor was positive for estrogen receptor, progesterone receptor, or both in approximately 75% of patients and positive for HER2 in 34% (as determined in local institutional laboratories).

Adverse event of any grade developed in 90% of the patients. The incidence of grade 3 or 4 neutropenia was 38.6% and febrile neutropenia was observed in 1.3% of the patients. The incidence of grade 1 or 2 neuropathy was 18%, while grade 3-4 neuropathy occurred in only 2% of patients. Left ventricular ejection fraction decline was observed in 4% of patients. Adverse events related to treatment are presented in Table 2.

At the time of the analysis, after a median follow up of 31 months, 13 patients had developed distant metastases and 6 patients had died. All of these patients had died of disease progression. Figure 1 shows the Kaplan-Meier curves for disease-free survival. The estimated 5-year disease-free survival rate was 88.4%. Figure 2 shows the Kaplan-Meier curves for overall survival. The estimated 5-year overall survival rate was 92%.

Figure 1. Disease-free Survival.

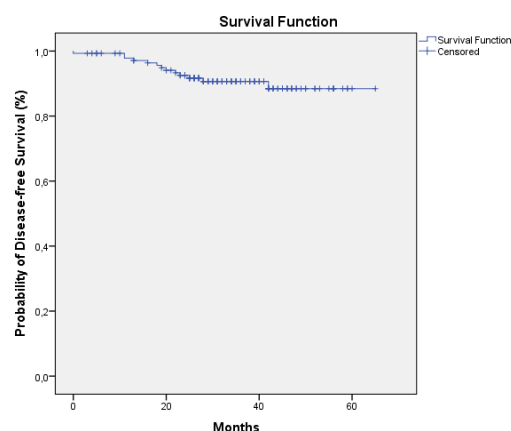
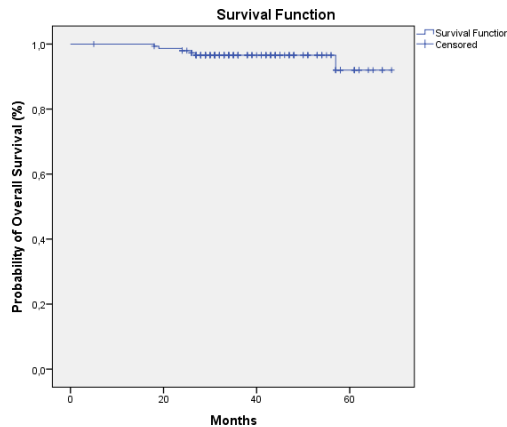


Figure 2. Overall Survival.

DISCUSSION

The use of anthracyclines and taxanes in the adjuvant treatment of high-risk breast cancer has become the standard. In the present study, we aimed to determine the efficacy and toxicity of AC Q3×4→P W×12 regimen. At a median of 31 months of follow-up, this trial revealed 5-year disease-free survival and overall survival rates as 88.4% and 92%, respectively. This result is similar to other studies in the literature on anthracycline and taxane (including dose-dense therapies) (7-9, 11).

The results of two randomized trials comparing AC chemotherapy with or without sequential paclitaxel chemotherapy in women with axillar lymph node-positive breast cancer suggest that addition of paclitaxel improves disease-free survival rates (5, 11). The 5-year DFS for patients in the AC→PTX arm was 76%±2% (5). However, in this study, paclitaxel was administered every 3 weeks at a dose of 225 mg/m² IV as a 3-hour infusion on day 1 of each cycle. The phase III E 1199 trial compared patients with axillary lymph node-positive or high-risk, lymph node-negative breast cancer who received 4 cycles of intravenous doxorubicin and cyclophosphamide at 3-week intervals who were then assigned to intravenous paclitaxel or docetaxel given at 3-week intervals for 4 cycles or at 1-week intervals for 12 cycles. The estimated 5-year survival rates were 76.9% for the group receiving paclitaxel every 3 weeks and 81.5% for the group receiving weekly paclitaxel. Compared to the group receiving paclitaxel every 3 weeks, there was significantly improved disease-free survival in

the weekly paclitaxel group (7). The results of our study surpass the results of the study conducted by Mamounas et al. (5) and are similar to the results of E 1199 trial in terms of DFS. In our study, weekly administration of paclitaxel, as in the E 1199 study and unlike the study of Mamounas et al., may have caused this result. Weekly paclitaxel is known to have a survival benefit when compared with the regimen of paclitaxel every 3 weeks, however, it is unknown which of the common dose-dense strategies of every-two-weeks AC x 4 followed by every-two-weeks paclitaxel x 4 or every-two-weeks AC x 4 followed by weekly paclitaxel x 12 is superior.

Approximately 25% of women with early breast cancer have human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive disease, and a more aggressive course is associated with early recurrence and poor prognosis (12, 13). Similar to the literature, in the phase III E 1199 trial, 20% of patients were HER-2 positive (7). In our study, 35% of patients were HER-2 positive. The combination of anthracycline and taxane is preferred in early stage HER-2 positive breast cancer but this combination is not administered in early stage HER-2 negative breast cancer. Since our study included only patients receiving anthracycline and taxane treatment, the rate of HER-2 positive patients is higher than in the literature and constitutes a more aggressive group.

The toxic effects associated with the AC Q3×4→P W×12 regimen we used were consistent with those reported in association with anthracycline and taxane treatment and were manageable with standard supportive measures. In the E1199 study, while the incidence of grade 2, 3, or 4 neuropathy was 27% in the weekly paclitaxel group (7), neuropathy incidence was 20% in our study. In the study conducted by Cancer and Leukemia Group B (CALGB), severe cardiac toxicity occurrence was less than 1% in both arm 3 (doxorubicin 60 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² every 3 weeks for four cycles followed by paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks for four cycles) and arm 4 (doxorubicin 60 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² every 2 weeks for four cycles followed by paclitaxel 175 mg/m² every 2 weeks for four cycles) (8). In our study, severe cardiac toxicity was not

observed, whereas grade 1-2 cardiac toxicity occurrence was 4%.

The strength of the present retrospective study is its being the first study evaluating the efficacy and toxicity of AC Q3×4→P W×12 regimen in patients with node-positive or high-risk node-negative early-stage breast cancer; therefore, it contributes to the current knowledge in the literature. The present study also had a number of limitations. As this is a retrospective study, it is prone to common biases associated with similar studies. Toxicity may be overlooked by retrospective evaluation. In addition, the study included a small number of patients, which may limit its statistical power.

In conclusion, treatment with doxorubicin and cyclophosphamide every 3 weeks followed by weekly paclitaxel is well-tolerated and effective in patients with node-positive or high-risk node-negative early-stage breast cancer. In the current literature, dose-dense chemotherapy (AC Q2×4→P Q2×4) is widely accepted in the adjuvant treatment of high-risk breast cancer patients. However, there is no direct comparison of dose intensive chemotherapy with the AC Q3 × 4 → P W × 12 regimen, therefore the AC Q3 × 4 → P W × 12 regimen may be an alternative option.

Conflict of interest:None

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394–424.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–717.
3. Group EBCTC. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998; 352: 930–42.
4. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gheri D, Nowak A. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17: CD004421.
5. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3686–96.
6. Sparano JA. Taxanes for Breast Cancer: An Evidence-Based Review of Randomized Phase II and Phase III Trials. *Clin Breast Cancer*. 2008;1: 32–40.
7. Shai, I.,Schwarzfuchs, D.,Henkin, Y., et al. *N Engl J Med*. 2004; 359: 229–41.
8. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1431–9.
9. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gaftor-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-Dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1845–54.
10. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 6736: 9–11.
11. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 976–83.
12. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ oncogene. *Science* 1987; 177-82.

Investigation of Clinical Features and the Use of Complementary and Alternative Medicines in Cancer Patients, A Single-Center Experience

Kanser Hastalarında Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı İle Klinik Özelliklerin İncelenmesi, Tek Merkez Deneyimi

Tülay Eren¹, Gökşen İnanç İmamoğlu¹, Cengiz Karaçin¹, Esra Zeynelgil¹, Hayriye Şahinli¹, Ebru Cilibir¹, Doğan Yazılıtaş¹, Özlem Aydın İsak¹, Sema Turker¹, Perihan Perkin¹, Fevzi Coşkun Sökmen², Mustafa Altınbaş¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

²Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26.11.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.85579

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Günümüzde kanser tedavisinde modern tıptaki gelişmelere rağmen tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemlerine olan ilgi devam etmektedir. Çalışmamızın amacı kemoterapi tedavisi alan hastalarda TAT kullanım oranlarını, çeşitlerini ve buna etki eden faktörlerin tespit edilmesidir

YÖNTEM ve GEREÇLER: 1 Temmuz-1 Ağustos 2017 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alan ve ankete katılmak isteyen gönüllü hastalara demografik, klinik özelliklerini, TAT kullanımını sorgulayan 26 sorudan oluşan anket uygulandı. Anket öncesi hastalardan onam formu alındı.

BULGULAR: Çalışmaya katılmak isteyen 97 hastaya anket uygulandı. Medyan yaş 60 olarak bulundu (26-84). Hastaların 66%'sı kadın idi. Hastaların çoğunluğu ilk/orta okul mezunu (61.5%) ve düşük gelir düzeyinde idi (71.1%). En çok izlenen kanser türü meme kanseriydi (39.2%). Hastaların 51.5%'i evre 4 hastalığa sahipti. Hastaların büyük çoğunluğu palyatif amaçla tedavi almakta idi (52.6%). TAT kullanma oranı 21.6% bulundu. Kullanılan TAT çeşitleri incelendiğinde en sık ısırgan otu (9.2%), zerdeçal (4.1%) ve zencefil (2.1%) kullanımı tespit edildi. Hastaların 57.2%' sinin kullandığı ürünlerden takip eden doktorunun bilgisi yoktu. Hastaların 80.9% 'u bu ürünleri hastalığın iyileşme sürecinde fayda göstereceğine inandığı için kullanıyordu. TAT kullanan hastaların 28.5%'i klinik fayda gördüğünü düşünmekte idi. Düşük gelir düzeyi ile tamamlayıcı tedavi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişki saptandı (p: 0,01).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günümüzde tamamlayıcı tedaviler kanser hastaları tarafından sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Sağlık çalışanlarının TAT kullanımı açısından dikkatli olması ve hastalarla bu açıdan iletişim içinde olması olası toksisiteyi önlemek açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoterapi, Tamamlayıcı ve alternatif tedavi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite recent advancements in modern medicine and in cancer treatment, the interest towards complementary and alternative medicine (CAM) still remains. The aim of our study was to detect rates of CAM use, its kinds and the factor(s) affecting CAM preference in patients receiving chemotherapy.

METHODS: A questionnaire consisting of 26 questions on demographics, clinical features, and CAM use was conducted on volunteering patients receiving chemotherapy in the outpatient chemotherapy unit of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital from July 1 to August 1, 2017. Consent was received from the patients prior to the application of the questionnaire.

RESULTS: Ninety-seven volunteering patients replied the questionnaire. Median age was 60 years (26-84). Sixty-six percent of the patients were females. Most patients were primary/junior high school graduates (61.5%) and belonged to the low-income group (71.1%). Most commonly observed cancer type was breast cancer (39.2%). Stage 4 patients made up of 51.5% of the patients. Majority of the patients received palliative treatment (52.6%). CAM use was found 21.6%. Most commonly preferred CAM kinds were stinger (9.2%), turmeric (4.1%) and common ginger (2.1%). The physicians were not aware of the products used in 57.2% of the patients. 80.9% of the patients were using these products for the belief that they would be beneficial in the recovery period of the disease. 28.5% of the patients using CAM thought that these products served a clinical benefit. A

statistically significant relation was determined between low income and use of complementary medicine (p: 0,01).

DISCUSSION and CONCLUSION: Nowadays, complementary medicine is frequently used by cancer patients. It is of vital importance that healthcare workers pay heed to CAM use and be in contact with the patients so as to prevent toxicities

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Complementary and Alternative Medicine

GİRİŞ

Kanser; modern tıp uygulamaları ve teknolojik gelişmelere rağmen, hala hem ülkemiz hem de dünya için en önemli sağlık sorunlarından (1). Kanser, ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ikinci ölüm nedenidir (2). Kanser tedavisinde dünyada ve ülkemizde modern tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen, tedavi sürecinde bazı hastalar tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemlerini kullanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım oranları 23.5% ile 58.9% arasında değişmektedir (3-7).

Amerikan Ulusal Tamamlayıcı ve İntegratif Sağlık Merkezine göre tamamlayıcı tedavi; konvansiyonel tedavi ile birlikte kullanılabilen yöntemler olarak tanımlanmaktadır. Alternatif tedavi ise; konvansiyonel tedavilerin yerine kullanılan yöntemlerdir. İntegratif tedavi yaklaşımı ise konvansiyonel ve tamamlayıcı yöntemlerin birlikte kullanılmasıdır. Tamamlayıcı ve Alternatif tedavi kullanımı beden ve zihin tedavileri ile doğal ürünler olarak 2 ana başlıkta gruplandırılabilir. Beden ve zihin tedavileri tedavilerine nefes egzersizleri, meditasyon, yoga, homeopati, özel diyet, refleksoloji, doğal ürünlere ise ginseng, kantaron otu, zencefil, üzüm çekirdeği gibi bitkisel ürünler, vitamin ve mineraller örnek verilebilir (8).

Günümüzde modern tıptaki gelişmelerle birlikte kanser tedavisinde beş yıllık sağ kalım oranlarının artmasına karşın, çok sayıda kanser hastası bu tedavilerin dışında başka arayışlara yönelmektedir. Kanser hastalarının TAT'a başvurma nedenleri arasında, bu yöntemlerin hastalığı tamamen iyileştireceğine inanılması, hastaların kemoterapinin yan etkilerinden kurtulma istekleri, hastalığa ve ilaçlara karşı immün sistemi kuvvetlendirme düşünceleri sayılabilir (9-11). Kemoterapi alan hastaların büyük bir kısmı tedavilerinin herhangi bir döneminde tamamlayıcı veya alternatif tedavi almayı

düşünmektedirler (12). Bu nedenle, kanser hastalarında da TAT kullanım oranları giderek artmaktadır (13).

TAT tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, ülkeden ülkeye farklı yöntemler kullanıldığı görülmektedir (14). Ülkemizde en sık kullanılan TAT yönteminin bitki karışımları olduğu ve en yaygın olarak kullanılan bitkinin ise ısırgan otu olduğu belirtilmiştir (15-17). Kullanılan diğer yöntemlere bakıldığında dua, dini uygulamalar ve vitamin/özel diyetler yer almaktadır (18). Özellikle kanser hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tedavide kullanılan bitkiler hem direkt toksik etki yoluyla hemde kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşime girerek tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir (19,20). TAT kullanan hastaların büyük çoğunluğunun kullandıkları ürünler hakkında yeterli bilgi sahibi değildir (21). Bu bilgiler ışığında TAT farkındalığının artırılması ile potansiyel yan etkilerin ve ilaç etkileşimlerine bağlı komplikasyonların önüne geçilebilir.

Çalışmamızın amacı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi almakta olan hastalarda TAT kullanım oranını ve kullanıma etki eden faktörleri tespit etmek, hem sağlık çalışanlarının hem hastaların bu konuda farkındalığının artırılmasını sağlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu anket çalışması 1 Temmuz 2017 ile 1 Ağustos 2017 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ayaktan kemoterapi ünitesinde kemoterapi alan hastalar arasında yapıldı. Bu tarihler arasında kemoterapi tedavisi almak için gelen 396 hastaya çalışmanın amacı ve tanımlayıcı anket hakkında bilgi verildi. İletişim sorunu olmayan, ankete katılmaya gönüllü, 18 yaş üstü, kemoterapi tedavisi devam eden, yazılı veya sözlü onam veren 97 hasta çalışmaya dahil edildi. İletişim sorunu olan, kemoterapi

almayan, ankete katılmak istemeyen hastalar hariç tutuldu. Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı. Okuma yazması olmayan hastalara sözlü açıklama yapıldı ve refakatçileri eşliğinde anket uygulandı. Alternatif tıp yönteminin kullanılıp kullanılmadığına ait bilgilerle, kullanılan ürünün çeşidini de içeren toplam 26 soruluk anket soru-cevap şeklinde ünite de görevli doktorlar tarafından uygulandı. Görüşmelerin tamamı hastalarla yüz yüze yapıldı. Ankette sosyo-demografik veriler (yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, gelir düzeyi, medeni durum), hastaların tıbbi özellikleri (hastalığın tanısı, tanı tarihi, hastalık evresi, tedavi amacı, ailede birinci derece yakınında tümör hikayesi), TAT kullanıp kullanmadığı, TAT kullanıyorsa, kullanılma sıklığı ve yöntemleri, nereden bilgi edindiği, TAT kullanımı ile şikayetlerinde azalma olup olmadığı, konvansiyonel kanser tedavisi ve diğer tıbbi tedavilerle birlikte alınıp alınmadığı, TAT kullanımında etkili olan faktörler, TAT ile ilgili inanışları ve beklentileri, takip eden doktoruna bilgi verip vermediği sorgulanmıştır. Anketin tamamlanması ortalama 20 dakika sürdü.

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Anket sorularına alınan cevaplar kaydedildi. SPSS version 17.0 istatistik programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve ölçülebilir verilerin değerlendirilmesinde ise T-testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve Hastalık Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları incelendiğinde medyan yaş 60 olarak bulundu (26-84). Hastaların 66%'sı kadın idi. Medeni halleri incelenen hastaların 79.4%'ü evliydi. Hastaların çoğunluğu ilk/orta okul mezunuydu (61.5%). Hastaların meslek, gelir düzeyi ve diğer demografik özellikleri Tablo-1 de gösterilmiştir.

Hastalar tanı dağılımlarına göre kategorize edildiğinde en çok izlenen kanser türü meme kanseriydi (39.2%). Hastaların

büyük çoğunluğu evre 4 hastalığa ve palyatif amaçla tedavi alıyordu. Hastaların tanı, evre, hastalık süreleri ve aldıkları tedaviler ile ilgili bilgiler Tablo-2 'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hasta Özellikleri

Özellikler	n (%)
Medyan Yaş	60 (26-84) yaş
Cinsiyet	
Erkek	33 (34)
Kadın	64 (66)
Medeni Hal	
Evli	77 (79,4)
Dul	9 (9,3)
Boşanmış	4 (4,1)
Bekar	7 (7,2)
Eğitim Durumu	
Okur Yazar değil	16 (16,5)
İlk-Orta Okul	60 (61,5)
Lise	15 (15,5)
Üniversite	6 (6,2)
Çalışma Durumu	
İşçi	10 (10,3)
Memur	6 (6,2)
Ev Hanımı	55 (56,7)
Serbest Meslek	5 (5,2)
Emekli	21 (21,6)
Gelir Düzeyi	
Düşük	69 (71,1)
Orta	24 (24,7)
Yüksek	4 (4,1)
Ailede Kanser Deneyimi	
Var	31 (32)
Yok	66 (68)
Kilo Kaybı	
Var	28 (28,9)
Yok	69 (71,1)

Tablo-2: Hastalık Özellikleri

Özellikler	N (%)
Tanı Dağılımı	
Meme Kanseri	38 (39,2)
GİS Tümörleri	29 (29,8)
Akciğer Kanseri	15 (15,5)
GÜS Tümörleri	5 (5,1)
Hematolojik	4 (4,1)
Malignite	3 (3,1)
Larenks Kanseri	2 (2,1)
Over Kanseri	1 (1,1)
Malign Melanom	
Evre	3 (3,1)
1	9 (9,3)
2	35 (36,1)
3	50 (51,5)
4	
Hastalık Süresi	42 (43,2)
<1 yıl	42 (43,2)
1-5 yıl	11 (11,4)
5-10 yıl	2 (2,2)
>10 yıl	
Tedavi Amacı	51 (52,6)
Palyatif	46 (47,4)
Küratif	

Tablo-3: Tamamlayıcı Tedavi Bilgileri

Özellikler	n (%)
TAT aldımı	
Evet	21 (21.6)
Hayır	76 (78.4)
TAT	
Isırgan Otu	9 (9.2)
Zerdeçal	4 (4.1)
Zencefil	2 (2.1)
Keçi Boynuzu Özü	2 (2.1)
Çörek Otu	2 (2.1)
Çahşır Otu	1 (1.1)
Kapari	1 (1.1)
Kudret Narı	1 (1.1)
Hibiscus	1 (1.1)
Reçine	1 (1.1)
Ribes (ışgın)	1 (1.1)
Karahindibağ	1 (1.1)
Bitki Karışımı	5 (5.1)
TAT Öğrenme Yolu	
TV	5 (23.8)
İnternet	3 (14.2)
Çevre	9 (42.8)
Aktar	1 (4.7)
Diğer Hastalar	3 (14.2)
Doktorun Bilgisi Varmı	
Evet	9 (42.8)
Hayır	12 (57.2)

Tamamlayıcı Tedavi Bilgileri

Sistemik tedavileri yanında tamamlayıcı tedavi alan hasta sayısı 21 olup tüm hastaların 21.6%'sını teşkil ediyordu. Tamamlayıcı tedavi olarak en sık ısırgan otu kullanıldığı görüldü (9.2%). Kullanılan tamamlayıcı tedaviler ile ilgili bilgiler Tablo-3' de gösterilmiştir.

Tamamlayıcı tedavi sonuçları ile ilgili sorulan anket sorularının cevaplarına göre hastaların bu tedavileri neden kullandıkları sorusuna verilen en sık cevap bu ürünlerin hastalığın iyileşme sürecinde fayda göstereceğine inanmalarıydı (80.9%).

TARTIŞMA

Çalışmamızda TAT kullanım oranı 21.6% bulunmuştur. Hasta dağılımlarına bakıldığında hastaların yaklaşık 40%'ı meme kanserli hastalardan oluşmaktaydı. TAT kullanan hastaların büyük çoğunluğunu ileri evre ve palyatif amaçla tedavi alan hastalar oluşturmaktaydı. En çok kullanılan yöntemin ısırgan otu kullanımı olduğu tespit edildi. Hastaların TAT kullanmalarının en sık sebebi iyileşme sürecinde fayda göstereceğine

Tamamlayıcı tedavi kullanmayan hastaların neden kullanmadıkları incelendiğinde en sık sebebin takip eden doktorların kullanmama yönünde yaptıkları bilgilendirmenin olduğu saptandı (44.3%). Tamamlayıcı tedavi sonuçları ile bilgiler Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tamamlayıcı tedavi kullanımı ile hasta ve hastalık özellikleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde gelir düzeyleri dağılımı ile TAT kullanımı arasında, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, düşük gelir düzeyine sahip hastalarda TAT kullanımının daha fazla olduğu saptandı (p:0,01). Tamamlayıcı tedavi kullanımları ile hasta ve klinik özelliklerin arasındaki ilişkileri içeren bilgiler Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Tamamlayıcı Tedavi Sonuçları

Özellikler	n (%)
Hasta Beklentisi	17 (80.9)
Hastalığa fayda	3 (14.2)
İmmün sisteme fayda	1 (4.9)
KT Yan Etki Azalması	
Tedavi Sonu Hasta Görüşü	6 (28.5)
Fayda Gördüm	15 (71.5)
Fayda Görmedim	
TAT Kullanım Süresi (ay)	9 (42.8)
1 ay	8 (38.1)
2 ay	3 (14.2)
3 ay	1 (4.9)
4 ay	
TAT Toksisite	20 (95.1)
Görülmedi	1 (4.9)
KCFT Bozukluğu	
TAT Kullanmama Nedenleri	43 (44.3)
Doktor Bilgilendirmesi	13 (13.4)
Faydası yok	10 (10.3)
KT yeterli	7 (7.2)
Zararlı	2 (2.1)
Bilgim yok	1 (1.0)
Pahalı	

inanmaları idi. Düşük gelir düzeyine sahip hastalarda TAT kullanım oranı daha yüksekti.

TAT kullanım oranları ülkeler, kültürler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda TAT kullanım oranlarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kav ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye verileri literatür derlemesinde TAT kullanımı 22.1-84.1% arasında değişmekte olup ortalama 46.2% bulunmuştur (22). Molassiotis ve arkadaşlarının ülkemizin de dahil olduğu 14 Avrupa ülkesinde yürüttüğü

çalışmada TAT kullanım oranı 36% olarak belirlenmiş olup 15-73% arasında geniş bir dağılım gösterdiği saptanmıştır (18). Verhoef ve arkadaşları 14 farklı ülkedeki TAT kullanım oranlarının %5-60 arasında değiştiğini ve TAT kullanım ortalamasının 31.4% olduğunu saptamışlardır (13).

Çalışmamızla uyumlu olarak ülkemizde Doğu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAT kullanım oranı 23.5% (7), Dişsiz ve arkadaşlarının çalışmasında ise 24% bulunmuştur (23). Amin ve arkadaşlarının baş boyun kanserli hastalarda yaptığı çalışmada 21.7% TAT kullanım oranı tespit edilmiştir (24).

TAT kullanımı ülkeler ve toplumlar arasında farklı olduğu gibi aynı ülkede şehirden şehire hatta merkezden merkeze farklılık gösterebilir. Bunun nedeni toplumlar ve hastalar arasındaki sosyo-kültürel farklılıklardır (25). Ülkemizde çalışmamızda elde ettiğimiz TAT kullanım oranlarından daha yüksek kullanım oranı olan çalışmalar olduğu gibi (3, 5, 6), literatürde daha düşük oranda TAT kullanım sonuçları olan çalışmalarda mevcuttur (26, 27). Sonuçlar arasındaki farklılığın, farklı coğrafi alan ve kültürlerde hastaların TAT kullanma eğilimlerinin farklılık göstermesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların kullandığı TAT'ların hepsi bitkisel ürünlerden oluşmaktaydı. Bu bitkisel ürünlerden en sık kullanılan ise ısırgan otu idi (9.2%). Hastaların TAT yöntemleri arasında bitkisel ürünleri sıklıkla tercih etmesinin nedeni bu ürünlerin doğal olması ve yan etkisinin olmaması şeklinde düşünülebilir (19). Kullanılan ürün çeşidi ülkeden ülkeye toplumdan topluma değişebilmekle birlikte bitkisel ürün kullanımının ilk sırada tercih edildiğini gösteren çalışmalar vardır (22, 28, 29). Isırgan otu ülkemizde en sık kullanılan bitkisel ürünler arasında yer almaktadır (22, 29). Nazik ve ark. yaptıkları çalışmada, TAT kullanımında sıklıkla bitkisel tedavilerin (90.2%) tercih edildiğini vurgulamışlardır (29). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada en sık kullanılan TAT 98.4% ile bitkisel tedavi iken, kullanılan bitkiler arasında 83% ile en sık ısırgan otu olduğu belirtilmiştir (3). Isırgan otunun antioksidan etkiye sahip olduğu, immun sistemi güçlendirmek için kullanıldığı vurgulanmaktadır (30). Bir diğer çalışmada ise

ısırgan otu kullanımı 89.6% bulunmuştur (5). Doğu ve arkadaşlarının çalışmasında da kullanılan TAT'ların genellikle bitkisel ürünler olduğu ve en sık kullanılan bitkisel ürünün ise ısırgan otu olduğu belirtilmiştir (7). Taş ve arkadaşlarının çalışmasında ise ısırgan otu kullanımı 88% olarak belirtilmiş olup; kullanıcıların 56%'sı bu ürünü tek başına kullanırken, 32%'si ise diğer bitkisel ürünlerle karıştırmaktadır (31).

Çalışmamızda tüm hastaların bitkisel yöntemler kullanmasının nedeni hastaların doğal ürünlerin güvenli olduğunu ve tedavi için kullanılan ilaçlarla birlikte kullanımının zararsız olduğunu düşünmeleri olabilir. En sık kullanılan bitkisel TAT'ın ısırgan otu olmasının nedeni, ülkemiz şartlarında ısırgan otunun ucuz ve toplumun her kesimi tarafından kolay ulaşılabilir olması olabilir.

Kanser tedavisi sürecinde hasta ile birlikte aile bireyleri de süreçten etkilenmektedir. Aile ve akrabalar, hastalar için en önemli sosyal destek yapılarını oluşturur. Tedavi sürecinde hasta yakınlarının hasta ile iletişimi ve desteği tedavinin başarısında önemli rol oynar. Çalışmamızda hastaların TAT ile ilgili bilgileri 42.8% ile en sık yakın çevrelerinden öğrendikleri sonucu elde edilmiştir. Bu durum aile ve akrabaların hastalar için en önemli sosyal destek yapıları olduğu gerçeği ile açıklanabilir. Hastaların kullandıkları TAT türünü seçmede en sık bilgi kaynağının aile ve akrabalar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (23, 32, 33). Ülkemizde Tarhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilgi kaynağı 63.4% ile çevre ve yakın akrabalar şeklinde tespit edilmiştir (34).

Tedavi sürecinde TAT kullanan hastaların genellikle doktorlarını bu konuda bilgilendirmedikleri bilinmektedir (35, 36). Çalışmamızda hastaların 57%'sinin TAT kullandıklarını doktorlarına haber vermediği bulunmuştur. Bu durumun altında yatan nedenler; doktorların hastaları TAT konusunda sorgulamaması, hastaların olumsuz tepki veya eleştiri alacakları korkusu, doktorlardan onay alamama endişesi nedeniyle kullandıkları ürünleri saklama ihtiyacı hissetmeleri olabilir. Bu nedenle tüm sağlık personelinin kanser tedavisi alan hastaları ön yargısız bir şekilde TAT konusunda bilgilendirmesi ve sorgulaması, elde ettikleri bilgileri bilimsel örneklerle hastalarla konuşmaları gereklidir.

Kanser tanısı aldıktan sonra hastaların neden TAT kullanma ihtiyacı duydukları konusunda en sık neden; hastaların ölümcül olduğunu düşündükleri bir durum karşısında yapabilecekleri her şeyi yapmış olmayı istemeleri ve bu ürünlerin iyileşme sürecine katkı sağlayabileceğine olan inançlarıdır (22). Çalışmamızda da hastaların bu tedavileri neden kullandıkları sorusuna verilen en sık cevap bu ürünlerin hastalığın iyileşme sürecinde fayda göstereceğine inanmalarıydı (n:17, 80.9%). Çalışmamız ile uyumlu olarak hem ülkemizde hemde yurtdışı çalışmalarda TAT kullanma nedenleri arasında ensık neden; hastalığın iyileşme süresine katkı sağlamak ve hastalığa iyi gelmesine inanmak olarak belirtilmektedir (5, 6, 7, 23, 32).

Kemoterapi süreçleri sırasında biyolojik olarak aktif TAT kullanan kanser hastalarında çeşitli şekillerde toksisite görülebilir. Bunlar doğrudan TAT a bağlı yan etkiler, potansiyel ilaç etkileşimleri ve kullanılan ürünlerin içerebileceği toksik içerik şeklinde olabilir. Allerjik reaksiyonlar, gastrointestinal yakınmalar, cilt reaksiyonları, fotosensitivite ve hepatotoksisite TAT kullanan hastalarda yaygın görülen yan etkilerdir (37). Bazı bitkilerin özellikle bazı kemoterapi ilaçları ile kombinasyonunda ciddi karaciğer toksisitesine neden olabileceği bildirilmiştir (38, 39). Çalışmamızda TAT kullanan hastaların sadece 1'inde (4.9%) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildi. Kanser hastalarında TAT kullanım oranları oldukça yüksek olduğundan hastalar özellikle oluşabilecek toksisite ve organ hasarı konusunda uyarılmalıdır.

Çalışmamızda TAT kullanan hastaların 28.5%'i kullandıkları TAT'dan klinik olarak fayda gördüğünü belirtmiştir. Literatürde TAT kullanan hastalar genel olarak kullandıkları yöntemin sağlıklarını olumlu yönde etkilediğini, iyileştirici olduğunu ve kemoterapiye bağlı yan etkileri azalttığını belirtirken (23, 40), bunun aksi yönünde çalışmalarda vardır (41).

Çalışmamızda TAT kullanmayan hastaların neden kullanmadıkları incelendiğinde; en sık neden takip eden doktor tarafından bilgilendirme yapılması idi. Günümüzde gelişen iletişim araçları ile hastaların televizyon, internet ve sosyal medya ile bilgi kaynaklarına ulaşabilir olması oldukça kolaylaşmıştır. Bu anlamda hastaların doğru

olmayan bilgilerle karşılaşma ihtimalleri de artmaktadır. Kemoterapi sürecindeki bir hastanın bu gerçekler dikkate alınarak değerlendirilmesi gerekir. Hastaların doktorları tarafından TAT konusunda bilgilendirilmesi hastaların yanlış bilgi kaynaklarıncaya yönlendirilmesinin önüne geçecektir. Kliniğimizde kemoterapi süreci başlayan hastalara tedavi sürecinde kullanmamaları gereken ürünler konusunda aydınlatıcı bilgiler verilmektedir. Bu bilgilendirme sayesinde hastanın hem kullandığı hem de kullanmayı planladığı bitkisel ürünler hakkında doktoru ile daha kolay iletişime geçebildiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda düşük gelir düzeyi olan hastalarda, TAT kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,01). Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında TAT kullanımının genelde gelir düzeyi yüksek hastalarda daha fazla olduğu görülmektedir (18, 31, 42). Çalışmamız da düşük gelir düzeyi hasta popülasyonunun çoğunluğunu (71.1%) oluşturmakta olup bu nedenle rölatif olarak bu ilişkinin yüksek olduğu düşünülebilir. Ancak düşük gelir seviyesindeki bazı hastaların modern tedavilere ulaşım zorluklarının olması bu popülasyonda TAT kullanımına ilgiyi artırıyor olması muhtemeldir.

Sonuç olarak; günümüzde güncel ve modern tedavi yöntemlerinin giderek artan oranda kullanıma girmesi ve tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olması gerçeğinin yanında TAT kullanım oranlarının da azımsanmayacak düzeyde olduğu bilinmektedir. TAT kullanımı konusunda yapılacak geniş ölçekli çalışmalar ile elde edilen sonuçların paylaşımı ile toplum bilinçlendirilmesine katkı sağlandığı gibi bu tedavi yöntemlerine bağlı oluşabilecek olumsuz durumlardan insanların korunması mümkün olabilecektir.

Conflict of interest:None

REFERANSLAR

- 1- Atik D, Erdoğan Z. Levels of attitude and use of complementary and alternative medicine methods against protection from cancer of the students in the school of health. Spatula DD 2014; 4(3): 131-137.
- 2- Devlet İstatistik Enstitüsü. Türkiye İstatistik Yıllığı. Ankara: DİE Yayınları, 2005.
- 3- Kurt H, Keşkek ŞÖ, Çil T, Canataroğlu A. Meme kanserli hastalarda tamamlayıcı/ alternatif tedavi

- kullanımı . Türk Onkoloji Dergisi 2013; 28(1): 10-15.
- 4- Öztürk R, Şatır DG, Sevil Ü. Jinekolojik kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumları ve tutumlarının incelenmesi. Gaziantep Medical Journal 2016; 22(3): 141-147.
 - 5- Uğurluer G, Karahan A, Edirne T, Şahin HA. Ayaktan Kemoterapi Ünitesinde Tedavi Alan Hastaların Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamalarına Başvurma Sıklığı ve Nedenleri. Van Tıp Dergisi, 2007; 14 (3): 68-73.
 - 6- Avcı IA, Koç Z, Sağlam Z. Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer in northern Turkey: Analysis of cost and satisfaction .Journal of Clinical Nursing. 2011; 21: 677-688.
 - 7- Doğu GG, Kargı A, Tanrıverdi O, et al. Complementary/Alternative Medicine Experience in Cancer Patients: A Questionnaire-Based Survey. International Journal of Hematology and Oncology. 2014; 24: 45-53.
 - 8- National Center for Complementary and Integrative Health [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; 2017 [updated 2018 Jun 6]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
 - 9- Richardson M, Sanders T, Palmer J, Greisinger A, Singletary S. Complementary/Alternative Medicine Use in a Comprehensive Cancer Center and the Implications for Oncology. Journal of Clinical Oncology. 2000; 18(13): 2505-2514.
 - 10- Trager S. Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support. Jusqu'à la mort accompagner la vie. 2016; 125(2): 11-16.
 - 11- Loquai C, Dechent D, Garzarolli M, et al. Use of complementary and alternative medicine: A multicenter cross-sectional study in 1089 melanoma patients. European Journal of Cancer. 2017; 71:70-79.
 - 12- Oh B, Butow P, Mullan B et al. The use and perceived benefits resulting from the use of complementary and alternative medicine by cancer patients in Australia. Asia Pac J Clin Oncol 2010; 6: 342-49.
 - 13- Verhoef MJ, Balneaves LG, Boon HS, Vroegindewey A. Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: A systematic review. Integrative Cancer Therapies 2005; 4(4): 274-86.
 - 14- Frass M, Strassl RP, Friehs H, Müllner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of CAM among the general population and medical personnel: A systematic review. The Ochsner J. 2012; 12(1): 45-56.
 - 15- Yıldırım Y, Tinar S, Yorgun S, et al. The use of complementary and alternative medicine (CAM) therapies by Turkish women with gynecological cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27(1): 81-85.
 - 16- Algier LA, Hanoglu Z, Özden G, Kara F. The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey. European Journal of Oncology Nursing 2005;9(2): 138-46.
 - 17- Mazicioglu MM, Serin MS, Sahan H. Attitude of patients with gynaecologic malignancies in selecting alternative and complementary therapies. MEJFM 2006; 14(2): 12-5.
 - 18- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol 2005; 16(4): 655-63.
 - 19- Türk Tabipler Birliği Halk Sağlığı Kolu. Tıbbın alternatifleri olmaz! Geleneksel ve alternatif tamamlayıcı tıp uygulamaları. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları; 2017.
 - 20- Zeller T, Muenstedt K, Stoll C, et al. Potential interactions of CAM with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139: 357-365.
 - 21- Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al: Nationwide survey on complementary and alternative. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23(12): 2645-54.
 - 22- Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiyede Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi. 2008; 18: 32-38.
 - 23- Dissiz G, Yılmaz M. Complementary and alternative therapies and health literacy in cancer patients. Complement. Ther. Clin. Pract. 2016; 23 34-39.
 - 24- Amin M, Glynn F, Rowley S, et al. Complementary medicine use in patients with head and neck cancer in Ireland. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2010; 267 (8): 1291-1297
 - 25- Bebiş H, Akpunar D, Çoşgun S, Özdemir S. Meme Kanserli Hastaların Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı: Literatür Taraması. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2014; 11(2): 6-14.
 - 26- D'Arena G, Laurenti L, Coscia M, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey. Leuk. Lymphoma 2014; 55(4): 841-847.
 - 27- Saini A, Berruti A, Capogna S et al. Prevalence of complementary/alternative medicines (CAMs) in a cancer population in northern Italy receiving antineoplastic treatments and relationship with quality of life and psychometric features, Qual. Life Res. 2011; 20 (5): 683-690.
 - 28- Supoken A, Chaisrisawatsuk T, Chumworathayi B. Proportion of gynecologic cancer patients using complementary and alternative medicine. Asina Pasific J Cancer Prev. 2009; (10): 779-82.
 - 29- Nazik E, Nazik H, Api M, Kale A, Aksu M. Complementary and alternative medicine use by gynecologic oncology patients in Turkey. Asian Pacific J Cancer Prev. 2012; 13: 21-25.
 - 30- Başgöl Ş, Aslan E. Jinekolojik kanserlerin tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi: Kanıta dayalı yaklaşım. YBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi. 2014; 2(3): 51-62.
 - 31- Taş F, Üstüner Z, Gülbeyaz C, et al. The prevalence and determinants of the use of complementary and alternative medicine in adult Turkish cancer patients. Acta Oncologica. 2005; 44(2): 161-7.
 - 32- Chrystal K, Allan S, Forgeson G, Isaacs R. The use of complementary/alternative medicine by cancer patients in a New Zealand regional cancer treatment centre. The New Zealand Medical Journal 2003; 116: 1-8.

- 33- Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *British Journal of Cancer* 2004; 90: 408–413
- 34- Tarhan MO, Muslu U, Somali I, et al. An Analysis of the Use of Complementary and Alternative Therapies in Patients with Breast Cancer. *BreastCare*.2009;4:301-307.
- 35- Yavuz M, Ilce AO, Kaymakci S, Bildik G, Diramali A. Meme Kanseri Hastaların Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerini Kullanma Durumlarının İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri* 2007;27: 680– 686.
- 36- Gözümlü S, Arıkan D, Büyükcavcı M. Complementary and alternative medicine use in pediatric oncology patients in eastern Turkey. *Cancer Nursing*. 2007; 30: 38-44.
- 37- Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RH. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: Beyond innocence. *Oncologist* 2006; 11: 732– 41.
- 38- Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after use of Ma Huang. *Am J Gastroenterology*. 2001; 96: 1654-1655.
- 39- Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3634-3637.
- 40- Lin YH, Chiuc JH. Use of Chinese medicine by women with breast cancer: A nationwide cross-sectional study in Taiwan. *Complementary Therapies in Medicine* 2011; 19(3):137-143.
- 41- Molassiotis A, Scott J, Kearney N, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer* 2006; 14(3):260- 267.
- 42- Swisher EM, Cohn DE, Goff BA, et al. Use of complementary and alternative medicine among women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2002; 84(3): 363-7.

Frequency of ASFA 3 Category Therapeutic Plasmapheresis in Reanimation Intensive Care Units

Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitelerinde ASFA 3 Kategori Terapötik Plazmaferez uygulama sıklığı

Aysun Şentürk Yıkılmaz¹, Firdevs Tuba Bozkurt², Sema Akinci³, İmdat Dilek¹

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

³Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.11.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.54771

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Terapötik plazma değişimi (TPD) hasta plazmasının büyük kısmının replasman sıvılarıyla değiştirilip hastaya geri verildiği bir işlemdir. TPD işlemi hematolojik, romatolojik, nörolojik ve toksikolojik hastalıklar olmak üzere bir çok hastalıkta primer tedavi yöntemi ya da tedaviyi tamamlayıcı yöntem olarak kullanılır. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde TPD kullanım sıklığı artmıştır. 2010-2017 tarihleri arasında reanimasyon yoğun bakımda TPD uyguladığımız olguların klinik özelliklerini sunmayı amaçladık. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aferez Ünitesi verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Merkezimizde yapılan aferez işlemlerinde Fresenius COM.TEC cihazı kullanılmıştır. Reanimasyon yoğun bakımda takip edilen toplam 41 olgunun yaşı, cinsiyeti, TPD endikasyonu, TPD sayısı, Amerikan Aferez Derneği(ASFA) terapötik aferez kategorisi retrospektif olarak incelendi. 171 TPD işlemi kaydedildi.

BULGULAR: Olguların ortalama yaşı 54 (19-88) bulundu. Kadın erkek oranı 19/22 (%46,3/%53,7) di. Replasman sıvısı olarak 171 işlemin 100 tanesinde taze donmuş plazma, 71 tanesinde albümin kullanılmıştır. TPD uygulanan olgular ASFA kategorilerine göre, 8'i kategori 1, 5'i kategori 2, 28'i (68,4%) kategori 3 idi. Suicid nedeniyle 2(%4,9), nörolojik nedenlerle 7 (%17,1), akutkaraciğer yetmezliği-hiperbilluribinemi nedeniyle 14 (%34,1), romatolojik nedenlerle 9 (%22), renal transplant rejeksiyonu nedeniyle 2(%4,9), septik şok nedeniyle de 2(%4,9) olguya TPD işlemi uygulanmıştı. Olguların ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 18,7(min-maks/ 2-68), gün, hospitalizasyon süresi ortalama 27(min-maks/5-110) gündü. TPD öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin (Hgb): 9,3 g/dl (5,3-18) ve 9,7 g/dl (8,2-14,7), trombosit sayısı: 152.000/mikrol (2000-445.000) ve 167.000 mikrol (10000-480.000), TPD seans sayısı ortalama 4, ortalama 4 (1-17) olarak saptandı. İşlem sırasında mortalite gözlenmedi. İzlemleri sırasında 23 hastanın (%54,8) exitus, 18 hastanın (% 42,9) sağ olduğu belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim merkezimizde TPD işlemi en çok ASFA kategori 3 hasta grubunda uygulanmıştır. Bu grupta TPD ana tedaviyi destekleyicidir ve olgunun durumuna özgün olarak kullanılır. Sonuç olarak; yoğun bakım hastalarında TPD endikasyonlarına bireysel yaklaşım önemlidir ve bilim dalları arasındaki multidisipliner iletişim plazmaferez uygulamalarının tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak uygulanabilirliğinde artışa neden olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: ASFA 3, terapötik plazmaferez, plazmaferez

ABSTRACT

INTRODUCTION: Therapeutic plasma exchange (TPD) is a procedure in which the majority of patient plasma is replaced with replacement fluids and returned to the patient. TPD procedure is used as a primary treatment or complementary method in many diseases including hematologic, rheumatologic, neurological and toxicological diseases. Nowadays, the frequency of TPD usage in intensive care units has increased. We aimed to present the clinical features of patients undergoing TPD in the reanimation intensive care unit between 2010-2017. **METHODS:** The data of the Apheresis Unit of Atatürk Training and Research Hospital were analyzed retrospectively. Fresenius COM.TEC device was used for apheresis operations in our center. Age, sex, indication for TPD, number of TPD, and American Apheresis Association (ASFA) therapeutic apheresis category of 41

Address for correspondence: Uzm. Dr. AYSUN SENTÜRK YIKILMAZ Cumhuriyet Mahallesi 14059 Sokak Numara: 7 5, Park Orman Sitesi B Blok, Kat 4 Numara: 7 46050

Kahramanmaraş - Türkiye

e-mail: senturkaysun@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

patients who were followed in reanimation intensive care unit were retrospectively analyzed. 171 TPD operation evaluated.

RESULTS: The median age of the patients was 54 (19-88) years. The ratio of female to male was 19/22 (46.3% / 53.7%). According to ASFA categories, 8 cases were category 1, 5 cases were category 2, 28 cases (68.4%) were category 3. According to the reasons; TPD was performed in 2 (4.9%) suicid, 7 (17.1%) neurological, 14 (34.1%) acute liver failure-hyperbillurubinemia, 9 (22%) rheumatologic, 2 (4.9%) renal transplant rejection, 2(4.9%) septic shock patients. During the follow-up, it was determined that 23 patients (54.8%) died and 18 patients (42.9%) were alive.

DISCUSSION and CONCLUSION: In our center, TPD was performed mostly in ASFA category 3 patients. In this group, TPD is supportive of the main treatment and is used specific to the condition of the case. As a result; Individual approach to the indications of TPD in ICU patients is important and multidisciplinary communication between disciplines may increase the applicability of plasmapheresis as a complementary treatment option.

Keywords: Therapeutic plasma exchange, plasma exchange, ASFA 3

GİRİŞ

Teröpotik plazma değişimi (TPD) hasta plazmasının büyük kısmının replasman sıvılarıyla değiştirilip hastaya geri verildiği bir işlemdir. TPD işlemi hematolojik, romatolojik, nörolojik, toksikolojik, metabolik, sepsis ve multiorgan yetmezliği gibi hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta primer tedavi yöntemi olarak ya da tedaviyi tamamlayıcı bir yöntem olarak uygulanabilmektedir (1). TPD'nin temel mekanizması plazma değişimi yoluyla otoantikorlar, immün kompleksler, kriyoglobulinler, myelom hafif zincirleri, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinler gibi molekül ağırlığı 15,000 Da'dan daha büyük olan patolojik moleküllerin plazmadan ayrıştırılıp tekrar hasta plazmasının replasman sıvısı ile birlikte hastaya venöz yolla geri verilmesini içermektedir (2). Hemofiltrasyon ve diyaliz tedavi yöntemlerini içeren diğer modaliteler, büyük moleküllerin ortadan kaldırılmasında etkili değildir. Amerikan Aferez Derneği (ASFA) terapötik aferez endikasyonu için 4 sınıf belirlemiştir. Özellikle patolojik otoantikorların ortadan kaldırılması için TPD oldukça etkin bir yöntemdir (3). Yarı ömrü yaklaşık 21 gün olan IgG molekül ağırlığı 150,000 Da'dan büyük bir moleküldür, ve immünsupresif tedavi verilerek yeni otoantikor üretimi durdurulsa bile mevcut olanların plazma konsantrasyonu ancak 21 günde %50 oranında düşer (4). Böyle bir gecikme anti-Glomerüler Bazal Membran tanılı olgular için, agresif klinik gidişle sonuçlanmaktadır (4). Bu nedenle anti-GBM olgularına; 2016 ASFA kategorisine göre diyaliz bağımlı olan olgularda kategori 3, olmayanlarda kategori 1 TPD önerilmektedir (5).

TPD'nin diğer potansiyel yararlı etkileri, dolaşımdaki toksinlerin endojen olarak ortadan kaldırılmasını sağlayan retiküloendotelial sisteme yardımcı olmak, sitotoksik tedavilerin etkinliğini artırmak için lenfosit kloanlarının stimülasyonunu sağlamak ve intravasküler volüm yüklenme riski olmadan plazmanın büyük volümlerinin reinfüze edilebilmesi olarak tanımlanabilir (2). Yoğun bakım hastalarında, uzamış yoğun bakımda kalma sürelerinin ve uzamış mekanik ventilasyonun her ikisinin de hasta mortalitesi ve morbiditesini artırdığını bilinmektedir (6). Yoğun bakımda kalış sürelerinin kısaltılması amaçlanan yoğun bakım hastalarında, hem tedavi edici hem de tedaviyi destekleyici TPD işlemi geniş kullanım alanı bulmuştur (7). TPD işlemi ile hasta plazmasındaki patolojik moleküllerin hızlıca ortadan kaldırılabilmesinin hastanın hızlı iyileşmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir (7).

Bu çalışma ile 2010-2017 tarihleri arasında reanimasyon yoğun bakımda terapötik plazma değişimi (TPD) işlemi uyguladığımız olguların retrospektif olarak; klinik özelliklerini, TPD endikasyonlarını ve TPD işlemi ile ilgili komplikasyonlarını; sunmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aferez Ünitesi verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 1 Ocak 2010-1 Haziran 2018 tarihleri arasında reanimasyon yoğun bakım ünitesinde terapötik plazmaferez uygulanan 41 olgunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları

ile aferez ünitesinin verileri geriye dönük olarak incelendi; yaş, cinsiyet, başvuru tanı, APACHE III skoru, yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, mortaliteleri, plazmaferez endikasyonları, plazmaferez işleminin nasıl ve kaç kez yapıldığı, işlem ile ilgili komplikasyonlar kaydedildi.

ASFA'ya göre olguların TPD kategorileri 4 sınıfa ayrıldı, bu kategorilerin aşağıda özetlenmiştir (5);

Kategori 1: Tedavinin diğer komponentlerine tamamlayıcı olarak ya da tek başına endike olduğu birinci basamak tedavi olarak uygulandığı durumlar olan: Guillain Barre sendromu, Edinsel Trombotik Trombositopenik Purpura ve Orak Hücreli Anemide eritrositoferezis gibi hastalıklar,

Kategori 2: Tedavinin diğer aşamalarına yardımcı ya da tek başına uygulandığı ve ikinci basamak tedavide endike olduğu; soğuk aglütinin hastalığında hayatı tehdit eden hemolitik anemi varlığı ya da Lambert-Eaton myastenik sendromu gibi hastalıklar,

Kategori 3: Aferez tedavisinin etkinliğinin henüz tam olarak netleşmediği, uygulama kararının bireysel olarak verildiği; hipertrigliseridemik pankreatit ya da nefrojenik sistemik fibrozis için ekstarakorporal fotoferezis gibi hastalıklar için yapılan uygulamalar,

Kategori 4: Yayınlanmış çalışmalarda TPD'nin yararının gösterilemediği hatta zararlı kabul edildiği; aktif Romatoid Artrit gibi hastalıklar;

171 TPD işlemi kaydedildi. Merkezimizde yapılan aferez işlemlerinde Fresenius COM.TEC cihazı kullanılmıştır. Kullanılması gereken plazma volümü için: (Hasta ağırlığı x 70) x (1-Hematokrit) formülü uygulanmıştır. Hastalarının replasman sıvısının ölçümü için hesaplanan plazma hacminin 1-1,5 katı uygulanmıştır. Tüm TPD uygulamalarında taze donmuş plazma ya/ya da albümin ile destek yapılmıştır. Olgulara işlem süresince antikoagülasyonu sağlamak için 1:10:1:20 dilüsyon dozunda asit sitrat dekstroze ile işlem yapıldı ve kilogram başına 1 mg olarak profilaktik kalsiyum glukonat infüzyonu

yapıldı. Tüm işlemlerde hücre ayıran santrifüj metodu kullanıldı ve işlemler santral venöz katater yoluyla yapıldı. Olgular vital bulgularının takibi için işlem sırasında monitörize edildi.

İstatistik

Veriler SPSS 15 programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler için sıklık sayısı ya da yüzde olarak ifade edildi, ve sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ($\pm$ SD) kullanılarak normal dağılımları gösterildi. Normal dağılmayan değişkenler için median (minimum-maksimum) değerleri kullanıldı.

SONUÇLAR

41 hastaya 171 seans TPD işlemi uygulanmıştır. Olguların ortanca yaşı 54 (min=19/ max=88) yıl idi. Kadın erkek oranı 19/22 (%46,3/%53,7) idi. Olguların demografik verileri Tablo 1 'de özetlenmiştir.

Replasman sıvısı olarak 171 işlemin 100 tanesinde taze donmuş plazma, 71 tanesinde albümin kullanılmıştır. Tablo 2'de TPD uygulanan olguların tanıları, tanıya göre olgu sayısı, TPD işlem sayısı, ASFA kategorisi ve mortalite oranları gösterildi.

Olguların ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 18,7(min-maks/ 2-68) gün, hospitalizasyon süresi ortalama 21 (min-maks/5-110) gündü. En çok ASFA kategori 3 hastalara TPD işlemi uygulanmıştı. TPD uygulanan olgular ASFA kategorilerine göre, 8 (%19,5) kategori 1, 5 (%12,2) kategori 2, 28 (% 68,4) kategori 3'tü. Tablo 3' te; ASFA 3 endikasyonla TPD uygulanan ve ASFA 1-2 endikasyon ile TPD uygulanan olguların, yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, mortalite oranları, işlem süreleri, değiştirilen plazma hacmi, ölüm oranları karşılaştırıldı.

TPD öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin (Hgb): 9,3 g/dl (5,3-18) ve 9,7 g/dl (8,2-14,7), trombosit sayısı: 152.000/mikrol (2000-445.000) ve 167.000 mikrol (10000-480.000),

TPD seans sayısı ortalama 4, ortanca 4 (1-17) olarak saptandı. İşlem sırasında mortalite gözlenmedi. En sık görülen komplikasyon katater tıkanmasıydı 11 (%6,4) oranında gözlemlendi, 6 TPD uygulaması sırasında işlem katater değişimi için

durduruldu ve katater değişiminden sonra devam edildi. Altı (%3,5) işlem sırasında alerjik döküntü oldu ancak ciddi bir reaksiyon gözlenmedi. Ancak 3 (%1,7) işlem sırasında hipertansiyon gelişti 1 tanesinde işlem sonlandırıldı, 2 tanesinde ara sonrası devam edildi. İzlemleri sırasında 23 hastanın (%54,8) exitus, 18 hastanın (% 42,9) sağ olduğu belirlendi.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve TPD endikasyonları

Yaş (yıl)	54 (min=19 / max= 88)
Cinsiyet (K/E)	19/22
Yoğun Bakım Ünitesinde Kalma Süresi (gün)	15 (2-68)
Hastanede Kalış Süresi (gün)	21 (5-110)
Mortalite n(%)	23 (%56,1)
TPD sayısı	4 (1-17)
Plazma değişim hacmi	1
ASFA kategorisi	
I	8 (%19,5)
II	5 (% 12,2)
III	28 (% 68,2)

TARTIŞMA

Kliniğimizde TPD işlemi en çok ASFA kategori 3 hasta grubunda uygulanmıştır. Bu grupta TPD ana tedaviyi destekleyicidir ve olgunun durumuna özgün olarak kullanılır. ASFA 3 kategoride TPD işlemi; hiperbilluribinemi, hipertrigliseridemiye sekonder akut pankreatit gelişen olgular ve HELLP sendromu ile başvuran gebelerde karaciğer yetmezliği nedeniyle, ANCA veya anti-GBM ilişkili vaskülitli olan romatolojik olgulara, sepsis nedeniyle multiorgan yetmezliği olan olgulara ve ilaç intoksikasyonu olan suicid olgularına uygulanmıştır. ASFA 3 kategoride TPD uygulanan olguların yoğun bakımda kalış süreleri ve mortalite oranları ASFA 1-2 endikasyonla TPD uygulanan olgulara benzer bulunmuşken, hastanede kalış süreleri daha uzun bulundu. Ayrıca ASFA kategori 3 endikasyonla TPD uygulanan hastaların TPD işlem sayısı daha az ve değiştirilen ortalama plazma hacmi daha düşük bulundu.

Tablo 2: TPD uygulanan olguların klinik bulguları

Olguların Tanıları	Olgu Sayısı	TPD işlem sayısı	ASFA kategorisi	Mortalite
Akut KC yetmezliği Hiperbilluribinemi Hipertrigliseridemik Pankreatit HELLP	14 (%34,1) 10 3 1	57 (%33,3) 38 12 7	III III	8 (%57,1)
Romatolojik ANCA ilişkili Vaskülit (Diyaliz bağımlı/Diyaliz bağımlı değil) Anti Glomerül Bazal Membran Hastalığı (Diyaliz bağımlı/Diyaliz bağımlı değil)	9 (%22) 7 (5/2) 2 (2/0)	31 (%18,1) 22 (16/6) 9	I/III III/I	8 (%88,9)
Sepsis-Multiorgan Yetmezliği	2 (%4,9)	5 (%2,9)	III	1 (%50)
Nörolojik (Gullian Barre/Myastenia Gravis/ Eaton Lambert Sendromu)	7 (%17,1) 3 3 1	40 (%23,3) 20 14 6	I 1 II	4 (%57,1)
Trombotik Trombositopenik Purpura	3 (%7,3)	26 (%15,2)	I	0 (%0)
Renal Transplantasyon Rejeksiyonu ABO uygun	2(%4,9)	6 (%3,5)	I	2 (%100)
Suicid (İlaç İntoksikasyonu)	2 (%4,9)	6 (%3,5)	III	0 (%0)

Akut karaciğer yetmezliğinde; kaogölasyon anormallikleri, ensefalopati ve ciddi metabolik dekompanseasyon görülür ve yüksek mortalite oranları vardır. Bazı durumlarda, destek tedavisi bir hastayı stabilize etmek için yeterliyken, diğer hastalarda acil karaciğer transplantasyonu gibi daha agresif tedavi gerekir (8). Farklı etyolojilerin neden olduğu hepatik yetmezlikte TPD, proteinlere bağlı toksinlerin, aromatik amino asitlerin, amonyakın, safra asitlerinin, endotoksinlerin ve diğer zararlı faktörlerin uzaklaştırılmasını sağlar (5). Ayrıca, TPD pıhtılaşma bozukluklarını iyileştirebilir.

Çalışma grubumuzda akut karaciğer yetmezliği olan 14 olguya 57 seans TPD uygulandı, 10 olguya hiperbilluribinemi, 3 olguya hipertrigliseridemiye sekonder akut pankreatit, ve 1 olguya da HELLP sendromu için plazma değişimi yapıldı. HELLP sendromunun patogenezi tam açıklanamamış olsa da sıklıkla şiddetli preeklampsi ile ilişkilidir (9). Yoğun bakım ünitelerine yapılan obstetrik başvuruların en sık sebepleri preeklampsi ve majör kanamalardır (9). HELLP sendromunda; mikroanjiyopatik tromboz, trombotik tüketim, iskemik organ fonksiyon bozukluğu ve hemolizin yol açtığı primer endotel hasarı vardır. Diğer mikroanjiyopatik bozukluklarda olduğu gibi, tetikleyici ajanın çıkarılması (pro-veya anti-inflamatuvar bir sitokin olabilir); hemoliz, mikroanjiyopatik tromboz ve organ fonksiyon bozukluğunu sonlandırıp daha fazla endotel hasarını önleyebilir (10). HELLP, ASFA kılavuzunda TPE için kategori 3'tedir ve HELLP sendromunun TPE'ye değişken cevap gösterdiği gösterilmiştir, çünkü çoğu hastada DIC veya multiorgan yetmezliği ortaya çıkmaktadır (11).

Tablo 3: ASFA 3 ve ASFA 1-2 endikasyon ile TPD uygulanan olguların klinik bulgularının karşılaştırılması

	ASFA 1-2 endikasyonla TPD uygulanan olgular (n:13)	ASFA 3 endikasyonla TPD uygulanan olgular (n:28)	P değeri
Yaş (yıl)	46 (±18,5)	55 (±18,5)	0,614
Cinsiyet (E/K)	6/7 (%46,2/%53,8)	13/15 (%46,4/%53,7)	0,626
Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresi (gün)	13(±12,3)	28(±17,6)	0,179
Hastanede Kalış Süresi (Gün)	22(±11,1)	29(±24,07)	0,044
Mortalite Oranı (%)	%39,1	%60,9	0,22
Exitus (n)	9	14	
TPD süresi (Dakika)	108,1 (±21,9)	111,5(±23,6)	0,652
TPD işlem sayısı	5,23 (±4,1)	3,5 (±1,73)	0,030
Değiştirilen plazma hacmi (ml)	2982,5(±489,7)	2735,4(±563,1)	0,048

ASFA 2016 kılavuzunda; Gullian–Barre sendromu (GBS) ve Myastenia Gravis (MG) kategori 1, Eaton Lambert (EL) kategori 2 TPD endikasyonu olan nörolojik hastalıklar olarak yer alır (5). GBS veya MG gibi ilerleyici motor sinir hasarı olan bu olgularda tedavi hızlıca başlanmalıdır çünkü bu olguların bir kısmında mekanik ventilasyon ihtiyacı hızla gelişir ve yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkar. TPD bu hastaların solunum yetmezliğini, entübasyon ihtiyacını azaltırken, kas güçsüzlüğünün iyileşmesine yardımcı olur (12,13). Bizim çalışmamızda, 3 GBS, 3 MG ve 1 EL olgusuna TPD uygulanmıştı, olguların hepsinin mekanik ventilasyon ihtiyacı vardı ancak; 4 olgu izlem sırasında kaybedilmişti.

Anti GBM bazal membran hastalığı olan 2 olgu, ANCA ilişkili vaskülit tanısı olan 7 olguya TPD işlemi uygulanmıştı. TPD işlemiyle, immünkompleksler ve makromoleküllerin kandan uzaklaştırılabileceği bilinmektedir. ANCA ilişkili vaskülitte; standart tedavi yaklaşımı yüksek doz steroid ve sitotoksik immünsupresif ilaçlardır (14). MEPEX çalışması ile ileri evre böbrek tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülit olgularında TPD'nin etkinliği incelenmiştir (15). Bu çalışma ile; standart tedaviye TPD ya da yüksek doz steroid tedavi eklenmesi karşılaştırılmıştır ve TPD'nin böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünde pozitif prediktif etkisi gösterilmiştir (15), bizim 7 ANCA ilişkili vaskülit olgumuzun 5 tanesi diyaliz bağımlı, 2'si diyaliz bağımsızdı. Anti-GBM hastalığı olan 2 olgumuz da diyaliz bağımlıydı. Anti GBM olgularının tedavisinde TPD, siklofosfomid ve kortikosteroidler birlikte uygulanmaktadır (16). ASFA rehberine göre TPD'nin, anti-GBM hastalığın erken döneminde uygulanması kritik öneme sahiptir. Birçok hastada TPD ve immünsupresif tedavi ile 2 haftada anti-GBM antikorları ölçülemeyecek seviyelere gerilemektedir (17). Grubumuzda TPD uygulanan 2 anti- GBM olgumuzdan 1 tanesi hayatta kaldı.

Sepsis ve sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği yoğun bakım ünitelerinde mortalitesi %17,9 ile %53,8 arasında değişebilen bir durumdur (18). Sepsiste 'sitokin fırtınası' olarak adlandırılan hem hücresel hem de humoral immünitinin aktivasyonunda rol oynayan öncü ve anti-

inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi söz konusudur (19). Sepsis ve sepsis ilişkili multi organ yetmezliğinde 5-30 kD arasında değişen molekül ağırlığı olan bu sitokinlerin plazmadan uzaklaştırılması için, TPD tek başına ya da diğer ekstrakorporeal tedavilerle kombine edilerek uygulanmıştır (20). Ciddi sepsis veya septik şokta olan 106 olgunun dahil olduğu bir çalışmada, 28 günlük yoğun bakımda kalış süresince TPD uygulanan grupta mortalite %33,3 iken uygulanmayan grupta %58,3 idi, olguların bazal klinik durumları göz önüne alınmamıştı ancak yine de %20,5'lik bir mortalite oranı farkı rapor edilmişti (21). ASFA 2016 klavuzunda sepsis kategori 3 TPD endikasyonunda yer almaktadır. Bizim grubumuzda da 2 olgudan 1 tanesi izlemde kaybedilmiştir.

Trombotik trombositopeni purpura (TTP), ADAMTS13'ün eksikliği nedeniyle en sık küçük damarları etkilen sistemik bir trombotik hastalıktır ve tanı konulduğu andan itibaren TPD uygulanmalıdır (22). ASFA klavuzuna göre kategori 1 TPD endikasyonu vardır. TPD uygulaması ile bu hastalarda mortalite %10'un altına inmiştir, bir hipoteze göre plazma ile yapılan TPD uygulamaları ADAMTS 13 proteaz aktivitesini onarırken, anti-ADAMTS13 otoantikörlerini ortadan kaldırmaktadır (23). Olgularımızın hepsi TPD tedavisi sonrası taburcu edilmiştir.

Renal transplantasyon sonrası hem akut hem de kronik rejeksiyon halen sorun olmaya devam etmektedir. Tedavi rejeksiyon tipine göre değişmektedir. Özellikle akut humoral rejeksiyonlarda TPD uygulamaları mevcut tedavilerin başarısının artmasını sağlamıştır (24). Kronik renal greft rejeksiyonlarında TPD uygulamaları ile ilgili bilgi kısıtlıdır ancak antikör aracılı rejeksiyonlarda önerilmektedir. Biz 2 akut humoral rejeksiyon olgusunda TPD uyguladık ancak 2 olgu da izlemde kaybedildi.

TPD uygulamalarının ilaç intoksikasyonlarında kullanımıyla ilgili veriler yeterli değildir. ASFA 2016 klavuzuna göre ilaç intoksikasyonlarında, mantar zehirlenmeleri ve yılan ısırması dışında TPD endikasyonu yoktur ama klavuza göre plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanabilen ilaçlarla intoksikasyonlarda TPD uygulanmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda 2 olguya suicid

nedeniyle TPD uygulanmıştır. Literatürde teofilin (25), amitriptilin (26), ibuprofen (27), digoksin (28), gibi ilaç intoksikasyonlarında başarılı TPD uygulamaları bildirilmiştir.

TPD işlemleri sırasında; sepsis, trombozis, pnömotoraks, hematoma, hava embolisi, arteriyel yaralanma, hemoliz, koagülopati, transfüzyon ilişkili akut akciğer hastalığı ve anafilaktoid reaksiyonlar gibi hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların gelişebileceği bilinir (29). Ancak yoğun bakım olgularımızın TPD işlemleri sırasında ölümcül bir komplikasyonla karşılaşılma durumu, en sık katater ilişkili komplikasyonla karşılaşıldı bu hastaların büyük kısmında da kullanılan kataterin yoğun bakımda daha önce başka işlemler için kullanıldığı ve katater değişimi sonrasında herhangi bir sorunla karşılaşmadığını bildirmeliyiz. Alerjik reaksiyon görülen olgularda herhangi bir anafilaktik reaksiyon gelişmemiş olup bu nedenle sonlandırılan işlem olmamıştır. Bunlara bakılınca TPD işlemleri sırasında ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadığını vurgulamak gerekir. Ancak olgu sayımızın kısıtlılığını hem bu bakımdan hem de çalışmamızın kısıtlaması olarak göz önünde bulundurmalıyız.

Sonuç olarak; çalışma grubumuzda TPD en çok ASFA 3 kategori olgulara uygulanmıştı, bu olguların hastanede yatış süresi de daha uzun bulundu. ASFA 3 kategoride TPD uygulamaları olguya özgüdür ve optimum terapötik etkinliği tam olarak net değildir (1). Bununla birlikte; yoğun bakım hastalarında TPD endikasyonlarına bireysel yaklaşım önemlidir ve bilim dalları arasındaki multidisipliner iletişimin plazmaferez uygulamalarının tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak uygulanabilirliğinde artış sağlayacağını düşünmekteyiz.

Conflict of interest:None

REFERANSLAR

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013;28:145–284.

2. Lockwood CM, Worledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med*. 1979 Mar 8;300(10):524-30.
3. Rock G, Clark B, Sutton D; CAG; CAAN. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apher Sci*. 2003 Oct;29(2):167-77.
4. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1180-96. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.02.360
5. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016 Jun;31(3):149-62. doi: 10.1002/jca.21470.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
7. Yilmaz AA, Can OS, Oral M, Unal N, Ayyildiz E, Ilhan O, Tulunay M. Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience. *Transfus Apher Sci*. 2011;45(2):161-6. doi: 10.1016/j.transci.2011.04.008.
8. Akdogan M, Camci C, Gurakar A, et al. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *Clin Apher* 2006;21(2):96-9.
9. Hazelgrove JF, Price C, Pappachan VJ, Smith GB. Multicenter study of obstetric admissions to 14 intensive care units in southern England. *Crit Care Med* 2001;29(4):770-5.
10. Wang YQ, Wang J, Ye RH, Zhao YY. Investigation of diagnosis and treatment of hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet counts (HELLP) syndrome: clinical analysis of 59 cases. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(10):1273-7
11. Eckford SD, Macnab JL, Turner ML, Plews D, Liston WA. Plasmapheresis in the management of HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol* 1998;18(4):377-9.
12. Yücesan C, Arslan O, Arat M, et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases. *Transfus Apher Sci* 2007;36(1):103-7.
13. Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2008;38(2):109-15.
14. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):217-25. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6.
15. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-2188.
16. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, Martellucci S, Turchetta R, Longo L, De Vincentiis M. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev* 2015;14:246-253.
17. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-1042.
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
19. Marshall JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):S75-S783.
20. Stegmayr B. Apheresis in patients with severe sepsis and multi organ dysfunction syndrome. *Transfus Apher Sci* 2008;38(3):203-8.
21. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28(10):1434-9.
22. Scully M, Hunt B S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-335.
23. Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR, Li H, Wu HM. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS-13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015;55:18-24.
24. Archdeacon P, Chan M, Neuland C, Velidedeoglu E, Meyer J, Tracy L, Cavaille-Coll M, Bala S, Hernandez A, Albrecht R: Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Am J Transplant* 2011; 11: 896-906.
25. Itoh Y, Nagaki S, Kuyama N, Hirano K, Sunahara M, Funatsuka M et al. [A case of acute theophylline intoxication with repeated status convulsivus]. *No To Hattatsu*. 1999 Nov;31(6):559-64.
26. Sari I, Turkcuier I, Erurker T, Serinken M, Seyit M, Keskin A. Therapeutic plasma exchange in amitriptyline intoxication: case report and review of the literature. *Transfus Apher Sci*. 2011 Oct;45(2):183-5. doi: 10.1016/j.transci.2011.07.015.
27. Walton S, Ryan KA, Davis JL, Aciego M. Treatment of ibuprofen intoxication in a dog via therapeutic plasma exchange. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2017;27(4):451-457. doi: 10.1111/vec.12608.
28. Santos-Araújo C, Campos M, Gavina C, Rocha-Gonçalves F, Pestana M. Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):257-8.
29. Szczeklik W, Wawrzyszka K, Włodarczyk A, Segá A, Nowak I, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013;45:7-13.

Importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Management of Children with Cervical Lymphadenopathy

Servikal Lenfadenopatili Çocukların Yönetiminde Nötrofil-Lenfosit Oranının Önemi

Selin Üstün Bezgin¹, Taliye Çakabay¹, Işık Odaman Al², Ali Aycicek², Ferhan Akıcı², Havva Duru İpek¹

¹İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Otorinolaringoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi:04.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.82542

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Servikal lenfadenopati, pediatrik hastalarda sık görülen bir semptomdur. Ek prediktif faktörlerin artırılması, malign nedenleri iyi huylu nedenlerden ayırmak için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, servikal lenfadenopatili çocukların değerlendirilmesinde nötrofil lenfosit oranının klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 18 yaş altı 86 çocuk hasta dahil edildi. Üç grup oluşturuldu ve kontrol grubu olan grup 1 (30 çocuk) hastanemizde sünnet veya inguinal herni nedeniyle opere edilen hastalardan oluşmaktadır. Grup 2 çalışma grubu (30 çocuk) olup kulak burun boğaz ve/veya pediatric hematoloji-onkoloji polikliniklerinde kronik servikal lenfadenopati nedeniyle değerlendirilen hastalardan oluşmaktadır. Grup 3 (26 çocuk) ise Hodgkin lenfoma tanılı hastalardan oluşmaktadır. Tüm grupların nötrofil-lenfosit oranları analiz edilmiştir.

BULGULAR: Ortalama nötrofil-lenfosit oranları açısından grup 1 ve grup 3 ($p < 0.05$) ile grup 2 ve grup 3 ($p < 0.05$) arasında anlamlı farklılık saptanmışken grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). ROC eğrisinde maksimum kombine hassasiyete ve özgüllüğe karşılık gelen 1.2 nötrofil-lenfosit oranı değerine dayanarak bir alıcı ROC analizi yapıldı ve % 40 hassasiyet ve % 33 özgüllük belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada lenfomalı grupta diğer gruplara göre yüksek nötrofil-lenfosit oranları ortaya koymaktadır. Ancak düşük özgüllük ve hassasiyet değerleri, maligniteyi tespit etmek için parametrenin güvenilir olarak kullanımını kısıtlar.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, lenfadenopati, nötrofil, lenfosit

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical lymphadenopathy is a common presenting symptom in pediatric patients. The differentiation of malignant from benign causes and increasing the armamentarium of additional predictive factors is critically important. In this study, we aimed to assess the clinical importance of neutrophil-lymphocyte ratio in the evaluation of children with cervical lymphadenopathy.

METHODS: Eighty-six (n: 86) children (<18 years of age) were the subjects of this study. Three groups were assigned and group 1 as a control patients (n: 30) who underwent circumcision or inguinal hernia repair in our hospital. Group 2 (n=30) as a study group composed of patients who were examined in the otorhinolaryngology and/or pediatric hematology-oncology outpatient clinics due to chronic enlarged cervical lymph nodes. Group 3 (n=26) was composed of patients who were diagnosed with Hodgkin lymphoma. The neutrophil-lymphocyte ratio in the groups were analyzed.

RESULTS: There was significant differences between the mean neutrophil-lymphocyte ratios of group 1 and 3 ($p < 0.05$) and group 2 and 3 ($p < 0.05$) whereas no significant difference was found between group 1 and 2 ($p > 0.05$). A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed based on the neutrophil-lymphocyte ratio value of 1.2 corresponded to the maximum combined sensitivity and specificity on the ROC curve and 40% sensitivity and 33% specificity were determined.

DISCUSSION and CONCLUSION: Present study reveals higher neutrophil-lymphocyte ratio in lymphoma group than the others. However low specificity and sensitivity values restricts the use of a reliable parameter to detect malignancy.

Keywords: Child, lymphadenopathy, neutrophils, lymphocytes

INTRODUCTION

Lymphadenopathy (LAP) is defined as an abnormality in the size or character of the lymph node (1), and can be caused by infectious, autoimmune, chronic inflammatory or malignant disease (1,2). Cervical lymphadenopathy is a common presenting symptom in pediatric patients and is a frequently encountered examination finding among pediatricians and otorhinolaryngologists (3), with distribution and size being important characteristics in the clinical evaluation of abnormally enlarged lymph nodes (1,3). Acute LAP is frequently encountered in clinical practice, and is often associated with acute upper respiratory tract infections. It has a duration of less than four weeks and shows spontaneous regression, although some may persist longer. LAP persisting longer than four weeks is defined as chronic lymphadenopathy and is associated with malignancies or certain infectious diseases (1-3). Cervical lymph nodes measuring less than 1 cm have been associated with a benign etiology, cervical lymph nodes measuring 1–3 cm have been associated with benign or malignant etiologies, and cervical lymph nodes measuring more than 3 cm have been associated with a malignant etiology (4,5). In general, a lymphadenopathy measuring more than 2 cm are associated with malignancies and granulomatous diseases and need to be clarified (6,7).

The differentiation of malignant from benign causes is critically important, and so increasing the armamentarium of additional predictive factors and findings that would alert the clinician would be beneficial in the clinical follow-up of pediatric patients with cervical LAP. In the literature, there have been studies demonstrating the vital prognostic significance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in lymphoid system cancers such as Hodgkin lymphoma (8, 9), diffuse B-cell lymphoma (10, 11) and follicular lymphoma (12). These results suggests that an increase in NLR could be related to tumor growth in lymphadenopathy.

However, to best of our knowledge, no other study evaluating the relationship between pediatric cervical lymphadenopathy

and NLR was encountered. Thus, in the present study we aimed to evaluate whether or not the NLR in a complete blood count can be used as an auxiliary parameter by clinicians in the assessment of children with cervical lymphadenopathy.

MATERIALS and METHODS

The study was approved by Clinical Research Ethics Committee of our institution (Approval Number: 2018.3.20). The research was designed as a retrospective clinical study involving patients under the age of 18 who were evaluated at our hospital between 1991 and 2017. There are three groups and 86 patients in the study. The first group was assigned as the control group (group 1), comprising 30 patients who underwent circumcision or inguinal hernia repair in our hospital. The second group was composed of 30 patients who were examined in the otorhinolaryngology and/or pediatric hematology-oncology outpatient clinics due to one or more enlarged cervical lymph nodes, persisting for at least four weeks, measuring ultrasonographically 2 cm or above, and who had no sign of an active infection and any finding in the follow-up was regarded as suspicious for malignancy (group 2-study group). The second group consisted of patients with no malignancy for at least nine months and no excisional surgery for LAP. The third group (group 3) was composed of 26 patients who presented to the pediatric hematology-oncology outpatient clinics with cervical lymphadenopathy and who were diagnosed with Hodgkin lymphoma following an excisional biopsy.

Patients with a systemic, chronic and autoimmune disease in the first and second group were excluded from the study. Also in the second group, patients with findings of an active infection or abnormal leukocyte and/or platelet count and/or anemia in the laboratory tests, elevated CRP or erythrocyte sedimentation rate, and patients with a mass lesion, reported on ultrasonography (USG), other than LAP were excluded. Patients in the third group who were diagnosed with a disease other than stage 1 and 2 Hodgkin lymphoma were excluded from the study.

The absolute neutrophil and lymphocyte counts that were obtained from the complete blood count prior to the operation in the first group, during follow-up visits in the second group, and before beginning oncological therapy in the third group were reviewed retrospectively. The NLR in the groups were analyzed through statistical methods.

The statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. Normality of distribution was checked initially with a Shapiro-Wilk test and the test showed non-normal distribution that a Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis test were used to compare the parameters. Pearson Chi-Square test were used to compare the parameters for sex. A P value of <0.05 was considered statistically significant. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the sensitivity and specificity rate of NLR.

RESULTS

There were 30 (F/M: 12/18), 30 (F/M: 7/23) and 26 (F/M: 6/20) subjects in Groups 1, 2 and 3, respectively. The median age was 6 years (min: 3-max: 14) in Group 1, 7 years (min: 3-max: 16) in Group 2 and 8.5 years (min: 1-min: 17) in Group 3. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and sex ($p>0.05$) (Table 1)

The median NLR was 1.05 (min: 0.44-max: 6.31) in Group 1, 1.36 (min: 0.54- max: 8.40) in Group 2 and 1.79 (min: 0.54-max: 9.63) in Group 3 (Table 1). There was a statistically significant difference between the mean NLRs of the three groups ($P=0.005$; $p<0.05$), and a particularly significant difference between the mean NLRs of Group 1 and 3 ($P = 0.003$; $p<0.05$), between Group 2 and Group 3 ($P = 0.026$; $p<0.05$). The difference between Group 1 and Group 2 ($P = 0.147$; $p>0.05$) was comparable (Table 2 and Figure 1).

When ROC analysis was performed based on the NLR value of 1.2 corresponded to the maximum combined sensitivity and specificity on the ROC curve, 40% sensitivity and 33% specificity was determined. The area under the curve was 0.66 (Figure 2).

DISCUSSION

Previous studies in literature emphasize that LAPs persisting longer than four weeks and that are highly suspicious for malignancy should be examined carefully, with lymph node excision and histopathological examination recommended in such patients (13). Patients with lymphadenopathy persisting for more than four weeks despite medical therapy, and showing a benign character on ultrasonography that is not clinically suspicious for malignancy, have been encountered in our clinic, and some of these patients have been handled together with the pediatric hematology and oncology departments. In order to avoid unnecessary biopsy procedures in these patients, it is important to establish clinically significant risk factors and increase the armamentarium of parameters that would aid clinicians.

In clinical practice, ultrasonographic examination and laboratory tests are ordered in children presenting with a cervical LAP (13). In a literature reviews of laboratory examinations, Oguz et al. identified a relationship between malignancy and elevated lactate dehydrogenase (LDH), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and uric acid levels (1), and Matsumoto et al. found higher LDH levels and upregulated interleukin-2 receptors in patients with malignant LAP (14). In their study, Bozlak et al. evaluated leukocyte, platelet, hemoglobin, CRP, ESR, LDH and serum uric acid levels in patients with benign and malignant LAP, and thrombocytopenia was significantly higher among the patients found to have malignancy. Furthermore, CRP and LDH levels were significantly higher in patients with malignancy. Uric acid levels were similar across all groups, and there was no difference in terms of total WBC count.

In the literature, the association between NLR and oncogenesis has been investigated in many studies (8-11, 15). NLR had been shown as a predictive value for survive in malignancies including mesothelioma, rectal, gastric and colon cancer (15). Also, in squamous cell carcinoma of the vulva, NLR was found significantly higher in the lymph-node positive group than in the negative group (16). However, to best of our knowledge, no other study evaluating the

relationship between pediatric cervical lymphadenopathy and NLR was encountered. Thus, the present study compared the NLR of patients with a chronic LAP measuring above 2 cm on ultrasonographic examination, and with no physical examination findings or ultrasonographic characteristics suggestive of malignancy, with the control group and patients with Hodgkin lymphoma, which is the most common form of cancer in childhood, originating from the lymphoid system. We found that patients with Hodgkin lymphoma had significantly higher NLR when compared to those in the control group and patients with chronic LAP. A comparison of the patients with chronic LAP and the control group showed no significant difference in terms of NLR. It was advocated that an elevated neutrophil count could promote tumor growth and metastasis and/or inhibit lymphocyte activity, and thereby disrupt antitumor immune response, and it has been further mentioned that disruption in the NLR could be related with tumor growth (8). In the present study there was a significant disruption in the balance of the neutrophil and lymphocyte counts in the malign group.

However, when we performed ROC analysis according to the NLR value of 1.2 corresponded to the maximum joint sensitivity and specificity, we received low specificity and sensitivity ratios, respectively 33% and 40%. In addition, the analysis was performed to distinguish malign patients from benign and healthy controls according to mean NLR value (2.4) of the group with lymphoma and we found sensitivity 13% and specificity 83%. These results suggest us that NLR cannot be used as an effective and reliable tool to detect malignancy.

Previously, a relationship between systemic inflammatory response in the cancer area and oncogenesis established (15). Inflammation is considered to play an important role in the neoplastic process by activating the proliferation, survival and migration of tumor cells (17,18). In Haddad et al. study evaluated the relationship between NLR and disease prognosis and survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. In Haddad et al study, the mean NLR of 46 patients was 3.3, while the metastasis-free and locoregional relapse-free survival rate were significantly higher among

patients with NLR higher than 5.5 before the initiation of therapy (17). There have also been recent studies evaluating the effect of NLR on the survival of patients with Hodgkin lymphoma and diffuse B-cell lymphoma (8-11.). In the study by Porrata et al., an NLR below 3.5 was found to contribute favorably to survival in patients with diffuse B-cell lymphoma (11). In a retrospective study of 342 adult patients with classical Hodgkin lymphoma reported by Koh et al., a high NLR (>4.3) was correlated with poor overall survival (8). The mean NLR in the present study was 2.4 in the malignancy group, compared to 1.4 and 1.6 in the control group and in patients with chronic LAP, respectively. Unlike in other studies, the present study was conducted with pediatric patients, thus NLR may be found in the malignancy group was lower than those reported in adult patients. In accordance with our work, the studies investigate the prognostic value of NLR in pediatric populations with solid tumors and sarcomas, the cut-off value of 2.5 and 2 respectively for NLRs were accepted (19,20).

The present study had some limitations. The small number of patients in the groups was the first. Secondly, in this study we included the patients with LAP at least four weeks without excisional biopsy, however there were patients followed by both otolaryngology and pediatric hematology who had more than six months of LAP without no suspicion of malignancy and without excisional biopsy. NLR values of benign and malignant patients with excisional biopsy may be the subject of another study.

CONCLUSION

The results obtained in the present study reveal a relationship between malignancy in patients with cervical lymphadenopathy and increased NLR. Thus, NLR may be thought to be used as a predictive parameter in the evaluation of pediatric patients with cervical lymphadenopathy. However, unsatisfactory values in terms of specificity and sensitivity analysis restricts the use of a reliable parameter to detect malignancy.

Informed Consent: No formal consent is required for this type of study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure or Funding: The authors declare that this study was carried out with no financial support or funding.

Table 1: Descriptive statistics for age, sex and neutrophil-to- lymphocyte ratio

	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)	Group 3 (n=26)	P
Age (years)				
Median (minimum-maximum)	6 (3-14)	7 (3-16)	8.5 (1-17)	0.213
Sex				
Female	12 (40%)	7 (23.3%)	6 (23.1%)	0.263
Male	18 (60%)	23 (76.7%)	20(76.9%)	
NLR				
Median	1.05	1.36	1.79	0.005
Minimum-maximum	0.44-6.31	0.54-8.40	0.54-9.63	
Interquartile Range	0.93	0.55	1.97	

Group 1, control group; Group 2, patients with chronic lymphadenopathy; Group 3, patients with Hodgkin lymphoma; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

p values based on Kruskal-Wallis test for age and NLR, Pearson Chi-Square test for sex

Table 2: Comparison of median NLR values of groups

	Group 1	Group 2	Group 3	P value
NLR	1.05	1.36	1.79	0.005†
NLR	1.05	1.36		0.147*
NLR	1.05		1.79	0.003*
NLR		1.36	1.79	0.026*

† Kruskal-Wallis test *Mann-Whitney U test

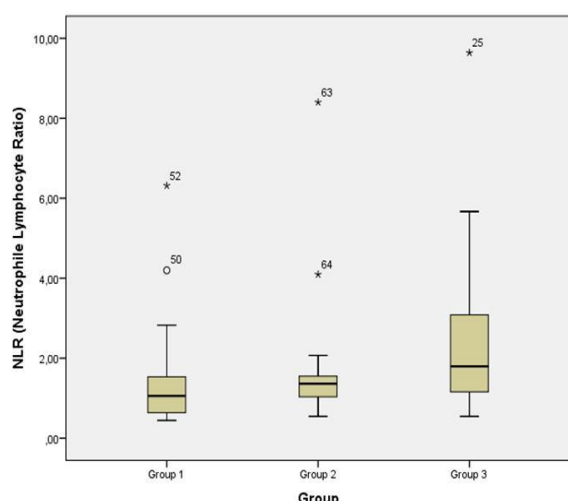


Figure 1: NLR values of three groups

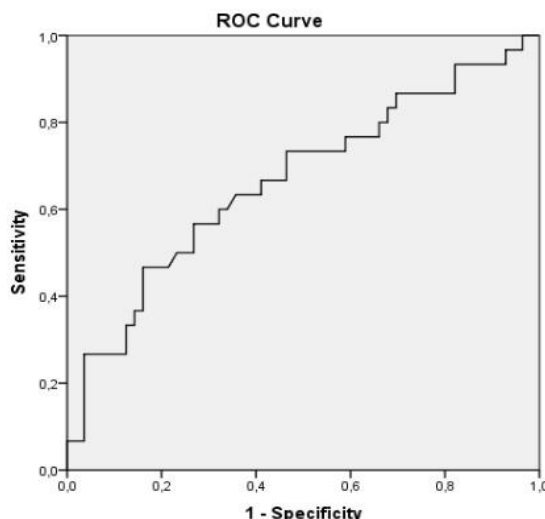


Figure 2: ROC curve of NLR. The area under curve is 0.66.

REFERENCES

- Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Cıtak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006; 23: 549-561.
- Bozlak S, Varkal MA, Yıldız I, Toprak S, Karaman S, Erol OB, et al. Cervical lymphadenopathy in children : A prospective clinical cohort study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 82: 81-87.
- Cıtak EC, Koku N, Demirci M, Tanyeri B, Deniz H. A retrospective chart review of evaluation of the cervical lymphadenopathies in children. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 618-621.
- Kinght PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982; 69: 391-396.
- Karadeniz C, Oğuz A, Ezer U, Ozturk G, Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatric Hematology Oncology* 1999; 16: 525-531.
- SlapGB, Brook JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 1984; 252: 1321-1326.
- Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children – incidence and diagnostic management. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 51-56.
- Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. Prognostic Significance of the Ratio of Absolute Neutrophil Count to Absolute Lymphocyte Count in Classic Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 846-854.
- Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox C, Pozzi S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerositis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematological Oncology* 2017;35: 561-566
- Tropan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J cancer.* 2014; 110: 369-374.
- Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol.* 2010; 85: 896-899.
- Lee SF, Luque-Fernandez MA. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma:a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017904.
- Çelenk F, Baysal E, Aytaç I, Durucu C, Sarı I, Mumbuc S, Kanlikama M. Incidence and predictors of malignancy in children with persistent cervical lymphadenopathy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 2004-2007.
- Matsumoto F, Itoh S, Ohba S, Yokoi H, Furukawa M, Ikeda K. Biopsy of cervical lymph node. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 71-74.
- Haddad CR, Guo I, Clarke S, Guminski A, Back M, Eade T. Neutrophil-to -lymphocyte ratio in head and neck cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2015; 59: 514-519.
- Ertaş IE, Güngördük K, Akman L, Özdemir A, Terek MC, Ozsaran A, Sancı M, Dikmen Y. Can preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios be used as predictive markers for lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171:138-42.
- Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 2013;19: 1423-1437.



18. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
19. Nayak A, McDowell DT, Kellie SJ, Karpelowsky J. Elevated Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio is Predictive of a Poorer Prognosis for Pediatric Patients with Solid Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 3456-3462.
20. Vasquez L, León E, Beltran B, Maza I, Oscanoa M, Geronimo J. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte Recovery: Independent Prognostic Factors for Survival in Pediatric Sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39: 538-546.

Multiple Infantile Hepatic Hemangioendothelioma: Doppler Ultrasonography and CT findings of a Case

Multipl İnfalltil Hepatik Hemanjioendotelyoma: Bir vakanın Doppler Ultrasonografi ve BT bulguları

Çetin İmamoğlu¹, Yahye Mohamed¹, Abdullah Yıldız², Abdışhakur Mohamed²

¹Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mogadishu

²Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Cerrahi Kliniği, Mogadishu

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 30.09.2019 Doi 10.5505/aot.2019.82335

ÖZET

İnfalltil hemanjioendotelyoma, batında kitle veya hepatomegali ile bulgu veren karaciğerin nadir görülen benign vasküler bir tümördür. Malign bir lezyon olmadığı halde klinik olarak çok ciddi semptomlara neden olabilir. Bu nedenle doğru tanı, uygun tedavi için çok önemlidir. Bu yazıda multipl hepatik infalltil hemanjioendotelyoma tanılı 6 aylık bir hastanın ultrasonografi ve BT bulguları ile sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: karaciğer, infalltil hemanjioendotelyoma, BT, ultrasonografi

ABSTRACT

Infantile hemangioendothelioma is a rare benign vascular tumor of the liver which generally presenting an abdominal mass or hepatomegaly. Although it is considered a benign lesion it can cause clinically very serious symptoms. Therefore, correct diagnosis is very important for proper treatment. The case of a 6-month-old female patient with multiple hepatic infantile hemangioendotheliomas is reported with ultrasonographic and CT findings.

Keywords: liver, infantile hemangioendothelioma, CT, ultrasonography

INTRODUCTION

Infantile hemangioendothelioma (IHE) is a rare liver tumor that can be seen in infants (1). It can be multiple or a single lesion in the liver (2). In most of the cases, it presents before 6 months of age (3). It is more common in females (4). Generally the presenting signs are an abdominal mass or hepatomegaly. Although it is considered not to be a malignant lesion it can cause clinically very serious symptoms (5). Therefore, correct diagnosis is very important for proper treatment. In the past, liver biopsy and angiography were frequently used to establish the diagnosis. However, with the improvement of ultrasonography, CT and MRI, diagnosis of the disease by using non-invasive imaging modalities became possible.

CASE REPORT

A 6 - month - old black female patient was referred to our hospitals pediatric surgery department from another hospital with a

diagnosis of liver masses. The parents said that she had complaints of weakness and abdominal distention for two weeks. Physical examination revealed massive hepatomegaly and abdominal mass. In our radiology department contrast-enhanced dynamic abdominal CT scan, taken in the previous hospital, was evaluated. Then doppler ultrasonography was performed to evaluate the sonographic appearance and vascularity of the lesions.

CT examination revealed that the liver enlarged and extended into the pelvis on the right and posterior to the spleen on the left. Multiple lesions of different sizes (8 to 49 mm) were seen in the liver causing lobulation in the contour of both lobes. All lesions were unencapsulated but well circumscribed. After an overview of CT, all phases were examined sequentially.

On non-contrast CT, the lesions were homogeneous and hypodense according to the liver parenchyma. No calcification was observed in the lesions (figure 1).

Unfortunately, the parameters such as the volume and the administration rate of the contrast agent and the starting seconds of the arterial phase were not known because of the examination was not performed in our centre. In contrast-enhanced phases, the liver lesions show two different enhancement patterns according to their size.

Lesions less than 20 mm in size were homogeneously enhanced in the first phase (arterial) and lesions greater than 20 mm in size showed intense enhancement outside the central part (figure 2). In the second phase (venous), 75 seconds after the end of the arterial phase, it was observed that all lesions continued to retain contrast, whereas lesions greater than 20 mm continued to central enhancement (figure 3). In the third phase (late phase), which started 280 seconds after the end of the second phase, all lesions were fully enhanced (figure 4).

The abdominal aortic diameter was narrowed below the level of the celiac artery. CT showed dilated common hepatic artery and tortuous dilated hepatic artery branches extending to the lesions. Additionally intrahepatic portal vein and hepatic vein branches were observed dilated due to arteriovenous shunts. The thoracic images showed enlargement of the heart. On CT scan no other lesion metastasize to the liver existed. Ultrasonographic examination showed multipl homogeneous hypodense lesions in the liver. Color doppler examination revealed that the lesions were hypervascular (figure 5). Enlargement of the parenchymal arterial and venous structures and increased blood flow were also observed.

Doppler Ultrasonography and contrast-enhanced CT findings of the patient with normal alpha-fetoprotein (AFP) values were consistent with infantile hemangioendothelioma(IHH).

The patient died due to heart failure in a short time. The parents provided permission for publication of this case reports.

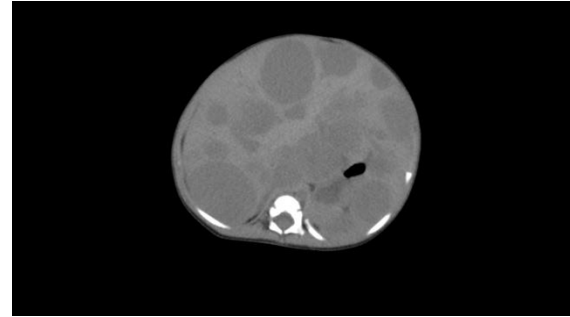


Figure 1: Non-contrast phase: the lesions were homogeneous, hypodense and without calcification.

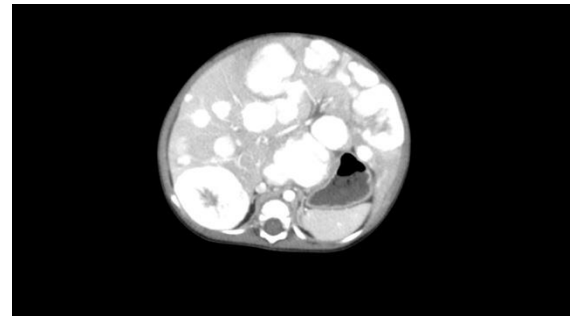


Figure 2: Arterial phase: Lesions less than 20 mm in size were homogeneously enhanced in the arterial phase and lesions greater than 20 mm in size showed intense enhancement outside the central part.

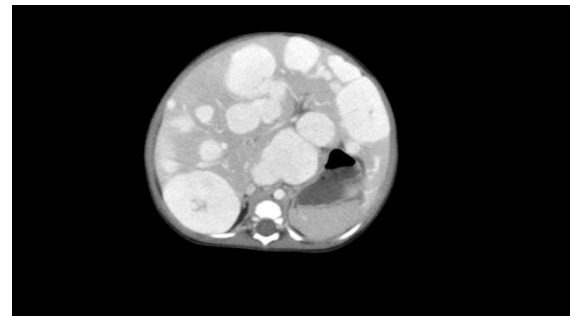


Figure 3: Venous phase: All lesions continued to retain contrast, whereas lesions greater than 20 mm continued to central enhancement.

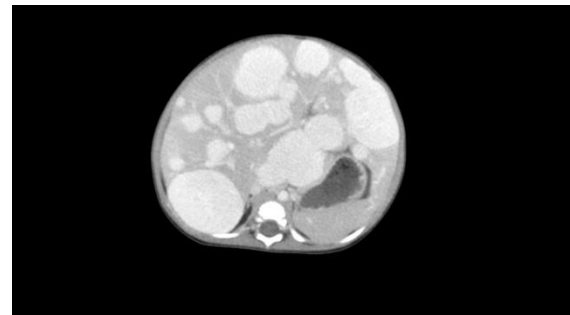


Figure 4: Late phase: All lesions were fully enhanced.



Figure 5: Doppler ultrasound showing a hypoechoic echo pattern with prominent vascularity in the mass.

DISCUSSION

IHH, the most common benign tumor of the liver in children, is seen almost exclusively in the first 6 months of life (4,6). Females are more frequently affected and there is no racial predilection (1,6). The clinical manifestation of IHH is variable. The tumor may be asymptomatic and discovered incidentally. More often, the tumor is large and manifests as hepatomegaly, abdominal distention, or a palpable abdominal mass (2,8). Patients with IHH usually have a good prognosis, especially some of them regresses gradually over several months. Nevertheless, infants may die due to associated complications such as congestive heart failure, arteriovenous shunting, and coagulopathy (7,8). Therefore, diagnosis is very important for appropriate treatment plan. It has been reported that IHH is usually well demarcated from surrounding liver tissue (2, 3). Ultrasonography may show solitary or multiple lesions with hypoechoic echo-texture. On doppler examination, lesions are hypervascular (2,3). Hepatic artery, portal vein and hepatic veins have increased flow due to intralesional arteriovenous shunts (2). Dilation occurs especially in the parenchymal branches of the hepatic artery. On unenhanced CT, IHH usually manifests as a well-defined mass that is hypoattenuating relative to the normal liver parenchyma (2,3). On contrast-enhanced CT, the enhancement pattern may resemble that of an adult hemangioma, with peripheral puddling of contrast material in the early phase and central enhancement with variable delay (2,3).

The differential diagnosis of an infant liver mass should include IHH, cavernous hemangioma, hepatoblastoma, mesenchymal hamartoma, and metastatic neuroblastoma (2,3). Because the morphologic and hemodynamic characteristics of cavernous hemangioma may be similar or identical to those of IHH, the radiological findings may also be identical. But hepatic cavernous hemangioma is rare in patients younger than one year old.

The most important differential diagnosis to IHH in this age group is hepatoblastoma (HBL). The serum AFP level is found elevated up to 90% of patients with HBL (2,3). The lesions are usually large and solitary. On ultrasonography, HBL most often demonstrates heterogeneous echogenicity owing to hemorrhage or necrosis (2,3). On non-contrast CT, HBL shows irregular margined hypodense lesions and some of them with fine and granular calcifications. Contrast-enhanced CT typically demonstrates inhomogeneous intratumoral enhancement that is generally less dense than the normal liver parenchyma (2,3). In this patient, the AFP value was normal, the lesions were homogeneous echogenicity on ultrasonography, and noncontrast CT showed well margined lesions without calcification, and contrast-enhanced CT showed different enhancement patterns from HBL.

The absence of large cystic components excluded the rare mesenchymal hamartoma and there was no radiologic evidence of metastatic lesions such as neuroblastoma.

In our hospital, we do not perform multiphase CT for pediatric patients due to high radiation dose. If a dynamic examination is required for diagnosis, we usually prefer dynamic MRI. We ask all patients admitted to our hospital, especially because we are a reference hospital, whether they have previous radiological examinations. The previous CT of this patient was adequate for diagnosis.

As a conclusion, the IHH may often be diagnosed based on imaging, and laboratory findings.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

REFERANSLAR

1. Wang T, Wang Y, Liang Y, Lu G. Infantile Hepatic Hemangioendothelioma Associated With Congestive Heart Failure: Two Case Reports With Different Outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2344. doi:10.1097/MD.0000000000002344
2. Kaniklides C, Dimopoulos P A, Bajic D, Infantil Hemangioendothelioma: A case report, *Acta Radiologica* 41 (2000) 161–164
3. Singh AP, Gupta A, Mathur V, Barolia DK. Hepatoblastoma misdiagnosed as infantile hemangioendothelioma in a child – a case report. *Menoufia Medical Journal* 2019, 31:1479–1481
4. Güldür M E, Çeçe H, Yılmaz L E ve Ark, Infantil Hepatik Hemanjiyodotelyoma: Olgu Sunumu, *Van Tıp Dergisi*: 20(3): 154-157, 2013
5. Şenol S, Yörük A, Kuru İ, Kırıl A, Ersoy G, Diffuse fatal infantile hemangioendothelioma in an infant liver: Case report, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 312-314 doi: 10.5799/ahinjs.01.2015.03.0540
6. Özdemir Ö, Özdemir M, Akın M İ, Yörük A, Şenyüz O F, Infantil hepatic “hemanjiyodotelyoma”lı bebeğin cerrahi ile başarılı tedavisi *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 26(1-2):55-60, 2012
7. Alt-Tonbary Y, Fouda A Infantile hepatic hemangioendothelioma: an 8-month old infant successfully treated with a corticosteroid hematol oncol stem cell ther 2009; 2(3): 422-425
8. Tuysuz G, Tayfun F, Goya C. Steroidresistant infantile hepatic hemangioendothelioma successfully treated with propranolol. *J Clin Neonatol* 2016;5:140-1.

A Rare Case of Multiple Primary Malignancy Diagnosed with Pancreatic Adenocarcinoma After Diffuse Large B Cell Lymphoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Sonrası Pankreas Adenokarsinomu Tanısı Alan Nadir Multipl Primer Malignite Olgusu

Ali Kutlucan¹, Leyla Kutlucan², Esra Zeynep Coşkunoglu³, Abdulkadir Baştürk⁴

¹Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim dalı, Konya, Türkiye

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Patoloji Bilim dalı, Konya, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim dalı, Konya, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 08.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.26879

ÖZET

Bir hastada birbiri ile ilişkisiz en az iki malignite görülmesi, ‘Multipl Primer Malignite’ olarak tanımlanmaktadır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NHL’ların en sık görülen histopatolojik alt tipidir. DBBHL ile birçok ikincil malignite bildirilmesine rağmen, DBBHL ile pankreas kanseri birlikteliği çok nadir bir klinik tablodur. Biz burada multipl primer malignite olarak, DBBHL remisyonu sonrası pankreas kanseri tanısı alan nadir bir olguyu sunduk. Altmış sekiz yaşında erkek hasta dış merkezde DBBHL tanısı alıp, sekiz kür kemoterapi sonrası remisyona girmiş. Kemoterapisi bittikten yaklaşık beş ay sonraki kontrollerinde kilo kaybı, karın ağrısı, iştahsızlık, genel durum bozukluğu şikayetleri ortaya çıkmış. Kliniğimize başvuran hastada pankreasta kitle ve karaciğerde metastatik lezyon saptandı. Karaciğerdeki lezyonun immünohistokimyasal bulguları adenokarsinom metatazı olarak değerlendirildi. Klinik, patolojik, laboratuvar bulguları ile pankreas kanseri tanısı konulmuştur. Primer malignitelerin tedavisi ve takibinde ek bulgular ortaya çıktığında, yeni gelişen ikincil malignitelerin ayırıcı tanısının yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, pankreas adenokarsinomu, multipl primer malignite

ABSTRACT

The presence of at least two non-related malignancies in one patient is defined as Multiple Primer Malignity. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histopathological subtype of NHLs. Although many secondary malignancies have been reported with DLBCL, the association of DBBHL with pancreatic cancer is a very rare clinical entity. We report a rare case of multiple primary malignancies diagnosed as pancreatic cancer after remission of DBBHL. A 68-year-old man was diagnosed with DLBCL in another hospital and was in remission after eight cycles of chemotherapy. Approximately five months after the end of chemotherapy, weight loss, abdominal pain, loss of appetite, general state disorders appeared. The patient was admitted to our clinic with a mass in the pancreas and a metastatic lesion in the liver. Immunohistochemical findings of liver lesion were evaluated as adenocarcinoma metastasis. The patient was diagnosed with pancreatic cancer with clinical, pathological and laboratory findings. We think that differential diagnosis of newly developed secondary malignancies should be made when additional findings appear during the treatment and follow-up of primary malignancies.

Keywords: Diffuse large B cell lymphoma, pancreatic adenocarcinoma, multiple primary malignancy

GİRİŞ

Non-hodgkin lenfomalar (NHL) tüm malignitelerin yaklaşık %4’ünü oluşturmaktadır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NHL’ların en sık görülen histopatolojik alt tipidir (1,2). NHL’da hastaların %50’sinden fazlasında hastalık

ekstranodal bölgelerde ortaya çıkar ve özellikle mide, ince barsak başta olmak üzere gastrointestinal sistem en sık tutulum bölgesidir (3). NHL’larda pankreas tutulumu da nadir bir durum olup, literatürdeki birçok vaka sunumunda; farklı klinik tablolarla başvuran hastalarda saptanan, pankreasın primer malign lenfoması olguları bildirilmiştir (4-6).

Pankreatik kanserler, tanı ve tedavisinde yaşanan güçlükler nedeniyle ölüm oranı en yüksek olan kanser tiplerinden biri olup, bazen primer / sekonder pankreas kanseri ayırımı çok zor olabilmektedir (4).

‘Multipl primer malignite’ bir hastada birbiri ile ilişkisiz en az iki malignite görülmesi olarak tanımlanmakta olup, DBBHL ile birçok ikincil malignite bildirilmesine rağmen, DBBHL ile pankreas kanseri birlikteliği çok nadir bir klinik tablodur (7,8). Biz burada, DBBHL tanısı alıp, kemoterapisi bittikten yaklaşık 5 ay sonra multipl primer malignite olarak pankreas kanseri tanısı alan, nadir bir olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

68 yaşında erkek hasta kliniğimize kilo kaybı, karın ağrısı, iştahsızlık, genel durum bozukluğu şikayetleri ile başvurdu. Yaklaşık 14 ay önce kilo kaybı, boyunda şişlik nedeniyle dış merkezde tetkik edilen hastanın çekilen boyun manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde, servikal zincirde ve submandibuler bölgede, büyüğü 3x2 cm olan çok sayıda lenfadenopati saptanmış. Sağ servikal lenf nodundan eksizyonel biopsisi yapılan hastaya germinal tip DBBHL tanısı konulmuş. Kemik iliği biopsisi normal olarak değerlendirilmiş. Rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon (R-CHOP) kemoterapisi başlanan hastada ilk kür sonrası miyokart enfaktüsü gelişmesi nedeniyle kemoterapisi rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) olarak devam edilmiş. Hastanın kilo kaybı ve diğer şikayetleri bu dönemde düzelmiş.

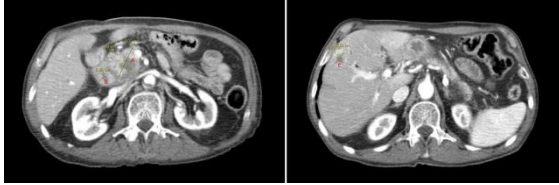
Kemoterapinin üçüncü ayında çekilen pozitron elektron tomografisinde (PET-CT); boyun, torax ve abdomen bölgelerinde anlamlı boyutta ve tutulumda lenfadenopati/kitle saptanmamış. Kemoterapinin dördüncü ayında yapılan abdominal ultrasonografisinde; karaciğer, dalak, pankreas, böbrek normal olarak değerlendirilmiş. Hastanın sekiz kürlük kemoterapisi tamamlandıktan sonra takibe alınmış. İki ay sonra yapılan tüm abdomen bilgisayarlı tomografisinde (BT); karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrekler normal saptanmış.

En son kontrolünden yaklaşık üç ay sonraki poliklinik kontrolünde belirgin kilo kaybı, genel durum bozukluğu olan hastada çekilen PET-CT’de; pankreas baş kesiminde 23x28 mm, artmış PDF tutulumu gösteren lenf bezi (SUVmax:8.63), karaciğer sağ lob segment 8’de artmış PDF tutulumu gösteren lenf nodu (SUVmax:11.64) saptandığı raporlanmış. MRCP’de safra yolları ileri derecede dilate saptanmış. Hastaya tanı ve tedavi amaçlı batın operasyonu yapılmış. Patoloji raporunda; ‘kronik kolesistit, reaktif lenf nodları, ağır displastik özellikte operasyon materyali’ saptanmış.

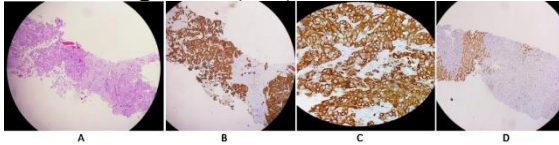
Bu sonuçlarla kliniğimize başvuran hastada belirgin karın ağrısı ve kilo kaybı olması nedeniyle ikinci bir malignite olabileceği düşünülerek abdomen BT ve tümör markerleri istendi. CA 19-9: 15239 U/mL (Normal: 0-37), CEA:9,91 ng/mL (Normal:3,1-5) saptandı. Abdominal BT raporu: ‘Pankreas başı düzeyinde yaklaşık 4x4 cm boyutunda düzensiz lobule konturlu heterojen kontrast tutulumu gösteren solid kitle lezyonu izlenmiştir. Kitle ile duodenum arasındaki yağlı planlar kapanmıştır. Pankreasın diğer kısımları atrofik görünümde olup, pankreatik kanal geniş izlenmiştir. Karaciğer sağ lob anterior segmentte, yaklaşık 20x20 mm ebatta, portal fazda periferik kontrast tutulumu gösteren metastaz ile uyumlu kitle lezyonu izlendi. Mide duvarı diffüz olarak kalın izlenmektedir. Endoskopik değerlendirme ve biopsi önerilir. Duodenum duvarında da diffüz kalınlaşma izlenmiştir’ şeklinde raporlandı (Resim 1). Endoskopik değerlendirmede maligniteyi düşündürür bulgu saptanmaması nedeniyle, karaciğerdeki metastatik lezyondan biopsi yapıldı. Patoloji sonucu da: ‘Hazırlanan H&E boyalı kesitlerde; karaciğer parankiminde desmoplastik stroma içinde adenokarsinom infiltrasyonu izlendi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda tümörde CK7 ve CK 19 ile diffüz-kuvvetli boyanma görüldü. CK20 tek tük hücrede eksprese oldu. Glypican-3 ile tümörde boyanma izlenmedi. Hastanın yaşı ve cinsiyeti göz önünde bulundurularak ayırıcı tanı amaçlı yapılan ek immünohistokimyasal boyalardan PSA ve CDX2 ile tümörde boyanma görülmedi. Histomorfolojik bulgular ve immünohistokimyasal çalışma sonuçları öncelikle pankreatobiliyer sistem orijinli bir

adenokarsinom metastazı olarak yorumlandı' şeklinde raporlandı (Resim 2). Hastaya mevcut patolojik, radyolojik, laboratuvar bulgular ile, diffüz büyük B hücreli lenfoma ile ilişkisiz multipl primer malignite olarak pankreas kanseri tanısı konuldu. Tedavi planı için hasta onkolojiye yönlendirildi.

Resim 1: A. Pankreas başında kitle, B. Mide duvar kalınlaşması, C. Metastatik kitle



Resim 2: A. Karaciğer iğne biyopsi materyalinde adenokarsinom infiltrasyonu (H&E 10x) B. Tümörde yaygın, kuvvetli CK7 pozitifliği (10x), C. Tümörde yaygın, kuvvetli CK19 pozitifliği (20x), D. Glypican 3 sağlam karaciğer parankimini boyamış ancak tümörde negatiftir (10x),



TARTIŞMA

Primer malignitelerin pankreası infiltre ettiği 'sekonder pankreas tümörleri' nadir bir durum olup, tüm pankreas kanserlerinin %2-5'ini oluşturmaktadır. Sekonder pankreas tümörüne en sık neden olan maligniteler ise; lenfoma, renal hücreli karsinom, akciğer kanserleri, meme ve kolorektal kanserlerdir (9).

NHL hastalarında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; genel popülasyona göre, 1.88 kat daha yüksek oranda ikinci malignite riski bildirilmiştir (10). Bu geniş kapsamlı çalışmada; mide, rektum ve larinksin sekonder malignite riski artışları belirgin olmasına rağmen, pankreas kanseri riskinde anlamlı artış bildirilmemiştir. Multipl primer malignite olgu sunumlarında, DBBHL ile birçok sekonder malignite bildirilmesine rağmen (11), DBBHL ile pankreas kanseri birlikteliği sadece iki olgu sunumunda bildirilmiştir. Myles ve arkadaşları, hematolojik

olarak iki histiositik lenfoma ve bir KLL olgusu olmak üzere üç vakada, pankreas kanseri ile NHL birlikteliğini bildirmişlerdir (7). Whittington ve arkadaşları, pankreas kanseri sonrası gelişen beş malignite olgusu bildirmiş, bu olgulardan bir tanesi de pankreas kanseri sonrası gelişen histiositik lenfomadır. Diğer dört malignite ise lenfoma dışındaki solid organ maligniteleridir (8). Bizim olgumuz ise, DBBHL tedavisi tamamlandıktan yaklaşık beş ay sonra gelişen pankreas kanseri olmasıyla bu vakadan ayrılmaktadır. Koyama ve arkadaşları, 75 yaşında bir erkek hasta otopsisinde, B-lenfoma ve pankreas adenokarsinomu birlikteliğini bildirmişlerdir (12). Bu olgunun DBBHL olup olmadığı ile ilgili veriye ulaşamamıştır.

Sonuç olarak, primer malignitelerin tedavisi sırasında veya sonrasındaki takiplerde ek bulgular ortaya çıktığında ya da tedaviye yanıtızlık durumlarında; multipl primer maligniteler düşünülmeli, hastanın ayrıntılı olarak değerlendirilmesi yapılarak, ikincil malignite açısından histolojik örneklemenin mutlaka akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

REFERANSLAR

1. Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
2. Stewart BW, Wild C. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer; 2014 [cited 2017 May 8]. pp. 916. Available from: <https://shop.iarc.fr/products/wcr2014>.
3. Kiresi DA, Kivrak AS, Ecirli S, Toy H: Secondary breast, pancreatic, and renal involvement with non-Hodgkin's lymphoma: Imaging findings. Breast. 2006;15:106-10.
4. Blouhos K, Boulas KA, Paraskeva A, Kariotis I, Baretas N, Hatzigeorgiadis A. Obstructive jaundice as primary presentation of a stage IIE Non-Hodgkin lymphoma: A decision making process between advanced lymphoma and locally advanced/metastatic pancreatic adenocarcinoma. International Journal of Surgery Case Reports. 2018;44:226-9.
5. Ravindhran B, Prakash C, Govindharaj S, Bahnou NMS, Pavithra B. An Aggressive Primary Retroperitoneal Diffuse Large B-Cell Lymphoma

- Mimicking a Pancreatic Neoplasm, Presenting as Duodenal Stenosis. J Clin Diagn Res. 2017;11(9):PD09-PD11.
6. Yu L, Chen Y, Xing L. Primary pancreatic lymphoma: two case reports and a literature review. Onco Targets Ther. 2017;10:1687-94.
 7. Myles JL, Howard JM, Kim K, Dobelbower RR. Association of malignant lymphoma with pancreatic adenocarcinoma: a clinicopathologic study of three patients. Pancreas. 1991;6(2):249-52.
 8. Whittington R, Moylan DJ, Dobelbower RR, Kramer S. Pancreatic tumours in patients with previous malignancy. Clin Radiol. 1982;33(3):297-9.
 9. Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP et al. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors, Am. J. Surg. 2008;196:100-13.
 10. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, Bari A, Federico M, Sacchi S: Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: A meta-analysis. Ann Oncol. 2011;22:1845-58.
 11. Tanba K, Chinen Y, Uchiyama H, et al. Prognostic impact of a past or synchronous second cancer in diffuse large B cell lymphoma. Blood Cancer J. 2018;8(1):1.
 12. Koyama S, Suzuki K, Komatsu Y, et al. Autopsy case of pancreatic carcinoma associated with B-cell derived lymphoma. Gan No Rinsho. 1983;29(2):168-73.

An Elderly Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Case Developed After 3 years of Post-chemotherapy

Kemoradyoterapiden 3 Yıl Sonra Gelişen İleri Yaşlı Philadelphia Kromozomu Pozitif Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Özcan Saygılı, Bahar Uncu Ulu, Mehmet Bakırtaş, Dicle İskender, Mehmet Sinan Dal, Merih Kızıl Çakar, Fevzi Altuntaş

Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.11.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.68736

ÖZET

Giriş: Tedavi ilişkili olarak da hematopoietik maligniteler gelişebilmektedir. Biz burada, mide kanseri nedeni ile kemoterapi ve radyoterapi alan bir olguda yaklaşık 3 yıl sonra gelişen bir akut lenfoblastik lösemi olgusunu bildirdik.

Olgu: Bilinen mide adenokarsinom tanısı olan hasta subtotal gastrektomi sonrasında radyoterapi ile eş zamanlı haftalık FUFA (5 Fluoro-urasil/leucovorin) tedavisi almış. Yaklaşık 3 yıl sonra lökositöz tespit edilen hastaya B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısı koyuldu. Philedelphia kromozomu t(9;22) RT PCR ile pozitif saptandı. Hasta 12 kür pomp idame + imatinib 600 mg tedavisi verildi. Nüks olan hastaya dasatinib tedavisine geçildi.

Tartışma: Daha öncesinde kemoterapi almış olan hastalarda MDS ve AML haricinde ALL de gelişebileceği akıldaki tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, sekonder, kemoterapi, radyoterapi

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic malignancies may also develop in relation to treatment. Here, we report a case of acute lymphoblastic leukemia that developed in a patient who received chemotherapy and radiotherapy due to gastric cancer about 3 years later.

Case: A patient with known gastric adenocarcinoma received FUFA (5 Fluoro-uracil / leucovorin) weekly for simultaneous radiotherapy after subtotal gastrectomy. Leukocytosis was detected approximately 3 years later and B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) was diagnosed. The Philedelphia chromosome t (9; 22) was positive with RT PCR. The patient was given 12 cycles of POMP maintenance + imatinib 600 mg. The patient who had relapse was started on dasatinib treatment.

Discussion: It should be kept in mind that patients with previous chemotherapy may develop ALL instead of MDS and AML.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, secondary, chemotherapy, radiotherapy

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) sıklıkla çocukluk çağında görülür. ALL lenfoid öncül hücrelerin artışı ile karakterize agresif bir hastalıktır. İleri yaşta akut lenfoblastik lösemi hastalarında kemoterapi ile remisyonda olanları idame kemoterapi ile izlenebilmektedir. Philedelphia kromozomu pozitif olan ALL hastalarında ise tirozin kinaz inhibitörleri sağkalım artırıcı temel tedavilerdendir. Erişkin dönemdeki ALL

hastalarında prognoz çocukluk dönemine göre daha kötüdür.

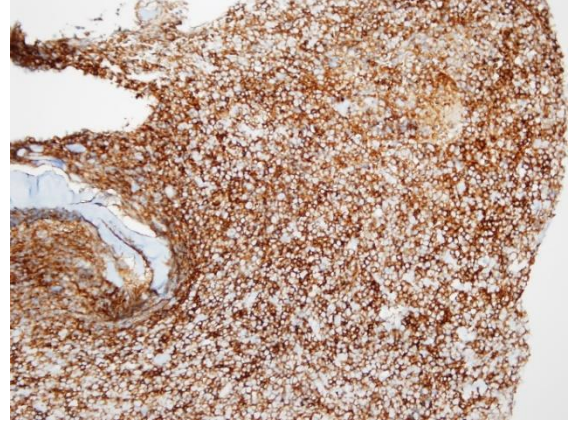
Tedavi ilişkili hematopoietik maligniteler arasında sekonder miyeloid lösemi ve sekonder miyelodisplaziler daha sık görülürken sekonder lenfoblastik lösemiler nadir olarak bildirilmektedir. 11q23 translokasyonları tedavi ile ilişkili akut lenfoblastik lösemi (t-ALL) ile en çok ilişkilendirilen genetik bozukluklardır (1,2). Bununla birlikte t-ALL ile en çok ilişkilendirilen ikinci genetik bozukluk

t(9;22)'dir (3). Diğer yandan, 11q23 kromozom anomalileri sıklıkla topoizomerez inhibitörlerinden 2-3 yıl sonra görülen tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML) ile de ilişkilidir (4). Biz burada, mide kanseri nedeni ile kemoterapi ve radyoterapi alan bir olguda yaklaşık 3 yıl sonra gelişen bir akut lenfoblastik lösemi olgusunu bildirdik.

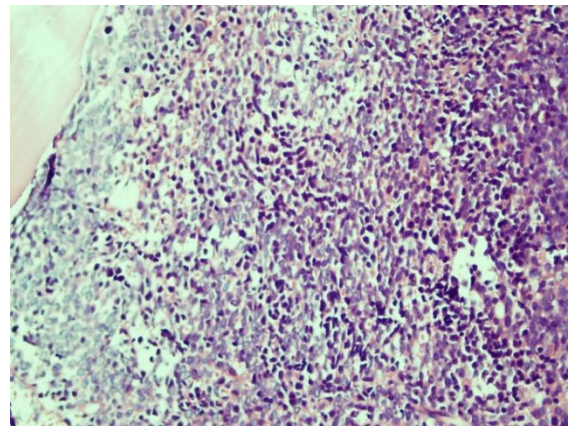
OLGU

79 yaşındaki bayan hasta halsizlik, genel vücut ağrısı ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurdu. Anemi ve lökositoz bulguları saptanan hastanın periferik kan yaymasında % 80 oranda orta büyüklükte dar ve bazofilik stoplazmaya sahip kromatin ağı gevşek blastlar görülmesi üzerine akut lösemi ön tanısı ile hematoloji servisine yatırıldı. Hastaya Temmuz 2014'te evre 3c (t2n3am0) mide adenokarsinom tanısı konulmuş ve subtotal gastrektomi yapılmış. Ağustos 2014'te de radyoterapi ile eş zamanlı haftalık FUFA (5 Fluoro-urasil/leucovorin) kemoterapisi uygulanmış. Sonrasında hasta medikal onkoloji bölümüne remisyonda izlenmekteydi. Hastanın acil servis başvuru sonrası laboratuvar bulguları WBC: 35.700/μl, hemoglobin: 6,44 gr/dl, trombosit: 89.000 /μl, PMNL: 290/μl ve lenfosit: 13.800 /μl idi. Akım sitometri analizinde CD19, CD 20, CD22, CD 10, TDT, CD79a sonuçları pozitif olarak gelirken; CD3, CD5, MPO, CD7 sonuçları negatif olarak geldi. Akım sitometri analizi sonucu B-ALL olarak değerlendirildi. Akım sitometri analizi sonucu B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) olarak geldi. Hastaya POMP kemoterapi protokolü başlandı. Philedelphia kromozomu t(9;22) RT PCR ile pozitif gelen hastaya hastaya imatinib 600 mg tablet tedavisi de başlandı. Kemik iliği biyopsi sonucunda da lenfoblastik infiltrasyon görülen hasta poliklinik takibine alındı (Figür 1-2).

Hasta 12 kür pomp idame+ imatinib 600 mg tb aldı. Sonrasında nüks olan hastaya vinkristin +prednol kt si verildi ve dasatinib 140 mg tb 1x1 başlandı. Takiplerinde dasatinibe refrakter olan hastaya ponatinib tedavisine geçildi. Takiplerinde hasta febril nötropeni ile hospitalize edildi. Genel durumu kötüleşen hasta yoğun bakım servisine devredildikten sonra exitus oldu.



Figür 1. CD34 + Blastik hücreler.



Figür 2. Blastik hücre infiltrasyonu

TARTIŞMA

Olgumuz mide kanseri sonrası gelişen bir akut lenfoblastik lösemi olgusu sunduk. Olgumuzda t(9;22) translokasyonu da mevcuttu. Tedavi ile ilişkili AML tedavi ilişkili akut lösemiler arasında daha sık görülen form olması yanında bizim olgumuzda kemoradyoterapiden yaklaşık 3 yıl sonra ALL gelişmiştir. Tedavi ilişkili akut lenfoblastik lösemi nadirdir. Tedavi ilişkili ALL vakalarında en sık görülen sitogenetik değişiklik 11q23 kromozom anormalligidir. Daha sonra ise t(9;22) ve normal kromozom karyotipi gelmektedir (2). Hastada t(9;22) pozitif olarak gelmesi de ALL'nin tedavi ilişkili mi yoksa de novo mu olduğu konusunda bilinmezliğe katkıda bulunabilmektedir. Ama hastanın radyoterapi de almış olması tedavi ilişkili olabileceğine dair ihtimali artırmaktadır. Genel olarak Ph+ yaşlı ALL hastalarında tam remisyon oranının düşük, remisyon süresinin kısa ve tedavi ile ilişkili mortalitenin yüksek olması nedeni ile

prognoz kötüdür. Kemoterapi alan ve nötropeni gelişen hastalarda gerek mantar enfeksiyonları gerek viral enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonlar sık görülmektedir (5-7). Bu nedenle bu tip hastalarda nötropenik ateş açısından ve enfeksiyonlar açısından uygun ve hızlı tedaviler verilmelidir.

İmatinib'in yan etkisinin düşük olması nedeni ile yeni tanı konulan Ph+ yaşlı tedavi ilişkili ALL hastalarında da imatinib düşük doz kemoterapi kombinasyonları ile kullanılabilir. Daha öncesinde kemoterapi almış olan hastalarda MDS ve AML haricinde ALL de gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

REFERANSLAR

1. Andersen MK, Christiansen DH, Jensen BA, Ernst P, Hauge G, Pedersen-Bjergaard J. Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangements following DNA topoisomerase II inhibitors, an increasing problem: report on two new cases and review of the literature since 1992. *Br J Haematol* 2001; 114: 539–543.
2. Chen W, Wang E, Lu Y et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia without 11q23 abnormality: Report of six cases and a literature review. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 75–82.
3. Matnani R, Vishwas P, Borate U, Brazelton J, Reddy V, Peker D. Therapy-related B-lymphoblastic leukemia associated with Philadelphia chromosome and MLL rearrangement: Single institution experience and the review of the literature. *Pathology International* 2015; 65: 536–540.
4. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1991;78:1147-1148.
5. Mert D, Batgi H, Merdin A, Çeken S, Dal MS, Tekgündüz E, Altuntaş F, Ertek M. BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients with allogeneic hematopoietic cell transplantation: report of three cases. *Hematol Rep*. 2017 Jun 26;9(2):7205. doi: 10.4081/hr.2017.7205. eCollection 2017 Jun 1.
6. Mert D, Iskender G, Duygu F, Merdin A, Dal MS, Doğan M, et al. Invasive aspergillosis with disseminated skin involvement in a patient with acute myeloid leukemia: a rare case. *Hematol Rep*. 2017 Jun 1;9(2):6997. doi: 10.4081/hr.2017.6997. eCollection 2017 Jun 1.
7. Yapıcı O, Gunseren F, Yapıcı H, Merdin A, Yaylalı ÜÜ, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Mol Clin Oncol*. 2016 Mar;4(3):379-382. Epub 2015 Dec 28.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Presenting with Hemolysis and Abdominal Pain

Hemoliz ve Karın Ağrısıyla Ortaya Çıkan Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Tahir Darçın, Alparslan Merdin, Nurgül Özcan, Mehmet Bakırtaş, Mehmet Sinan Dal, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar, Fevzi Altuntaş

University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25/01/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 26/07/2019 Doi: 10.5505/aot.2019.46034

ÖZET

GİRİŞ: PNH da vücudun sık tromboz görülmeyen bölgelerinde tromboz görülebilir. Karın ağrısı, halsizlik, erektil disfonksiyon, baş ağrısı, sırt ağrısı, yutma güçlüğü, damar tıkanıklığı veya hemoliz bulguları görülebilir.

OLGU: 26 yaşında erkek hasta halsizlik ve karın ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurdu. Hastanın epigastrik bölgede birkaç aydır olan yemeklerden bağımsız ve kendi kendine gelip geçici tarzda aralıklı olan bir karın ağrısı şikayeti de mevcuttu. Hastanın laboratuvar değerlerinde: Hemoglobin: Hgb: 10,04 mg/ dL, WBC: 5100/µl, LDH: 964,8 U/L, indirekt bilirubin: 1,3 mg/ dL retikülosit sayısı: 179 bin, transferrin saturasyonu: % 15,6, kreatin: 0,62 mg/dL, sedimantasyon: 38 mm/saat, CRP: 19,6 INR: 1,22 trombosit: 143 bin, direkt coombs: negatif, indirekt coombs: negatif. Vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeyleri ise normal sınırlarda idi. Periferik yaymada lenfoplazmositer hücre artışı mevcuttu, monositlerde artış mevcuttu, fragmente eritrosit izlenmedi, atipik hücre veya blast izlenmedi. Non-immün hemolitik anemisi mevcut olan hastaya PNH testi istenildi. PNH testi sonucu: Flow sitometrik analizde granülositlerde %95, monositlerde %96, eritrositlerde %5,9 (TIP II+ TIP III) PNH klonunun varlığını göstermektedir. Flow sitometrideki beyaz kürelerle eritrositlerin klon büyüklükleri arasındaki farkın hemolize ve/veya transfüzyona bağlı olabileceği yorumunda bulunulmuş. d-dimer: 1350 olan hastaya clexan 2x0,6 cc başlandı. Hastaya eculizumab tedavisi başlandı. Eculizumab tedavisi sonrasında hastanın şikayetleri geriledi, semptomları düzeldi.

TARTIŞMA: Bizim olgumuzda da olduğu gibi karın ağrısı olan bir hastada eşlik eden hemoliz bulgusu varsa mutlaka PNH tanısı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastalara hızlı bir şekilde başlanacak ekulizumab tedavisi ile tromboembolik riskin de azaltılması sağlanıp sağkalım süresinin uzaması sağlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, hemoliz, karın ağrısı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Abdominal pain, fatigue, erectile dysfunction, headache, back pain, dysphagia, renal insufficiency, vascular occlusion or hemolysis might be seen in PNH.

CASE: A 26-year-old male patient presented to the hospital with fatigue and abdominal pain. The patient complained of an abdominal pain that was not related with the meals. He had intermittent abdominal pain in the epigastric region for a few months. Laboratory values were as Hemoglobin: 10,04 mg / dL, WBC: 5100 /, creatinine: 0.62 mg / dL, sedimentation: 38 mm / h, CRP: 19.6, INR: 1.22, platelets: 143 thousand, direct coombs: negative, indirect coombs: negative, LDH: 964,8 U / L, indirect bilirubin: 1,3 mg / dL, reticulocyte count: 179 thousand, transferrin saturation: 15,6 %. Vitamin B12, folic acid and ferritin levels were with in normal limits. Peripheral blood smear showed an increase in lymphoplasmacytic cells, an increase in monocytes, no fragmented erythrocytes and no atypical cells or blasts. PNH test was done by flowcytometry to the patient with non-immun hemolytic anemia. Flowcytometric analysis showed the PNH clone in 95% of granulocytes, in 96% of monocytes and in 5.9% of erythrocytes (Type II + Type III). It has been interpreted that the clonal PNH rate difference between the white cells and erythrocytes in the flow cytometric analysis might be due to hemolysis and/or transfusion. The patient was started to enoxaparine 2x0,6 cc subcutaneously treatment due to the result of D-dimer value which was found as 1350. Eculizumab treatment was started. His symptoms have improved and his complaints have disappeared after eculizumab treatment.

DISCUSSION: If a patient with an abdominal pain had hemolysis as in our case, PNH should be kept in mind. Rapid eculizumab treatment would benefit these patients.

Keywords: paroxymal nocturnal hemoglobinuria, hemolysis, abdominal pain

INTRODUCTION

PNH (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria), previously known as Marchiafava–Michelis syndrome, is an acquired hemolytic anemia caused by deficient glycosyl phosphatidylinositol (GPI) anchoring proteins, named as CD55 and CD59. A somatic mutation in the X-linked phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) gene results in deficient anchoring protein GPI. PNH is characterised by increased sensitivity to activated complement that leads to lysis (1). Abdominal pain, fatigue, erectile dysfunction, headache, back pain, dysphagia, renal insufficiency, vascular occlusion or hemolysis might be seen in PNH. Thrombosis could develop in unusual sites of body as spleen, CNS. There is an increased risk of leukemia. Previously supportive and symptomatic treatment were the only management strategy. Recently specific targeted treatment of the disease has saved many patients from life-threatening complications of PNH. Eculizumab a humanized monoclonal antibody is a C5 monoclonal inhibitor that blocks the distal complement pathway, so red cells are escaped from complement-mediated lysis. Eculizumab has become a standard treatment of PNH. Eculizumab could also reduce the risk of thromboembolic events. The annual incidence of PNH was reported as 0.13 / 100.000 (2). This is a case of a young male who presented with fatigue and abdominal pain at the age of 26 years.

CASE

A 26-year-old male patient presented to the hospital with fatigue and abdominal pain. The patient complained of an abdominal pain that was not related with the meals. He had intermittent abdominal pain in the epigastric region for a few months. The patient did not have a known concomitant chronic disease. He works as a barber. Laboratory values were as Hemoglobin: 10,04 mg / dL, WBC: 5100 / , creatinine: 0.62 mg / dL, sedimentation: 38 mm / h, CRP: 19.6, INR: 1.22, platelets: 143 thousand, direct coombs: negative, indirect

coombs: negative, LDH: 964,8 U / L, indirect bilirubin: 1,3 mg / dL, reticulocyte count: 179 thousand, transferrin saturation: 15,6 %. Vitamin B12, folic acid and ferritin levels were within normal limits. Peripheral blood smear showed an increase in lymphoplasmacytic cells, an increase in monocytes, no fragmented erythrocytes and no atypical cells or blasts. PNH test was done by flow cytometry to the patient with non-immun hemolytic anemia. Flow cytometric analysis showed the PNH clone in 95% of granulocytes, in 96% of monocytes and in 5.9% of erythrocytes (Type II + Type III) (figure 1). It has been interpreted that the clonal PNH rate difference between the white cells and erythrocytes in the flow cytometric analysis might be due to hemolysis and/or transfusion. The patient was started to enoxaparin 2x0,6 cc subcutaneously treatment due to the result of D-dimer value which was found as 1350. Portal doppler ultrasonography showed no thrombosis. And lower extremity doppler ultrasonography did not show any deep vein thrombosis. Splenomegaly was revealed in portal venous ultrasonography. The spleen was 163 mm, the liver was 169 mm and portal vein diameter was 13 mm. Ultrasonography also revealed a 5.5 cm isoechoic area in the lower pole of the spleen. Upper endoscopy showed polyps and antral gastritis. Pulmonary tomography angiography showed no embolism. Eculizumab treatment was started to the patient.

DISCUSSION

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a rare disease with an annual incidence of 0.13 / 100.000, is a life-threatening disorder, that might be characterized by hemolysis, abdominal pain, fatigue, erectile dysfunction, headache, back pain, dysphagia, renal insufficiency and thrombosis in unusual vessels (2). PNH is an intravascular hemolytic disorder. A clonal disorder of hematopoietic stem cells related to a somatic mutation in the PIGA gene. This mutation leads to hemolysis, thrombosis and cytopenias. In addition, similar clinical features could also be seen in parasitary infections, microangiopathic

hemolytic anemias, inherited metabolic disorders and enzymatic deficiencies (3-5). Consequently, differential diagnosis should be done carefully.

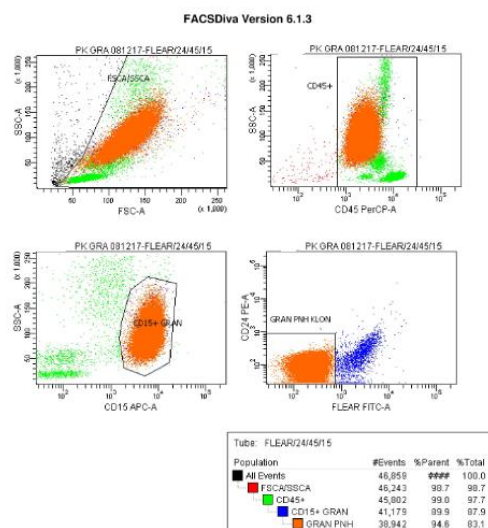


Figure 1. Flow cytometric analysis of the granulocyte

The 10-year thrombosis risk for a granulocyte PNHclone over >50% was reported as 44%, whereas the 10-year thrombosis risk for a granulocyte PNH clone <50% was reported as 5.8% (6). Despite the high risk of thrombosis, there has been no clear guideline on the necessity of anticoagulation prophylaxis. Thrombosis was reported as a leading cause of mortality in PNH (7). Eculizumab is a C5 monoclonal inhibitor and it has become a standard treatment of PNH. Eculizumab could also reduce the risk of thromboembolic events (8). Patients treated with eculizumab has a survival of 10 to 22 years (9). If a patient with an abdominal pain had hemolysis as in our case, PNH should be kept in mind. Rapid eculizumab treatment would benefit these patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

Patient's written consent was taken for this publication. The abstract was presented in the 1. Hematolojik Nadir Hastalıklar Kongresi, in February 2018, in K.K.T.C.

REFERENCES

1. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry .Eur J Haematol. 2018;1–17.
2. Hill, A., Platts, P. J., Smith, A., Richards, S. J., Cullen, M. J., Hill, Q. A., Roman, E., & Hillmen, P. (2006). The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire.. Blood, 108(11), 985.
3. Merdin A, Avci Merdin F, Karaca M, Güzelay N. Pansitopenisi Olan Erişkin Mukopolisakkaridoz Tip 3B Olgusu: Nadir Bir Olgu Sunumu. Med Bull Haseki 2014; 52: 232-234.
4. Merdin A. Parasitic Diseases as Differential Diagnosis in the Field of Hematology.Turkiye Parazitol Derg. 2017 Mar;41(1):60-61.
5. Merdin A, Avci F, Güzelay N. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presented with convulsion: a rare case.Hematol Rep. 2014 Mar 26;6(1):5266.
6. Hall, C., Richards, S., & Hillmen, P. (2003). Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood,102(10), 3587-3591. Accessed January 10, 2018.
7. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. . Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow up and prognostic factors: French Society of Haematology. Lancet 1996;348:573-577
8. Hillmen, P., Muus, P., Dührsen, U., Risitano, A. M., Schubert, J., Luzzatto, L., Schrezenmeier, H., Szer, J., Brodsky, R. A., Hill, A., Socié, G., Bessler, M., Rollins, S. A., Bell, L., Rother, R. P., & Young, N. S. (2007). Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 110(12), 4123-4128.
9. MGriffin and TMunir. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician'sguide.The Adv Hematol. 2017 Mar; 8(3): 119–126.

Computed Tomography Findings of a Dentigerous Cyst Associated with an Ectopic Tooth in the Maxillary Sinus

Maksiller Sinüste Ektopik Diş Bağlı Dentigerous Kistin Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Çetin İmamoğlu¹, Aydın Tunc Uzel², İsmail Gedi İbrahim¹, İsmail Mohamed Ali²

¹Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mogadishu

²Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Mogadishu

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 25.11.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.27676

ÖZET

Dentigerous kistler bir odontojenik kist türü olup en sık üçüncü molar diş ile ilişkili olarak gelişir. Dentigerous kistler sıklıkla asemptomatiktir ancak bazen enfeksiyon, sinüzit veya kemikte ekspansiyon gibi komplikasyonlara neden olabilir. 22 yaşında siyahi erkek hasta, bir haftadır giderek artan sol taraflı yüz şişliği, sol yanak ağrısı ve burun tıkanıklığı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde yüzünün sol tarafında şişlik ve palpasyonla maksiller bölgede hassasiyet mevcuttu. Oral muayenesinde sol maksiller 3. molar dişin yeri boştu. Hastaya paranazal sinüs BT çekildi. BT’de sol maksiller sinüs antrumunu dolduran 26x41 mm boyutlarında alveoler proses defekti ile ilişkili kistik lezyon izlendi. Kistin çevresinde ince kalsifiye bir duvar ve içinde anterior duvarda 3. molar diş mevcuttu. Kistin maksiller sinüsün lateral duvarını erode ettiği ve komşu yumuşak doku planları arasına yayıldığı görüldü. Hasta Caldwell-Luc prosedürü ile opere edildi. Ektopik diş çıkarıldı ve tüm kist içeriği boşaltıldı. Hastanın kontrolde şikayetlerinin geçtiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: ektopik diş, maksiller sinüs, dentigeröz kist, bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Dentigerous cysts are a type of odontogenic cyst that mostly develops in association with the third molar tooth. Dentigerous cysts are often asymptomatic but sometimes might be complicated by infection, sinusitis, or bone expansion. A 22-year-old black male patient was admitted to our hospital with complaints of 1- week progressive left-sided facial swelling, left cheek pain, and nasal obstruction. Physical examination revealed swelling on the left side of the face and tenderness in the maxillary region with palpation. Oral examination showed emptiness at the site of left maxillary third molar tooth. The patient underwent paranasal sinus CT. CT showed a 26x41 mm cystic lesion associated with alveolar process defect in left maxillary sinus antrum. There was a thin calcified wall around the cyst and a third molar tooth in the anterior wall. The cyst eroded the lateral wall of the maxillary sinus and spread adjacent soft tissue plans. The patient was operated with Caldwell-Luc procedure. The ectopic tooth was removed and all cyst contents were evacuated. The patient’s complaints were disappeared at the control.

Keywords: ectopic tooth, maxillary sinus, dentigerous cyst, computed tomography

INTRODUCTION

Dentigerous cysts are a type of odontogenic cyst that is caused by the expansion of dental follicles due to the accumulation of fluid between the crowns of the unerupted teeth and the epithelial components (1). It is the second most common cystic lesion of the jaw after radicular cysts (2). Dentigerous cysts are most commonly associated with the third molar tooth and approximately 70% occur in the mandible and 30% in the maxilla (2-3).

Dentigerous cysts are often asymptomatic and usually diagnosed during routine radiological examinations (4-5). Sometimes dentigerous cysts may cause complications such as infection, sinusitis or bone expansion, erosion, and pathological fracture (6).

In this article, we present the computed tomography findings of a dentigerous cyst associated with ectopic tooth in the left maxillary sinus.

CASE REPORT

22-year-old black male patient with left-sided facial swelling, pain in the left cheek and nasal obstruction complaints was admitted to the Somalia-Turkey RTE Training and Research Hospital's Ear, Nose and Throat Clinic. The patient's complaints started one week ago and otherwise he has unremarkable clinical history. Physical examination revealed swelling on the left side of his face. There was tenderness in the maxillary region by palpation. Oral examination showed emptiness at the site of left maxillary third molar tooth with edematous gingival and alveolar mucosa in this region. Rhinoscopic examination was normal. The patient was evaluated with paranasal sinus CT. CT showed 26x41 mm sized cystic lesion associated with alveolar process defect in the maxillary sinus (figure 1). There was a thin calcified wall around the cyst and an ectopic tooth in the anterior wall (figure 1 and 2). The root of the upper left 2. molar tooth was extend into the maxillary sinus (figure 3). And the place of third molar tooth observed empty (figure 4).

There was focal thinning, slight outward expansion and cortical irregularity in the region of the ectopic tooth in the maxillary sinus anterior wall (figures 2 and 5). The medial wall of the maxillary sinus was expanded by the cyst and left nasal cavity was partially narrowed (figure 2). The cyst was eroding the lateral wall of the maxillary sinus and extending to the adjacent soft tissue plans (figures 3 and 6). In addition, there were air densities suggesting infection within the cyst (figures 1 and 6). There was no aeration in the left ostiomeatal unit, left maxillary, left ethmoid and both frontal sinuses, and they were filled with hypodense soft tissue density (figure 7).

Outpatient antibiotic and analgesic treatment was started and surgery was recommended. When the patient decided to undergo surgery, he was operated with the Caldwell-Luc procedure after his consent (figure 8). The ectopic tooth was removed and all cyst contents were evacuated. The patient's symptoms improved at the control.



Figure 1: Sagittal computed tomography image of a dentigerous cyst in the left maxillary antrum. Note the thin rim of bone along the inner margin of the true maxillary antral wall. This indicates that the lesion has its origin outside of the antrum.



Figure 2: Ectopic tooth in the cyst and thinning and expansion at maxillary sinus Wall.

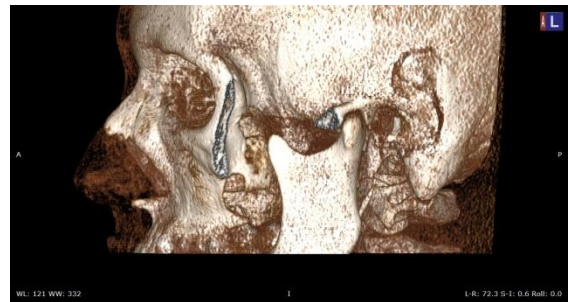


Figure 3: The root of the upper left 2. molar tooth was extend into the maxillary sinus



Figure 4: The place of third molar tooth is empty.



Figure 5: The cortical irregularity of maxillary bone at the region of the ectopic tooth



Figure 6: The cyst erode the lateral wall of the maxillary sinus and spread adjacent soft tissue planes.



Figure 7: There was no aeration in the left maxillary, left ethmoid and both frontal sinuses.

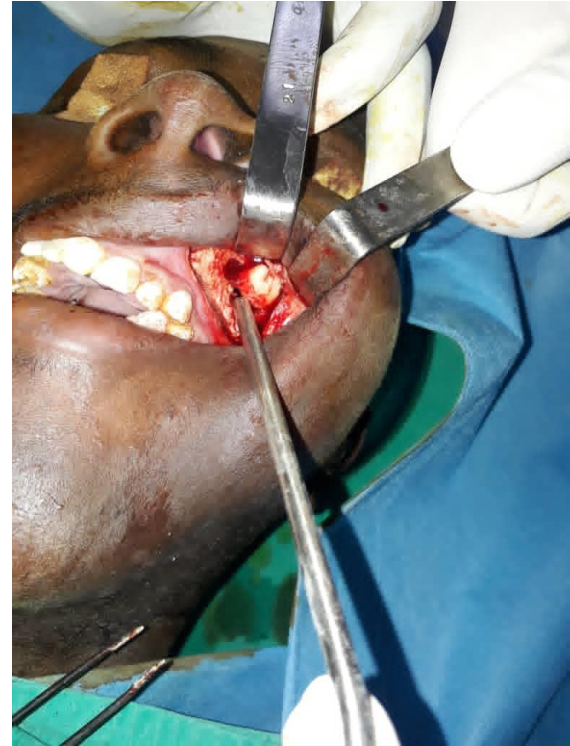


Figure 8: The 3rd molar tooth was removed from maxillary sinus with Caldwell-Luc procedure.

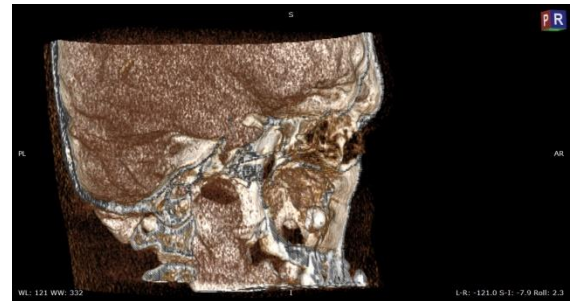


Figure 9: 3D CT image of ectopic 3. molar tooth in maxillary sinus

DISCUSSION

The etiology of ectopic eruption has not been fully elucidated. Several theories have been proposed that include trauma, infection, developmental anomalies or dentigerous cyst-like pathological conditions as in this case (1-2). Dentigerous cyst cases are usually seen in the second or third decade of life as in this case (3). The incidence is slightly higher in men than in women (3).

Dentigerous cyst grows slowly and may exist unnoticed for years (4-5-6).

Symptoms often occur late in the process. Similar to the previously reported cases, we found that the symptoms were pain in the face, unilateral swelling in the face, and nasal congestion (5-7-8-9). We considered the absence of the third molar tooth in physical examination as a very important finding consistent with the literature (7-8-9).

Benign lesions such as hemangioma, osteoma, mucocele and polyp, malignant lesions such as chondrosarcoma and osteosarcoma and foreign bodies should be considered in the differential diagnosis (4). Therefore, radiological examination is very important. Water's radiography, panoramic radiography, and skull radiography are simple, inexpensive methods that can be used in daily practice, but do not provide details where pathologies can be easily bypassed (1-10). CT provides more detailed information in the planning of diagnosis and treatment compared to plain films (10). CT provides superior bone detail as well as predicting prognosis or complications. It helps to determine the size and content of the lesion. An intraantral lesion can usually be differentiated from an extraantral lesion by CT (figure 1). It is also possible to create three-dimensional images with CT to better understand the pathology, or even to perform the virtual surgery in advance (figure 9). In our case, CT alone played an important role in the diagnosis and treatment planning.

The standard treatment for dentigerous cyst is enucleation and extraction of the associated tooth by the Caldwell-Luc procedure (1-2-4-5-7-9). We chose this method for treatment and achieved successful results.

In conclusion, ectopic tooth associated dentigerous cyst in the maxillary sinus is a rare condition. However, ectopic tooth and dentigerous cyst should be considered in the case of sinonasal symptoms, unilateral face

pain and swelling on the same side and computed tomography should be taken for diagnosis and treatment plan.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

REFERENCES

1. Abdollahifakhim S, Mousaviagdas M, Ectopic Molar with Maxillary Sinus Drainage Obstruction and Oroantral Fistula ,Iranian Journal of Otorhinolaryngology No.3, Vol.25, Serial No.72, June 2013
2. Kasat VO, Karjodkar FR, Laddha RS. Dentigerous cyst associated with an ectopic third molar in the maxillary sinus: A case report and review of literature. Contemp Clin Dent 2012;3:373-6.
3. Rajendran R, Cysts and Tumors of Odontogenic Origin, Shafer'S Textbook Of Oral Pathology (6Th Edition), Elsevier, Delhi, 4. Chapter, p254-258
4. Küçükolbaşı H, Esen A, Maksiller sinüste ektopik üçüncü molar diş: Bir olgu sunumu, Selcuk Dental Journal, 2014; 3: 134-137
5. Erdivanlı ÖÇ, Kazıkdaş KÇ, Coşkun ZÖ at. all Antral ektopik diş, Entcase 2015;3:130
6. Agrawal M, Raghavendra PD, Singh B, Agrawal N. Multiple teeth in a single dentigerous cyst follicle: A perplexity. Ann Maxillofac Surg 2011;1:187-9.
7. Kayabasoglu G, Karaman M, Kaymaz R, Nacar A, A Rare Entity Causing Chronic Snusitis: Ectopic Tooth in Maxillary Sinu,Eur J Gen Med 2015;12(1): 86-89
8. Shamsudeen S, et al. "Dentigerous Cyst Involving Maxillary Sinus in Relation to Impacted Maxillary Third Molar-A Case Report". Acta Scientific Dental Sciences 2.6 (2018): 79-81.
9. Dwivedi CD, Dwivedi S, Chaturvedi TP, Sharma N. Maxillary antral mucocoele caused by ectopic canine tooth in maxillary sinus. Eur J Gen Dent 2013;2:83-5.
10. Bodner L, Tovi F,i Bar-Ziv J. Teeth in the maxillary sinus imaging and management. J Laryngol Otol 1997;111:820-4.